

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ziprasidona Aurobindo 60 mg cápsulas duras EFG

Ziprasidona Aurobindo 80 mg cápsulas duras EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene ziprasidona hidrocloreuro monohidrato equivalente a 60 mg de ziprasidona.

Cada cápsula dura contiene ziprasidona hidrocloreuro monohidrato equivalente a 80 mg de ziprasidona.

Excipientes con efecto conocido: lactosa monohidrato

Cada cápsula de 60 mg contiene 169,088 mg de lactosa monohidrato.

Cada cápsula de 80 mg contiene 225,451 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Ziprasidona 60 mg cápsulas duras:

Cápsulas duras de gelatina con tapa blanquecina opaca y cuerpo blanquecino opaco, tamaño “2”, impresas en tinta negra con “F” en la tapa y “39” en el cuerpo, rellenas con polvo granulado de color crema a rosa pálido.

Ziprasidona 80 mg cápsulas duras:

Cápsulas duras de gelatina con tapa azul opaca y cuerpo blanquecino opaco, tamaño “1”, impresas en tinta negra con “X” en la tapa y “66” en el cuerpo, rellenas con polvo granulado de color crema a rosa pálido.

### 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 10-17 años (no se ha establecido la prevención de episodios en trastorno bipolar – véase la 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 puede alcanzarse tan rápidamente al tercer día de tratamiento.

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

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática deberá considerarse la administración de dosis más bajas. (ver 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 una dosis única de 20 mg en el día 1, con alimentos. Posteriormente, ziprasidona debe administrarse con alimentos en dos dosis divididas al día y se debe ajustar la dosis durante 1-2 semanas hasta alcanzar los 120-160 mg/día en el caso de pacientes con peso  $\geq$  45 kg, o hasta alcanzar los 60-80 mg/día en aquellos pacientes con un peso  $<$  45 kg. Las siguientes dosis se han de ajustar en base al estado clínico individual del paciente dentro de un rango de 80-160 mg/día en pacientes con un peso  $\geq$  45 kg o de 40-80 mg/día en pacientes con un peso  $<$  45 kg. Durante los ensayos clínicos se permitió una pauta de dosis asimétrica, con 20 mg ó 40 mg menos de dosis en las tomas de mañana respecto a las de la noche (ver secciones 4.4, 5.1 y 5.2).

Es de particular importancia no sobrepasar la dosis máxima por rango de peso, puesto que no se ha establecido el perfil de seguridad por encima de la dosis máxima (160 mg/día en niños con peso  $\geq$  45 kg y 80 mg/día en niños con peso  $<$  45 kg), y ziprasidona se asocia a una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (ver secciones 4.3 y 4.4).

##### Esquizofrenia:

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

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Prolongación conocida del intervalo QT. Síndrome congénito de 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 sección 4.8 y 5.1).

Ziprasidona no debería administrarse junto con medicamentos que prolongan el intervalo QT (ver secciones 4.3 y 4.5). Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia importante. 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 infrecuente casos de torsade de pointes en pacientes que tomaban ziprasidona con múltiples factores de riesgo que actúan como factores de confusión.

##### *Población pediátrica*

No se han evaluado la seguridad y eficacia de ziprasidona en niños y adolescentes con esquizofrenia.

##### *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.

##### *Reacciones adversas cutáneas graves*

Se han notificado reacciones adversas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con la exposición a ziprasidona. DRESS consiste en la combinación de tres o más de las siguientes reacciones adversas: reacciones cutáneas (tales como erupción o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más de las complicaciones sistémicas tales como hepatitis, nefritis, pneumonitis, miocarditis y pericarditis.

Se han observado otras reacciones adversas cutáneas graves, tales como Síndrome de Stevens-Johnson con la exposición a ziprasidona.

Algunas reacciones cutáneas graves son mortales. Puede interrumpirse el tratamiento con ziprasidona si aparecen reacciones cutáneas graves.

##### *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.

#### *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 debería utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para ictus.

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

Los resultados de dos amplios estudios observacionales, mostraron que los ancianos con demencia tratados con antipsicóticos presentan un pequeño incremento del riesgo de muerte en comparación con aquellos no tratados. No existen datos suficientes como para proporcionar una estimación firme de la magnitud exacta del riesgo y la causa del incremento en el riesgo no se conoce.

Ziprasidona no está autorizada 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, 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.

#### *Advertencias sobre excipientes*

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción 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).

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 del 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 del CYP2D6 y del CYP3A4. No obstante, no es probable que ziprasidona afecte la farmacocinética de medicamentos metabolizados por estas isoformas del citocromo P450 en un grado relevante desde el punto de vista clínico.

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.

Puesto que tanto ziprasidona como litio se asocian con cambios en la conducción cardiaca, la combinación de ambos podría plantear un 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 el estabilizador del ánimo 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 del CYP3A4, ketoconazol (400 mg/día), que también inhibe a la glicoproteína P (gp-p), dio lugar a un incremento de las concentraciones en suero de ziprasidona de <40%. Las concentraciones en suero de S-metil- dihidroziprasidona y de ziprasidona sulfóxido, a la T<sub>max</sub> 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 del CYP3A4 tengan importancia clínica, por lo que no se requiere un ajuste de dosis. Los datos obtenidos *in vitro* o con animales sugieren que ziprasidona puede ser un sustrato de la glicoproteína P (gp-p). La relevancia *in vivo* para el ser humano sigue siendo desconocida. Puesto que ziprasidona es un sustrato del CYP3A4 y la inducción de CYP3A4 y de la gp-p está relacionada, la administración conjunta con inductores de CYP3A4 y gp-p, como carbamazepina, rifampicina o hierba de san Juan podría provocar la disminución de las concentraciones 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 significativo desde el punto de vista clínico 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, mioclonías y diarrea.

#### *Unión a proteínas*

Ziprasidona se une ampliamente a proteínas plasmáticas. *In vitro*, la unión de ziprasidona a proteínas plasmáticas no se vio alterada por warfarina o propranolol, dos fármacos con elevada afinidad por proteínas, ni tampoco ziprasidona alteró la unión de estos fármacos a proteínas en plasma humano. Por este motivo, el potencial de interacción de fármacos con ziprasidona por desplazamiento, es improbable.

### **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.

*Efecto de clase de los antipsicóticos:* Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo ziprasidona) durante el tercer trimestre de embarazo tienen riesgo de sufrir reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de retirada que puede diferir en gravedad y duración tras el parto. Se ha notificado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, o desordenes en la alimentación. Por consiguiente, los recién nacidos deben ser vigilados cuidadosamente. Ziprasidona 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

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 puede causar somnolencia y puede afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir adecuadamente a los pacientes que vayan a conducir o utilizar máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

Se ha administrado ziprasidona oral en ensayos clínicos (ver sección 5.1) a aproximadamente 6.500 sujetos adultos. Las reacciones adversas más frecuentes al fármaco observadas en los ensayos clínicos de esquizofrenia fueron insomnio, somnolencia, cefalea y agitación. En los estudios clínicos de manía bipolar las reacciones adversas más frecuentes al fármaco fueron sedación, cefalea y somnolencia.

La tabla siguiente contiene las reacciones adversas al fármaco basadas en estudios de manía bipolar y esquizofrenia controlados.

Todas las reacciones adversas al fármaco se citan por clase de órgano o sistema y por 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  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas mencionadas a continuación también pueden asociarse a la enfermedad subyacente y/o a los tratamientos concomitantes.

| Clasificación por órganos y sistemas            | Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) | Frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ) | Poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )                                   | Raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )        | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|---|--------------------------------|--|--|--|---|
| Infecciones e infestaciones                     |                                | Rinitis                                  |  |  |   |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático |                                |  |  | Linfopenia, recuento elevado de eosinófilos      |   |
| Trastornos del sistema inmunológico             |                                |  | Hipersensibilidad  | Reacción anafiláctica                            |   |
| Trastornos endocrinos                           |                                |  | Hiperprolactinemia   |  |   |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición    |                                |  | Apetito aumentado  | Hipocalcemia                                     |   |
| Trastornos psiquiátricos                        | Insomnio                       | Manía, agitación, ansiedad, inquietud    | Crisis de angustia, pesadilla, nerviosismo, síntomas depresivos, libido disminuida | Hipomanía, bradifrenia, anorgasmia, afecto plano |   |

|   |                      |  |   |   |                |
|---|----------------------|--|---|---|----------------|
| Trastornos del sistema nervioso                     | Somnolencia, cefalea | Distonía, trastorno extrapiramidal, parkinsonismo, discinesia tardía, discinesia, hipertonía, acatisia, temblor, mareo, sedación | Síncope, convulsión de gran mal, ataxia, acinesia, síndrome de la pierna inquieta, alteración de la marcha, babeo, parestesia, hipoestesia, disartria, alteración de la atención, hipersomnía, letargia | Síndrome neuroléptico maligno, síndrome serotoninérgico, parálisis facial, paresia  |                |
| Trastornos oculares                                 |                      | Visión borrosa, alteración visual  | Crisis oculógira, ftofobia, ojo seco  | Ambliopía, prurito en el ojo  |                |
| Trastornos del oído y del laberinto                 |                      |  | Vértigo, acúfenos, dolor de oídos   |   |                |
| Trastornos cardiacos                                |                      | Taquicardia  | Palpitaciones   | Torsade de pointes  |                |
| Trastornos vasculares                               |                      | Hipertensión   | Crisis hipertensiva, hipotensión ortostática, hipotensión   | Hipertensión sistólica, hipertensión diastólica, presión arterial lábil   | Embolia venosa |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos |                      |  | Sensación de opresión en la garganta, disnea, dolor orofaríngeo   | Laringoespasma, hipo  |                |
| Trastornos gastrointestinales                       |                      | Vómitos, diarrea, náuseas, estreñimiento, hipersecreción salival, boca seca, dispepsia   | Disfagia, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, molestia abdominal, trastorno de la lengua, flatulencia  | Deposiciones blandas  |                |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo       |                      | Erupción   | Urticaria, erupción maculopapular, acné, alopecia   | Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), psoriasis, angioedema, dermatitis alérgica, hinchazón de cara, eritema, erupción papular, |                |



|   |  |                                 |  |   |  |
|---|--|---------------------------------|--|---|--|
|   |  |                                 |  | irritación de la piel                             |  |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |  | Rigidez muscular                | Tortícolis, espasmos musculares, dolor en una extremidad, molestia musculoesquelética, rigidez articular | Trismo  |  |
| Trastornos renales y urinarios                                    |  |                                 | Incontinencia urinaria, disuria  | Retención urinaria, enuresis                      |  |
| Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales                    |  |                                 |  | Síndrome de supresión de fármacos en neonatos     |  |
| 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 | Malestar torácico, sed   | Sensación de calor                                |  |
| Exploraciones complementarias                                     |  | Peso disminuido, peso aumentado | Intervalo QT del electrocardiograma prolongado, prueba anormal de función hepática                       | Lactatodeshidrogenasa elevada en sangre           |  |

En los ensayos clínicos de corta y larga duración con ziprasidona en esquizofrenia y manía bipolar, la incidencia de convulsiones tonicoclónicas e hipotensión fue poco frecuente, ocurriendo en menos del 1% de los pacientes tratados con ziprasidona.

Ziprasidona da lugar a una prolongación de carácter leve a moderado dependiente de la dosis del intervalo QT (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 en pacientes tratados con ziprasidona y en el 7,5% (73/975) de los trazados electrocardiográficos en 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 en pacientes tratados con ziprasidona y placebo respectivamente. La incidencia de intervalo QTc superior a 500 milisegundos fue de 3 de un total de 3.266 (0,1%) en los pacientes tratados con ziprasidona y de 1 de un total de 538 (0,2%) en pacientes tratados con placebo. Los ensayos clínicos de manía bipolar mostraron unos hallazgos similares.

En ensayos clínicos de esquizofrenia de tratamiento de mantenimiento a largo plazo, en algunas ocasiones estaban elevados los niveles de prolactina en pacientes tratados con ziprasidona, pero en la mayoría de los pacientes, los valores volvieron a rangos normales sin interrumpir el tratamiento. Además, las posibles manifestaciones clínicas (p.ej. ginecomastia y aumento del pecho) fueron raras.

**Población pediátrica y adolescente con manía bipolar, y adolescentes con esquizofrenia:**

En un ensayo clínico controlado con placebo de trastorno bipolar (en sujetos de 10-17 años), las reacciones adversas más frecuentes (notificadas con una frecuencia > 10%) fueron sedación, somnolencia, cefalea,

fatiga, náuseas y mareo. En un ensayo controlado con placebo de esquizofrenia (en sujetos de 13-17 años), las reacciones adversas más frecuentes (notificadas con una frecuencia >10%) fueron somnolencia y trastorno extrapiramidal. La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en estos sujetos fueron en general similares a las observadas en adultos con trastorno bipolar o esquizofrenia tratados con ziprasidona.

En los ensayos clínicos pediátricos en trastorno bipolar, ziprasidona se asoció con una prolongación leve-moderada del intervalo QT dosis-dependiente muy similar a la observada en la población adulta. No se han notificado convulsiones tonicoclónicas ni hipotensión en los ensayos clínicos controlados con placebo en trastorno bipolar en pediatría.

#### 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 escasa. La mayor cantidad ingerida de forma única de ziprasidona confirmada es de 12.800 mg. En este caso, se comunicaron 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 la 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: Antipsicóticos, derivados del indol, código ATC: N05A E04.

Ziprasidona tiene una elevada afinidad por los receptores dopaminérgicos tipo 2 ( $D_2$ ) y una afinidad notablemente mayor por los receptores serotoninérgicos tipo  $2_A$  ( $5HT_{2A}$ ). El bloqueo de receptores a las 12 horas de una dosis única de 40 mg, fue superior al 80% en receptores de serotonina tipo  $2_A$  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 noradrenalina. Ziprasidona ha mostrado una afinidad moderada por los receptores H(1) para histamina y alfa(1). Ziprasidona demuestra una muy escasa afinidad por los receptores muscarínicos M(1).

Ziprasidona ha demostrado ser antagonista de los receptores serotoninérgicos tipo  $2_A$  ( $5HT_{2A}$ ) 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.

*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 amplio estudio de seguridad post-comercialización*

Para determinar si el efecto de ziprasidona sobre el intervalo QTc estaba asociado con un aumento del riesgo de mortalidad no ligada a suicidio, se realizó un estudio post-autorización, aleatorizado, en 18.239 pacientes con esquizofrenia a los que se les hizo un seguimiento durante 1 año. Este estudio, realizado de acuerdo a la práctica clínica habitual, no mostró diferencia entre el tratamiento con ziprasidona y olanzapina en la tasa de mortalidad total no asociada a suicidio (variable primaria).

El estudio tampoco mostró diferencias en las variables secundarias de mortalidad por todas las causas, mortalidad por suicidio, mortalidad debida a muerte súbita; sin embargo, en el grupo de ziprasidona se observó una mayor incidencia numérica, aunque no estadísticamente significativa, de mortalidad cardiovascular. En el grupo de ziprasidona también se observó una mayor incidencia estadísticamente significativa de hospitalización por todas las causas, principalmente debido a las 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 maníaco 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 (Mania Rating Scale - MRS). La escala de Impresión Clínica Global de Gravedad (Clinical Global Impresión-Severity. 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 (10-17 años de edad) fue evaluada en un ensayo controlado con placebo de 4 semanas de duración (n=237) en pacientes (requiriendo o no hospitalización) que cumplieran con los criterios DSM-IV para trastorno bipolar I con un episodio maníaco o mixto, con o sin síntomas psicóticos y tenían una puntuación  $\geq 17$  al inicio del estudio en la escala Y-MRS (Young - Mania Rating Scale). Este ensayo doble ciego, controlado con placebo comparó la flexibilidad de dosis de ziprasidona vía oral (80-160 mg/día (40- 80 mg/dos veces al día) dividida en dos tomas al día en pacientes con peso  $\geq 45$  kg; 40-80 mg/día (20-40 mg/dos veces al día) en pacientes con peso  $< 45$  kg) frente a placebo. Ziprasidona se administró en una dosis única de 20 mg el primer día y después se ajustó la dosis durante 1-2 semanas, en dos tomas diarias, hasta alcanzar un rango de dosis de 120-160 mg/día en pacientes con peso  $\geq 45$  kg, ó 60-80 mg/día en pacientes con peso  $< 45$  kg. Se permitió una pauta de dosis asimétrica, con 20 mg ó 40 mg menos de dosis en las tomas de mañana respecto a las de la noche. Ziprasidona fue superior a placebo en la variación de la puntuación global Y-MRS desde el inicio del estudio hasta la 4ª semana. En este ensayos clínico, las dosis medias administradas fueron de 119 mg y 69 mg en pacientes con 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 múltiples dosis en manía bipolar; un total de 82 pacientes pediátricos con trastorno bipolar tipo I fueron tratados con ziprasidona vía oral durante al menos 180 días.

En un estudio de 4 semanas en pacientes pediátricos (10-17 años) con manía bipolar, no hubo diferencias en el cambio medio respecto al peso corporal, los niveles de glucosa en ayunas, colesterol total, colesterol LDL o triglicérido, entre los pacientes con ziprasidona y los de placebo.

No hay ensayos clínicos doble ciego a largo plazo en los que se haya investigado la eficacia y 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 maníaco/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 posprandial de una dosis de 20 mg es del 60%. 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 farmacocinética lineal dentro del rango de dosis terapéutica 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-metildihidroziprasidona. La ziprasidona inalterada representa aproximadamente un 44% de la concentración sérica total de los productos relacionados con el fármaco.

Ziprasidona se metaboliza principalmente a través de dos vías: reducción y metilación para generar S-metildihidroziprasidona, que representa aproximadamente dos tercios del metabolismo, y metabolismo oxidativo, que representa el tercio restante. Estudios *in vitro* con fracciones subcelulares hepáticas de seres humanos indican que S-metildihidroziprasidona se genera en dos pasos. Según dichos estudios, el primer paso está mediado principalmente por una reducción química mediante glutatión y una reducción enzimática mediante aldehído-oxidasa. El segundo paso es la metilación mediada por una tiol-metiltransferasa. Los estudios *in vitro* indican que CYP3A4 es la isoenzima del citocromo P450 más importante que cataliza el metabolismo oxidativo de ziprasidona, con una posible contribución de menor relevancia del CYP1A2.

Ziprasidona, S-metil-dihidroziprasidona y ziprasidona sulfóxido, analizados *in vitro*, comparten propiedades que pueden predecir un efecto de prolongación del intervalo QTc. S-metil-dihidroziprasidona es eliminada principalmente en heces, mediante la excreción biliar, con una pequeña contribución del metabolismo catalizado por CYP3A4. Ziprasidona sulfóxido es eliminado por excreción renal y por metabolismo secundario catalizado por 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 de edad fue similar a la observada en adultos tras corregir las diferencias en el 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 función renal variable. 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 sujetos.

En insuficiencia hepática de leve a moderada (Child Pugh A o B) causada por cirrosis, las concentraciones séricas tras la administración oral fueron un 30% mayores y la semivida terminal 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:*

Etilcelulosa  
Lactosa monohidrato  
Almidón pregelatinizado de maíz  
Estearato de magnesio

*Cubierta de la cápsula:*

Gelatina  
Dióxido de titanio (E171)  
Laurilsulfato de sodio  
Índigo carmín (E132) (para 80 mg)

*Tinta de impresión:*

Shellac  
Propilenglicol  
Hidróxido de potasio  
Óxido de hierro negro (E172)

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

2 años.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ziprasidona Aurobindo cápsulas está disponible en blister de Poliamida/ Aluminio/ PVC/Aluminio y frascos PEAD con cierre de polipropileno conteniendo desecante de gel de sílice.

*Tamaños de envase:*

Blister: 14, 30, 56, o 100 cápsulas.  
Frasco PEAD: 30 o 100 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Aurobindo, S.L.U.  
c/ Hermosilla 11, 4º A  
28001 Madrid  
España

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

Ziprasidona Aurobindo 60 mg cápsulas duras EFG: 78.167

Ziprasidona Aurobindo 80 mg cápsulas duras EFG: 78.168

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

Enero de 2014

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

Abril 2018