

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ziprasidona STADA 20 mg cápsulas duras EFG  
Ziprasidona STADA 40 mg cápsulas duras EFG  
Ziprasidona STADA 60 mg cápsulas duras EFG  
Ziprasidona STADA 80 mg cápsulas duras EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

*Ziprasidona STADA 20 mg cápsulas duras EFG:*

Cada cápsula dura contiene ziprasidona hidrocloreuro monohidrato equivalente a 20 mg de ziprasidona.  
Excipiente (s) con efecto conocido: Cada cápsula dura contiene 42,022 mg de lactosa.

*Ziprasidona STADA 40 mg cápsulas duras EFG:*

Cada cápsula dura contiene ziprasidona hidrocloreuro monohidrato equivalente a 40 mg de ziprasidona.  
Excipiente (s) con efecto conocido: Cada cápsula dura contiene 84,04 mg de lactosa.

*Ziprasidona STADA 60 mg cápsulas duras EFG:*

Cada cápsula dura contiene ziprasidona hidrocloreuro monohidrato equivalente a 60 mg de ziprasidona.  
Excipiente (s) con efecto conocido: Cada cápsula dura contiene 126,065 mg de lactosa.

*Ziprasidona STADA 80 mg cápsulas duras EFG:*

Cada cápsula dura contiene ziprasidona hidrocloreuro monohidrato equivalente a 80 mg de ziprasidona.  
Excipiente (s) con efecto conocido: Cada cápsula dura contiene 168,086 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

*Ziprasidona STADA 20 mg cápsulas duras EFG:*

Cápsulas de gelatina duras azules/blancas, de tamaño 4, de longitud aproximada 14,3 mm.

*Ziprasidona STADA 40 mg cápsulas duras EFG:*

Cápsulas de gelatina duras azules, de tamaño 3, de longitud aproximada 15,9 mm.

*Ziprasidona STADA 60 mg cápsulas duras EFG:*

Cápsulas de gelatina duras blancas, de tamaño 1, de longitud aproximada 19,4 mm.

*Ziprasidona STADA 80 mg cápsulas duras EFG:*

Cápsulas de gelatina duras azules/blancas, de tamaño 0, de longitud aproximada 21,7 mm

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Ziprasidona está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos.

Ziprasidona está indicada para el tratamiento de episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada asociados con trastorno bipolar en adultos, niños y adolescentes de 10-17 años de edad (no se ha establecido la prevención de episodios en trastorno bipolar – ver sección 5.1)

## 4.2. Posología y forma de administración

### *Adultos*

La dosis recomendada en el tratamiento agudo de la esquizofrenia y de la manía bipolar es de 40 mg de ziprasidona dos veces al día administrada con alimentos. La dosis diaria puede ser ajustada posteriormente según la respuesta clínica del paciente hasta una dosis máxima de 80 mg dos veces al día. Si está indicado, la dosis máxima recomendada puede alcanzarse tan rápidamente como el día 3 de tratamiento.

*Es de particular importancia no sobrepasar la dosis máxima puesto que no se ha confirmado el perfil de seguridad por encima de 160 mg/día, y ziprasidona se asocia a una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (ver secciones 4.3 y 4.4).*

En el tratamiento de mantenimiento de esquizofrenia los pacientes deberían ser tratados con la dosis mínima eficaz; en muchos casos una dosis de 20 mg dos veces al día puede ser suficiente.

### *Pacientes de edad avanzada*

Normalmente, no está indicada una dosis inicial más baja pero debe considerarse para pacientes de 65 o más años cuando existan factores clínicos que así lo requieran.

### *Uso en insuficiencia renal*

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

### *Uso en insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática debería considerarse la administración de dosis más bajas (ver secciones 4.4 y 5.2).

### *Niños y adolescentes*

#### *Manía bipolar:*

La dosis recomendada en el tratamiento agudo de la manía bipolar, en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años) es de una sola dosis de 20 mg en el día 1, con la comida. Ziprasidona posteriormente se debe administrar con los alimentos en dos dosis diarias divididas, y se debe ajustar en 1-2 semanas hasta alcanzar el rango de 120-160 mg / día para pacientes con un peso  $\geq$  45 kg, o un rango objetivo de 60- 80 mg / día para pacientes con peso  $<$  45 kg. Se debe repetir la dosis ajustada en función del estado clínico del individuo dentro del rango de 80-160 mg / día para pacientes con un peso  $\geq$  45 kg, o 40-80 mg / día para pacientes con peso  $<$ 45 kg. En el ensayo clínico se le permitió una dosis asimétrica, con dosis de la mañana 20 mg ó 40 mg menos de dosis de la tarde. (Ver secciones 4.4, 5.1 y 5.2).

Es de particular importancia no sobrepasar la dosis máxima basada en el peso ya que el perfil de seguridad por encima de la dosis máxima (160 mg / día para los niños  $\geq$  45 kg y 80 mg / día para los niños  $<$  45 kg no se ha confirmado y la ziprasidona se asocia con una prolongación del intervalo QT relacionado con la dosis (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Esquizofrenia:

La seguridad y eficacia de ziprasidona en pacientes pediátricos con esquizofrenia no se ha establecido (ver secciones 4.4).

### *Forma de administración*

Para uso oral.

Las cápsulas duras deben tragarse enteras, sin masticar y deben tomarse con las comidas. Es importante no masticar las cápsulas duras ya que puede afectar la medida en que se absorbe el medicamento por el intestino.

### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ziprasidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Prolongación conocida del intervalo QT. Síndrome congénito del intervalo QT prolongado. Infarto agudo de miocardio reciente. Insuficiencia cardíaca descompensada. Arritmias tratadas con medicamentos antiarrítmicos de clase IA y III.

Tratamiento concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QT como antiarrítmicos de Clase IA y III, trióxido de arsénico, halofantrina, acetato de levometadilo, mesoridazina, tioridazina, pimozida, esparfloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, mesilato de dolasetrón, mefloquina, sertindol o cisaprida

(Ver secciones 4.4 y 4.5)

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe realizar una historia médica, incluyendo una evaluación de antecedentes familiares, así como un examen físico con el fin de identificar a los pacientes para los que no está recomendado el tratamiento con ziprasidona (ver sección 4.3).

#### *Reacciones adversas cutáneas graves*

Se han reportado casos de eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con la exposición a ziprasidona. DRESS es una combinación de tres o más de los siguientes: reacción cutánea (erupción o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y pericarditis.

Otras reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, han sido notificadas con la exposición a ziprasidona.

Las reacciones adversas cutáneas graves son a veces fatales. Interrumpa el tratamiento con ziprasidona si se producen reacciones adversas cutáneas graves.

#### *Intervalo QT*

Ziprasidona produce una prolongación dependiente de la dosis, de carácter leve a moderado, del intervalo QT (ver sección 4.8 y 5.1).

Ziprasidona no debería administrarse junto con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (ver secciones 4.3 y 4.5). Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa.

Alteraciones electrolíticas como la hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deberían ser corregidas antes de iniciar el tratamiento con ziprasidona. Si se trata a pacientes con enfermedad cardíaca estable, debería considerarse hacer una revisión electrocardiográfica antes de iniciar el tratamiento.

Si aparecen síntomas cardíacos como palpitaciones, vértigo, síncope o convulsiones, debería considerarse la posibilidad de que esté ocurriendo una arritmia cardíaca maligna y debería hacerse una evaluación cardíaca incluyendo un electrocardiograma. Si el intervalo QTc es  $> 500$  milisegundos, se recomienda la interrupción del tratamiento (ver sección 4.3).

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado de forma rara casos de torsade de pointes en pacientes con múltiples factores de riesgo confusos que tomaban ziprasidona.

#### *Síndrome neuroléptico maligno (SNM)*

El SNM es un complejo raro pero potencialmente mortal que se ha notificado en asociación con medicamentos antipsicóticos, incluyendo ziprasidona. El tratamiento del SNM debería incluir la inmediata interrupción del tratamiento con todos los medicamentos antipsicóticos.

#### *Discinesia tardía*

Existe la posibilidad de que ziprasidona dé lugar a discinesia tardía y a otros síndromes extrapiramidales tardíos tras un tratamiento de larga duración. Se sabe que los pacientes con trastorno bipolar son especialmente vulnerables a este tipo de síntomas. Esto sucede con más frecuencia a medida que se incrementa la duración del tratamiento y la edad. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debería considerarse la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con ziprasidona.

#### *Convulsiones*

Se recomienda precaución cuando se trate a pacientes con antecedentes de convulsiones.

#### *Insuficiencia hepática*

No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave por lo que ziprasidona debería utilizarse con precaución en este grupo (ver secciones 4.2 y 5.2).

#### *Incremento en el riesgo de accidentes cerebrovasculares en pacientes con demencia*

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo realizados en pacientes con demencia tratados con algunos antipsicóticos atípicos se ha observado un incremento de tres veces en el riesgo de acontecimientos adversos cerebrovasculares. El mecanismo causante de este incremento del riesgo se desconoce. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o en otras poblaciones de pacientes. Ziprasidona STADA debería utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para ictus.

#### *Aumento de mortalidad en ancianos con demencia*

Los datos de dos estudios observacionales a gran escala demostraron que las personas de edad avanzada con demencia tratados con antipsicóticos presentan un pequeño aumento del riesgo de muerte en comparación con aquellos que no son tratados. No hay datos suficientes para dar una estimación firme de la magnitud precisa del riesgo y la causa del aumento del riesgo no se conoce.

Ziprasidona STADA no está autorizada para el tratamiento de los trastornos del comportamiento relacionados con la demencia.

#### *Tromboembolismo venoso*

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con fármacos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo para TEV, todos los factores de riesgo de TEV deben ser identificados antes y durante el tratamiento con ziprasidona y se deben tomar medidas preventivas.

#### *Priapismo*

Se han notificado casos de priapismo con el uso de antipsicóticos, incluyendo ziprasidona. Esta reacción adversa, como con otros medicamentos psicotrópicos, no pareció ser dependiente de la dosis y no se vio que tuviera relación con la duración del tratamiento.

#### *Hiperprolactinemia*

Como con otros medicamentos antagonistas del receptor de dopamina D2, la ziprasidona puede elevar los niveles de prolactina. Se han notificado alteraciones como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia con los compuestos que elevan la prolactina. Una hiperprolactinemia de larga duración cuando está asociada a hipogonadismo puede llevar a una disminución en la densidad ósea.

*Población pediátrica* No ha sido evaluada la seguridad y eficacia de ziprasidona en el tratamiento de la esquizofrenia en niños y adolescentes.

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos con ziprasidona y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT. No se puede descartar un efecto aditivo de ziprasidona y estos medicamentos, por lo tanto no debe administrarse ziprasidona con medicamentos que prolongan el intervalo QT como antiarrítmicos de Clase IA y III, trióxido de arsénico, halofantrina, acetato de levometadilo, mesoridazina, tioridazina, pimozida, esparfloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, mesilato de dolasetrón, mefloquina, sertindol o cisaprida (ver sección 4.3).

No se han realizado estudios de interacción de ziprasidona con otros medicamentos en niños.

##### *Medicamentos para SNC/alcohol*

Teniendo en cuenta los principales efectos de ziprasidona, se debería tener precaución cuando se administre en asociación con otros medicamentos de acción central y alcohol.

##### *Efecto de ziprasidona sobre otros medicamentos*

Un estudio in vivo con dextrometorfano no mostró una inhibición marcada de la CYP2D6 a concentraciones plasmáticas un 50% inferiores a las obtenidas tras la administración de 40 mg de ziprasidona dos veces al día. Los datos in vitro, indicaron que ziprasidona puede ser un inhibidor moderado de la CYP2D6 y de la CYP3A4. No obstante, no es probable que ziprasidona afecte a la farmacocinética de medicamentos metabolizados por estas isoformas del citocromo P450 en un grado clínicamente relevante.

Anticonceptivos orales - la co-administración de ziprasidona no provocó cambios significativos de la farmacocinética de los componentes estrogénicos (etinil estradiol, un sustrato CYP3A4) o progesterona.

Litio - la administración junto con ziprasidona no tuvo efecto sobre la farmacocinética del litio.

Dado que tanto ziprasidona como litio se asocian a cambios en la conducción cardiaca, la combinación podría tener riesgo de interacciones farmacodinámicas, incluyendo arritmias.

Existen datos limitados sobre la administración conjunta con los estabilizadores del ánimo como carbamazepina y valproato.

##### *Efectos de otros medicamentos sobre ziprasidona*

El inhibidor de la CYP3A4, ketoconazol (400 mg/día) dio lugar a un incremento de las concentraciones en suero de ziprasidona de < 40%. Las concentraciones en suero de S-metildihidroziprasidona y de ziprasidona sulfóxido, a la Tmax esperada de ziprasidona, se incrementaron en un 55% y en un 8%, respectivamente. No se observó prolongación adicional del intervalo QTc. No es probable que los cambios en la farmacocinética debidos a la administración junto con inhibidores potentes de la CYP3A4 tengan importancia clínica, por lo que no se requiere un ajuste de dosis.

El tratamiento con carbamazepina a una dosis de 200 mg dos veces al día durante 21 días, dio lugar a una disminución de, aproximadamente, un 35% en la exposición a ziprasidona.

No hay datos sobre la administración conjunta con valproato.

Antiácidos - dosis múltiples de antiácidos que contienen aluminio y magnesio o de cimetidina, no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de ziprasidona tras la ingestión de alimentos.

##### *Medicamentos serotoninérgicos*

Se han notificado casos aislados de síndrome serotoninérgico asociado temporalmente con el uso terapéutico de ziprasidona en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos tales como los ISRS

(ver sección 4.8). Las características del síndrome serotoninérgico pueden incluir confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonía y diarrea.

#### *Unión a proteínas*

Ziprasidona se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. La unión in vitro a proteínas plasmáticas de ziprasidona no fue alterada por la warfarina o propranolol, dos fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas, ni tampoco ziprasidona altera la unión de estos fármacos en el plasma humano. Por lo tanto, el potencial de interacciones medicamentosas con ziprasidona debido al desplazamiento es poco probable

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Los estudios de toxicidad en la reproducción han demostrado la aparición de efectos adversos sobre el proceso de reproducción a dosis asociadas con toxicidad materna y/o sedación. No hubo indicios de teratogenicidad (ver sección 5.3).

#### *Embarazo*

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Se debería aconsejar a las mujeres en edad fértil que estén en tratamiento con ziprasidona la utilización de un método anticonceptivo adecuado. Puesto que la experiencia en humanos es escasa, no se recomienda la administración de ziprasidona durante el embarazo a no ser que los beneficios esperados para la madre superen a los riesgos potenciales para el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo ziprasidona) durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de retirada que puede variar en gravedad y duración después del parto. Se han notificado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria o alteración de la alimentación. En consecuencia, los recién nacidos deben ser monitorizados cuidadosamente.

#### *Lactancia*

Se desconoce si ziprasidona se excreta por la leche materna. Las pacientes no deben amamantar a un niño si están tomando ziprasidona. Si el tratamiento es necesario, debe interrumpirse la lactancia.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Ziprasidona STADA tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir o manejar máquinas. Ziprasidona puede producir somnolencia que puede influir en la capacidad para conducir y manejar máquinas. Se debe advertir adecuadamente a los pacientes que puedan conducir o manejar máquinas

### **4.8. Reacciones adversas**

En los ensayos clínicos (ver sección 5.1) se ha administrado ziprasidona por vía oral a aproximadamente 6.500 sujetos adultos. Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos clínicos de esquizofrenia fueron sedación y acatisia. En los ensayos clínicos de manía bipolar, las reacciones adversas más frecuentes fueron sedación, acatisia, trastorno extrapiramidal y mareos.

La tabla siguiente contiene las reacciones adversas basadas en la combinación de los estudios en esquizofrenia a corto plazo (4-6 semanas) a dosis fija, y estudios de manía bipolar a corto plazo (3 semanas), dosis flexible, con una relación probable o posible con el tratamiento con ziprasidona y que ocurrieron con una incidencia mayor que con placebo. Reacciones adicionales notificadas en la experiencia post-comercialización se incluyen como frecuencia “Desconocida” en cursiva en la tabla a continuación.

Todas las reacciones adversas se enumeran por clase y frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y desconocidas (no se pueden estimar con los datos disponibles).

Las reacciones adversas enumeradas a continuación pueden además estar asociadas con la enfermedad subyacente y/o medicaciones concomitantes.



<b>Sistema de clasificación por órgano y frecuencia</b>	<b>Reacción adversa al medicamento</b>
Infecciones e infestaciones Raras Rinitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Raras Linfopenia, aumento de recuento de eosinófilos	
Trastornos del sistema inmunológico Desconocidas Reacción anafiláctica	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Poco frecuentes Aumento del apetito Raras Hipocalcemia	
<b>Trastornos psiquiátricos</b> Frecuentes Inquietud Poco frecuentes Agitación, ansiedad, sensación de opresión en la garganta, pesadillas Raras Ataques de pánico, síntomas depresivos, bradifrenia, afecto plano, anorgasmia Desconocidas Insomnio; manía/hipomanía	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Frecuentes Disonía, acatisia, trastorno extrapiramidal, parkinsonismo (incluyendo rigidez en rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia), temblor, mareos, sedación, somnolencia, cefalea Poco frecuentes Convulsiones tónico-clónicas generalizadas, discinesia tardía, discinesia, babeo, ataxia, disartria, crisis oculógira, alteración de la atención, hipersomnia, hipoestesia, parestesia, letargia Raras Tortícolis, paresia, acinesia, hipertonia, síndrome de piernas inquietas Desconocidas Síndrome neuroléptico maligno; síndrome serotoninérgico ( ver sección 4.5); parálisis facial	
<b>Trastornos oculares</b> Frecuentes Visión borrosa Poco frecuentes Fotofobia Raras Ambliopía, alteración visual, prurito en el ojo, ojos secos	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b> Poco frecuentes Vértigo, acúfenos Raras Dolor de oídos	
<b>Trastornos cardiacos</b> Poco frecuentes Palpitaciones, taquicardia Raras Intervalo QT corregido del electrocardiograma prolongado Desconocidas Torsade de pointes (ver sección 4.4)	
<b>Trastornos vasculares</b> Poco frecuentes Crisis hipertensivas, hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión Raras Hipertensión sistólica, hipertensión diastólica, presión arterial lábil Desconocidas Síncope, Tromboembolismo venoso	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> Poco frecuentes Disnea, dolor de garganta Raras Hipo	
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Frecuentes Náuseas, vómitos, estreñimiento, dispepsia, boca seca, hipersecreción salival	

Poco frecuentes Diarrea, disfagia, gastritis, malestar gastrointestinal, lengua hinchada, engrosamiento de la lengua, flatulencia.

Raras Reflujo gastroesofágico, deposiciones blandas

#### **Trastornos hepatobiliares**

Poco frecuentes Incremento de enzima hepático

Raras Pruebas de función hepáticas anormales.

#### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Poco frecuentes Urticaria, erupción, erupción maculopapular, acné

Raras Psoriasis, dermatitis alérgica, alopecia, hinchazón de cara, eritema, erupción papular, irritación de la piel

Desconocidas Hipersensibilidad, angioedema

#### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Frecuentes Rigidez músculo-esquelética

Poco frecuentes Molestias músculo-esqueléticas, calambres musculares, dolor en una extremidad, rigidez articular

Raras Trismo

#### **Trastornos renales y urinarios**

Raras Incontinencia urinaria, disuria

Desconocidas Enuresis

#### **Embarazo, puerperio y condiciones perinatales**

Desconocidas Síndrome de retirada neonatal (ver 4.6)

#### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Raras Disfunción eréctil, erección aumentada, galactorrea, ginecomastia

Desconocidas Priapismo

#### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes Astenia, fatiga

Poco frecuentes Malestar torácico, marcha anormal, dolor, sed

Raras Pirexia, sensación de calor

#### **Investigaciones**

Raras Lactato deshidrogenasa sanguínea aumentada

En los ensayos clínicos de de esquizofrenia y manía bipolar de ziprasidona a corto plazo y largo plazo, la incidencia de convulsiones tónico clónicas e hipotensión fue poco frecuente, sucediendo en menos del 1% de los pacientes tratados con ziprasidona.

Ziprasidona produce una prolongación del intervalo QT de leve a moderada relacionada con la dosis (ver sección 5.1). En los ensayos clínicos de esquizofrenia, se observó un aumento de 30 a 60 mseg en el 12,3% (976/7941) de los trazados electrocardiográficos de los pacientes tratados con ziprasidona y un 7,5% (73/975) de los trazados electrocardiográficos de los pacientes tratados con placebo. Se observó una prolongación de > 60 mseg en el 1,6% (128/7941) y en el 1,2% (12/975) de los trazados de los pacientes tratados con ziprasidona y placebo, respectivamente. La incidencia de prolongación del intervalo QTc por encima de 500 milisegundos fue de 3 de un total de 3.266 (0,1%) en pacientes tratados con ziprasidona y de 1 en un total de 538 (0,2%) en pacientes tratados con placebo. Se observaron hallazgos similares en ensayos clínicos de manía bipolar.

En el tratamiento de mantenimiento en esquizofrenia en ensayos clínicos a largo plazo, los niveles de prolactina en pacientes tratados con ziprasidona fueron elevados en ocasiones, pero, en la mayoría de los



pacientes, volvieron a la normalidad sin interrupción del tratamiento. Además, el potencial de las manifestaciones clínicas (por ejemplo, ginecomastia y aumento del pecho) fueron raras.

#### Niños y adolescentes con manía bipolar

Ziprasidona por vía oral se ha administrado en ensayos clínicos (ver sección 5.1) a 267 pacientes pediátricos con trastorno bipolar. En un estudio controlado con placebo, las reacciones adversas más frecuentes (notificados con una frecuencia de > 10%) fueron sedación, somnolencia, dolor de cabeza, fatiga y náuseas. La frecuencia, tipo y gravedad de reacciones adversas en estos temas fueron generalmente similares a las de los adultos con trastorno bipolar tratados con ziprasidona.

Ziprasidona se asoció con una prolongación del intervalo QT de leve a moderada relacionada con la dosis en los ensayos clínicos pediátricos bipolares similar a la observada en la población adulta. No se notificaron ataques tónico clónicos e hipotensión en los ensayos clínicos pediátricos bipolares controlados con placebo.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

### **4.9. Sobredosis**

La experiencia con sobredosis de ziprasidona es limitada. La mayor cantidad ingerida de forma única de ziprasidona confirmada es de 12.800 mg. En este caso, se notificaron síntomas extrapiramidales y un intervalo QTc de 446 mseg (sin secuelas cardíacas). En general, tras una sobredosis, los síntomas notificados con más frecuencia son síntomas extrapiramidales, somnolencia, temblor y ansiedad.

La posibilidad de embotamiento, convulsiones o reacción distónica de la cabeza y el cuello tras una sobredosis puede crear un riesgo de aspiración con emesis inducida. Debe comenzarse inmediatamente una monitorización cardiovascular que incluya monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. No existe antídoto específico para ziprasidona.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Psicolépticos; Antipsicóticos, derivados del indol, código ATC: NO5AE04. Ziprasidona tiene una elevada afinidad por los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D2) y una afinidad notablemente mayor por los receptores serotoninérgicos tipo 2A (5HT2A). El bloqueo de receptores, a las 12 horas de una dosis única de 40 mg, fue superior al 80% en receptores de serotonina tipo 2A y superior al 50% en receptores D2 utilizando la tomografía de emisión de positrones (PET). Ziprasidona también interacciona con los receptores serotoninérgicos 5HT2c, 5HT1D, y 5HT1A, siendo su afinidad por estos receptores igual o superior a la que presenta por el receptor D2. Ziprasidona tiene una afinidad moderada por los transportadores neuronales de serotonina y norepinefrina. Ziprasidona ha mostrado una afinidad moderada por los receptores H(1) y alfa(1). Ziprasidona demuestra una muy escasa afinidad por los receptores muscarínicos M(1).

Ziprasidona ha demostrado ser antagonista tanto de los receptores serotoninérgicos tipo 2A (5HT2A) y dopaminérgicos tipo 2 (D2). Se ha propuesto que la actividad terapéutica está mediada, en parte, a través de esta combinación de actividades antagonistas. Ziprasidona también es un potente antagonista de los receptores 5HT2c y 5HT1D, un potente agonista en los receptores 5HT1A, e inhibe la recaptación neuronal de noradrenalina y serotonina.

*Información adicional sobre ensayos clínicos*

### *Esquizofrenia*

En un estudio de 52 semanas, ziprasidona resultó ser eficaz en el mantenimiento de la mejoría clínica durante el tratamiento de continuación en pacientes que mostraron una respuesta inicial al tratamiento: No hubo una evidencia clara de una relación dosis-respuesta entre los grupos de ziprasidona. En este estudio, que incluía pacientes con síntomas tanto positivos como negativos, se demostró la eficacia de ziprasidona tanto en síntomas positivos como negativos.

La incidencia de aumento de peso corporal, notificada como reacción adversa en estudios de esquizofrenia de corta duración (4-6 semanas), fue escasa e idéntica en los pacientes tratados con ziprasidona y en los pacientes tratados con placebo (0,4% en ambos casos). En un estudio controlado con placebo, de un año de duración, se observó un valor de la mediana de pérdida de peso de 1-3 kg en pacientes tratados con ziprasidona frente a un valor de mediana de pérdida de peso de 3 kg en pacientes tratados con placebo.

En un estudio de esquizofrenia comparativo, doble ciego, se determinaron parámetros metabólicos que incluían peso y niveles de insulina en ayunas, colesterol total y triglicéridos así como un índice de resistencia a insulina (IR). En pacientes tratados con ziprasidona, no se observaron cambios importantes con respecto al inicio del estudio en ninguno de estos parámetros metabólicos.

### *Resultados de un estudio de seguridad a gran escala tras la comercialización:*

Un ensayo posterior a la aprobación del estudio de 18.239 pacientes esquizofrénicos con un seguimiento observacional de 1 año se llevó a cabo para determinar si el efecto de ziprasidona sobre el intervalo QTc se asocia con un mayor riesgo de mortalidad no suicida. Este estudio, que se llevó a cabo en la configuración de la práctica clínica natural, no mostró diferencias en la tasa de exceso de mortalidad no suicida entre los tratamientos con ziprasidona y olanzapina (variable principal). El estudio tampoco mostró ninguna diferencia en las variables secundarias de mortalidad por cualquier causa, mortalidad por suicidio, mortalidad, por muerte súbita, sin embargo, una mayor incidencia numérica no significativa se observó en el grupo de ziprasidona. También se observó en el grupo de ziprasidona, una incidencia significativamente mayor de todas las causas de hospitalización, debido principalmente a diferencias en el número de hospitalizaciones psiquiátricas.

### *Manía bipolar*

La eficacia de ziprasidona en adultos con manía se ha establecido en dos ensayos controlados con placebo, doble ciego, de 3 semanas de duración que compararon ziprasidona con placebo, y en un ensayo doble ciego, de 12 semanas de duración que comparó ziprasidona con haloperidol y placebo. Estos estudios incluyeron aproximadamente 850 pacientes que cumplían con los criterios DSM-IV para trastorno bipolar I con un episodio agudo o mixto, con o sin síntomas psicóticos. Los síntomas psicóticos estaban presentes al inicio de los estudios en un 49,7%, 34,7% y 34,9%. La eficacia se evaluó utilizando la Escala de Evaluación de Manía (MRS). La escala de Impresión Clínica Global de Gravedad (CGI-S) fue también un parámetro de eficacia co-primario o secundario en estos estudios. El tratamiento con ziprasidona (40-80 mg dos veces al día, dosis media diaria 120 mg) dio lugar a una mejoría estadísticamente significativa tanto en las puntuaciones de la MRS como de la CGI-S en la última visita (3 semanas) en comparación con placebo. En el estudio a 12 semanas, el tratamiento con haloperidol (dosis media diaria 16 mg) dio lugar a una disminución significativamente mayor en la puntuación de la MRS en comparación con ziprasidona (dosis media diaria 121 mg). Ziprasidona demostró una eficacia comparable a haloperidol en términos de proporción de pacientes que mantienen una respuesta al tratamiento desde la semana 3 a la semana 12.

La eficacia de ziprasidona en el tratamiento del trastorno bipolar I en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad) fue evaluada en un ensayo de cuatro semanas controlado con placebo (n = 237) de pacientes hospitalizados o ambulatorios que cumplían criterios DSM-IV para el trastorno bipolar I Trastorno de episodios maníacos o mixtos con o sin rasgos psicóticos y tenían una puntuación de YMRS  $\geq$  17 al inicio del estudio. Este estudio doble ciego, controlado con placebo, comparó ziprasidona dosificada con flexibilidad por vía oral - (80-160 mg / día (40-80 mg BID) en dos dosis para pacientes que pesen  $\geq$  45 kg, 40-80 mg / día (20-40 mg BID) para pacientes con peso < 45 kg. Se permitió una posología asimétrica, con dosis matutinas de 20 mg o 40 mg menos que las dosis de la tarde. Ziprasidona fue superior al placebo en el cambio del estado basal hasta la semana 4 en la puntuación total de Y-MRS. En este ensayo clínico, las

dosis medias diarias administradas fueron 119 mg y 69 mg en los pacientes con un peso  $\geq 45$  kg y  $< 45$  kg, respectivamente.

Se ha evaluado la seguridad de ziprasidona en 267 pacientes pediátricos (de 10 a 17 años) que participaron en ensayos clínicos de dosis múltiples en manía bipolar; un total de 82 pacientes pediátricos con trastorno bipolar I se les administró ziprasidona por vía oral durante un mínimo de 180 días.

En un ensayo de 4 semanas en pacientes pediátricos (10-17 años) con manía bipolar, no hubo diferencias entre los pacientes con ziprasidona y el placebo en el cambio promedio desde el valor basal en el peso corporal, glucosa en ayunas, colesterol total, colesterol LDL, o niveles de triglicéridos.

No hay estudios clínicos de doble ciego a largo plazo que investiguen la eficacia y la tolerabilidad de ziprasidona en niños y adolescentes.

No hay estudios clínicos a largo plazo que investiguen la eficacia de ziprasidona en la prevención de recurrencias de los síntomas maniaco/depresivos.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### *Absorción*

Tras la administración oral de dosis múltiples de ziprasidona con alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas se obtuvieron habitualmente entre las 6 y 8 horas tras la administración. La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 20 mg es del 60% tras la administración de alimentos. Los estudios farmacocinéticos han demostrado que la biodisponibilidad de ziprasidona se incrementa hasta el 100% en presencia de alimentos. Por lo tanto, se recomienda que ziprasidona se administre con alimentos.

### *Distribución*

El volumen de distribución es aproximadamente de 1,1 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas de ziprasidona es superior al 99%.

### *Biotransformación y eliminación*

La semivida media de eliminación terminal de ziprasidona tras su administración oral es de 6,6 horas. El estado estacionario se alcanza en el intervalo de 1 a 3 días. El aclaramiento medio de ziprasidona cuando se administra por vía intravenosa es de 5 ml/min/kg. Aproximadamente el 20% de la dosis se excreta en orina y aproximadamente un 66% se elimina en heces.

Ziprasidona muestra una cinética lineal dentro del rango de dosis terapéutico de 40 a 80 mg dos veces al día después de las comidas.

Ziprasidona se metaboliza ampliamente tras su administración oral, excretándose sólo una pequeña cantidad en orina ( $< 1\%$ ) o heces ( $< 4\%$ ) como ziprasidona inalterada. Ziprasidona se elimina principalmente a través de tres vías metabólicas propuestas que dan lugar a cuatro metabolitos principales circulantes, benzisotiazol piperazina (BITP) sulfóxido, BITP sulfona, ziprasidona sulfóxido y S-metil-dihidroziprasidona. La ziprasidona inalterada representa aproximadamente un 44% de la concentración sérica total de los productos relacionados con el fármaco.

Un estudio in vivo indica que la conversión a S-metil-dihidroziprasidona es la principal vía metabólica de ziprasidona. Los estudios in vitro indican que este metabolito se deriva de una reducción catalizada por una aldehído oxidasa con S-metilación posterior. También se encuentra implicado el metabolismo oxidativo, principalmente mediante la CYP3A4 con una posible contribución de la CYP1A2.

Ziprasidona, S-metil-dihidroziprasidona y ziprasidona sulfóxido, analizados in vitro, comparten propiedades que pueden predecir un efecto de prolongación del intervalo QTc. La S-metil-dihidroziprasidona es eliminada principalmente en heces por excreción biliar con una pequeña contribución del metabolismo catalizado por la CYP3A4. Ziprasidona sulfóxido es eliminado por excreción renal y por metabolismo secundario catalizado por la CYP3A4.

### *Poblaciones especiales*

El estudio farmacocinético de pacientes no ha revelado ninguna diferencia farmacocinética significativa entre fumadores y no fumadores.

No se ha observado ninguna diferencia clínicamente significativa en los parámetros farmacocinéticos de ziprasidona por razones de edad o sexo. La farmacocinética de ziprasidona en pacientes pediátricos de 10 a 17 años fue similar a la de los adultos tras corrección de las diferencias de peso corporal.

De acuerdo con el hecho de que el aclaramiento renal contribuye muy poco a su aclaramiento global, no se observaron incrementos progresivos en la exposición a ziprasidona cuando ésta se administró a pacientes con diferentes grados de función renal. Las exposiciones en pacientes con insuficiencia leve (aclaramiento de creatinina de 30-60 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 10-29 ml/min) y grave (precisando diálisis) fueron un 146%, 87% y 75% de las correspondientes a voluntarios sanos (aclaramiento de creatinina >70 ml/min), tras la administración oral de 20 mg dos veces al día durante siete días. Se desconoce si se incrementan las concentraciones séricas de los metabolitos en estos pacientes.

En insuficiencia hepática de leve a moderada (Clase A o B de la clasificación Child Pugh) causada por cirrosis, las concentraciones séricas tras la administración oral fueron un 30% mayores y la semivida de eliminación fue, aproximadamente, 2 horas más larga que en pacientes normales. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática sobre las concentraciones séricas de los metabolitos.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos sobre seguridad no revelan ningún riesgo especial para humanos en base a los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En estudios de reproducción en ratas y conejos, ziprasidona no ha demostrado signos de teratogenicidad. Se observaron reacciones adversas sobre la fertilidad y disminución del peso de las crías a dosis que originaban toxicidad en la madre como disminución del aumento de peso corporal. A concentraciones plasmáticas maternas que, extrapolando, son similares a las concentraciones máximas alcanzadas en humanos tras la administración de dosis terapéuticas, tuvo lugar un incremento de la mortalidad perinatal así como un retraso en el desarrollo funcional de la descendencia.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

*Ziprasidona STADA 20 mg cápsulas duras EFG:*

#### *Contenido de la cápsula*

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Croscarmelosa sódica  
Estearato de magnesio

#### *Cuerpo de la cápsula:*

Gelatina  
Dióxido de Titanio (E171)  
Índigo Carmín (E132)  
Eritrosina (E127)  
Óxido de hierro negro (E172)

*Ziprasidona STADA 40 mg cápsulas duras EFG:*

*Contenido de la cápsula*

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Croscarmelosa sódica  
Estearato de magnesio

*Cuerpo de la cápsula:*

Gelatina  
Dióxido de Titanio (E171)  
Índigo Carmín (E132)  
Eritrosina (E127)  
Óxido de hierro negro (E172)

*Ziprasidona STADA 60 mg cápsulas duras EFG:*

*Contenido de la cápsula*

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Croscarmelosa sódica  
Estearato de magnesio

*Cuerpo de la cápsula:*

Gelatina  
Dióxido de Titanio (E171)

*Ziprasidona STADA 80 mg cápsulas duras EFG:*

*Contenido de la cápsula*

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Croscarmelosa sódica  
Estearato de magnesio

*Cuerpo de la cápsula:*

Gelatina  
Dióxido de Titanio (E171)  
Índigo Carmín (E132)  
Eritrosina (E127)  
Óxido de hierro negro (E172)

## **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable

## **6.3. Periodo de validez**

*Ziprasidona STADA 20 mg/ 40 mg/60 mg/80 mg cápsulas duras EFG:*  
5 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

*Ziprasidona STADA 20 mg cápsulas duras EFG:*

Blísters de Al/Al en envases de 10, 14, 30, 56, ó 100 cápsulas duras.

*Ziprasidona STADA 40 mg cápsulas duras EFG:*

Blísters de Al/Al en envases de 10, 14, 30, 56, ó 100 cápsulas duras.

*Ziprasidona STADA 60 mg cápsulas duras EFG:*

Blísters de Al/Al en envases de 30, 56, ó 100 cápsulas duras.

*Ziprasidona STADA 80 mg cápsulas duras EFG:*

Blísters de Al/Al en envases de 30, 56, ó 100 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

No precisa requerimientos especiales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorio STADA, S.L.

Frederic Mompou, 5

08960 Sant Just Desvern (Barcelona)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Ziprasidona STADA 20 mg cápsulas duras EFG – N° registro: 75.686

Ziprasidona STADA 40 mg cápsulas duras EFG – N° registro: 75.683

Ziprasidona STADA 60 mg cápsulas duras EFG – N° registro: 75.687

Ziprasidona STADA 80 mg cápsulas duras EFG – N° registro: 75.692

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Marzo de 2012

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio de 2020