

**cloridrato de ziprasidona monoidratado**

EMS S/A

Cápsulas

40 mg e 80 mg

cloridrato de ziprasidona monoidratado cápsula - profissional

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de ziprasidona monoidratado  
“medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999”

### Forma farmacêutica e apresentações:

O cloridrato de ziprasidona monoidratado 40 mg ou 80 mg em embalagens contendo 10, 20, 30, 50 ou 100\* cápsulas.

\*Embalagem Hospitalar

## VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

### USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS DE IDADE

#### Composição:

Cada cápsula de cloridrato de ziprasidona monoidratado 40 mg contém:

cloridrato de ziprasidona monoidratado (equivalente a 40mg de ziprasidona) ..... 43,533 mg

excipiente\* q.s.p. ..... 1 cápsula

\*excipientes: lactose monoidratada, amido de milho pré-gelatinizado, óleo de ricino hidrogenado etoxilado, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio, água, corante azul nº 1, corante vermelho nº 40, dióxido de titânio, gelatina.

Cada cápsula de cloridrato de ziprasidona monoidratado 80 mg contém:

cloridrato de ziprasidona monoidratado (equivalente a 80mg de ziprasidona) ..... 87,065 mg

excipiente\* q.s.p. ..... 1 cápsula

\*excipientes: lactose monoidratada, amido de milho pré-gelatinizado, óleo de ricino hidrogenado etoxilado, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio, água, corante azul nº 1, corante vermelho nº 40, dióxido de titânio, gelatina.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

O cloridrato de ziprasidona monoidratado é indicado para o tratamento da esquizofrenia, transtornos esquizoafetivo e esquizofreniforme, estados de agitação psicótica e mania bipolar aguda, para manutenção da melhora clínica e prevenção de recidivas durante a continuação da terapia e tratamento de manutenção em pacientes com transtorno bipolar, em adultos.

O cloridrato de ziprasidona monoidratado também é indicado para o tratamento de manutenção, em associação com lítio ou ácido valproico, em pacientes com transtorno bipolar tipo I.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Esquizofrenia

A eficácia de ziprasidona oral no tratamento da esquizofrenia foi avaliada em 5 estudos placebo -controlados, 4 ensaios de curto prazo (4 e 6 semanas) e um ensaio de longo prazo (52 semanas). Todos os ensaios foram em pacientes hospitalizados, sendo que a maioria atendeu aos critérios DSM III-R para esquizofrenia. Cada estudo incluiu 2 a 3 doses fixas de ziprasidona, bem como placebo. Quatro dos 5 ensaios foram capazes de mostrar diferença entre ziprasidona e placebo; um estudo de curto prazo não. Apesar de um braço de dose fixa única de haloperidol ter sido incluído como tratamento comparativo em um dos três ensaios de curto prazo, este único estudo não foi adequado para fornecer uma comparação confiável e válida entre ziprasidona e haloperidol. Vários instrumentos foram utilizados para avaliar sinais e sintomas psiquiátricos nestes estudos. A Escala Breve de Classificação Psiquiátrica (BPRS – Brief Psychiatric Rating Scale) e a Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale) são questionários de múltiplos itens de psicopatologia geral usados para avaliar os efeitos do tratamento medicamentoso na esquizofrenia. O bloco de psicose do BPRS (desorganização conceitual, comportamento alucinatório, desconfiança e conteúdo de pensamentos incomum) é considerado um subconjunto especialmente útil para avaliar pacientes esquizofrênicos ativamente psicóticos. Uma segunda avaliação amplamente utilizada, a Impressão Global Clínica (CGI – Clinical Global Impression), reflete a impressão de um observador experimentado, totalmente familiarizado com as manifestações de esquizofrenia, sobre o estado clínico geral do paciente. Além disto, a Escala para Avaliar Sintomas Negativos (SANS – Scale for Assessing Negative Symptoms) foi empregada para avaliar sintomas negativos em um ensaio.

#### Os resultados dos ensaios de ziprasidona oral em esquizofrenia são os seguintes:

- (1) Em um ensaio de 4 semanas, placebo-controlado (n=139) comparando 2 doses fixas de ziprasidona (20 e 60 mg duas vezes ao dia) com placebo, somente a dose de 60 mg duas vezes ao dia foi superior ao placebo no escore total BPRS e no escore de gravidade de CGI. Este grupo de dose maior não foi superior ao placebo no bloco de psicose do BPRS ou no SANS.
- (2) Em um ensaio de 6 semanas, placebo-controlado (n=302) comparando 2 doses fixas de ziprasidona (40 mg e 80 mg duas vezes ao dia) com placebo, ambos os grupos de dose foram superiores ao placebo no escore total de BPRS, no bloco de psicose de BPRS, no escore de gravidade de CGI e nos escores total e de subescala negativa de PANSS. Apesar da dose de 80 mg duas vezes ao dia ter tido um efeito numericamente maior do que 40 mg duas vezes ao dia, a diferença não foi estatisticamente significativa.
- (3) Em um ensaio de 6 semanas, placebo-controlado (n=419) comparando 3 doses fixas de ziprasidona (20, 60 e 100 mg duas vezes ao dia) com placebo, todos os três grupos de dose foram superiores ao placebo no escore total PANSS, o escore total BPRS, no bloco de psicose de BPRS e escore de gravidade CGI. Somente o grupo de dose de 100 mg duas vezes ao dia foi superior ao placebo no escore da subescala negativa de PANSS. Não houve uma evidência clara para uma relação dose-resposta na faixa de 20 mg duas vezes ao dia a 100 mg duas vezes ao dia.
- (4) Em um ensaio de 4 semanas, placebo-controlado (n=200) comparando 3 doses fixas de ziprasidona (5, 20 e 40 mg duas vezes ao dia), nenhum dos grupos de dose foi estatisticamente superior ao placebo em nenhum desfecho de interesse.
- (5) Foi conduzido um estudo em pacientes esquizofrênicos internados, sintomaticamente estáveis, crônicos (n=294) randomizados para 3 doses fixas de ziprasidona (20, 40 ou 80 mg duas vezes ao dia) ou placebo e acompanhados por 52 semanas. Os pacientes foram observados para “recaída psicótica iminente”, definida como escore de melhora de CGI de  $\geq 6$  (muito pior ou muito muito pior) e/ou escores  $\geq 6$  (moderadamente grave) nos itens de hostilidade ou não cooperatividade do PANSS em dois dias consecutivos. A ziprasidona foi significativamente superior a placebo no tempo até a recaída e na frequência de recaídas, sem nenhuma diferença significativa entre os diferentes grupos de dose.

Há dados insuficientes para examinar subconjuntos populacionais baseados em idade e raça. O exame de subconjuntos populacionais baseado no sexo não revelou qualquer responsividade diferencial.

### **Mania Bipolar**

A eficácia da ziprasidona 40 – 80 mg, a cada 12 horas, foi estabelecida em 2 estudos duplo-cego, placebo -controlado de 3 semanas, com pacientes selecionados de acordo com o critério do DSM-IV para distúrbio bipolar tipo I, que tinham apresentado recentemente um episódio de mania aguda ou episódio misto com ou sem características psicóticas. Os resultados demonstraram que a ziprasidona foi significativamente mais efetiva que o placebo no tratamento destes pacientes. A ziprasidona foi estatisticamente superior ao placebo conforme determinado através da alteração média a partir da linha de base até o endpoint (21º dia ou outro dia no caso de descontinuação antecipada) na Escala de Classificação de Mania (Mania Rating Scale – MRS) e grau de gravidade (CGI Severity Score – CGI-S).

No primeiro estudo, uma melhora estatisticamente significativa foi evidente no grupo da ziprasidona do 2º (MRS) e 4º dia (CGI-S) e foi mantida de forma contínua até o 21º dia. No segundo estudo foi evidente uma melhora estatisticamente significativa em ambas às escalas desde o 2º dia e mantida até o 21º dia.

O tratamento de mania com ziprasidona por mais de 3 semanas e o uso profilático em distúrbios bipolares, não foi avaliado sistematicamente em estudos clínicos controlados. Entretanto, os efeitos em longo prazo da terapia com ziprasidona foram avaliados em um estudo aberto de extensão, de 52 semanas, após ensaio duplo-cego controlado por 3 semanas. A extensão do estudo incluiu 127 pacientes que completaram a fase inicial de 3 semanas. Estes pacientes foram tratados por ≤ 52 semanas; a dose média de ziprasidona em um ano foi de 123 mg/dia e o tempo médio de tratamento foi 105 dias. Quarenta e oito pacientes completaram a fase de extensão. A eficácia foi medida através das mudanças nas Escalas de Classificação de Mania (Mania Rating Scale – MRS) e grau de gravidade (CGI Severity Score – CGIS).

Os pacientes foram avaliados nas semanas 1, 2, 4, 12, 28 e 52. Reduções significativas nas escalas MRS e CGI-S foram observadas desde o terceiro dia da fase de extensão até a 52ª semana.

### **Tratamento de Manutenção em Pacientes com Transtorno Bipolar**

A eficácia de ziprasidona no tratamento de manutenção do Transtorno Bipolar tipo I foi estabelecida em um estudo clínico placebo-controlado de 6 meses em pacientes que atendiam o critério DSM-IV para Transtorno Bipolar tipo I. O estudo incluiu pacientes cujo episódio mais recente era maníaco ou misto, com ou sem características psicóticas. Na fase aberta do estudo, era requerido que os pacientes estivessem estáveis com o uso de ziprasidona mais lítio ou ácido valproico por pelo menos 8 semanas para serem randomizados. Na fase randomizada, duplo-cego de 6 meses, pacientes continuaram o tratamento com lítio ou ácido valproico e foram randomizados para receberem ziprasidona (administrado 2 vezes/dia totalizando 80 a 160 mg/dia) ou placebo. Geralmente na fase de manutenção, pacientes continuaram com a mesma dose na qual eles estavam estabilizados durante a fase de estabilização. O endpoint primário neste estudo foi no momento da recorrência de um episódio de humor (episódios maníaco, misto ou depressivo). Um episódio de humor foi definido como início de medicação ou hospitalização para um episódio de humor: resultado MRS ≥18 ou resultado MADRS ≥18 em 2 avaliações consecutivas não mais do que 10 dias; ou descontinuação do estudo devido a um episódio de humor. Um total de 584 indivíduos foram tratados em um período aberto de estabilização. Num período de randomização duplo-cego, 127 indivíduos foram tratados com ziprasidona e 112 indivíduos foram tratados com placebo. A ziprasidona foi superior ao placebo no aumento do tempo de recorrência de um episódio de humor.

## **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Propriedades Farmacodinâmicas**

#### **Estudos de Ligação aos Receptores**

A ziprasidona possui alta afinidade pelos receptores de dopamina tipo 2 (D<sub>2</sub>) e afinidade substancialmente maior pelos receptores de serotonina tipo 2A (5HT<sub>2A</sub>). A ziprasidona também interage com os receptores de serotonina 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>1D</sub> e 5HT<sub>1A</sub>, sendo que a afinidade por estes receptores é igual ou maior à sua afinidade pelo receptor D<sub>2</sub>. A ziprasidona possui afinidade moderada pelos transportadores neuronais de serotonina e de norepinefrina e pelos receptores histamínicos H<sub>1</sub> e receptores alfa<sub>1</sub>. O antagonismo a estes receptores foi associado à sonolência e hipotensão ortostática, respectivamente. A ziprasidona apresenta afinidade desprezível pelos receptores muscarínicos M<sub>1</sub>. O antagonismo a esse receptor foi associado a prejuízo de memória.

#### **Estudos Funcionais dos Receptores**

Estudos pré-clínicos adicionais foram realizados para identificar efeitos agonistas ou antagonistas em receptores nos quais a ziprasidona se liga com afinidade de grau alto a moderado. A ziprasidona demonstrou ser antagonista tanto dos receptores de serotonina do tipo 2A (5HT<sub>2A</sub>) como dos receptores de dopamina do tipo 2 (D<sub>2</sub>). Sugere-se que a atividade antipsicótica seja mediada, em parte, por meio desta combinação de atividades antagonistas.

A ziprasidona também é um antagonista potente dos receptores 5HT<sub>2C</sub> e 5HT<sub>1D</sub>, um agonista potente do receptor 5HT<sub>1A</sub> e inibe a recaptação neuronal de norepinefrina e serotonina. As propriedades de recaptação neuronal e serotonérgeica da ziprasidona estão associadas à atividade antidepressiva. Além disso, a afinidade ao receptor 5HT<sub>1A</sub> foi associada aos efeitos ansiolíticos. O bloqueio potente ao receptor 5HT<sub>2C</sub> foi associado à atividade antipsicótica.

#### **Estudos de Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) em Humanos**

Após 12 horas da administração de 40 mg de ziprasidona, o bloqueio do receptor 5HT<sub>2A</sub> foi maior que 80% e do receptor D<sub>2</sub> foi maior que 50%, utilizando a tomografia de emissão de pósitrons (PET).

#### **Informações Adicionais Provenientes de Estudos Clínicos**

Em um estudo comparativo duplo-cego foram avaliados parâmetros metabólicos incluindo peso, níveis plasmáticos em jejum de colesterol total, triglicérides, insulina e índices de resistência periférica à insulina. Em pacientes recebendo ziprasidona, nenhuma alteração significativa em relação ao pré-tratamento foi observada em qualquer um desses parâmetros.

#### **Resultados de um Estudo Extenso de Segurança Pós-Comercialização**

Um estudo randomizado observacional pós-aprovação com 18.239 pacientes em acompanhamento por 1 ano foi conduzido para determinar se o efeito da ziprasidona no intervalo QTc é associado a um aumento do risco de mortalidade (excluído suicídio) em pacientes com esquizofrenia. Este estudo, conduzido em centros de prática clínica, não demonstrou diferenças na taxa de mortalidade entre os tratamentos com ziprasidona e olanzapina.

### **Propriedades Farmacocinéticas**

Após a administração oral de doses múltiplas de ziprasidona com alimentos, o pico de concentração sérica ocorreu, tipicamente, 6 a 8 horas após a dose. A ziprasidona apresenta cinética linear ao longo do intervalo de dose terapêutica de 40 a 80 mg, a cada 12 horas, no estado pós-prandial. A biodisponibilidade absoluta de uma dose de 20 mg é de 60% neste estado. A absorção de ziprasidona é reduzida em até 50% quando a ziprasidona é administrada em jejum. Em um estudo de doses múltiplas, a ziprasidona em suspensão oral demonstrou-se bioequivalente a ziprasidona em cápsulas no estado de equilíbrio. Em um estudo de administração de dose única, a bioequivalência foi demonstrada em relação à AUC. Uma Cmáx discretamente menor foi alcançada com a suspensão oral em relação à cápsula.

A administração de ziprasidona a cada 12 horas geralmente atinge o estado de equilíbrio dentro de 3 dias.

As exposições sistêmicas no estado de equilíbrio estão relacionadas à dose.

No estado de equilíbrio, a meia-vida média de eliminação da ziprasidona é de aproximadamente 6,6 horas após administração oral. O clearance sistêmico médio da ziprasidona administrada intravenosamente é de 7,5 mL/min/kg e o volume de distribuição é de aproximadamente 1,5 L/kg. A ziprasidona está amplamente ligada às proteínas plasmáticas (> 99%) e sua ligação parece ser independente da concentração.

A ziprasidona é extensamente metabolizada após administração oral; apenas uma pequena quantidade é excretada na urina (< 1%) ou nas fezes (< 4%) como fármaco inalterado. A ziprasidona é depurada principalmente por três vias metabólicas, levando à formação de quatro metabólitos circulantes principais: sulfóxido de benzisotiazol piperazina (BITP), sulfona de BITP, sulfóxido de ziprasidona e S-metildiidropiprasidona.

Aproximadamente 20% da dose é excretada na urina, com aproximadamente 66% sendo eliminada nas fezes. A ziprasidona inalterada representa cerca de 44% do total de substâncias séricas relacionadas ao fármaco.

A ziprasidona é basicamente metabolizada por duas vias: redução e metilação para gerar a S-metildiidropiprasidona que é responsável por aproximadamente dois terços do metabolismo, e o metabolismo oxidativo responsável pelo outro terço. Estudos in vitro utilizando frações de tecido hepático humano indicam que a S-metil-diidropiprasidona é gerada em duas etapas. Esses estudos indicam que a primeira etapa é mediada basicamente pela redução química pela glutatona, bem como pela redução enzimática por aldeído-oxidase. A segunda etapa é a metilação mediada pela tiol metiltransferase. Estudos in vitro indicam que a CYP3A4 é o principal isoenzima do CYP 450 catalisadora do metabolismo oxidativo de ziprasidona.

A ziprasidona, a S-metil-diidropiprasidona e o sulfóxido de ziprasidona, quando testados in vitro, compartilham propriedades que podem ser preditivas de um efeito de prolongamento do intervalo QTc. A S-metil-diidropiprasidona é eliminada principalmente por excreção fecal e por metabolismo catalisado pelo CYP3A4. O sulfóxido é eliminado por excreção renal e por metabolismo secundário catalisado pelo CYP3A4.

Em um estudo de fase I, o cetoconazol (400 mg/dia), um inibidor da CYP3A4, aumentou as concentrações séricas da ziprasidona em < 40%. A concentração sérica da S-metil-diidropiprasidona, no Tmáx esperado de ziprasidona, foi aumentada em 55% durante tratamento com cetoconazol. Não foi observado prolongamento adicional do intervalo QTc.

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da ziprasidona em indivíduos jovens e idosos, homens ou mulheres, após administração oral.

A avaliação farmacocinética das concentrações séricas de ziprasidona em pacientes tratados por via oral não revelou qualquer diferença farmacocinética significativa entre fumantes e não fumantes.

Não foram observadas diferenças acentuadas na farmacocinética da ziprasidona oral em pacientes com insuficiência renal de grau moderado a grave, quando comparado a indivíduos com função renal normal.

Não se sabe se as concentrações séricas dos metabólitos aumentaram nesses pacientes.

Na insuficiência hepática de grau leve a moderado (classe A ou B de Child-Pugh), as concentrações séricas de ziprasidona após a administração oral foram 30% mais altas e a meia-vida terminal foi prolongada em cerca de 2 horas em relação aos indivíduos hígidos.

#### **Dados de Segurança Pré-Clínicos**

Dados de segurança pré-clínicos de ziprasidona, baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, genotóxicas e de potencial carcinogênico, não revelaram risco especial para humanos. A ziprasidona não apresentou evidências de teratogenicidade em estudos reprodutivos em ratos e coelhos.

Efeitos adversos sobre a fertilidade, um aumento do número de filhotes natimortos, diminuição do peso dos filhotes e atraso no desenvolvimento funcional foram observados em doses que causaram toxicidade materna, como sedação e diminuição no ganho de peso corporal. Aumento da mortalidade perinatal e atraso no desenvolvimento funcional dos animais ocorreram quando concentrações plasmáticas maternas foram extrapoladas para serem similares às concentrações máximas em humanos nas doses terapêuticas.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

O cloridrato de ziprasidona monoidratado é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à ziprasidona ou a qualquer componente da fórmula.

O cloridrato de ziprasidona monoidratado também é contraindicado a pacientes com prolongamento conhecido do intervalo QT, incluindo síndrome congênita do QT longo, a pacientes com infarto recente do miocárdio, insuficiência cardíaca descompensada ou arritmias cardíacas em tratamento com fármacos antiarrítmicos das classes IA e III (vide item 5 - Advertências e Precauções).

**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Intervalo QT**

A ziprasidona causa prolongamento no intervalo QT de grau leve a moderado.

Na base de dados dos estudos clínicos realizados no período pré-comercialização para a formulação oral, a incidência de prolongamento do intervalo QTc para um valor acima de 500 ms foi de 3 casos em um total de 3266 (0,1%) pacientes tratados com ziprasidona e 1 caso em um total de 538 (0,2%) pacientes recebendo placebo.

Alguns fármacos, incluindo antiarrítmicos das classes IA e III que prolongam o intervalo QT para um valor maior que 500 ms, foram associados à ocorrência rara de torsade de pointes, uma arritmia com risco de morte (vide item 4 - Contraindicações).

Existem raros casos de torsade de pointes em pacientes com múltiplos fatores de risco na experiência pós-comercialização com cloridrato de ziprasidona monoidratado. Uma relação causal com a ziprasidona ainda não foi estabelecida. O cloridrato de ziprasidona monoidratado deve ser utilizado com cautela em pacientes com os seguintes fatores de risco, para torsade de pointes:

- bradicardia;
- desequilíbrio hidroelectrolítico;
- uso concomitante com outros fármacos que prolongam o intervalo QT.

Se sintomas cardíacos sugestivos de arritmias forem observados ou relatados durante o tratamento, deve ser feita uma avaliação cardiológica apropriada. Se o intervalo QTc encontrado for maior que 500 ms, é recomendado que o tratamento seja interrompido (vide item 4 - Contraindicações).

##### **Tromboembolismo Venoso**

Foram descritos casos de tromboembolismo venoso (TEV) associados a drogas antipsicóticas. Como os pacientes tratados com antipsicóticos, geralmente, adquirem fatores de risco para TEV, todos devem ser identificados antes e durante o tratamento com ziprasidona e medidas preventivas tomadas.

### **Síndrome Neuroleptica Maligna (SNM)**

A Síndrome Neuroleptica Maligna (SNM), um quadro clínico potencialmente fatal, foi relatada em associação a fármacos antipsicóticos, incluindo a ziprasidona. As manifestações são: hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonômica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Sinais adicionais podem incluir níveis elevados de creatinofosfoquinase, mioglobinúria associada a rabdomiólise e insuficiência renal aguda. Se um paciente manifestar sinais e sintomas sugestivos de SNM, ou se apresentar febre alta inexplicada sem manifestações clínicas adicionais de SNM, todos os fármacos antipsicóticos devem ser descontinuados.

### **Reações Adversas Cutâneas Graves**

Reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) foi relatada com a exposição à ziprasidona. DRESS consiste de uma combinação de três ou mais das seguintes reações: reação cutânea (tais como rash ou dermatite esfoliativa), eosinofilia, febre, linfadenopatia e uma ou mais complicações sistêmicas, tais como hepatite, nefrite, pneumonite, miocardite e pericardite.

Outras reações adversas cutâneas graves, tais como a síndrome de Stevens-Johnson, foram relatadas com a exposição à ziprasidona. Reações adversas cutâneas graves são às vezes fatais. Descontinuar o uso de ziprasidona se reações adversas cutâneas graves ocorrerem.

### **Discinesia Tardia**

Assim como ocorre com outros antipsicóticos, existe um potencial da ziprasidona causar discinesia tardia e outras síndromes extrapiramidais tardias após tratamento prolongado. Se aparecerem sinais e sintomas de discinesia tardia, deve-se considerar a redução da dose ou a descontinuação de cloridrato de ziprasidona monoidratado.

### **Convulsões**

Assim como ocorre com outros antipsicóticos, recomenda-se cautela no tratamento de pacientes com histórico de convulsões.

### **Fármacos Ativos no SNC/Álcool**

Considerando os efeitos primários da ziprasidona no SNC, deve-se ter cautela quando esta for administrada em associação a outros fármacos de ação central, incluindo álcool e fármacos que agem nos sistemas dopaminérgicos e serotoninérgicos.

### **Aumento da Mortalidade em Pacientes Idosos com Psicose Relacionada à Demência**

Dados sobre pacientes idosos com psicose relacionada à demência demonstraram risco aumentado de morte, quando tratados com medicamentos antipsicóticos, em comparação aos pacientes tratados com placebo. Os dados de estudos com ziprasidona no tratamento de pacientes idosos com demência são insuficientes para concluir se existe ou não um risco aumentado de morte com ziprasidona vs. placebo nesta população de pacientes. A ziprasidona não está aprovada para o tratamento de pacientes idosos demenciados e com psicose relacionada.

### **Priapismo**

Casos de priapismo têm sido relatados com o uso de antipsicóticos, incluindo a ziprasidona. Esta reação adversa, assim como acontece com outras drogas psicotrópicas, não parece ser dose-dependente e nem ter correlação com a duração do tratamento.

### **Hiperprolactinemia**

Tal como acontece com outras drogas que bloqueiam os receptores de dopamina tipo 2 (D2), a ziprasidona pode elevar os níveis de prolactina. Distúrbios, tais como galactorreia, amenorreia, ginecomastia e impotência têm sido relatados com a elevação de prolactina induzida por medicamentos.

Hiperprolactinemia prolongada quando associada ao hipogonadismo pode levar à diminuição da mineralização e densidade óssea.

### **Uso durante a Gravidez e Lactação**

Estudos de toxicidade na reprodução realizados com ziprasidona oral não demonstraram efeitos adversos no processo reprodutivo, além daqueles secundários à toxicidade materna resultante de um efeito farmacológico exacerbado, em doses iguais ou maiores que 17,5 vezes a dose máxima recomendada para humanos. Não houve evidências de teratogenicidade com as doses estudadas (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos).

#### **Uso durante a Gravidez**

Não foram conduzidos estudos em mulheres grávidas. Mulheres com potencial de engravidar que estejam recebendo cloridrato de ziprasidona monoidratado devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo adequado. Recém-nascidos expostos a medicamentos antipsicóticos durante o terceiro trimestre de gravidez correm o risco de apresentar sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência após o parto. Há relatos de agitação, hipertonia, hipotonía, tremor, sonolência, dificuldade respiratória e distúrbio alimentar nestes recém-nascidos.

A ziprasidona deve ser utilizada durante a gravidez somente se o benefício potencial para a mãe superar o potencial de risco para o feto (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos).

**O cloridrato de ziprasidona monoidratado é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião -dentista.**

#### **Uso durante a Lactação**

Não se sabe se a ziprasidona é excretada no leite materno. As pacientes devem ser advertidas a não amamentar se estiverem em tratamento com cloridrato de ziprasidona monoidratado.

### **Efeitos na Habilidade de Dirigir e de Operar Máquinas**

Assim como ocorre com outros fármacos psicoativos, cloridrato de ziprasidona monoidratado pode causar sonolência.

**Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**Fármacos Antiarrímicos das Classes IA e III** – vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções – Intervalo QT.

**Uso Concomitante com Outros Fármacos que Prolongam o Intervalo QT** – vide item 5. Advertências e Precauções – Intervalo QT.

**Fármacos Ativos no SNC/ Álcool** – vide item 5. Advertências e Precauções - Fármacos Ativos no SNC/Álcool.

**Efeito de cloridrato de ziprasidona monoidratado sobre Outros Fármacos**

A ziprasidona não demonstrou efeito inibitório sobre CYP1A2, CYP2C9 ou CYP2C19, quando testada em microsossomos hepáticos humanos. A concentração de ziprasidona requerida para inibir os citocromos CYP2D6 e CYP3A4, in vitro, é no mínimo 1000 vezes maior que a concentração livre que pode ser esperada in vivo. É improvável que a ziprasidona cause interações medicamentosas clinicamente importantes mediadas por estas enzimas.

- dextrometorfano – de acordo com os resultados obtidos in vitro, um estudo em voluntários sadios demonstrou que a ziprasidona não alterou o metabolismo do dextrometorfano, mediado pelo CYP2D6, para seu principal metabólito, o dextrofano.
- contraceptivos orais – a administração de ziprasidona não resulta em alteração significativa na farmacocinética de estrógenos (etinilestradiol, um substrato do CYP3A4) ou progesterona.
- lítio – a coadministração de ziprasidona não teve efeito na farmacocinética do lítio.
- ligação às proteínas – a ziprasidona se liga extensivamente às proteínas plasmáticas. A ligação da ziprasidona às proteínas plasmáticas, in vitro, não foi alterada pela varfarina ou propranolol (2 fármacos que são altamente ligados às proteínas), e a ziprasidona também não alterou a ligação destes fármacos no plasma humano. Desta maneira, o potencial de um fármaco interagir com a ziprasidona devido ao deslocamento é improvável.

**Efeitos de Outros Fármacos sobre cloridrato de ziprasidona monoidratado.**

A ziprasidona é metabolizada pela enzima aldeído-oxidase e em menor extensão pela CYP3A4. Não há indutores ou inibidores conhecidos para esta enzima que sejam clinicamente relevantes.

O cetoconazol, um potente inibidor da CYP3A4, na dose de 400 mg ao dia, produziu um aumento de aproximadamente 35% na exposição da ziprasidona (AUC e Cmáx). Estas alterações produzidas pelo cetoconazol parecem não ter relevância clínica. Dados in vitro indicam que a ziprasidona é um substrato da glicoproteína P (P-gp). A relevância in vivo é desconhecida. A coadministração com indutores de CYP-3A4 e P-gp, como a carbamazepina, rifampicina e erva de são joão, pode levar à redução das concentrações de ziprasidona.

A carbamazepina, um indutor da CYP3A4, na dose de 200 mg a cada 12 horas, produziu uma diminuição de 36% na exposição da ziprasidona. Estas alterações produzidas pela carbamazepina parecem não ter relevância clínica.

A cimetidina, um inibidor não específico da CYP, não afetou significativamente a farmacocinética da ziprasidona.

Doses múltiplas de antiácido à base de alumínio ou magnésio não alteraram a farmacocinética da ziprasidona.

A avaliação farmacocinética das concentrações séricas de ziprasidona em estudos clínicos não revelou qualquer evidência de interações clinicamente significativas com a benzatropina, propranolol ou lorazepam.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em lugar seco. Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C). Proteger da luz.

Prazo de validade do medicamento: 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**Características do produto:**

O cloridrato de ziprasidona monoidratado 40mg e 80mg: cápsula de gelatina dura na cor azul no corpo e azul na tampa, contendo granulado na cor rosa.

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O cloridrato de ziprasidona monoidratado é apresentado na forma de cápsulas para uso oral.

**Uso em Adultos**

**Esquizofrenia e Mania Bipolar**

A dose inicial recomendada é de 40 mg a cada 12 horas, administrada com alimentos (vide item 3 – Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas). A dose diária pode ser subsequentemente ajustada com base na resposta clínica individual até uma dose máxima de 80 mg a cada 12 horas. Se houver indicação clínica, a dose máxima recomendada pode ser alcançada no 3º (terceiro) dia de tratamento.

**Tratamento de Manutenção (em associação com lítio ou ácido valproico)**

A eficácia do tratamento de manutenção do transtorno bipolar foi demonstrada com cloridrato de ziprasidona monoidratado (administrado 2 vezes por dia dentro da faixa de 40-80 mg com alimento) combinado com lítio ou ácido valproico. Geralmente, na fase de manutenção, pacientes continuaram com a mesma dose na qual eles foram estabilizados durante a fase de titulação inicial do tratamento (vide item 2. Resultados de Eficácia).

**Os pacientes devem ser reavaliados periodicamente para determinar a necessidade de tratamento de manutenção.**

**Uso em Crianças**

A segurança e eficácia em indivíduos menores de 18 anos não foram estabelecidas.

**Uso em Idosos**

Geralmente não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos (65 anos ou mais).

**Uso na Insuficiência Renal**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

**Uso na Insuficiência Hepática**

Em pacientes com insuficiência hepática de grau leve a moderado, doses menores devem ser consideradas. Uma vez que não há experiência clínica em pacientes com insuficiência hepática grave, cloridrato de ziprasidona monoidratado deve ser utilizado com cautela neste grupo (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

#### **Uso em Fumantes**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes fumantes.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

#### **Dose Omitida**

Caso o paciente esqueça-se de tomar cloridrato de ziprasidona monoidratado no horário estabelecido, deve tomá-lo assim que lembrar.

Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e tomar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

#### **Esquizofrenia**

A tabela 1 apresenta eventos adversos, relacionados ao tratamento, que ocorreram com frequência  $\geq 1\%$  e aqueles que ocorreram com frequência maior quando comparado ao placebo no estudo de curto prazo, placebo-controlado de ziprasidona em esquizofrenia.

**Tabela 1. Eventos adversos relacionados ao tratamento com ziprasidona que ocorreram em uma frequência  $\geq 1\%$  observados em estudos de esquizofrenia de curto prazo, placebo –controlados.**

<b>Distúrbios Psiquiátricos</b>	Comum: agitação, insônia.
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>	Muito comum: sonolência.
	Comum: acatisia, tontura, distonia, síndrome extrapiramidal, dor de cabeça, hipertonia, tremor.
<b>Distúrbios Oculares</b>	Comum: visão anormal.
<b>Distúrbios Gastrintestinais</b>	Comum: constipação, boca seca, dispesia, aumento da salivação, náusea, vômito.
<b>Distúrbios Gerais e condições do local de administração</b>	Comum: astenia.

Classificação das frequências: muito comum  $\geq 10\%$ ; comum  $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ .

A incidência de convulsões foi rara, ocorrendo em menos de 1% dos pacientes tratados com o cloridrato de ziprasidona monoidratado.

Em estudos clínicos duplo-cegos, controlados, a escala que quantifica o ônus decorrente do transtorno do movimento (Movement Disorder Burden Scale), como manifestações motoras extrapiramidais, foi estatisticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ) a favor da ziprasidona quando comparada ao haloperidol e risperidona. Foram observadas alterações comparáveis a essas na Escala de Simpson-Angus e Escala de Acatisia de Barnes em pacientes tratados com ziprasidona e placebo. Além disso, a incidência de relatos de acatisia e do uso de fármacos anticolinérgicos foi maior em pacientes tratados com haloperidol e risperidona, quando comparados aos pacientes recebendo ziprasidona.

Em estudos clínicos de curto prazo, de 4 a 6 semanas, placebo-controlados, de dose fixa, a incidência de ganho de peso corporal registrado como um evento adverso foi baixa e igual em pacientes tratados com ziprasidona e pacientes tratados com placebo (ambos 0,4%). Houve um pequeno aumento no peso médio dos pacientes tratados com ziprasidona (0,5 kg), mas não nos pacientes tratados com placebo.

Em um estudo placebo-controlado de 1 ano foi observada uma perda de peso média de 1 a 3 kg em pacientes tratados com ziprasidona, comparado a uma perda média de 3 kg em pacientes tratados com placebo.

Foi observado um aumento apenas transitório da prolactina durante a administração contínua de ziprasidona.

Em um estudo clínico placebo-controlado de 52 semanas, o índice de descontinuação devido a eventos adversos foi similar entre pacientes tratados com ziprasidona e aqueles tratados com placebo.

#### **Mania Bipolar**

A tabela 2 apresenta eventos adversos, relacionados ao tratamento, que ocorreram com uma frequência  $\geq 5\%$  e aqueles que ocorreram com frequência maior quando comparado ao placebo no estudo de curto prazo, placebo-controlado de ziprasidona em mania bipolar.

**Tabela 2. Eventos adversos relacionados ao tratamento com ziprasidona que ocorreram em uma frequência  $\geq 5\%$  observados em estudos de mania bipolar de curto prazo, placebo-controlados**

<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>	Muito comum: acatisia, tontura, síndrome extrapiramidal, dor de cabeça, sonolência.
	Comum: distonia, hipertonia e tremor.
<b>Distúrbios Oculares</b>	Comum: visão anormal.
<b>Distúrbios Gastrintestinais</b>	Muito comum: náusea
	Comum: constipação
<b>Distúrbios Gerais e condições do local de administração</b>	Comum: astenia.

Classificação das frequências: muito comum  $\geq 10\%$ ; comum  $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ .

#### **População pediátrica e adolescente**

Em um estudo placebo-controlado em transtorno bipolar (idades de 10 a 17 anos), as reações adversas mais frequentes (reportadas com frequência  $>10\%$ ) foram sedação, sonolência, cefaleia, fadiga, náusea e tontura. Em um estudo placebo-controlado em esquizofrenia (idades de 13 a 17 anos), as reações adversas mais frequentes (reportadas com frequência  $>10\%$ ) foram sonolência e

distúrbios extrapiramidais. A frequência, tipo e gravidade das reações adversas nestes indivíduos foram geralmente semelhantes as dos adultos com transtorno bipolar ou esquizofrenia tratados com ziprasidona. A ziprasidona foi associada a um leve prolongamento do intervalo QT dose-dependente nos estudos clínicos pediátricos de transtorno bipolar e esquizofrenia, similar ao observado na população adulta.

#### **Reações Adversas Pós-comercialização**

As seguintes reações adversas foram relatadas durante a experiência clínica pós-comercialização:

Distúrbios do Sistema imune: reação alérgica.

Distúrbios Psiquiátricos: insônia, mania/hipomania.

Distúrbios do Sistema nervoso: paralisia facial, síndrome neuroléptica maligna, síndrome serotoninérgica (sozinha ou em combinação com medicamentos serotoninérgicos), discinesia tardia.

Distúrbios Cardiovasculares: taquicardia e torsade de pointes (vide item 5. Advertências e Precauções).

Distúrbios Vasculares: hipotensão postural, síncope, tromboembolismo venoso (TEV) (vide item 5. Advertências e Precauções).

Distúrbios Gastrintestinais: disfagia, inchaço na língua.

Distúrbios da Pele e tecido subcutâneo: angioedema e rash, reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS).

Distúrbios Renais e urinários: enurese, incontinência urinária.

Distúrbios do Sistema reprodutivo e mamas: galactorreia e priapismo.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

A experiência de superdosagem com cloridrato de ziprasidona monoidratado é limitada. A maior ingestão confirmada é de 12800 mg. Neste caso, foram relatados sintomas extrapiramidais e um intervalo QTc de 446 ms (sem sequela cardíaca). Em casos de superdosagem, em geral, os sintomas mais comumente relatados foram: sintomas extrapiramidais, sonolência, tremor e ansiedade. Se houver suspeita de superdosagem, deve ser considerada a possibilidade de envolvimento de múltiplos fármacos. Não há antídoto específico para ziprasidona. Em casos de superdosagem aguda, deve-se estabelecer e manter uma via aérea e garantir ventilação e oxigenação adequadas. Deve-se considerar a lavagem gástrica (após intubação, se o paciente estiver inconsciente) e a administração de carvão ativado associado a um laxante. A possibilidade de obnubilação, convulsões ou reação distônica da cabeça e pescoço após superdosagem pode levar ao risco de aspiração por vômito induzido. A monitoração cardiovascular deve começar imediatamente e deve incluir monitoração eletrocardiográfica contínua para detectar possíveis arritmias.

Devido ao fato da ziprasidona estar altamente ligada às proteínas, é improvável que a hemodiálise seja benéfica no tratamento de superdosagem. A rigorosa monitoração e supervisão médica devem ser mantidas até que o paciente se recupere.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### **III - DIZERES LEGAIS**

Registro M.S. nº. 1.0235.1095

Farm. Resp.: Dr. Ronoel Caza de Dio

CRF - SP nº 19.710

#### **EMS S/A**

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, s/nº, Km 08

Chácara Assay – Hortolândia - SP - CEP 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**



### Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/09/2014	0726145/14-4	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/09/2014	0726145/14-4	10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/09/2014	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA	VP / VPS	Cápsula dura de 40 mg e 80 mg contendo 10, 20, 30, 50. Cápsula dura de 40 mg e 80 mg contendo 100, 450, 500 (Emb. Hosp.)
05/11/2014	0997220/14-0	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	05/11/2014	0997220/14-0	10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	05/11/2014	Adequação ao referência e correção da DCB para cloridrato de ziprasidona monoidratado	VP / VPS	Cápsula dura de 40 mg e 80 mg contendo 10, 20, 30, 50. Cápsula dura de 40 mg e 80 mg contendo 100, 450, 500 (Emb. Hosp.)
06/04/2015	N/A	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	06/04/2015	N/A	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	06/04/2015	VP: 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUILAS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP / VPS	Cápsula dura de 40 mg e 80 mg contendo 10, 20, 30, 50. Cápsula dura de 40 mg e 80 mg contendo 100, 450, 500 (Emb. Hosp.)

							VPS: 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA 9. REAÇÕES ADVERSAS		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--