



CLORIDRATO DE ZIPRASIDONA MONOIDRATADO
Medicamento Genérico - Lei nº 9.787, de 1999

LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DA MARINHA – LFM

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

CÁPSULA DURA

40 mg e 80 mg



CLORIDRATO DE ZIPRASIDONA MONOIDRATADO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Cloridrato de Ziprasidona Monoidratado
“Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999”

FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES

Cápsulas duras de 40 mg ou 80 mg: embalagens contendo 28 cápsulas duras.

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de 40 mg contém:

ziprasidona (na forma de cloridrato de ziprasidona monoidratado) 40 mg
excipiente* q.s.p. 1 cápsula dura

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

Cada cápsula dura de 80 mg contém:

ziprasidona (na forma de cloridrato de ziprasidona monoidratado)..... 80 mg
excipiente* q.s.p. 1 cápsula dura

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

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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.

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 e Distúrbios Esquizoafetivos

A eficácia de ziprasidona oral no tratamento da esquizofrenia foi avaliada em diversos estudos de curto prazo (4 e 6 semanas) e um ensaio de longo prazo (52 semanas).

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:

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.¹

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.² 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 ≥ 6 (muito pior ou muito muito pior) e/ou escores ≥ 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.³

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.^{4,5} 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 132 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.⁶

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 (episodes 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 111 indivíduos foram tratados com placebo. A ziprasidona foi superior ao placebo no aumento do tempo de recorrência de um episódio de humor.⁷

Agitação

Estudos demonstraram que pacientes com demência com agitação/psicose experimentaram melhora comportamental acentuada após receber doses orais de ziprasidona (20-160 mg/dia), sem qualquer evidência de efeitos colaterais cardíacos ou outros problemas. Os pacientes não demonstraram nenhuma alteração no eletrocardiograma do intervalo QTc após a administração de ziprasidona.

Concluindo estes resultados sugerem que a ziprasidona oral pode ser um medicamento eficaz e seguro para o tratamento da agitação.

Referências

1. Keck P, et al. 1998. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berlin)*, 140(2):173-84.
2. Daniel, DG, et al. 1999. Ziprasidone 80mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. Ziprasidone Study Group. *Neuropsychopharmacology*, 20:490-505.
3. Arato M, O'Connor R, Meltzer HY, ZEUS Study Group. 2002. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: The Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. *Int Clin Psychopharmacol* 17:207-215.
4. Keck PE Jr, Versiani M, Potkin S, et al. 2003. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *American Journal of Psychiatry*, 160:741-8
5. Potkin SG, Keck PE Jr, Segal S, et al. 2005. Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25:301-10
6. Keck PE Jr, Warrington L, Potkin S, et al. 2004. Efficacy and safety of ziprasidone in bipolar disorder: short and long-term data. 157th annual meeting of the American Psychiatric Association. New York, NY.
7. Citrome L. 2010. Ziprasidone HCl capsules for the adjunctive maintenance treatment of bipolar disorder in adults. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 10:1031-7
8. Steven A. Cole MD, et al. 2005. Ziprasidone for Agitation or Psychosis in Dementia: Four Cases – *International Journal Psychiatry Med*. March 2005 vol. 35 no. 1. 91-98.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Estudos de Ligação aos Receptores

A ziprasidona possui alta afinidade pelos receptores de dopamina tipo 2 (D₂) e afinidade substancialmente maior pelos receptores de serotonina tipo 2A (5HT_{2A}). A ziprasidona também interage com os receptores de serotonina 5HT_{2C}, 5HT_{1D} e 5HT_{1A}, sendo que a afinidade por estes receptores é igual ou maior à sua afinidade pelo receptor D₂. A ziprasidona possui afinidade moderada pelos transportadores neuronais de serotonina e de norepinefrina e pelos receptores histamínicos H₁ e receptores alfa₁. O antagonismo a estes receptores foi associado à sonolência e hipotensão ortostática, respectivamente. A ziprasidona apresenta afinidade desprezível pelos receptores muscarínicos M₁. O antagonismo a esse receptor foi associado a prejuízo de memória.

Estudos Funcionais dos Receptores

A ziprasidona demonstrou ser antagonista tanto dos receptores de serotonina do tipo 2A (5HT_{2A}) como dos receptores de dopamina do tipo 2 (D₂). 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_{2C} e 5HT_{1D}, um agonista potente do receptor 5HT_{1A} e inibe a recaptação neuronal de norepinefrina e serotonina.

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_{2A} foi maior que 80% e do receptor D₂ 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 8h após a dose. A ziprasidona apresenta cinética linear ao longo do intervalo de dose terapêutica de 40 mg a 80 mg, duas vezes ao dia, no estado pós-prandial.

A biodisponibilidade absoluta de uma dose de 20 mg é de 60% no estado alimentado. A absorção de ziprasidona é reduzida em até 50% quando administrada em jejum.

A administração de ziprasidona duas vezes ao dia 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-metildiidroziprasidona.

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-metildiidroziprasidona 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 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 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-metildiidroziprasidona 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 T_{máx} 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

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

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 não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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 que tomam ziprasidona. Uma relação causal com a ziprasidona ainda não foi estabelecida. Cloridrato de ziprasidona monoidratado deve ser utilizado com cautela em pacientes com os seguintes fatores de risco para torsade de pointes, que pode aumentar o risco de ocorrência dessas arritmias:

- bradicardia;
- desequilíbrio hidroeletrólítico;
- 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 apresentam fatores de risco para TEV, todos devem ser identificados antes e durante o tratamento com ziprasidona e as devidas medidas preventivas devem ser 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.

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

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.

Quedas

Os medicamentos antipsicóticos (que incluem a ziprasidona) podem causar sonolência, hipotensão postural e instabilidade motora e sensorial, que podem levar a quedas e, conseqüentemente, fraturas ou outras lesões. Para pacientes com doenças, condições ou medicamentos que possam exacerbar esses efeitos, uma avaliação de risco de queda deve ser concluída ao iniciar o tratamento antipsicótico e recorrentemente para pacientes em terapia antipsicótica de longa duração.

Convulsões

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 e/ou potencialmente, eventos adversos cerebrovasculares 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

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, hipotonia, 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).

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 existem estudos adequados e bem controlados em mulheres lactantes. Dados limitados indicam que a ziprasidona é excretada no leite materno em níveis muito baixos. As pacientes devem ser advertidas a não amamentar se estiverem em tratamento com cloridrato de ziprasidona monoidratado.

Fertilidade

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres e homens expostos à ziprasidona. Contracepção - As mulheres com potencial para engravidar que recebem ziprasidona devem ser aconselhadas a usar um método contraceptivo apropriado.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e de Operar Máquinas

O 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 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 cloridrato de ziprasidona monoidratado 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 saudáveis demonstrou que a ziprasidona não alterou o metabolismo do dextrometorfano, mediado pelo CYP2D6, para seu principal metabólito, o dextroorfano.

- 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

Dados in vitro e em animais e sugerem que a ziprasidona pode ser um substrato da glicoproteína P (P-gp). A relevância in vivo para humanos permanece desconhecida.

O cetoconazol (400 mg/dia), um potente inibidor da CYP3A4, que também inibe a P-gp, produziu um aumento de aproximadamente 35% (ASC e C_{máx}) na exposição da ziprasidona. Uma vez que a ziprasidona é um substrato da CYP3A4 e a indução de CYP3A4 e P-gp está relacionada, 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 indutor da CYP3A4, na dose de 200 mg a cada 12 horas, produziu uma diminuição de 36% na exposição da ziprasidona.

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

Antiácido - doses múltiplas de antiácido à base de alumínio ou magnésio não alteraram a farmacocinética da ziprasidona.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

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.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características do produto:

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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 duas vezes ao dia, 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 duas vezes ao dia. 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)

O tratamento de manutenção deve ser realizado com a mesma dose na qual o paciente atingiu a estabilização, dentro da faixa de 40 a 80 mg, duas vezes ao dia, administradas com alimentos. Os pacientes devem ser periodicamente reanalisados para verificar a necessidade do 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

As reações adversas ao medicamento relatadas de estudos clínicos e experiência pós-comercialização incluem:

Reações adversas ao medicamento por categoria de frequência do Sistema de Classe de Órgãos (SOC) e CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) listados em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC.

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito rara <1/10.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade*			
Distúrbios endócrinos			Hiperprolactinemia*			
Distúrbios psiquiátricos	Insônia*	Mania ^α , Agitação*, Ansiedade	Nervosismo, Diminuição da Libido			
Distúrbios do sistema nervoso	Sonolência, Cefaleia	Distonia ^β , Distúrbio extrapiramidal*, Discinesia tardia*, Discinesia, Hipertonía, Acatísia, Tremor, Tontura, Sedação*	Síncope*, Convulsão do tipo grande mal, Ataxia, Hiperkinesia, Distúrbios da fala	Síndrome neuroléptica maligna*, Síndrome serotoninérgica*, paralisia facial*		
Distúrbio ocular		Distúrbio visual	Crise oculogírica ^β			
Distúrbios cardíacos		Taquicardia*		Torsade de Pointes*		
Distúrbios vasculares			Hipotensão ortostática*			Tromboembolismo venoso (TVE)*‡
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal				Laringoespasmoo		
Distúrbios gastrointestinais		Vômito, Constipação, Náusea, Hipersecreção salivar, Boca seca, Dispepsia	Disfagia*, Edema de língua*, Distúrbios da língua ^β			
Distúrbios na pele e tecido subcutâneo		Rash*		Reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)*, Angioedema*		
Distúrbios Musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Rigidez muscular	Torcicoloo			
Distúrbios renais e urinários			Incontinência urinária*, Hesitação urinária	Retenção urinária, Enurese*		
Distúrbios do Sistema reprodutivo e da mama		Disfunção sexual masculina	Galactorreia*, Ginecomastia, Amenorreia	Priapismo*		
Distúrbios gerais e condições do local de administração		Astenia, Fadiga*	Mal-estar			
Laboratoriais		Perda de peso*, Aumento de peso*	Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma*			

*Reações adversas ao medicamento identificadas no período pós-comercialização

^α Incluída hipomania; frequência não conhecida

^β Reações distônicas agudas

‡ Efeitos da classe de medicamentos antipsicóticos

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência de superdose 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 seqüela cardíaca). Em casos de superdose, em geral, os sintomas mais comumente relatados foram: sintomas extrapiramidais, sonolência, tremor e ansiedade.

Não há antídoto específico para ziprasidona. Em casos de superdose 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 superdose pode levar ao risco de aspiração por vômito induzido. A monitorização cardiovascular deve começar imediatamente e deve incluir monitorização eletrocardiográfica contínua para detectar possíveis arritmias. Devido ao fato de a ziprasidona estar altamente ligada às proteínas, é improvável que a hemodiálise seja benéfica no tratamento de superdose. 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

CLORIDRATO DE ZIPRASIDONA MONOIDRATADO

Registro Ministério da Saúde – MS: 1.2625.0099

Farmacêutico Responsável: Dr^a. Carla Giordani Testa CRF-RJ: 29643

LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DA MARINHA

Avenida Dom Hélder Câmara, nº 315, Benfica

CEP 20911-290 – Rio de Janeiro/ RJ

CNPJ: 00.394.502/0071-57

Indústria Brasileira

SAC: (21) 3860-2859

www.marinha.mil.br/lfm

lfm.sac@marinha.mil.br

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 11/05/2023.

405952 v.03



Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
22/05/2015	0450529/15-8	GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	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 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100* ou 500* (*Emb. Hosp.)
17/12/2015	1096956/15-0	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	VP - FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES - COMPOSIÇÃO 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS - FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES - COMPOSIÇÃO 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	Cápsula dura de 40 mg e 80 mg contendo 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100* ou 500* (*Emb. Hosp.)

NA	NA	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	VP 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP / VPS	Cápsula dura de 40 mg e 80 mg contendo 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100* ou 500* (*Emb. Hosp.)
01/12/2016	2548879/16-1	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 2. RESULTADO DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES DIVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS/ VP	Cápsula dura de 40 mg e 80 mg contendo 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100* ou 500* (*Emb. Hosp.)
26/07/2019	1291535/19-1	1418 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	-----	-----	-----	-----	1. IDENTIFICAÇÃO VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Cápsula dura de 40 mg e 80 mg contendo 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100* ou 500* (*Emb. Hosp.)

19/04/2021	NA	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	7.CUIDADOS E ARMAZENAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP / VPS	Cápsula dura de 40 mg e 80 mg contendo 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100* ou 500* (*Emb. Hosp.)
01/07/2021	2548675211	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Adequação de texto	VP / VPS	Cápsula dura de 40 mg e 80 mg contendo 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100* ou 500* (*Emb. Hosp.)
25/10/2021	4216575218	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	APRESENTAÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsula dura de 40 mg e 80 mg contendo 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100* ou 500* (*Emb. Hosp.)
18/07/2022	4439801226	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	9. REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	Cápsula dura de 40 mg e 80 mg contendo 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100* ou 500* (*Emb. Hosp.)

24/10/2022	4858410226	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Cápsula dura de 40 mg e 80 mg contendo 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100* ou 500* (*Emb. Hosp.)
07/08/2023	-----	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. CONTRAINDICAÇÕES	VP / VPS	Cápsula dura de 40 mg e 80 mg contendo 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100* ou 500* (*Emb. Hosp.)