



GEODON* 20 mg/mL
(Ziprasidona)
Polvo para Solución Inyectable

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

GEODON* 20 mg/mL Polvo para Solución Inyectable

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de GEODON 20 mg/mL contiene: Mesilato de ziprasidona, equivalente a 20 mg de ziprasidona por mL, después de la reconstitución.

Excipiente(s)

Para obtener una lista completa de excipiente, ver sección 15.1

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Intramuscular

4. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para Solución Inyectable.

5. INDICACIONES Y USOS

GEODON intramuscular está indicado para la agitación aguda en pacientes esquizofrénicos. Al decidir entre las alternativas de tratamiento disponibles para la condición que necesita tratamiento, el prescriptor debe tener en consideración el hallazgo clínico con respecto a una mayor capacidad de la ziprasidona para prolongar el intervalo QT/QTc en comparación con muchos otros antipsicóticos [ver *Advertencias y Precauciones (8.2)*]. La prolongación del intervalo QTc está asociada con algunas otras drogas con respecto a su capacidad para provocar una arritmia de tipo torsade de pointes, taquicardia ventricular polimorfa potencialmente fatal y muerte súbita. En muchos casos, esto llevaría a la conclusión de que primero se debe intentar con otras drogas. Todavía no se conoce si la ziprasidona produce torsade de pointes o aumenta la tasa de muerte súbita [ver *Advertencias y Precauciones (8.2)*].

5.1 Agitación Aguda en Pacientes Esquizofrénicos

GEODON intramuscular está indicado para el tratamiento de la agitación aguda en pacientes esquizofrénicos para quienes el tratamiento con ziprasidona es adecuado y que necesitan medicación antipsicótica intramuscular para el control rápido de la agitación. Se estableció la eficacia de ziprasidona intramuscular para la agitación aguda en la esquizofrenia en estudios controlados de un solo día en pacientes esquizofrénicos agitados.

"Agitación Psicomotriz" se define en el DSM-IV (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales) como una "actividad motora excesiva asociada con una sensación de tensión interna." Los pacientes esquizofrénicos que experimentan agitación a menudo manifiestan comportamientos que interfieren con su diagnóstico y atención, por ejemplo, conductas amenazantes, conducta angustiante en aumento o urgente, o conducta auto-extenuante, llevando a los médicos a usar medicaciones antipsicóticas intramusculares para lograr el control inmediato de la agitación.

Dado que no hay ninguna experiencia sobre la seguridad de la administración de ziprasidona intramuscular a los pacientes esquizofrénicos que ya estaban recibiendo ziprasidona por vía oral, no se recomienda la práctica de la co-administración.

Ziprasidona intramuscular es sólo para uso intramuscular y no debe ser administrado por vía intravenosa.

6 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

6.1 Agitación Aguda en Pacientes Esquizofrénicos

Dosificación Intramuscular

La dosis recomendada es de 10 mg a 20 mg administrada según sea necesario hasta una dosis máxima de 40 mg al día. La dosis de 10 mg pueden ser administradas cada dos horas; las dosis de 20 mg pueden ser administradas cada cuatro horas hasta un máximo de 40 mg/día. No ha sido estudiada la administración intramuscular de ziprasidona por más de tres días consecutivos.

Si se indica una terapia a largo plazo, las cápsulas de clorhidrato de ziprasidona oral deben reemplazar la administración intramuscular lo más pronto posible.

Dado que no hay ninguna experiencia con respecto a la seguridad de la administración de ziprasidona intramuscular a pacientes esquizofrénicos que ya están recibiendo ziprasidona por vía oral, no se recomienda la práctica de la co-administración.

Ziprasidona intramuscular está prevista solo para uso intramuscular y no debe ser administrada intravenosamente.

Preparación para Administración Intramuscular

GEODON Polvo para Solución Inyectable (mesilato de ziprasidona) solo debe ser administrado por inyección intramuscular y no debe ser administrado intravenosamente. Los viales de dosis única requieren reconstitución antes de su administración.

Añadir 1.2 mL de agua estéril para inyección al vial y agitar con fuerza hasta que se disuelva toda la droga. Cada mL de solución reconstituida contiene 20 mg de ziprasidona. Para administrar una dosis de 10 mg, retirar 0.5 mL de la solución reconstituida. Para administrar una dosis de 20 mg, retirar 1.0 mL de la solución reconstituida. Se debe eliminar cualquier porción no utilizada. Ya que ningún agente conservante o bacteriostático está presente en este producto, se debe utilizar una técnica aséptica en la preparación de la solución final. Este medicamento no debe ser mezclado con otros medicamentos u otros solventes que no sea agua estéril para inyección. Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materia particulada y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

6.2 Dosificación en Poblaciones Especiales

No se ha evaluado sistemáticamente el uso de ziprasidona intramuscular en pacientes ancianos o en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Ya que el excipiente ciclodextrina es eliminado mediante filtración renal, se debe administrar ziprasidona intramuscular con precaución en pacientes con insuficiencia renal. No es necesario un ajuste de la dosis en función al género o la raza [*ver Uso en Poblaciones Específicas (11)*].

7. CONTRAINDICACIONES

7.1 Prolongación QT

Debido a la prolongación del intervalo QT relacionada a la dosis de ziprasidona y la asociación conocida de arritmias fatales con prolongación del intervalo QT por otras drogas, el uso de ziprasidona está contraindicado:

- en pacientes con una historia conocida de prolongación QT (incluyendo el síndrome de QT prolongado congénito)
- en pacientes con infarto agudo del miocardio reciente
- en pacientes con insuficiencia cardíaca no compensada

No se han realizado estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos entre la ziprasidona y otras drogas que prolongan el intervalo QT. No se puede excluir el efecto aditivo de la ziprasidona y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT. Por lo tanto, no se debe administrar ziprasidona con:

- dofetilida, sotalol, quinidina, otros antiarrítmicos de Clase Ia y III, mesoridazina, tioridazina, clorpromazina, droperidol, pimozida, esparfloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, halofantrina, mefloquina, pentamidina, trióxido de arsénico, acetato de levometadilo, mesilato de dolasetrón, probucol o tacrolimus.
- otras drogas que han demostrado prolongación QT como uno de sus efectos farmacodinámicos, y que este efecto se describe en la información de prescripción completa como una contraindicación o una advertencia resaltada en negrita o en un recuadro [ver *Advertencias y Precauciones (8.2)*].

7.2 Hipersensibilidad

Ziprasidona está contraindicada en personas con hipersensibilidad conocida al producto

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Mortalidad aumentada en Pacientes ancianos con Psicosis Relacionada a la Demencia

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada a la demencia, tratados con antipsicóticos están en riesgo aumentado de muerte. GEODON no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada a la demencia.

8.2 Prolongación de QT y Riesgo de Muerte Súbita

Se debe evitar el uso de ziprasidona en combinación con otros fármacos que prolongan el intervalo QTc [ver *Contraindicaciones (7.1)*, *Interacciones Medicamentosas (10.4)*]. Adicionalmente, los médicos deben estar alertas a la identificación de otras drogas que han sido observadas constantemente y que prolongan el intervalo QTc. Dichas drogas no deben ser prescritas con ziprasidona. Asimismo, se debe evitar la ziprasidona en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito y en pacientes con una historia de arritmias cardíacas [ver *Contraindicaciones (7)*].

Se realizó un estudio que comparaba directamente el efecto de prolongación de QT/QTc de la ziprasidona oral con varias otras drogas efectivas en el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes voluntarios. En la primera fase del estudio, se obtuvieron electrocardiogramas en el momento de la concentración plasmática máxima cuando se administró el medicamento como agente único. En la segunda fase del estudio, se obtuvieron electrocardiogramas en el momento de concentración plasmática máxima mientras se co-administró la droga con un inhibidor del metabolismo CYP4503A4 del fármaco.

En la primera fase del estudio, se calculó el cambio medio en QTc desde la evaluación basal para cada fármaco, usando una corrección basada en la muestra que elimina el efecto del ritmo cardíaco en el intervalo QT. El incremento promedio en QTc desde la evaluación basal en el caso de la ziprasidona osciló aproximadamente entre 9 a 14 mseg más que en el caso de los 4 fármacos de comparación (risperidona, olanzapina, quetiapina y haloperidol), pero fue aproximadamente 14 mseg menor que la prolongación observada para la tioridazina.

En la segunda fase del estudio, el efecto de ziprasidona sobre la longitud de QTc no se incrementó por la presencia de un inhibidor metabólico (ketoconazol 200 mg dos veces al día).

En estudios controlados con placebo, ziprasidona oral incrementó el intervalo de QTc, comparado con el placebo en aproximadamente 10 mseg en la dosis diaria más alta recomendada de 160 mg. En estudios clínicos con ziprasidona oral, los electrocardiogramas de 2/2988 (0.06%) pacientes que recibieron ziprasidona y 1/440 (0.23%) pacientes que recibieron placebo revelaron intervalos de QTc que excedían el umbral potencialmente relevante desde el punto de vista clínico de 500 mseg. En los pacientes tratados con ziprasidona, ninguno de los casos sugirió un papel de la ziprasidona. Un paciente tenía antecedentes de QTc prolongado y una medición en las pruebas de exploración de 489 mseg; el QTc fue de 503 mseg durante el tratamiento con ziprasidona. El otro paciente tuvo un QTc de 391 mseg al final del tratamiento con la ziprasidona y al cambiar a tioridazina experimentó mediciones de QTc de 518 y 593 mseg.

Algunas drogas que prolongan el intervalo QT/QTc han sido asociadas con la aparición de “torsade de pointes” y con una muerte súbita inexplicable. La relación de la prolongación de QT con torsade de pointes es la más clara para incrementos mayores (20 mseg y mayores), pero es posible que las prolongaciones más pequeñas de QT/QTc puedan incrementar también el riesgo o incrementarlo en individuos susceptibles. Aunque no se ha observado que torsade de pointes esté asociada con el uso de ziprasidona en estudios de pre comercialización y la experiencia es demasiado

limitada para descartar un riesgo mayor, ha habido reportes post comercialización poco frecuentes (en presencia de múltiples factores de confusión) [ver *Reacciones Adversas (9.2)*].

Se llevó a cabo un estudio que evaluaba el efecto de prolongación QT/QTc de ziprasidona intramuscular, con haloperidol intramuscular como control, en pacientes voluntarios. En el estudio, se obtuvieron electrocardiogramas en el momento de concentración plasmática máxima después de dos inyecciones de ziprasidona (20 mg luego 30 mg) o haloperidol (7.5 mg luego 10 mg) administradas con cuatro horas de diferencia entre una y otra. Tener en cuenta que una dosis de 30 mg de ziprasidona intramuscular es 50% más alta que la dosis terapéutica recomendada. Se calculó el cambio promedio en QTc para cada droga desde el periodo de evaluaciones iniciales, usando una corrección basada en una muestra que elimina el efecto del ritmo cardíaco en el intervalo de QT. El incremento promedio en QTc desde el periodo de evaluaciones iniciales para la ziprasidona fue de 4.6 mseg después de la primera inyección y de 12.8 mseg después de la segunda inyección. El incremento promedio en QTc desde el periodo de evaluaciones iniciales para el haloperidol fue de 6.0 mseg después de la primera inyección y de 14.7 mseg después de la segunda inyección. En este estudio, ningún paciente presentó un intervalo QTc que excediera de 500 mseg.

Como con otros fármacos antipsicóticos y placebo, se han reportado muertes súbitas inexplicables en pacientes que ingerían ziprasidona en dosis recomendadas. La experiencia de pre comercialización con ziprasidona no reveló un riesgo excesivo de mortalidad con respecto a la ziprasidona en comparación con otros antipsicóticos o placebo; pero, el grado de exposición fue limitado, especialmente para las drogas usadas como controles activos y placebo. No obstante, la mayor prolongación de la longitud de QTc de la ziprasidona en comparación con algunos otros antipsicóticos aumenta la posibilidad de que el riesgo de muerte súbita pueda ser mayor para la ziprasidona que para otras drogas disponibles para el tratamiento de la esquizofrenia. Es necesario considerar esta posibilidad para decidir entre los medicamentos alternativos [ver *Indicaciones y Usos (5)*].

Ciertas circunstancias pueden incrementar el riesgo de aparición de “torsade de pointes” y/o muerte súbita en asociación con el uso de drogas que prolongan el intervalo de QTc, que incluye (1) bradicardia, (2) hipocalemia o hipomagnesemia, (3) uso concomitante de otros fármacos que prolongan el intervalo QTc y (4) presencia de prolongación congénita del intervalo QT.

Se recomienda que los pacientes considerados para el tratamiento con ziprasidona que están en riesgo de desarrollar alteraciones electrolíticas significativas, hipocalemia en particular, tengan mediciones de potasio y magnesio sérico basales. La hipocalemia (y/o hipomagnesemia) puede incrementar el riesgo de la prolongación de QT y arritmia. La hipocalemia puede producirse a partir de la terapia diurética, diarrea y otras causas. Los pacientes con bajo potasio y/o magnesio sérico deben tener reservas de estos electrolitos antes de proceder con el tratamiento. Es fundamental monitorear periódicamente los electrolitos séricos en pacientes para los que se introduce la terapia diurética durante el tratamiento con ziprasidona. Los intervalos de QTc prolongados constantemente pueden a su vez incrementar el riesgo de una mayor prolongación y arritmia, pero no está claro que las mediciones de ECG en los chequeos de rutina sean efectivas para la detección de dichos pacientes. Más bien, se debe evitar el uso de ziprasidona en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular importante, por ejemplo: prolongación del intervalo QT, infarto agudo del miocardio reciente, insuficiencia cardíaca no compensada o arritmia cardíaca. Se debe suspender la ziprasidona en pacientes que tengan mediciones de QTc persistentes >500 mseg.

En pacientes que reciben ziprasidona y que experimenten síntomas que podrían indicar la aparición de “torsade de pointes”, por ejemplo: mareos, palpitaciones o síncope, el prescriptor debe iniciar una evaluación adicional, por ejemplo: puede ser útil el monitoreo Holter.

8.3 Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se ha reportado un complejo de síntomas potencialmente fatales, algunas veces llamado Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), en asociación con la administración de antipsicóticos. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir creatinina fosfoquinasa elevada, mioglobulinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

La evaluación del diagnóstico de pacientes con este síndrome es complicada. Al llegar a un diagnóstico, es importante excluir los casos donde la presentación clínica incluya tanto una enfermedad médica seria (por ejemplo: neumonía, infección sistémica, etc.) como signos y síntomas extrapiramidales (EPS), no tratados o tratados

inapropiadamente. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, hipertermia, fiebre por el fármaco y patología primaria del sistema nervioso central (SNC).

El manejo del SNM debe incluir: (1) suspensión inmediata de antipsicóticos y otras drogas no esenciales para la terapia concurrente; (2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico; y (3) tratamiento de cualquiera de los problemas médicos serios concomitantes para los que están disponibles tratamientos específicos. No hay un acuerdo general sobre regímenes de tratamientos farmacológicos específicos para SNM.

Si un paciente requiere un tratamiento con antipsicóticos después de recuperarse del SNM, se debe considerar cuidadosamente la reintroducción potencial de la terapia con fármacos. El paciente debe ser monitoreado cuidadosamente, puesto que se han reportado recurrencias de SNM.

8.4 Reacciones Adversas Cutáneas Severas

Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)

Se ha informado una reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ante la exposición a ziprasidona. El síndrome DRESS consiste en una combinación de tres o más de los siguientes síntomas: reacción cutánea (como erupción o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas, tal como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y pericarditis. El síndrome DRESS a veces puede ser mortal. Interrumpa la administración de ziprasidona si hay sospechas de DRESS.

Otras reacciones adversas cutáneas severas

Se han informado otras reacciones adversas cutáneas severas, tal como el síndrome de Stevens-Johnson, ante la exposición a ziprasidona. Las reacciones adversas cutáneas severas a veces pueden ser mortales. Interrumpa la administración de ziprasidona si hay sospechas de reacciones adversas cutáneas severas.

8.5 Disquinesia Tardía

Un síndrome de movimientos disquinéticos involuntarios potencialmente irreversibles puede desarrollarse en pacientes que están en tratamiento con fármacos antipsicóticos. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser más alta entre los ancianos, especialmente entre mujeres de edad avanzada, es imposible depender de las estimaciones de prevalencia para predecir, al inicio del tratamiento antipsicótico, qué pacientes son propensos a desarrollar el síndrome. Se desconoce si los productos antipsicóticos difieren en su potencial para causar disquinesia tardía.

Se cree que el riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que se torne irreversible aumenten a medida que se incremente la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total de los antipsicóticos administrados al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque es menos común, después de períodos de tratamiento relativamente cortos en dosis bajas.

No existe tratamiento conocido para casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome puede disminuirse, parcial o completamente, si se retira el tratamiento antipsicótico. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico, por sí mismo, puede eliminar (o eliminar parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y, por consiguiente, puede ocultar posiblemente el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la eliminación sintomática durante el curso a largo plazo del síndrome.

Dadas estas consideraciones, se debe prescribir ziprasidona de tal manera que tenga más probabilidades de minimizar la aparición de disquinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico debe reservarse, por lo general, para pacientes que padecen de una enfermedad crónica que (1) es conocido que responden a los fármacos antipsicóticos y (2) para quienes no estén a disposición o no sean apropiados los tratamientos alternativos, igualmente efectivos, pero potencialmente menos perjudiciales. En pacientes que requieren tratamiento crónico, se debe buscar la dosis menor y la duración más corta de tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. Se debe volver a reconsiderar periódicamente la necesidad de un tratamiento continuo.

Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía en un paciente con tratamiento de ziprasidona, se debe considerar la suspensión del fármaco. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con ziprasidona, a pesar de la presencia del síndrome.

8.6 Cambios metabólicos

Los medicamentos antipsicóticos atípicos han sido asociados con cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Estos cambios metabólicos incluyen hiperglucemia, dislipidemia y aumento

del peso corporal. Aunque todos los medicamentos en la clase han mostrado producir algunos cambios metabólicos, cada medicamento tiene su propio perfil de riesgo específico.

Hiperglucemia y Diabetes Mellitus

Se han reportado hiperglucemia y diabetes mellitus, en algunos casos, extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Ha habido unos pocos reportes de hiperglucemia o diabetes en pacientes tratados con GEODON. Aunque pocos pacientes han sido tratados con GEODON, no se sabe si esta experiencia más limitada es la única razón de la escasez de dichos reportes. La evaluación de la relación entre el uso de un antipsicótico atípico y las anomalías de glucosa se complica por la posibilidad de un mayor riesgo de antecedentes de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la incidencia cada vez mayor de diabetes mellitus en la población general. Dadas estas variables de confusión, la relación entre el uso de un antipsicótico atípico y las reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia no se entiende completamente. No se dispone de estimaciones exactas de riesgos de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comenzaron un tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados regularmente para detectar un empeoramiento del control de glucosa. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, historia familiar de diabetes) que están iniciando tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a análisis de glucosa en sangre en ayunas al inicio del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser monitoreado para ver si presenta síntomas de hiperglucemia que incluyen polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que presentan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a análisis de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia desapareció cuando se suspendió el antipsicótico atípico; sin embargo, algunos pacientes necesitaron continuar con el tratamiento antidiabético a pesar de la suspensión del fármaco sospechoso.

Dislipidemia

Se han observado alteraciones no deseadas en los lípidos en pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos atípicos.

Aumento de peso

Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos. Se recomienda monitoreo del peso.

Esquizofrenia - Las proporciones de pacientes que cumplen con un criterio de aumento de peso de $\geq 7\%$ del peso corporal se compararon en un grupo de cuatro estudios clínicos de esquizofrenia de 4 y 6 semanas, controlados con placebo, revelando una incidencia mayor estadísticamente significativa de aumento de peso para ziprasidona (10%) en comparación con placebo (4%). Se observó un aumento medio en el peso de 0.5 kg en pacientes con ziprasidona en comparación con ningún cambio medio en el peso en pacientes con placebo. En este conjunto de estudios clínicos, se reportó aumento de peso como reacción adversa en el 0.4% y en el 0.4% de pacientes con ziprasidona y placebo, respectivamente. Durante la terapia a largo plazo con ziprasidona, una categorización de pacientes en la línea de referencia sobre la base del índice de masa corporal (IMC) reveló el mayor aumento medio de peso y la incidencia más alta de aumento de peso clínicamente significativo ($> 7\%$ del peso corporal) en pacientes con IMC bajo (< 23) en comparación con pacientes con peso normal (23-27) o sobrepeso (> 27). Hubo un aumento medio en el peso de 1.4 kg para aquellos pacientes con IMC “bajo” en la línea de referencia, ningún cambio medio para pacientes con IMC “normal”, y un aumento de peso medio de 1.3 kg para pacientes que ingresaron al programa con un IMC “alto”.

Trastorno bipolar – Durante un estudio bipolar de mantenimiento de 6 meses, controlado con placebo en adultos con ziprasidona como complemento a litio o valproato, la incidencia de aumento de peso clínicamente significativo ($\geq 7\%$ del peso corporal) durante el periodo doble ciego fue de 5.6% tanto para el grupo de tratamiento con ziprasidona como para el grupo de tratamiento con placebo que completaron los 6 meses de observación por recaída. La interpretación de estos hallazgos debe tomar en consideración que solamente ingresaron a la fase doble ciego del estudio los pacientes que toleraron de manera adecuada la ziprasidona, y que hubo abandonos sustanciales durante la fase de etiqueta abierta.

8.7 Sarpullido

En estudios de pre comercialización con ziprasidona, aproximadamente 5% de los pacientes presentaron sarpullido y/o urticaria, con la suspensión del tratamiento en casi un sexto de estos casos. La aparición de sarpullido se relacionó a la dosis de ziprasidona, aunque el hallazgo podía explicarse también por el tiempo de mayor exposición en pacientes con dosis más altas. Varios pacientes con sarpullido presentaron signos y síntomas de la enfermedad sistémica asociada, por ejemplo: recuento de leucocitos elevados. La mayoría de los pacientes mejoraron inmediatamente con un tratamiento adyuvante con antihistaminas o esteroides y/o al suspender la ziprasidona, y se reportó que todos los pacientes que experimentaban estas reacciones se recuperaron completamente. Con la aparición del sarpullido para el cual no se puede identificar una etiología alternativa, se debe suspender la ziprasidona.

8.8 Hipotensión Ortostática

La ziprasidona puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial del ajuste de la dosis, reflejando probablemente sus propiedades antagonistas α_1 -adrenérgicas. Se reportó síncope en 0.6% de los pacientes tratados con ziprasidona.

La ziprasidona debe usarse con particular cuidado en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto del miocardio o cardiopatía isquémica, deficiencia cardíaca o anomalías de conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que predispondrían a los pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos).

8.9 Caídas

Los fármacos antipsicóticos (que incluyen ZELDOX) pueden causar somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial, lo que podría provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones. Para los pacientes con enfermedades, afecciones o medicamentos que podrían exacerbar estos efectos, completar evaluaciones del riesgo de caídas al iniciar el tratamiento antipsicótico y de forma recurrente para los pacientes con terapia antipsicótica a largo plazo.

8.10 Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis

En estudios clínicos y experiencia de post comercialización, se han reportado eventos de leucopenia/neutropenia relacionados temporalmente a los agentes antipsicóticos. Asimismo, se ha reportado agranulocitosis (incluyendo casos fatales).

Posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen bajos recuentos de leucocitos (WBC, por sus siglas en inglés) pre-existentes y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos.

Los pacientes con bajo recuento de leucocitos WBC pre-existentes o historia de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos deben tener sus recuentos sanguíneos completos (CBC) frecuentemente monitoreados durante los primeros meses de la terapia y deben discontinuar GEODON al primer signo de disminución en el recuento de leucocitos WBC en ausencia de otros factores causantes.

Los pacientes con neutropenia deben ser monitoreados cuidadosamente en búsqueda de fiebre u otros síntomas o signos de infección y deben ser tratados inmediatamente si se producen dichos síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$) deben suspender el uso de GEODON y hacer que sigan monitoreando sus recuentos de leucocitos hasta recuperarse.

8.11 Convulsiones

Durante los estudios clínicos se produjeron convulsiones en 0.4% de pacientes tratados con ziprasidona. Hubo factores de confusión que pueden haber contribuido a la aparición de convulsiones en muchos de estos casos. Como con otros antipsicóticos, la ziprasidona debe ser utilizada con cautela en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que potencialmente puedan reducir el umbral convulsivo, por ejemplo: demencia de Alzheimer. Las condiciones que reducen el umbral de las convulsiones pueden ser más prevalentes en una población de 65 años o más.

8.12 Disfagia

La dismotilidad esofágica y aspiración han sido asociadas con el uso de antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes ancianos, en particular aquellos con demencia de

Alzheimer avanzada. La ziprasidona y otras drogas antipsicóticas deben usarse con cautela en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

8.13 Hiperprolactinemia

Como con otras drogas que antagonizan los receptores D₂ de dopamina, la ziprasidona eleva los niveles de prolactina en humanos. Se observaron también niveles incrementados de prolactina en estudios con animales con este compuesto y fueron asociados con un incremento en neoplasia de glándulas mamarias en ratones; no se observó el mismo efecto en ratas. Los experimentos con cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mamas humanas son dependientes de la prolactina *in vitro*, un factor de importancia potencial si la prescripción de estas drogas se contempla en un paciente con cáncer de mama previamente detectado. Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han demostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de drogas y la carcinogénesis en humanos; la evidencia disponible se considera demasiado limitada para ser concluyente en este momento.

Aunque han sido reportadas alteraciones como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia con compuestos que elevan la prolactina, se desconoce el significado clínico de los niveles elevados de prolactina sérica en la mayoría de pacientes. La hiperprolactinemia de larga duración, cuando es asociada con hipogonadismo puede conducir a una menor densidad ósea.

8.14 Potencial para el Deterioro Cognitivo y Motor

La somnolencia fue una reacción adversa comúnmente reportada en pacientes tratados con ziprasidona. En estudios controlados con placebo de 4 y 6 semanas de duración, se reportó somnolencia en 14% de los pacientes con ziprasidona en comparación con 7% de pacientes con placebo. La somnolencia condujo a la discontinuación en 0.3% de pacientes en estudios clínicos a corto plazo. Puesto que la ziprasidona tiene el potencial de deteriorar el juicio, pensamiento o habilidades motoras, se debe advertir a los pacientes sobre la realización de actividades que requieran lucidez, tales como manejar un vehículo motor (incluyendo automóviles) o manejar maquinaria peligrosa hasta que estén casi seguros de que la terapia con ziprasidona no los afecta negativamente.

8.15 Priapismo

Se reportó un caso de priapismo en la base de datos previos a la comercialización. Mientras no se haya establecido la relación de la reacción al uso de la ziprasidona, se ha reportado que otras drogas con efectos de bloqueo alfa-adrenérgico inducen priapismo y es posible que la ziprasidona comparta esta capacidad. El priapismo severo puede necesitar una intervención quirúrgica.

8.16 Regulación de la Temperatura Corporal

Aunque no se ha reportado con ziprasidona en estudios de pre comercialización, el trastorno de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central ha sido atribuido a los agentes antipsicóticos. Se aconseja un adecuado cuidado cuando se prescriba ziprasidona en pacientes que estarán experimentando condiciones que puedan contribuir a una elevación en la temperatura corporal central, por ejemplo: ejercitarse vigorosamente, exponerse a calor extremo, recibir medicamento concomitante con actividad anticolinérgica o estar sujeto a deshidratación.

8.17 Suicidio

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a la enfermedad psicótica o al desorden bipolar y una supervisión estrecha a los pacientes de alto riesgo debe acompañar a la terapia con el fármaco. Las prescripciones de ziprasidona deben ser por la menor cantidad de cápsulas consistentes para el buen manejo del paciente con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

8.18 Pacientes con enfermedades concomitantes

La experiencia clínica con ziprasidona en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.6), (11.7)*].

Ziprasidona no ha sido evaluada o usada en ningún grado apreciable en pacientes con una historia reciente de infarto al miocardio o enfermedad cardíaca inestable.

Los pacientes con estos diagnósticos fueron excluidos de los estudios clínicos de pre comercialización. Debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc e hipotensión ortostática con ziprasidona, se debe tener mucho cuidado en pacientes cardíacos [ver *Advertencias y Precauciones (8.2), (8.8)*].

8.19 Pruebas de Laboratorio

Los pacientes que son considerados para el tratamiento con ziprasidona que están en riesgo de alteraciones electrolíticas significativas deben contar con mediciones basales de potasio y magnesio sérico. Un bajo potasio y magnesio sérico debe ser reemplazado antes de proceder con el tratamiento. Los pacientes que se inician en diuréticos durante la terapia con ziprasidona necesitan monitoreo periódico de potasio y magnesio sérico. Ziprasidona debe suspenderse en pacientes que se encuentre que tengan mediciones del intervalo de QTc persistentes >500 mseg [ver Advertencias y Precauciones (8.2)].

9. REACCIONES ADVERSAS

9.1 Experiencia de Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los estudios clínicos de ziprasidona intramuscular incluyeron 570 pacientes y/o sujetos normales que recibieron una o más inyecciones de ziprasidona. Más de 325 de estos sujetos participaron en ensayos con la administración de dosis múltiples.

Las reacciones adversas durante la exposición se obtuvieron mediante la recopilación de experiencias adversas reportadas voluntariamente, así como resultados de exámenes físicos, signos vitales, peso, análisis de laboratorio, ECGs, y resultados de exámenes oftalmológicos.

Las frecuencias indicadas de reacciones adversas representan la proporción de individuos que experimentaron, al menos una vez, una reacción adversa emergente al tratamiento del tipo enumerado. Una reacción se consideró emergente al tratamiento si ocurrió por primera vez o empeoró mientras se recibía terapia después de la evaluación inicial.

ZIPRASIDONA INTRAMUSCULAR

Reacciones Adversas que se Producen en una Incidencia del 1% o Más Entre Pacientes Tratados con Ziprasidona en Estudios de Ziprasidona Intramuscular a Corto Plazo

La Tabla 1 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más próximo, de las reacciones adversas surgidas durante el tratamiento que tuvieron lugar durante la terapia aguda con ziprasidona por vía intramuscular en un 1% o más de los pacientes.

En estos estudios, las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas con la ziprasidona por vía intramuscular (incidencia del 5% o superior) y observadas en una tasa de ziprasidona intramuscular (en los grupos de dosis más elevadas) de al menos el doble de la del grupo tratado con dosis bajas de ziprasidona intramuscular fueron cefalea (13%), náuseas (12%), y somnolencia (20%).

Tabla1: Incidencia de Reacciones Adversas emergentes Durante el Tratamiento en Estudios con Dosis Fijas por vía Intramuscular a Corto Plazo

Sistema Corporal/ Reacción Adversa	Porcentaje de Pacientes que Reportaron una Reacción		
	Ziprasidona 2 mg (N=92)	Ziprasidona 10 mg (N=63)	Ziprasidona 20 mg (N=41)
Cuerpo como un todo			
Cefalea	3	13	5
Dolor en el lugar de la Inyección	9	8	7
Astenia	2	0	0
Dolor Abdominal	0	2	0
Síndrome Gripal	1	0	0

Dolor de Espalda	1	0	0
Cardiovascular			
Hipotensión postural	0	0	5
Hipertensión	2	0	0
Bradicardia	0	0	2
Vasodilatación	1	0	0
Digestivo			
Náuseas	4	8	12
Hemorragia Rectal	0	0	2
Diarrea	3	3	0
Vómitos	0	3	0
Dispepsia	1	3	2
Anorexia	0	2	0
Estreñimiento	0	0	2
Trastorno dental	1	0	0
Boca seca	1	0	0
Nervioso			
Mareos	3	3	10
Ansiedad	2	0	0
Insomnio	3	0	0
Somnolencia	8	8	20
Acatisia	0	2	0
Agitación	2	2	0
Síndrome extrapiramidal	2	0	0
Hipertonía	1	0	0
Rigidez en Rueda dentada	1	0	0
Parestesia	0	2	0
Trastorno de la Personalidad	0	2	0
Psicosis	1	0	0
Trastorno del Habla	0	2	0
Respiratorio			
Rinitis	1	0	0
Piel y Apéndices Cutáneos			
Furunculosis	0	2	0
Sudoración	0	0	2
Genitourinario			
Dismenorrea	0	2	0
Priapismo	1	0	0

9.2 Experiencia Post Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de GEODON. Debido a que estas reacciones son reportadas de manera voluntaria de una población de tamaño indefinido, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Los reportes de reacciones adversas no listados arriba que se han recibido desde la introducción al mercado incluyen la aparición poco frecuente de lo siguiente: *Trastornos Cardiacos*: Taquicardia, torsade de pointes (en presencia de múltiples factores de confusión) [ver *Advertencias y Precauciones (8.2)*]; *Trastornos del Aparato Digestivo*: Inflamación de la Lengua; *Trastornos del Sistema reproductivo y de la mama*: Galactorrea, priapismo, *Trastornos del Sistema Nervioso*: Flacidez facial, síndrome neuroléptico maligno, síndrome serotoninérgico (solo o en combinación con medicamentos serotoninérgicos), discinesia tardía; *Trastornos Psiquiátricos*: Insomnio, manía/hipomanía; *Trastornos de la Piel y del Tejido subcutáneo*: Reacción alérgica (tal como la dermatitis alérgica, angioedema, edema orofacial, urticaria), sarpullido; Efectos de la Droga con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS); *Trastornos del Aparato Genitourinario*: Enuresis, incontinencia urinaria; *Trastornos Vasculares*: Hipotensión postural, síncope.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las interacciones medicamentosas pueden ser farmacodinámicas (efectos farmacológicos combinados) o farmacocinéticas (alteración de los niveles plasmáticos). Se han evaluado los riesgos de usar ziprasidona en combinación con otras drogas tal como se describe líneas abajo. Todos los estudios de las interacciones han sido realizados con ziprasidona por vía oral. En base al perfil farmacodinámico y farmacocinético de la ziprasidona, se podrían anticipar posibles interacciones:

10.1 Vía Metabólica

Aproximadamente dos tercios de ziprasidona se metabolizan mediante su reducción a través de una combinación de reducción química por glutatión y reducción enzimática por aldehído oxidasa. No hay ningún inhibidor o inductor clínicamente relevante conocido de aldehído oxidasa. Menos de un tercio de la depuración metabólica de ziprasidona es mediada por la oxidación catalizada por el citocromo P450.

10.2 Estudios In Vitro

Un estudio de inhibición enzimática *in vitro* que utilizó microsomas hepáticos humanos demostró que la ziprasidona tenía un efecto inhibitorio pequeño sobre las enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4, y por lo tanto no interferiría con el metabolismo de las drogas metabolizadas principalmente por estas enzimas. Hay un pequeño potencial para interacciones medicamentosas con ziprasidona debido a desplazamiento [*Farmacología Clínica (14.3)*].

10.3 Interacciones Farmacodinámicas

No se debe utilizar ziprasidona con ningún otro medicamento que prolongue el intervalo QT [*ver Contraindicaciones (7.1)*].

Dados los efectos primarios de ziprasidona en el SNC, se debe tener cuidado cuando se administra en combinación con otras drogas que actúan centralmente. Debido a su potencial para inducir la hipotensión, ziprasidona puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

Ziprasidona puede antagonizar los efectos de los agonistas de levodopa y dopamina

10.4 Interacciones Farmacocinéticas

Carbamazepina

La carbamazepina es un inductor de la enzima CYP3A4; la administración de una dosis de 200 mg dos veces por día, durante 21 días produjo una disminución aproximada del 35% en la AUC de ziprasidona. Este efecto puede ser mayor cuando se administran dosis más altas de carbamazepina.

Ketoconazol

El ketoconazol, un potente inhibidor de la CYP3A4, a una dosis de 400 mg, cada día, durante un periodo de 5 días, produjo un incremento de AUC y C_{max} de ziprasidona en aproximadamente un 35 – 40 %. Se supone que otros inhibidores de CYP3A4 tendrían efectos similares.

Cimetidina

La cimetidina, a una dosis de 800 mg, cada día, durante un periodo de 2 días, no afectó la farmacocinética de ziprasidona.

Antiácidos

La administración conjunta de 30 mL de Maalox[®] con ziprasidona no afectó la farmacocinética de ésta.

10.5 Litio

Ziprasidona en una dosis de 40 mg administrada dos veces al día en forma concomitante con litio a una dosis de 450 mg, administrada dos veces al día durante un periodo de 7 días no afectó el nivel en estado estable o la depuración renal de litio. Ziprasidona administrada en forma complementaria con litio en un estudio de mantenimiento de pacientes bipolares no afectó los niveles terapéuticos medios de litio.

10.6 Anticonceptivos Orales

Estudios *in vivo* no revelaron ningún efecto de ziprasidona sobre la farmacocinética de los componentes del estrógeno o la progesterona. La administración de ziprasidona a una dosis de 20 mg dos veces al día no afectó la farmacocinética de los anticonceptivos administrados por vía oral en forma concomitante, etinilestradiol (0,03mg) y levonorgestrel (0,15 mg).

10.7 Dextrometorfano

En concordancia con los resultados *in vitro*, un estudio en voluntarios sanos normales demostró que ziprasidona no alteraba el metabolismo de dextrometorfano, un sustrato modelo de CYP2D6, de su principal metabolito, el dextrorfano. No hubo cambios estadísticamente significativos en la relación urinaria de dextrometorfano/dextrorfano.

10.8 Valproato

Es poco probable que se produzca una interacción farmacocinética de ziprasidona con valproato a causa de la falta de vías metabólicas comunes a las dos drogas. La ziprasidona administrada en forma complementaria con valproato en un estudio de mantenimiento de pacientes bipolares no afectó los niveles medios terapéuticos de valproato.

10.9 Otra Terapia con Droga Concomitante

El análisis de la farmacocinética de la población de pacientes esquizofrénicos enrolados en los estudios clínicos controlados no ha revelado ninguna interacción farmacocinética significativa con benzotropina, propranolol o lorazepam.

10.10 Interacción con alimentos

La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 20 mg en condiciones de alimentación es de aproximadamente 60%. La absorción de ziprasidona se incrementa hasta de dos veces en la presencia de alimentos [ver *Farmacología Clínica (14.3)*].

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Categoría C de Embarazo

En estudios con animales, ziprasidona demostró una toxicidad desarrollada, incluyendo posibles efectos teratogénicos a dosis similares a las dosis terapéuticas humanas. Cuando se administró ziprasidona a conejas preñadas durante el período de organogénesis, se observó un aumento en la incidencia de las anomalías estructurales fetales (defectos septales ventriculares y otras malformaciones cardiovasculares y alteraciones renales) a una dosis de 30 mg/kg/día (3 veces la dosis máxima humana recomendada, DMHR de 200 mg/día sobre una base de mg/m²). No hubo evidencia que sugiriera que estos efectos de desarrollo fueran secundarios a la toxicidad materna. La dosis sin efecto en el desarrollo fue 10 mg/kg/día (equivalente a la DMHR sobre una base de mg/m²). En ratas, se observó toxicidad embriofetal (disminución del peso fetal, retraso en la osificación esquelética) luego de la administración de 10 a 160 mg/kg/día (de 0.5 a 8 veces la DMHR sobre una base de mg/m²) durante la organogénesis o a lo largo de la gestación; no obstante, no hubo pruebas de teratogenicidad. Dosis de 40 y 160 mg/kg/día (de 2 a 8 veces la DMHR sobre una base de mg/m²) estuvieron asociadas con la toxicidad materna. La dosis sin efecto en el desarrollo fue 5 mg/kg/día (0.2 veces la DMHR sobre una base de mg/m²).

Hubo un aumento en el número de crías nacidas muertas y una disminución de sobrevivencia posnatal durante los primeros 4 días de lactancia entre la cría de ratas hembras tratadas durante la gestación y lactancia con dosis de 10 mg/kg/día (0.5 veces la DMHR sobre una base de mg/m²) o superiores. Los retrasos de desarrollo de la cría y la insuficiencia funcional neuroconductual se observaron con dosis de 5 mg/kg/día (0.2 veces a la DMHR sobre una base de mg/m²) o superiores. No se estableció un nivel sin efecto para estos efectos.

No se cuenta con estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Ziprasidona debe ser administrada durante el embarazo, sólo si el posible beneficio justifique el riesgo potencial para el feto.

Efectos no teratogénicos

Neonatos expuestos a drogas antipsicóticas, durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia después del parto. Se ha reportado agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos en la alimentación en estos neonatos. Estas complicaciones han variado en severidad; mientras en algunos casos han sido autolimitadas, en otros casos, los neonatos han requerido apoyo de la unidad de cuidados intensivos y hospitalización prolongada.

GEODON debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencia justifica el riesgo potencial para el feto.

11.2 Parto y Alumbramiento

Se desconoce el efecto de ziprasidona en el parto y alumbramiento en humanos.

11.3 Madres en Lactancia

Se desconoce si ziprasidona o sus metabolitos son excretados en la leche materna. Se recomienda que las mujeres que estén recibiendo ziprasidona no deban dar de lactar.

11.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ziprasidona en pacientes pediátricos.

11.5 Uso geriátrico

Del número total de sujetos en estudios clínicos de ziprasidona, el 2,4% tenían 65 años y más.

No se observaron diferencias en seguridad o efectividad entre estos sujetos y los más jóvenes, y otra experiencia clínica reportada, no ha identificado ninguna diferencia en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes; no obstante, no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos más viejos. Sin embargo, la presencia de factores múltiples que podrían aumentar la respuesta farmacodinámica a ziprasidona, o causar una tolerancia más deficiente u ortostasis, llevan a considerar una dosis inicial menor, un ajuste de la dosis más lenta y un monitoreo cuidadoso durante el período de dosis inicial en algunos pacientes ancianos.

Ziprasidona intramuscular no ha sido evaluada de manera sistemática en pacientes de edad avanzada (de 65 años de edad y más).

11.6 Insuficiencia Renal

Dado que ziprasidona es altamente metabolizada, excretándose menos del 1% de la droga inalterada, no es probable que la insuficiencia renal sola tenga un impacto mayor sobre la farmacocinética de ziprasidona. La farmacocinética de ziprasidona, luego de la administración de 20 mg dos veces por día durante 8 días, fue similar entre los sujetos con grados variados de insuficiencia renal (n=27), y sujetos con una función renal normal, lo que indica que no se requiere el ajuste de la dosis en base al grado de insuficiencia renal. Ziprasidona no se elimina a través de la hemodiálisis.

Ziprasidona intramuscular no ha sido evaluada de manera sistemática en pacientes ancianos o en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Dado que el excipiente ciclodextrina es eliminado mediante filtración renal, se deberá administrar ziprasidona intramuscular de manera cuidadosa a pacientes con insuficiencia renal [ver *Farmacología Clínica (14)*].

11.7 Insuficiencia Hepática

Dado que ziprasidona es fundamentalmente eliminada a través del hígado, la presencia de insuficiencia hepática se esperaría que podría aumentar el área bajo la curva (AUC) de ziprasidona; un estudio de dosis múltiples de 20 mg administradas dos veces por día durante 5 días en sujetos (n=13) con cirrosis clínicamente significativa (Clases A y B de la Escala Childs-Pugh) reveló un aumento en la AUC₀₋₁₂ del 13% y del 34% en Clases A y B de la Escala Childs-Pugh, respectivamente, en comparación con un grupo control (n=14). Se observó una vida media de 7,1 horas en sujetos con cirrosis en comparación con 4,8 horas en el grupo de control.

11.8 Efectos en la edad y el género

En un estudio de dosis múltiples (8 días de tratamiento) con 32 sujetos, no hubo ninguna diferencia en la farmacocinética de ziprasidona entre hombres y mujeres o entre los ancianos (> 65 años) y jóvenes (18 a 45 años). Además, la evaluación farmacocinética de la población de pacientes en estudios controlados no ha revelado ninguna diferencia clínicamente significativa relacionada con el género o la edad en la farmacocinética de ziprasidona. Por lo tanto, no se recomienda realizar modificaciones de la dosis por edad o género.

11.9 Tabaquismo

En base a estudios *in vitro* en los que se utilizaron enzimas hepáticas humanas, ziprasidona no es un sustrato de la enzima CYP1A2; por lo tanto, el tabaquismo no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de ziprasidona. En concordancia con estos resultados *in vitro*, la evaluación farmacocinética de la población no ha revelado ninguna diferencia significativa sobre la farmacocinética entre los fumadores y los no fumadores.

12. ABUSO Y DEPENDENCIA

12.1 Dependencia

La ziprasidona no se ha estudiado de manera sistemática, en animales o el hombre, por su potencial para el abuso, tolerancia o dependencia física. Aunque los ensayos clínicos no revelaron ninguna tendencia a la búsqueda del fármaco, estas observaciones no fueron sistemáticas y no es posible predecir sobre la base de esta experiencia limitada en la medida en que la ziprasidona será mal usado, desviado, y/o se abusara una vez adquirido. En consecuencia, los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente por antecedentes de abuso a fármacos, y estos pacientes deben ser observados de cerca en busca de signos de mal uso o abuso de ziprasidona (por ejemplo, el desarrollo de la tolerancia, el aumento de la dosis, el comportamiento de búsqueda del fármaco).

13. SOBREDOSIS

13.1 Experiencia en Humanos

En los estudios pre comercialización en los que participaron más de 5400 pacientes y/o sujetos normales, la sobredosis accidental o intencional de ziprasidona administrada por vía oral fue documentada en 10 pacientes. Todos estos pacientes sobrevivieron sin que quedaran secuelas. En el paciente que ingirió la mayor cantidad confirmada, 3,240 mg, los únicos síntomas reportados fueron sedación leve, dificultad para hablar e hipertensión transitoria (200/95).

Las reacciones adversas reportadas con sobredosis de ziprasidona incluyeron síntomas extrapiramidales, somnolencia, temblor, y ansiedad [ver *Reacciones Adversas (9.2)*].

13.2 Manejo de la Sobredosis

En caso de sobredosis aguda, establecer y mantener un tubo endotraqueal y asegurar la oxigenación y la ventilación adecuada. Debe establecerse un acceso intravenoso y un lavado gástrico (luego de la intubación, si el paciente está inconsciente) y se debe considerar la administración de carbón activado junto con un laxante. La posibilidad de embotamiento, convulsiones o reacción distónica de la cabeza y del cuello luego de la sobredosis puede generar un riesgo de aspiración con emesis inducida. Inmediatamente se debe comenzar el monitoreo cardiovascular y debe incluir un monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias. Si se administra una terapia antiarrítmica, la disopiramida, procainamida y quinidina tienen un riesgo teórico de provocar efectos aditivos de prolongación del QT que podrían ser aditivos para los de ziprasidona.

La hipotensión y el colapso circulatorio deben ser tratados con las medidas adecuadas tales como líquidos intravenosos. Si se utilizan agentes simpaticomiméticos para apoyo vascular, no se debe utilizar epinefrina ni dopamina, dado que la estimulación beta combinada con el antagonismo α_1 asociado con ziprasidona puede empeorar la hipotensión. De igual manera, es razonable esperar que las propiedades del bloqueo alfa- adrenérgico de bretilio puedan ser aditivas para aquellas de ziprasidona, dando como resultado una hipotensión problemática.

En casos de síntomas extrapiramidales severos, se debe administrar medicación anticolinérgica. No hay un antídoto específico para ziprasidona, y no es dializable. Se debe considerar la posibilidad de participación de múltiples drogas. La supervisión médica estrecha y el monitoreo deben continuar hasta que el paciente se recupere.

14. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

14.1 Mecanismo de Acción

Al igual que con otros medicamentos eficaces para la esquizofrenia, se desconoce el mecanismo de acción de ziprasidona. Sin embargo, se ha propuesto que la eficacia de esta droga para la esquizofrenia es mediada a través de una combinación del antagonismo de dopamina tipo 2 (D_2) y de serotonina tipo 2 ($5HT_2$). Al igual que con otras drogas que son eficaces para el trastorno bipolar, se desconoce el mecanismo de acción de ziprasidona en el trastorno bipolar.

14.2 Farmacodinamia

Ziprasidona mostró una elevada afinidad de unión *in vitro* con los receptores dopaminérgicos D_2 y D_3 , los receptores adrenérgicos α_1 de serotonina $5HT_{2A}$, $5HT_{2C}$, $5HT_{1A}$, $5HT_{1D}$ (K_i de 4.8, 7.2, 0.4, 1.3, 3.4, 2 y 10 nM, respectivamente), y afinidad moderada para los receptores de histamina H_1 ($K_i=47$ nM). Ziprasidona actuaba como antagonista de los receptores D_2 , $5HT_{2A}$ y $5HT_{1D}$ y como agonista del receptor $5HT_{1A}$. Ziprasidona inhibió la recaptación sináptica de serotonina y norepinefrina. No se manifestó ninguna afinidad en otros sitios de

unión/receptores analizados, incluyendo al receptor colinérgico muscarínico ($IC_{50} > 1 \mu M$). El antagonismo en otros receptores diferentes a la dopamina y el $5HT_2$ con afinidades receptoras similares puede explicar algunos de los otros efectos terapéuticos y secundarios de ziprasidona. El antagonismo de ziprasidona de los receptores de histamina H_1 puede explicar la somnolencia observada con esta droga. El antagonismo de ziprasidona de los receptores adrenérgicos α_1 puede explicar la hipotensión ortostática observada con esta droga.

14.3 Farmacocinética

Farmacocinética Intramuscular

Biodisponibilidad Sistémica: La biodisponibilidad de ziprasidona administrada por vía intramuscular es del 100%. Tras la administración de dosis únicas por vía intramuscular, las concentraciones séricas máximas se producen típicamente a aproximadamente 60 minutos post dosis o antes y la vida media promedio ($T_{1/2}$) oscila entre dos a cinco horas. La exposición se incrementa de un modo relacionado con la dosis y después de tres días de administración intramuscular, se observa poca acumulación.

Metabolismo y Eliminación: Aunque no se han evaluado sistemáticamente el metabolismo y la eliminación de ziprasidona IM, la vía de administración intramuscular no se espera que altere las vías metabólicas.

15. DATOS FARMACÉUTICOS

15.1 Lista de excipientes

Cada vial de GEODON 20 mg/mL Polvo para Solución Inyectable contiene:
Éter sulfobutílico de β -ciclodextrina sódica

Cada ampolla de (diluyente) contiene:
Agua estéril para inyección

15.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

15.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

15.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

15.5 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Sin requisitos específicos.

Teléfono: +511-615-2100