

Nº Ref.:MT1167029/19

GZR/MVV/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 13807/19

Santiago, 26 de junio de 2019

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Rodrigo Eduardo Moreno Lagos, Responsable Técnico y D. Ricardo Muza Galarce, Representante Legal de Pfizer Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT1167029, de fecha de 17 de abril de 2019, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al paciente para el producto farmacéutico ZELDOX CÁPSULAS 40 mg (ZIPRASIDONA (CLORHIDRATO MONOHIDRATO)), Registro Sanitario Nº F-11823/17;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 17 de abril de 2019, se solicitó modificación del texto del folleto de información al paciente para el registro sanitario Nº F-11823/17 del producto farmacéutico ZELDOX CÁPSULAS 40 mg (ZIPRASIDONA (CLORHIDRATO MONOHIDRATO)).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2019041728255046, emitido por Tesorería General de la República con fecha 17 de abril de 2019; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 56 de 11 de enero de 2019 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al paciente para el producto farmacéutico **ZELDOX CÁPSULAS 40 mg (ZIPRASIDONA (CLORHIDRATO MONOHIDRATO))**, registro sanitario Nº F-11823/17, concedido a Pfizer Chile S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED
Av. Marathon 1.000, Ñuñoa, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050
Mesa Central: (56) 22575 51 01
Informaciones: (56) 22575 52 01
www.ispch.cl



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ZELDOX CÁPSULAS 40 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ZELDOX®-Cápsulas 20 mg

ZELDOX® Cápsulas 40 mg

ZELDOX® Cápsulas 60 mg

ZELDOX® Cápsulas 80 mg

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento:

- Este folleto contiene un resumen de información importante acerca de su tratamiento.
- Guarde este folleto. Tal vez quiera volver a leerlo.
- Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o químico farmacéutico.
- Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

1. COMPOSICIÓN**Cada cápsula contiene:**

Ziprasidona (como clorhidrato monohidrato) 20, 40, 60 u 80 mg.

Excipientes:

~~Lactosa monohidrato, almidón de maíz pregelatinizado, estearato de magnesio, gelatina, dióxido de titanio, dodecil sulfato de sodio, lauril, alcohol etílico anhidro, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, propilenglicol, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, óxido de hierro negro.~~
~~Además las cápsulas de 20, 40 y 80 mg contienen indigotina (Colorante FD&C Azul N°2).~~

De acuerdo a última formula autorizada en el registro sanitario.**2. CLASIFICACIÓN**

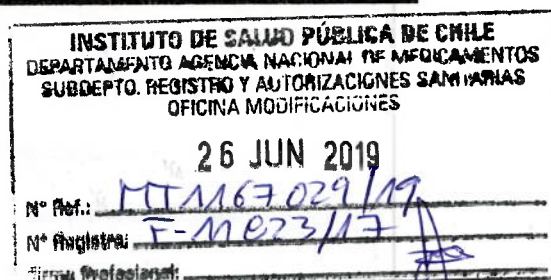
Ziprasidona (principio activo de ZELDOX®) es un antagonista de los receptores tipo 2_A de serotonina (5HT_{2A}) y tipo 2 de dopamina (D₂) y es clasificado como un antipsicótico atípico.

3. INDICACIONES

- Esquizofrenia
- Manía Bipolar en adultos
- Tratamiento de Mantenimiento en Manía Bipolar en adultos, como coadyuvante de litio y valproato.

4. DOSIS Y MODO DE EMPLEO

Las cápsulas de ziprasidona son para uso oral

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZELDOX CÁPSULAS 40 mg

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiados a su caso en particular, no obstante las dosis recomendadas son:

Uso en Adultos

Esquizofrenia y Manía Bipolar: La dosis inicial recomendada es de 40 mg dos veces al día, ingerida con alimentos. La dosis diaria puede ser ajustada por su médico hasta un máximo de 80 mg dos veces al día.

Tratamiento de Mantenimiento en Manía Bipolar: El mantenimiento de la eficacia en el trastorno bipolar fue demostrado con ziprasidona (administrada dos veces al día en el rango 40-80 mg dos veces al día, con alimentos) combinada con litio o ácido valproico.

Uso en Niños y Adolescentes

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de ziprasidona en niños y adolescentes.

Uso en Edad Avanzada

Generalmente no se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada (65 años o más).

Uso en Insuficiencia Renal

No se requieren ajustes de dosificación en los pacientes con insuficiencia renal.

Uso en Insuficiencia Hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se deben considerar dosis más bajas. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo que ziprasidona se debe usar con precaución en este grupo.

Uso en Fumadores

No se requieren ajustes de dosificación en los pacientes que fuman.

5. CONTRAINDICACIONES

Usted No Debe Tomar ZELDOX® Si Ha Presentado:

- Hipersensibilidad conocida a ziprasidona o a algunos de los excipientes.
- Antecedentes de prolongación del intervalo QT, incluyendo Síndrome de QT prolongado congénito.
- Infarto miocárdico reciente.
- Insuficiencia cardíaca descompensada.
- Arritmias cardíacas que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de las Clases IA y III.

Página 2 de 8

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ZELDOX CÁPSULAS 40 mg

6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Intervalo QT: Ziprasidona causa una prolongación leve a moderada del intervalo QT. Algunos fármacos que prolongan el intervalo QT, incluyendo a los antiarrítmicos de las Clases IA y III, se han visto asociados con la rara manifestación de torsade de pointes, una arritmia que pone en peligro la vida. Ziprasidona se debe usar con precaución en pacientes con los siguientes factores de riesgo: bradicardia, desequilibrio electrolítico, uso concomitante con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): Es un síndrome potencialmente fatal; ha sido reportado en asociación con fármacos antipsicóticos, incluida ziprasidona. Las manifestaciones clínicas del SNM comprenden hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca). Algunos signos adicionales, pueden incluir creatinina-fosfoquinasa elevada, mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se deben discontinuar todos los medicamentos antipsicóticos.

Reacciones adversas cutáneas graves: Reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) se ha comunicado con la exposición a ziprasidona. DRESS consiste en una combinación de tres o más de las siguientes: reacciones cutáneas (tales como erupción o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas tales como la hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis, y pericarditis.

Otras reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, se han comunicado con la exposición a ziprasidona.

Reacciones cutáneas adversas graves son a veces mortales. Suspenda ziprasidona si se producen reacciones adversas cutáneas graves.

Discinesia Tardía: Ziprasidona puede potencialmente causar discinesia tardía y otros síndromes extrapiramidales tardíos después de un tratamiento prolongado, como movimientos anormales e involuntarios. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar una disminución de la dosis o la discontinuación de ziprasidona.

Caídas: Los medicamentos antipsicóticos (incluido ziprasidona) pueden causar somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial, la cual puede llevar a caídas y consecuentemente, fracturas u otras lesiones. Para pacientes con enfermedades, condiciones o medicamentos que pueden exacerbar estos efectos, una evaluación de riesgo de caída debe ser completada cuando inicie tratamiento antipsicótico y recurrentemente para pacientes con una terapia antipsicótica de larga duración.

Convulsiones: Se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones.

Fármacos que Actúan en el Sistema Nervioso Central (SNC)/Alcohol: Como los principales efectos de ziprasidona se producen sobre el SNC, se debe tener precaución cuando sea usada en combinación con otros agentes que actúen a nivel central, incluidos alcohol y otros fármacos que actúan sobre los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ZELDOX CÁPSULAS 40 mg

Tromboembolismo venoso: Se han reportado casos de tromboembolismo venoso (TEV) relacionados con el uso de medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan frecuentemente riesgos adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo para TEV antes y durante el tratamiento con ziprasidona y se deben tomar medidas preventivas.

Pacientes de Edad Avanzada con Psicosis Relacionada con Demencia: Se ha demostrado que los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia están en mayor riesgo de muerte y /o potencialmente, eventos adversos cerebrovasculares en comparación con placebo, cuando se tratan con ciertos fármacos antipsicóticos. A menos que el médico lo considere estrictamente necesario, se debe evitar el uso de este medicamento en pacientes ancianos afectados de demencia, por cuanto se ha descrito que aumenta la probabilidad de efectos adversos, incluyendo la muerte.

En algunos casos, este medicamento puede provocar hiperglicemia (aumento de los niveles de azúcar en la sangre). Por tanto, antes de consumir este medicamento debe comunicar al médico si el paciente sufre de diabetes mellitus o existen antecedentes de riesgo para esta enfermedad (por ejemplo, obesidad o historia familiar de diabetes mellitus). El médico podrá ordenar que se le practique un test de tolerancia a la glucosa al inicio y durante el tratamiento con este medicamento. Se debe consultar al médico en caso que se presenten síntomas que hagan sospechar de hiperglicemia, estos incluyen hambre inusual, sed intensa, orinar más de lo habitual y debilidad.

Priapismo: Se han informado casos de priapismo (erección sostenida y a veces dolorosa que se presenta sin estimulación sexual) con el uso de antipsicóticos, incluyendo la ziprasidona. Esta reacción adversa, como con otros fármacos psicotrópicos, no parece ser dependiente de la dosis y no se correlaciona con la duración del tratamiento.

Hiperprolactinemia: Como lo que sucede con otros fármacos antagonistas de los receptores de dopamina D2, la ziprasidona puede elevar los niveles de prolactina. Trastornos como galactorrea, amenorrea, ginecomastia, e impotencia han sido reportados con las elevaciones de prolactina. Una hiperprolactinemia prolongada asociada a hipogonadismo puede conducir a una disminución de la densidad ósea.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se ha reportado hiperglucemia en algunos casos asociados a cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, en pacientes que consumen antipsicóticos atípicos. No se conoce completamente la relación entre los antipsicóticos atípicos y la hiperglucemia, como tampoco el riesgo asociado. Los pacientes diabéticos que comiencen un tratamiento con antipsicóticos atípicos deberán ser estrechamente controlados. Aquellos con factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus (obesos o historia familiar de diabetes), deberán ser sometidos a un test de tolerancia a la glucosa al comenzar y periódicamente, durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos. Todos los pacientes que consuman este tipo de principios activos deberán ser vigilados respecto a la aparición de síntomas que sugieran hiperglucemia (polidipsia, polifagia, poliuria y debilidad). Si el paciente desarrolla hiperglucemia se le deberá practicar un test de tolerancia a la glucosa. En ciertos casos, la hiperglucemia desaparece luego de la discontinuación del fármaco, sin embargo, en algunos sujetos se requiere la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de haber discontinuado este tipo de antipsicóticos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ZELDOX CÁPSULAS 40 mg

7. EMBARAZO Y LACTANCIA

Uso en el Embarazo: No se han conducido estudios en mujeres embarazadas. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil que tomen ziprasidona, deben usar algún método contraceptivo adecuado. No se recomienda la administración de ziprasidona durante el embarazo, a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

Uso en la Lactancia: No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres en etapa de lactancia. La información limitada indica que ziprasidona ~~y sus metabolitos activos son excretados~~ es excretada en la leche materna a niveles muy bajos. Debe evitar amamantar si está tomando ziprasidona.

Fertilidad: No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres y hombres expuestos a ziprasidona.

Anticoncepción - Mujeres con potencial de concebir que reciban ziprasidona deben ser advertidas de usar un método anticonceptivo adecuado.

8. INTERACCIONES

Los estudios sobre interacción de ziprasidona con otros medicamentos han sido realizados en adultos.

Efectos de Ziprasidona sobre Otros Fármacos

Dextrometorfano – ziprasidona no altera el metabolismo del dextrometorfano.

Contraceptivos orales – La administración de ziprasidona no resulta en ningún cambio significativo en la farmacocinética de los componentes estrógenos o progesterona.

Litio – La co-administración de ziprasidona y litio, no tiene efectos en la farmacocinética del litio.

Unión a proteínas – Ziprasidona se une extensamente a las proteínas plasmáticas. La unión *in vitro* de la ziprasidona a las proteínas del plasma, no fue alterada por la warfarina o el propanolol, dos fármacos con fuerte unión a proteínas, ni la ziprasidona alteró la unión de esos fármacos en el plasma humano. Por lo tanto, es improbable que se produzcan interacciones de drogas con ziprasidona debido a desplazamiento.

Efectos de Otros Fármacos sobre Ziprasidona

Los datos *in vitro* y en animales sugieren que la ziprasidona podría ser un sustrato P-glicoproteína (P-gp). La relevancia *in vivo* para los seres humanos sigue siendo desconocida.

El ketoconazol (400 mg/día), un inhibidor potente de CYP3A4, que también inhibe la P-gp produjo un incremento de aproximadamente 35% en la exposición a la ziprasidona (ABC y C_{máx}). Debido a que la ziprasidona es un sustrato de CYP3A4 y la inducción de CYP3A4 y de P-gp está relacionada, la administración con inductores de CYP-3A4 y P-gp como la carbamazepina, la rifampicina y la hierba de San Juan podría ocasionar una disminución en las concentraciones de ziprasidona.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZELDOX CÁPSULAS 40 mg

Carbamazepina – un inductor de CYP3A4, en dosis de 200 mg dos veces al día, produjo una disminución del 36% en la exposición a ziprasidona.

Cimetidina – un inhibidor inespecífico de CYP, no afectó significativamente la farmacocinética de ziprasidona.

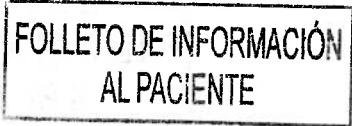
Benzotropina, propranolol y lorazepam –No se observó ninguna evidencia de interacciones clínicamente significativas con benzotropina, propranolol o lorazepam.

Antiácidos – Dosis múltiples de antiácidos que contienen aluminio y magnesio, no afectaron la farmacocinética de ziprasidona.

9. EFECTOS ADVERSOS

Tabla 1: Reacciones adversas (RAM) y frecuencias numéricas por orden decreciente de frecuencia dentro de cada clase de órgano o sistema.

Clase de órgano o sistema	Termino de RAM	Frecuencia (%)
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad*	0,43
Trastornos endocrinos	Hiperprolactinemia*	0,46
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	19,04
	Agitación*	8,39
	Ansiedad	8,32
	Manía* ^a	1,84
	Nerviosismo	0,53
	Libido disminuida	0,47
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	16,71
	Cefalea	14,59
	Acatisia	9,83
	Mareos	8,72
	Síndrome extrapiramidal*	8,35
	Sedación*	5,72
	Temblor	5,34
	Distonía ^D	3,34
	Hipertonía	2,58
	Discinesia	1,69
	Discinesia tardía*	1,07
	Trastornos del habla	0,73
	Síncope*	0,41
	Hiperquinesia	0,37
	Ataxia	0,23
	Convulsión de gran mal	0,11
	Flacidez facial*	0,05
	Síndrome serotoninérgico*	0,05



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZELDOX CÁPSULAS 40 mg

Clase de órgano o sistema	Termino de RAM	Frecuencia (%)
	Síndrome neuroléptico maligno*	0,02
Trastornos oculares	Deterioro visual	3,09
	Crisis oculógira ^D	0,49
Trastornos cardíacos	Taquicardia*	1,05
	Torsade de pointes*	0,05
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática*	0,63
	Tromboembolismo venoso (TEV)*†	Desconocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Laringoespasma ^D	0,03
Trastornos gastrointestinales	Nausea	9,45
	Vómitos	7,06
	Estreñimiento	4,82
	Dispepsia	4,21
	Sequedad bucal	3,78
	Hipersecreción salival	2,00
	Disfagia*	0,35
	Edema de lengua*	0,24
	Trastorno de la lengua ^D	0,15
	Erupción cutánea*	2,64
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*	0,05
	Angioedema*	0,02
	Rigidez muscular	1,13
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Tortícolis ^D	0,11
	Incontinencia urinaria*	0,84
Trastornos renales y urinarios	Titubeo urinario	0,20
	Retención urinaria	0,09
	Enuresis*	0,03
	Disfunción sexual masculina	1,68
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas	Amenorrea	0,84
	Galactorrea*	0,11
	Ginecomastia	0,12
	Priapismo*	0,07
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Astenia	4,53
	Fatiga*	2,41
	Malestar	0,24

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ZELDOX CÁPSULAS 40 mg

Clase de órgano o sistema	Termino de RAM	Frecuencia (%)
Investigaciones	Peso disminuido*	2,07
	Peso aumentado*	1,81
	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado*	0,53
* RAM identificada post-comercialización ª Hipomania incluida; frecuencia desconocida º Reacciones distónicas agudas ‡ Efecto de clase de medicación antipsicótica		

Si nota usted algún efecto indeseable que no se mencione en este prospecto, por favor consulte a su médico o químico-farmacéutico.

10. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIAS

Ziprasidona puede ocasionar somnolencia. Usted debe tener especial cuidado al operar maquinarias peligrosas, inclusive automóviles, hasta que tenga una certeza razonable de que ziprasidona no lo afecta adversamente.

11. SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, llame a su médico o diríjase al centro asistencial más cercano.

La experiencia de sobredosificación con ziprasidona es limitada. En general, los síntomas reportados más comúnmente en los casos de sobredosis, son síntomas extrapiramidales (movimientos anormales e involuntarios), somnolencia, temblor y ansiedad.

No existe un antídoto específico para ziprasidona. En los casos de sobredosificación aguda, se debe establecer y mantener una vía aérea y asegurar una adecuada ventilación y oxigenación.

Documento Referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 16-017.0

**No repita el tratamiento sin consultar antes con el médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.
Manténgase fuera del alcance de los niños.**

Para mayor información acerca de ZELDOX® cápsulas, favor contactarse con el Departamento Médico de Pfizer Chile S.A., teléfono: 2-22412035.