

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ziprasidona Krka 20 mg cápsulas duras EFG

Ziprasidona Krka 40 mg cápsulas duras EFG

Ziprasidona Krka 60 mg cápsulas duras EFG

Ziprasidona Krka 80 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ziprasidona Krka 20 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 20 mg de ziprasidona como hidrogenosulfato de ziprasidona.

Ziprasidona Krka 40 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 40 mg de ziprasidona como hidrogenosulfato de ziprasidona.

Ziprasidona Krka 60 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 60 mg de ziprasidona como hidrogenosulfato de ziprasidona.

Ziprasidona Krka 80 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 80 mg de ziprasidona como hidrogenosulfato de ziprasidona.

Excipientes con efecto conocido:

	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg
Lactosa (mg/cápsula)	57,43	114,86	172,30	229,73

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas duras de 20 mg:

La tapa de la cápsula es verde pastel y el cuerpo de la cápsula blanco. La cápsula contiene un polvo de color ligeramente rosa a marrón.

Cápsulas duras de 40 mg:

La tapa de la cápsula es verde oscuro y el cuerpo de la cápsula verde pastel. La cápsula contiene un polvo de color ligeramente rosa a marrón.

Cápsulas duras de 60 mg:

La tapa de la cápsula es verde oscuro y el cuerpo de la cápsula blanco. La cápsula contiene un polvo de color ligeramente rosa a marrón.

Cápsulas duras de 80 mg:

La tapa de la cápsula es verde pastel y el cuerpo de la cápsula blanco. La cápsula contiene un polvo de color ligeramente rosa a marrón.

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 y en niños y adolescentes de 10 a 17 años (no se ha establecido la prevención de episodios en trastorno bipolar – ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosis recomendada en el tratamiento agudo de la esquizofrenia y de la manía bipolar es de 40 mg 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 se puede alcanzar 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 las secciones 4.3 y 4.4).

En el tratamiento de mantenimiento de esquizofrenia los pacientes deben ser tratados con la dosis mínima eficaz de ziprasidona; 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 se debe considerar para pacientes de 65 o más años cuando existan factores clínicos que así lo requieran.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática se debe considerar la administración de dosis más bajas (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

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 alimentos. Ziprasidona posteriormente se debe administrar con las comidas 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 ≥ 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 ≥ 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 las 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 ≥ 45 kg y 80 mg / día para los niños < 45 kg) no se ha confirmado y ziprasidona se asocia con una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Esquizofrenia:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ziprasidona en pacientes pediátricos con esquizofrenia (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Forma de administración

Ziprasidona se debe tomar con alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al principio activo 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 cardiaca 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).

Intervalo QT

Ziprasidona produce una prolongación dependiente de la dosis, de carácter leve a moderado, del intervalo QT (ver secciones 4.8 y 5.1). Ziprasidona no debe 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 deben ser corregidas antes de iniciar el tratamiento con ziprasidona. Si se trata a pacientes con enfermedad cardíaca estable, debe considerarse hacer una revisión electrocardiográfica antes de iniciar el tratamiento.

Si aparecen síntomas cardíacos como palpitaciones, vértigo, síncope o convulsiones, debe considerarse la posibilidad de que esté ocurriendo una arritmia cardíaca maligna y debe 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 que tomaban ziprasidona con múltiples factores de riesgo que actúan como factores de confusión.

Población pediátrica

No ha sido evaluada la seguridad y eficacia de ziprasidona en el tratamiento de la esquizofrenia en niños y adolescentes (ver sección 5.1).

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 debe incluir la inmediata interrupción del tratamiento con todos los medicamentos antipsicóticos.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado casos de reacciones al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con la exposición a ziprasidona. Los DRESS consisten en la combinación de tres o más de los siguientes: reacciones cutáneas (como erupción o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y pericarditis.

Otros reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, se han notificado con la exposición a ziprasidona.

Las reacciones adversas cutáneas graves son en ocasiones mortales. Si ocurren reacciones adversas graves debe interrumpirse el tratamiento con ziprasidona.

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 o síntomas de discinesia tardía, debería considerarse la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con ziprasidona.

Caídas

Ziprasidona puede causar somnolencia, mareos, hipotensión postural, y trastornos de la marcha que pueden provocar caídas. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con mayor riesgo y se debe considerar una dosis más baja (por ejemplo, pacientes de edad avanzada o debilitados) (ver sección 4.2)

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 debe 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 debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para ictus.

Incremento de mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia

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

Ziprasidona no está autorizado para el tratamiento de alteraciones del comportamiento asociadas a 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.

Medicamento que contiene lactosa

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.

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 que 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).

Población pediátrica

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 en el SNC, se debe tener precaución cuando se administre ziprasidona 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 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 los parámetros farmacocinéticos del litio.

Dado que tanto ziprasidona como litio se asocian a cambios en la conducción cardíaca, la combinación podría tener riesgo de interacciones farmacodinámicas, incluyendo arritmias, no obstante, en ensayos clínicos controlados, la combinación de ziprasidona y litio no ha demostrado un aumento del riesgo clínico en comparación con la administración solamente de litio.

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

Una interacción farmacocinética entre ziprasidona y valproato es poco probable debido a la falta de vías metabólicas comunes para los dos medicamentos. En un estudio en pacientes, la administración concomitante de ziprasidona y valproato mostró que las concentraciones medias de valproato estaban dentro de los rangos terapéuticos en comparación con la administración de valproato con placebo.

Efectos de otros medicamentos sobre ziprasidona

El inhibidor de la CYP3A4, ketoconazol (400 mg/día), que también inhibe la p-gp, 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 T_{max} 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.

Los resultados *in vitro* y en animales sugieren que ziprasidona es un sustrato de la P-glicoproteína (*p-gp*). La relevancia de este dato en ensayos *in vivo* en humanos es aún desconocida. Debido a que ziprasidona es sustrato de la CYP3A4, y a que la inducción de la CYP3A4 y la p-gp están relacionadas, la administración concomitante de inductores de la CYP3A4 y la p-gp como carbamazepina, rifampina y hierba de San Juan pueden disminuir la concentración de ziprasidona.

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.

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 se vio 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. 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.

Efecto de clase de los antipsicóticos

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, hipertensión, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria o alteración de la alimentación.

En consecuencia, los recién nacidos deben ser monitorizados cuidadosamente. Ziprasidona Krka no debe ser usado durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Si durante el embarazo es necesaria la discontinuación del tratamiento, ésta no debe ser realizada de manera repentina

Lactancia

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres en periodo de lactancia. Se notificó un único caso en el que se encontró que ziprasidona fue detectada en la leche materna. Se debe recomendar a las pacientes que no amamenten si están tomando ziprasidona. Si el tratamiento es necesario, debe interrumpirse la lactancia.

Fertilidad

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres y hombres tratados con ziprasidona.

Anticoncepción

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que reciben ziprasidona que utilicen un método anticonceptivo adecuado.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ziprasidona actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que

sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

4.8. Reacciones adversas

En los ensayos clínicos (ver sección 5.1) se ha administrado ziprasidona por vía oral a aproximadamente 6500 sujetos adultos. Las reacciones adversas a medicamentos más frecuentes en los ensayos clínicos de esquizofrenia fueron insomnio, somnolencia, cefalea y agitación. En los ensayos clínicos de manía bipolar, las reacciones adversas más frecuentes fueron sedación, cefalea y somnolencia.

La tabla siguiente contiene reacciones adversas a medicamentos basadas estudios controlados de esquizofrenia y de manía bipolar.

Todas las reacciones adversas a medicamentos 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 < 1.000), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas enumeradas a continuación pueden además estar asociadas con la enfermedad subyacente y/o medicaciones concomitantes.

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica	
Infecciones e infestaciones		Rinitis			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Linfopenia; recuento elevado de eosinófilos	
Trastornos endocrinos			Hiperprolactinemia		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito aumentado	Hipocalcemia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Manía; agitación; ansiedad; inquietud	Crisis de angustia; pesadillas; nerviosismo; síntoma depresivo; libido disminuida	Hipomanía; bradifrenia; anorgasmia; afectividad aplanada	
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia; cefalea	Distonía; trastorno extrapiramidal; parkinsonismo; discinesia tardía; discinesia; hipertonía; acatisia; temblor; mareo; sedación	Síncope; convulsiones tónico-clónicas; ataxia; acinesia; síndrome de piernas inquietas; alteraciones de la marcha; babeo; parestesia; hipoestesia; disartría; alteraciones de la atención; hipersomnia; letargo	Síndrome neuroléptico maligno; síndrome serotoninérgico; parálisis facial; paresia	
Trastornos oculares		Visión borrosa; alteraciones visuales	Crisis oculógira; fotofobia; sequedad ocular	Ambliopía; prurito ocular	
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo; acúfenos; dolor de oído.		

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10 000 a < 1/1000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos cardiacos		Taquicardia	Palpitaciones	Torsade de pointes	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Crisis hipertensiva; hipotensión ortostática; hipotensión	Hipertensión sistólica; hipertensión diastólica; presión arterial lábil	Tromboembolismo venoso
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Sensación de opresión en la garganta; disnea; dolor orofaríngeo	Laringoespasmó; hipo	
Trastornos gastrointestinales		Vómitos; diarrea; náusea; estreñimiento; sialorrea; boca seca; dispepsia	Disfagia; gastritis; reflujo gastroesofágico; molestias abdominales; alteraciones de la lengua; flatulencia	Heces blandas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción	Urticaria; erupción máculo-papular; acné; alopecia	Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS); psoriasis; angioedema; dermatitis alérgica; hinchazón facial; eritema; erupción papular; irritación de la piel	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Rigidez muscular	Tortícolis; espasmos musculares; dolor en las extremidades; molestias musculoesqueléticas; rigidez articular	Trismo	
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria; disuria	Retención urinaria; enuresis	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				Síndrome de abstinencia neonatal	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Disfunción sexual masculina	Galactorrea; ginecomastia; amenorrea	Priapismo; erección aumentada; disfunción eréctil	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia; dolor; astenia; fatiga	Molestias en el pecho; sed	Sensación de calor	
Exploraciones complementarias		Disminución de peso; aumento de peso	Electrocardiograma QT prolongado; prueba anormal de función hepática	Lactatodeshidrogenasa elevada en sangre	

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

Ziprasidona produce una prolongación del intervalo QT de carácter leve a moderado dependiente de la dosis (ver sección 5.1). En los ensayos clínicos de esquizofrenia, se observó un incremento de 30 a 60 milisegundos 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 milisegundos 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. Los ensayos clínicos de manía bipolar mostraron unos hallazgos similares.

En el tratamiento de mantenimiento en esquizofrenia en ensayos clínicos a largo plazo, los niveles de prolactina en pacientes tratados con ziprasidona estaban 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.

Pacientes pediátricos y adolescentes con manía bipolar y adolescentes con esquizofrenia.

En un ensayo de trastorno bipolar controlado con placebo (edades 10-17 años), las reacciones adversas más frecuentes (notificados con una frecuencia de > 10%) fueron sedación, somnolencia, dolor de cabeza, fatiga, náuseas y mareo. En un ensayo de esquizofrenia controlado con placebo (edades 13-17), las reacciones adversas más frecuentes (notificado con una frecuencia > 10%) fue somnolencia y trastornos extrapiramidal. La frecuencia, tipo y gravedad de reacciones adversas en estos sujetos fueron generalmente similares a las de los adultos con trastorno bipolar o esquizofrenia tratados con ziprasidona.

Ziprasidona se asoció con una prolongación del intervalo QT de leve a moderada dependiente de la dosis en los ensayos clínicos pediátricos bipolares y esquizofrenia 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 las 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 Website: 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.

Mecanismo de acción

Ziprasidona tiene una elevada afinidad por los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D_2) y una afinidad notablemente mayor por los receptores serotoninérgicos tipo 2A ($5HT_{2A}$). 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 D_2 utilizando la tomografía de emisión de positrones (PET). Ziprasidona también interacciona con los receptores serotoninérgicos $5HT_{2c}$, $5HT_{1D}$, y $5HT_{1A}$, siendo su afinidad por estos receptores igual o superior a la que presenta por el receptor D_2 . 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 ($5HT_{2A}$) y dopaminérgicos tipo 2 (D_2). 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 $5HT_{2c}$ y $5HT_{1D}$, un potente agonista en los receptores $5HT_{1A}$, e inhibe la recaptación neuronal de noradrenalina y serotonina.

Eficacia clínica y seguridad

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 poscomercialización:

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 de manía 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.

Población pediátrica

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 ≥ 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 ≥ 45 kg, 40-80 mg / día (20-40 mg BID) para pacientes con peso <45 kg) frente a placebo.

La ziprasidona se administró en una dosis única de 20 mg en el primer día, luego se ajustó en 1-2 semanas, en dos dosis diarias, hasta un rango de 120-160 mg / día para pacientes con un peso ≥ 45 kg, o 60 a 80 mg / día 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 ≥ 45 kg y <45 kg, respectivamente.

Manía bipolar

Se ha evaluado la seguridad de ziprasidona en 237 pacientes pediátricos (de 10 a 17 años) que participaron en ensayos clínicos de dosis múltiples en manía bipolar; un total de 31 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 ensayos clínicos de doble ciego a largo plazo que investiguen la eficacia y la tolerabilidad de ziprasidona en niños y adolescentes.

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

Esquizofrenia

El programa de esquizofrenia pediátrica fue un ensayo controlado con placebo a corto plazo de 6 semanas, seguido de un estudio de extensión abierto de 26 semanas que fue diseñado para proporcionar información sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad de ziprasidona oral (40-80 mg dos veces al día con las comidas) durante su administración a largo plazo en adolescentes de 13 a 17 años (inclusive) con esquizofrenia. Se suspendió el estudio pediátrico de ziprasidona en esquizofrenia debido a la falta de eficacia (ver sección 4.2).

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 solo 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-metildihidroziprasidona. La ziprasidona inalterada representa aproximadamente un 44% de la concentración sérica total de los productos relacionados con el fármaco.

Ziprasidona se metaboliza principalmente por dos vías: la reducción y metilación para generar S-methildihidroziprasidone que representa aproximadamente dos tercios del metabolismo, y el metabolismo oxidativo que representa el otro tercio. Estudios *in vitro* usando fracciones subcelulares hepáticas humanas indican que el S-metildihidroziprasidona se genera en dos etapas. Estos estudios indican que el primer paso está mediado principalmente por la reducción química por el glutatión, así como por la reducción enzimática por la aldehído oxidasa. El segundo paso es la metilación mediada por metiltransferasa-tiol. Los estudios *in vitro* indican que CYP3A4 es el principal citocromo P450 que cataliza el metabolismo oxidativo de ziprasidona con una contribución potencialmente menor de 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-metildihidroziprasidona 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

Contenido de la cápsula

Lactosa monohidrato
Almidón pregelatinizado (maíz)
Povidona K-25
Estearato de magnesio

Cuerpo de la cápsula

Dióxido de titanio (E171)
Gelatina
Índigo carmín (E132)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster (PVC/PVDC-Al) en envases de: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 y 100 cápsulas duras,

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ziprasidona Krka 20 mg cápsulas duras EFG: 76643
Ziprasidona Krka 40 mg cápsulas duras EFG: 76644

Ziprasidona Krka 60 mg cápsulas duras EFG: 76646
Ziprasidona Krka 80 mg cápsulas duras EFG:76645

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

Fecha de la primera autorización 18/01/2013
Fecha de la última renovación 10/07/2013 }

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2020