

**Geodon®**

**Laboratórios Pfizer Ltda.**

**Cápsulas**

**40 mg ou 80 mg**



**Geodon®**  
**cloridrato de ziprasidona monoidratado**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Nome comercial:** Geodon®

**Nome genérico:** cloridrato de ziprasidona monoidratado

**APRESENTAÇÕES**

Geodon® 40 mg ou 80 mg em embalagens contendo 14 ou 30 cápsulas.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL**

**USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS DE IDADE**

**COMPOSIÇÃO:**

Cada cápsula de Geodon® 40 mg ou 80 mg contém cloridrato de ziprasidona monoidratado equivalente a 40 mg ou 80 mg de ziprasidona base, respectivamente.

Excipientes: lactose monoidratada, amido de milho pré-gelatinizado, estearato de magnésio.



## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Geodon® (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.

Geodon® 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 da 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 mg – 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* – CGI-S). 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 2<sub>A</sub> (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 2<sub>A</sub> (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 serotoninérgica 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 do 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, 6h a 8 h após a dose. A ziprasidona apresenta cinética linear ao longo do intervalo de dose terapêutica de 40 mg 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 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 benztiotiazol piperazina (BITP), sulfona de BITP, sulfóxido de ziprasidona e S-metil-diidroziprasidona. 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-metil-diidroziprasidona 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-diidroziprasidona é gerada em duas etapas. Esses estudos indicam que a primeira etapa é mediada basicamente pela redução química pela glutationa, 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 a principal isoenzima do CYP 450 catalisadora do metabolismo oxidativo da ziprasidona.

A ziprasidona, a S-metil-diidroziprasidona 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-diidroziprasidona 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-diidroziprasidona, 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 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 corpóreo. 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

Geodon® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à ziprasidona ou a qualquer componente da fórmula.

Geodon® 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 Geodon®. Uma relação causal com a ziprasidona ainda não foi estabelecida.

Geodon® deve ser utilizado com cautela em pacientes com os seguintes fatores de risco para *torsade de pointes*:

- bradicardia;
- desequilíbrio hidroeletrolítico;
- 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 Neuroléptica Maligna (SNM)

A Síndrome Neuroléptica 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, mioglobina associada a rabdomiólise e insuficiência renal aguda. Se um paciente manifestar sinais e sintomas



sugestivos de SNM, ou se apresentar com 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 Geodon®.

#### **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 Geodon® 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).

**Geodon® 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 Geodon®.

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

Assim como ocorre com outros fármacos psicoativos, Geodon® 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 Antiarrítmicos 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 Geodon® sobre Outros Fármacos**

A ziprasidona não demonstrou efeito inibitório sobre CYP1A2, CYP2C9 ou CYP2C19, quando testada em microsomas 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 dextrorfan.
- contraceptivos orais – a administração de ziprasidona não resulta em alteração significativa na farmacocinética de estrógenos (ethinilestradiol, 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 Geodon®**

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 CYP3A4 e P-gp, como a carbamazepina, rifampicina, erva-de-são-joão, pode levar à redução das concentrações da ziprasidona.

A carbamazepina, um induzor 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**

Geodon® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade e pode ser utilizado por 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.**

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

Características físicas e organolépticas:

Geodon® 40 mg: cápsula na cor azul/azul.

Geodon® 80 mg: cápsula na cor azul/branca.

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Geodon® 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 Geodon® (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, Geodon® 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 Geodon® 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 ≥ 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, dispepsia, 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 Geodon®. 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 corpóreo registrada 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 da 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 Geodon® 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

MS – 1.0216.0066

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

**Registrado por:**

Laboratórios Pfizer Ltda.  
Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555  
CEP 07112-070 – Guarulhos – SP  
CNPJ nº 46.070.868/0001-69

**Fabricado e Embalado por:**

R-Pharm Germany GmbH  
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257  
Illertissen – Alemanha

**Importado por:**

Laboratórios Pfizer Ltda.  
Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5  
CEP 06696-000 – Itapevi – SP  
CNPJ nº 46.070.868/0036-99

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

GEOCAP\_10



**Geodon®**

**Laboratórios Pfizer Ltda.**

**Pó injetável + diluente**

**20 mg/mL**



**Geodon® IM  
mesilato de ziprasidona**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Nome comercial:** Geodon® IM

**Nome genérico:** mesilato de ziprasidona

**APRESENTAÇÕES**

Geodon® IM 20 mg/mL, pó para solução intramuscular, em embalagem contendo 1 frasco-ampola acompanhado de 1 ampola de diluente.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAMUSCULAR**

**USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS DE IDADE**

**COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de Geodon® IM contém mesilato de ziprasidona equivalente a 30 mg de ziprasidona base, o que permite após a reconstituição com 1,2 mL de água para injetáveis, a retirada com segurança de 1 mL da solução, que corresponde a 20 mg de ziprasidona. O restante da solução deve ser desprezado.

Excipiente: sulfobutil éter beta-ciclodextrina sódica.



## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Geodon® IM (mesilato de ziprasidona), pó para solução intramuscular, é indicado no controle rápido da agitação em pacientes psicóticos.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### **Agitação aguda em pacientes esquizofrênicos**

A eficácia de ziprasidona intramuscular no controle de pacientes esquizofrênicos agitados foi estabelecida em dois ensaios de curto prazo, duplo-cegos de pacientes esquizofrênicos considerados pelos investigadores como sendo “agudamente agitados” e com necessidade de medicação antipsicótica intramuscular. Além disto, os pacientes tinham que ter um escore de 3 ou mais em pelo menos 3 dos seguintes itens de PANSS: ansiedade, tensão, hostilidade e excitação. A eficácia foi avaliada por análise da área sob a curva (AUC) da Escala de Classificação de Atividade Comportamental (BARS – *Behavioural Activity Rating Scale*) e da classificação de gravidade de Impressão Global Clínica (CGI). A BARS é uma escala de sete pontos com escores variando de 1 (dificuldade ou incapacidade de despertar) a 7 (violento, necessita de contenção). Os escores dos pacientes na BARS na linha de base foram na maioria 5 (sinais de atividade manifesta [física ou verbal], se acalma com ordens) e determinados pelos investigadores, exibiram um grau de agitação que garantiu o tratamento intramuscular. Houve poucos pacientes com uma classificação maior que 5 na BARS, pois os pacientes mais gravemente agitados geralmente eram incapazes de fornecer consentimento informado para a participação em ensaios clínicos pré-comercialização.

Ambos os estudos compararam doses maiores de ziprasidona intramuscular com uma dose controle de 2 mg. Em um estudo a dose maior foi de 20 mg, que podia ser administrada em até 4 vezes nas 24 horas do estudo, em intervalos de administração de não menos que 4 horas. No outro estudo, a dose maior foi de 10 mg, que podia ser administrada em até 4 vezes nas 24 horas do estudo, com intervalos entre as administrações de não menos que 2 horas.

#### **Os resultados dos ensaios de ziprasidona intramuscular seguem:**

(1) Em um ensaio de um dia, duplo-cego, randomizado (n=79) envolvendo doses de ziprasidona intramuscular de 20 mg ou 2 mg, até quatro vezes ao dia, 20 mg de ziprasidona intramuscular foi estatisticamente superior a 2 mg de ziprasidona intramuscular, avaliado pela AUC da BARS à 0 e após 4 horas e pela gravidade CGI após 4 horas e no *endpoint* do estudo.

(2) Em um outro ensaio de um dia, duplo-cego, randomizado (n=117) envolvendo doses de ziprasidona intramuscular de 10 mg ou 2 mg, até quatro vezes ao dia, 10 mg de ziprasidona intramuscular foi estatisticamente superior a 2 mg de ziprasidona intramuscular, como avaliado pela AUC da BARS à 0 e após 2 horas, mas não pela gravidade CGI.

Em dois estudos clínicos abertos, de uma semana, ativo-controlados, Geodon® IM foi administrado por injeção intramuscular por até 3 dias em pacientes que, subsequentemente, continuaram o tratamento com Geodon® oral. A manutenção da eficácia, segurança e tolerabilidade foram demonstradas na transição da administração de Geodon® intramuscular para a via oral.

Foi observada uma redução no comportamento agitado, relacionada à dose, com início de uma melhora significativa observada aos 15 minutos e a partir de 1 hora após a injeção até o *endpoint* (2 horas), com a dose de 10 mg, e a partir de 30 minutos após a injeção até o *endpoint* (4 horas), com a dose de 20 mg.

### 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 2<sub>A</sub> (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 esses 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 apresenta afinidade moderada pelos receptores histamínicos H<sub>1</sub> e receptores alfa<sub>1</sub>. O antagonismo a esses receptores foi associado a 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 danos 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 2<sub>A</sub> (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 serotoninérgica da ziprasidona estão associadas à atividade antidepressiva. Além disso, o agonismo ao receptor 5HT<sub>1A</sub> foi associado a efeitos ansiolíticos. O antagonismo potente ao receptor 5HT<sub>2C</sub> foi associado à atividade antipsicótica.

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

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

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

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

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

#### **Propriedades Farmacocinéticas**

A biodisponibilidade da ziprasidona intramuscular é de 100%. Após a administração intramuscular de doses únicas, as concentrações séricas máximas ocorreram tipicamente cerca de 60 minutos após a administração e a meia-vida média ( $t_{1/2}$ ) varia aproximadamente de 2 a 5 horas. Há um aumento da exposição relacionado à dose e, após 3 dias de administração intramuscular, é observado um pequeno acúmulo.

O *clearance* sistêmico médio de 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 extensivamente ligada às proteínas plasmáticas (> 99%) e a ligação parece ser independente da concentração.

O metabolismo e a eliminação do mesilato de ziprasidona não foram sistematicamente avaliados após a administração intramuscular. O padrão metabólico excretor da ziprasidona após administração intramuscular não deve ser diferente do observado após administração oral porque o *clearance* não metabólico é baixo.

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 principais metabólitos circulantes, sulfóxido de benzisotiazol piperazina (BITP), sulfona de BITP, sulfóxido de ziprasidona e S-metil-diidroziprasidona. 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.

Estudos *in vitro* indicam que o citocromo CYP3A4 é o principal citocromo P450 catalisador do metabolismo oxidativo da ziprasidona. O metabólito S-metil-diidroziprasidona é gerado em 2 etapas catalisadas pela aldeído oxidase e pela tiol metiltransferase.

A ziprasidona, a S-metil-diidroziprasidona 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-diidroziprasidona 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 do citocromo CYP3A4, aumentou as concentrações séricas da ziprasidona em menos que 40%. A concentração sérica da S-metil-diidroziprasidona, no Tmáx esperado da ziprasidona, foi aumentada em 55% durante o tratamento com o 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 desses metabólitos aumentaram nesses pacientes.

Como o excipiente ciclodextrina presente na formulação de Geodon® IM é depurado pela filtração renal, Geodon® IM deve ser administrado com cuidado em pacientes com comprometimento da função renal.

Na insuficiência hepática de grau leve a moderado (classes A e 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 saudáveis.



## Dados de Segurança Pré-Clínicos

Dados de segurança pré-clínicos de ziprasidona administrada por via oral, baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, genotóxicas e de potencial carcinogênico, não revelaram risco especial para humanos. Em estudos reprodutivos em ratos e coelhos, a ziprasidona não apresentou evidências de teratogenicidade. Efeitos adversos sobre a fertilidade, 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 corpóreo. 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.

Nos estudos da ziprasidona por via parenteral, não houve eventos adversos relevantes com o uso clínico do produto.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Geodon® IM é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à ziprasidona ou a qualquer componente da fórmula.

Geodon® IM também é contraindicado a pacientes com prolongamento conhecido do intervalo QT, incluindo síndrome congênita do QT longo; a pacientes com infarto do miocárdio recente, insuficiência cardíaca descompensada ou arritmias cardíacas que necessitem de tratamentos 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 um 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 pacientes (0,1%) tratados com ziprasidona e de 1 caso em um total de 538 pacientes (0,2%) recebendo placebo. Um em 541 pacientes (0,18%) recebendo ziprasidona intramuscular apresentou prolongamento do intervalo QTc ( $\geq 500$  ms).

Alguns fármacos, incluindo antiarrítmicos das classes IA e III que prolongam o intervalo QT, foram associados à ocorrência rara de *torsade de pointes*, uma arritmia com risco de vida (vide item 4 - Contraindicações).

Existem raros casos de *torsade de pointes* em pacientes com múltiplos fatores de risco na experiência pós-comercialização com Geodon® IM. Uma relação causal com a ziprasidona ainda não foi estabelecida.

Geodon® IM deve ser utilizado com cautela em pacientes com os seguintes fatores de risco, que podem aumentar o risco de ocorrência desta arritmia:

- bradicardia;
- desequilíbrio eletrolítico;
- 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 muitas vezes apresentam fatores de risco adquiridos para TEV, todos os possíveis fatores de risco para TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com ziprasidona e medidas preventivas devem ser tomadas.

### Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM)

A Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM), um complexo potencialmente fatal, foi relatada em associação a fármacos antipsicóticos, incluindo a ziprasidona. As manifestações clínicas de SNM são: hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonômica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e arritmia cardíaca). Sinais adicionais podem incluir níveis elevados de creatina fosfoquinase, mioglobina (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. Se um paciente desenvolver sinais e sintomas indicativos 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 Geodon® IM.

### **Doença Cardiovascular**

A segurança e eficácia em pacientes com doenças cardiovasculares não foram estabelecidas.

### **Pressão Arterial**

Tontura, taquicardia, hipertensão e hipotensão postural podem ocorrer após a administração de Geodon® IM. Deve-se ter cuidado principalmente com pacientes ambulatoriais.

### **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 agentes de ação central, incluindo álcool e fármacos que agem nos sistemas dopaminérgico e serotoninérgico.

### **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 com psicose relacionada à demência.

### **Relatos de Mortalidade Pós-Comercialização**

Assim como com outros antipsicóticos intramusculares, foram relatadas mortes com o uso de Geodon® IM, geralmente em pacientes com múltiplos fatores de risco de confusão. Embora uma relação causal não tenha sido estabelecida, Geodon® IM deve ser usado com cautela.

### **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 não tem correlação com a duração do tratamento.

### **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 (DMRH). Não houve evidências de teratogenicidade com as doses estudadas (vide item 3 – Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clinicos).

### **Uso durante a Gravidez**

Não foram conduzidos estudos em mulheres grávidas. Mulheres com potencial de engravidar que estejam recebendo Geodon® IM devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo adequado. Como a experiência clínica é limitada, a administração de Geodon® IM não é recomendada durante a gravidez, a menos



que o benefício esperado para a mãe supere o risco potencial ao feto (vide item 3 – Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clinicos).

**Geodon® IM 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 Geodon® IM.

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

Assim como ocorre com outros fármacos psicoativos, Geodon® IM 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 Antiarrítmicos 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. Todos os estudos de interação foram conduzidos com Geodon® (cloridrato de ziprasidona) oral.

#### **Efeito de Geodon® sobre Outros Fármacos**

A ziprasidona não demonstrou efeito inibitório sobre CYP1A2, CYP2C9 ou CYP2C19, quando testada em microssomos 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, a 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 Geodon® IM**

A ziprasidona é metabolizada pela aldeído oxidase e em menor extensão pelo CYP3A4. Não há indutores ou inibidores clinicamente conhecidos da aldeído oxidase que sejam relevantes.

O cetoconazol, um potente inibidor do 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 do 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 do CYP, não afetou significativamente 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**



Geodon® IM, pó para solução intramuscular, deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz (NÃO armazenar em temperatura superior a 30°C), e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação. Evitar o congelamento para não danificar a ampola do diluente.

A estabilidade química e física do produto reconstituído foi demonstrada durante 24 horas a 25 °C e durante 7 dias em temperatura entre 2 e 8°C. Entretanto, sob o ponto de vista microbiológico, é recomendado que o produto seja utilizado imediatamente após a reconstituição ou dentro de 24 horas se o produto for mantido em temperatura entre 2 e 8°C.

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

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde o frasco-ampola na embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

Características físicas e organolépticas: pó liofilizado branco a esbranquiçado; após reconstituição se apresenta como uma solução límpida, livre de partículas.

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Geodon® IM é indicado apenas para uso intramuscular. Não administrar por via intravenosa.

### **Uso em Adultos**

A dose recomendada é de 10 mg a 20 mg, administrada conforme a necessidade, até a dose máxima de 40 mg/dia. As doses de 10 mg podem ser administradas a cada 2 horas e as doses de 20 mg podem ser administradas a cada 4 horas até uma dose máxima de 40 mg/dia.

A administração intramuscular da ziprasidona por mais de 3 dias consecutivos não foi estudada.

Se houver indicação para tratamento prolongado, a administração intramuscular deve ser substituída, assim que clinicamente apropriado, por administração via oral de Geodon® (cloridrato de ziprasidona) cápsulas.

### **Uso em Crianças**

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

### **Uso em Idosos**

A segurança e eficácia em pacientes idosos (65 anos ou mais) não foram estabelecidas.

### **Uso na Insuficiência Renal**

Uma vez que o excipiente ciclodextrina presente na formulação de Geodon® IM é excretado exclusivamente pelos rins, deve-se ter cautela ao administrar Geodon® IM em pacientes com a função renal comprometida (vide item 3 – Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

### **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, Geodon® IM deve ser utilizado com cautela neste grupo de pacientes (vide item 3 – Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

### **Uso em Fumantes**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes fumantes.

### **Instruções para Administração**

O conteúdo do frasco-ampola deve ser reconstituído com 1,2 mL de água para injetáveis (diluente que acompanha o produto) e homogeneizado até dissolução completa, resultando em uma solução contendo 20 mg/mL de ziprasidona. Apenas soluções limpidas, livres de partículas devem ser utilizadas. O frasco-ampola é para uso único e possui um excesso (*overfill*) do fármaco de modo a permitir a retirada de 1 mL da solução, que corresponde a 20 mg de ziprasidona. O restante deve ser desprezado.

O volume máximo utilizável é 1 mL (20 mg).

**Esse produto não deve ser misturado a outros medicamentos ou solventes, exceto em água para injetáveis.**  
Geodon® IM deve ser administrado somente por via intramuscular.

### **Dose Omitida**

Como Geodon® IM é um medicamento de uso hospitalar, o plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se o paciente não receber uma dose deste medicamento, o médico deve redefinir a programação.



## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Tabela de reações adversas ao medicamento

Sistema de classe de órgãos	Muito comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1 000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muito raro < 1/10.000	Frequência não conhecida (impossível estimar com base nos dados disponíveis)
Distúrbios do sistema imunológico						Hipersensibilidade*
Distúrbios do metabolismo e nutrição			Diminuição do apetite			
Distúrbios psiquiátricos		Agitação, insônia*	Transtorno psicótico, mania*			Hipomania*
Distúrbios do sistema nervoso		Distonia*, acatisia, tontura, transtorno extrapiramidal, dor de cabeça, tremor, sonolência	Síncope*, discinesia	Rigidez em roda-denteada		Síndrome serotoninérgica* <sup>a</sup> , síndrome neuroléptica maligna*, paralisia do VIIº par craniano*, discinesia tardia*
Distúrbios auditivos e do labirinto				Vertigem		
Distúrbios cardíacos		Taquicardia*	Bradicardia			Torsade de pointes * <sup>b</sup>
Distúrbios vasculares		Hipertensão	Hipotensão*, hipotensão ortostática*	Ondas de calor		Embolismo venoso* <sup>b</sup>
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				Laringoespasmo		
Distúrbios gastrointestinais		Vômito*, náusea, boca seca, constipação	Diarreia	Disfagia*		Língua inchada*
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			Rash*, hiperidrose			Angioedema*, reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)*
Distúrbios renais e urinários				Disúria		Incontinência urinária*, enurese*
Distúrbios do sistema reprodutivo e mama				Priapismo*		Galactorreia*,
Distúrbios gerais e condições do		Astenia, dor no local da injeção,				



local de administração		fadiga				
------------------------	--	--------	--	--	--	--

\*Eventos experimentados durante a experiência pós-comercialização

<sup>a</sup> Individualmente ou em combinação com medicamentos serotonérgicos

<sup>b</sup> Vide item 5. Advertências e precauções especiais para uso

**Em casos de eventos adversos, notifique ao 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**

Não há experiência de superdosagem com Geodon® IM.

A experiência de superdosagem com Geodon® (cloridrato de ziprasidona) cápsulas é limitada. A maior ingestão única confirmada é de 12.800 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 a ziprasidona. Em casos de superdosagem aguda, deve-se estabelecer e manter uma via aérea e garantir ventilação e oxigenação adequadas. 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

MS - 1.0216.0066

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

**Registrado por:**

Laboratórios Pfizer Ltda.  
Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555  
CEP 07112-070 – Guarulhos – SP  
CNPJ nº 46.070.868/0001-69

**Fabricado por:**

Pharmacia & Upjohn Co.  
Kalamazoo, Michigan - EUA

**Embalado por:**

Fareva Amboise  
Pocé-sur-Cisse, Amboise – França

**Importado por:**

Laboratórios Pfizer Ltda.  
Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5  
CEP 06696-000 - Itapevi – SP  
CNPJ nº 46.070.868/0036-99

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

GEOPOI\_09





## HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE 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
04/03/2015		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/03/2015		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"><li>• PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?</li><li>• COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?</li><li>• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li><li>• ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</li><li>• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</li><li>• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</li><li>• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</li><li>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li><li>• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</li><li>• POSOLOGIA E MODO DE USAR</li><li>• REAÇÕES ADVERSAS</li><li>• DIZERES LEGAIS</li></ul>	VP/VPS	40 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 14 40 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 30 80 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 14 80 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 30



							<ul style="list-style-type: none"><li>• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO</li><li>• COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?</li><li>• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li><li>• ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</li><li>• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</li><li>• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</li><li>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li><li>• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</li><li>• REAÇÕES ADVERSAS</li></ul>	VP/VPS	20 MG/ML PO P/ SOL IM CT 1 FA + 1 DIL
06/11/2014	0999675143	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/11/2014	0999675143	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"><li>• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</li><li>• DIZERES LEGAIS</li></ul>	VP/VPS	40 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 14 40 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 30 80 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 14 80 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 30
							<ul style="list-style-type: none"><li>• DIZERES LEGAIS</li></ul>	VP/VPS	20 MG/ML PO P/ SOL IM CT 1 FA + 1 DIL
15/09/2014	0765274147	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2014	0765274147	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"><li>• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</li><li>• DIZERES LEGAIS</li></ul>	VP/VPS	40 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 14 40 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 30 80 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 14 80 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 30



							• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	20 MG/ML PO P/ SOL IM CT 1 FA + 1 DIL
10/06/2014	0457960147	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2014	0457960147	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"><li>• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li><li>• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</li><li>• RESULTADOS DE EFICÁCIA</li><li>• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</li><li>• INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</li><li>• REAÇÕES ADVERSAS</li><li>• DIZERES LEGAIS</li></ul>	VP/VPS	40 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 14 40 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 30 80 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 14 80 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 30
14/02/2014	0117374/14-0	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/02/2014	0117374/14-0	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"><li>• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</li><li>• REAÇÕES ADVERSAS</li></ul>	VP/VPS	20 MG/ML PO P/ SOL IM CT 1 FA + 1 DIL