

# INFORME DE EVALUACIÓN

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	<b>ZIPRASIDONA</b>
Nombre Comercial y presentaciones:	ZELDOX® (lab. Pfizer) 20 mg 56 cápsulas (137,13 €) 40 mg 14 cápsulas (43,90 €) 40 mg 56 cápsulas (139,34 €) 60 mg 56 cápsulas (160,01 €) 80 mg 56 cápsulas (209,52 €) 20 mg/vial 1 inyectable (23,93 €)
Excipientes de declaración obligatoria:	---
Condiciones de dispensación:	Con receta médica
Fecha evaluación:	Noviembre 2003
Fecha de comercialización:	Febrero 2003
Tipo de autorización:	Reconocimiento mutuo (autorización inicial en Suecia)

### INDICACIONES APROBADAS (1)

Las presentaciones orales están indicadas en el tratamiento de la esquizofrenia.

La forma inyectable está indicada para el control rápido de la agitación, cuando el tratamiento por vía oral sea inapropiado, durante un máximo de tres días consecutivos.

### CONTRAINDICACIONES (1):

- Prolongación conocida del intervalo QT. Síndrome congénito de intervalo QT prolongado. Infarto agudo de miocardio reciente. Insuficiencia cardiaca descompensada. Arritmias tratadas con antiarrítmicos de clase IA y III.
- Tratamiento concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QT (antiarrítmicos de Clase IA y III, tioridazina, pimozida, moxifloxacino, mefloquina, sertindol, cisaprida, etc.)

### MECANISMO DE ACCIÓN

Se trata de un antipsicótico atípico que combina actividad antagonista frente a los receptores de la serotonina y de la dopamina. Presenta una elevada afinidad por los receptores dopaminérgicos tipo 2 y por los receptores de la serotonina tipo 2A (5HT<sub>2A</sub>); aunque también interacciona con otros tipos de receptores serotoninérgicos: 2C, 1D, 1A. ZI tiene una afinidad moderada por los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos y por los receptores tipo 1 de la histamina (1-8). Se ha postulado que la existencia de la elevada relación entre la actividad serotoninérgica y dopaminérgica que presenta ZI, podría mejorar su eficacia y la propensión a causar efectos adversos con relación a otros antipsicóticos atípicos (3,6).

### FARMACOCINÉTICA

Administrada por vía intramuscular (im) se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en el transcurso de 30 – 60 minutos. Por vía oral, su biodisponibilidad es del 60% (1,4,5). La presencia de alimentos aumenta su absorción. Es metabolizada por diferentes vías en las que intervienen los sistemas enzimáticos CYP3A4 y CYP1A2 del citocromo P450 y excretada en su mayoría por las heces (66%) y la orina (20%). La semivida de eliminación es de 7 horas (1,4,6).

### POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1)

El tratamiento con ZI oral se inicia a dosis de 40 mg/12 h, pudiendo aumentarse hasta un máximo de 80 mg/12 h administrado con alimentos.

La dosis recomendada en adultos con la formulación im es de 10 mg, administrada a demanda hasta un máximo de 40 mg/día. No se ha estudiado la administración de ZI im durante más de 3 días consecutivos.

## EFICACIA CLÍNICA

Se dispone de dos estudios en los que **ZI por vía oral** a dosis de 80, 120 o 160 mg/día mostró su eficacia a corto plazo frente a placebo (4-6 semanas) (9,10). En el primero de éstos, el tratamiento con ZI (80 ó 160 mg/día) se asoció a mejorías significativas en la sintomatología, de acuerdo con diversas escalas de evaluación: *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS); subescala de síntomas negativos de la PANSS; *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS); y, *Clinical Global Impression Scale* (CGI). Adicionalmente, el grupo que recibió ZI a dosis de 160 mg/día, mostró cierta mejoría sobre la sintomatología depresiva (9). En el segundo estudio, sólo se observaron mejorías significativas en el grupo tratado con dosis de 120 mg/día. En este estudio no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la mejoría de los síntomas negativos o de la sintomatología depresiva (10).

Con relación a comparaciones frente a otros antipsicóticos, se dispone de un estudio de búsqueda de dosis en el que el tratamiento con ZI (160 mg/día; n=20) mostró una eficacia similar a haloperidol (15 mg/día; n=17). El porcentaje de pacientes que se consideró que respondieron al tratamiento fue similar en ambos grupos de tratamiento (11). En otro estudio realizado con 301 pacientes ambulatorios durante 28 semanas ZI 80-160 mg mostró una eficacia similar a haloperidol 5-15 mg; si bien, ZI mostró ser significativamente más eficaz que haloperidol en cuanto al número de pacientes con síntomas negativos que respondieron al tratamiento (12). Tan solo se dispone del abstract de un estudio comparativo frente a otros antipsicóticos atípicos (olanzapina), no observándose –a las seis semanas de tratamiento- diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a la mejoría de su sintomatología (13).

Respecto a **ZI por vía im**, se dispone de tres estudios en pacientes psicóticos con agitación aguda. En el primero de éstos –realizado a doble ciego- con ZI 2 mg ó 20 mg en forma de inyección im (14), la dosis de 20 mg mostró ser más eficaz de forma significativa en cuanto a la reducción en la escala *Behavioral Activity Rating Scale* (BARS) (14). En otro estudio a doble ciego, en el que se administró ZI a dosis de 2 mg y 10 mg, dosis de 10 mg fue significativamente más eficaz según la escala BARS, pero no según la CGI (15).

En el tercer estudio se comparó la administración im de ZI (a dosis de 10 mg, hasta un máximo de 80 mg/día) frente a haloperidol (2,5-10 mg hasta un máximo de 40 mg/día) durante 3 días, mostrando ser significativamente más eficaz en cuanto a la reducción en la puntuación alcanzada según la subescala de agitación BPRS y la CGI (16).

En una reciente revisión sistemática del Centro Cochrane sobre los estudios clínicos con ZI en el tratamiento de la esquizofrenia, se comenta que no queda lo suficientemente claro el método seguido para la randomización de los pacientes, ni las medidas adoptadas para asegurar el carácter “ciego” del estudio. Con relación al seguimiento de los estudios, no existe suficiente información sobre el índice de abandonos, y las causas que los motivaron (7).

## SEGURIDAD

En los ensayos antes comentados (9,10) el efecto adverso asociado con mayor frecuencia a ZI fue la aparición de cefalea. La ficha técnica recoge como efectos adversos frecuentes (> 1%) con ZI oral: somnolencia, astenia, cefalea, estreñimiento, sequedad de boca, dispepsia, náuseas, vómitos, agitación, acatisia, mareo, síndrome extrapiramidal, hipertensión, temblor; y, con ZI im: dolor en el lugar de inyección, astenia, dolor de cabeza, hipertensión, hipotensión postural, diarrea, náuseas, somnolencia, mareo y acatisia (1).

Una revisión sistemática del Centro Cochrane señala que ZI se asoció a náuseas y vómitos con mayor frecuencia que haloperidol en dos estudios, aunque no hay diferencia estadísticamente significativa cuando se compara con placebo (7)

La promoción del producto destaca que el tratamiento con ZI aportaría efectos beneficiosos en cuanto a la ganancia de peso y otros marcadores metabólicos de riesgo cardiovascular (3,17). En el único estudio disponible a texto completo con el objetivo de estudiar este efecto y realizado en tan solo 37 pacientes, el tratamiento durante seis semanas con ZI oral no tuvo efectos significativos sobre el peso corporal, mejorando los niveles de triglicéridos y de colesterol. El escaso número de pacientes incluidos y la corta duración del estudio hacen que sus resultados sólo puedan ser considerados como preliminares (18); en cualquier caso, los efectos a largo plazo del tratamiento con ZI sobre el peso corporal no están establecidos (19).

### Advertencias y precauciones:

- El tratamiento con ZI puede producir una prolongación del intervalo QT de carácter leve a moderado dependiente de la dosis administrada (1,2,6), no pudiendo descartarse un efecto aditivo con otros fármacos que prolongan el intervalo QT: antiarrítmicos clase IA y III, algunas quinolonas, cisaprida, etc. (1, 20). Asimismo, se recomienda utilizarlo con precaución

en pacientes con bradicardia y alteraciones electrolíticas (hipomagnesemia, hipopotasemia) que deben ser corregidas antes de iniciar tratamiento con este fármaco.

- No se ha evaluado su seguridad y eficacia en niños y adolescentes.
- Se recomienda precaución en los pacientes con antecedentes de convulsiones.
- No se puede descartar el riesgo de aparición de síndrome neuroléptico maligno.
- Existe la posibilidad de que provoque discinesia tardía y otros síntomas extrapiramidales.

#### **Utilización en situaciones especiales (1)**

- No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Se debería recomendar a las mujeres en edad fértil que estén en tratamiento con ziprasidona, la utilización de un método anticonceptivo adecuado.
- Se desconoce si ziprasidona se excreta por la leche materna. Si el tratamiento es necesario, debe interrumpirse la lactancia.
- Ziprasidona puede causar somnolencia y puede afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
- No se recomienda el tratamiento con ZI im en ancianos.

#### **Interacciones (1)**

- No se puede descartar un efecto aditivo con otros fármacos que prolongan el intervalo QT.
- Se debería tener precaución cuando se administre en asociación con otros fármacos de acción central y alcohol.
- El tratamiento con carbamazepina 200 mg dos veces al día durante 21 días, disminuyó un 35% la concentración de ziprasidona.

**Otras alternativas:** La selección del agente antipsicótico más apropiado, efectivo y mejor tolerado constituye un aspecto clave para maximizar la utilidad de la medicación. Las más recientes guías de tratamiento muestran que, tanto los antipsicóticos clásicos como los atípicos podrían ser alternativas útiles (7,21). La eficacia de los antipsicóticos atípicos parece similar a la de los clásicos, siendo efectivos tanto sobre los síntomas positivos como negativos de la enfermedad con un perfil de seguridad más favorable, en particular en cuanto al desarrollo de efectos adversos extrapiramidales; si bien, las evidencias disponibles no parecen suficientes para establecer definitivamente el papel de los antipsicóticos atípicos en la terapéutica de la esquizofrenia (21).

En cuanto al tratamiento urgente de las exacerbaciones agudas en pacientes psiquiátricos, podría estar indicada la administración parenteral de antipsicóticos, benzodiazepinas u otros agentes sedantes; siendo los más comúnmente utilizados diazepam, haloperidol y clorpromazina; si bien, se dispone de información limitada sobre su efectividad en esta indicación. En general, haloperidol parece ser la alternativa recomendada por la mayor parte de las guías actuales, el papel de los antipsicóticos atípicos -como ZI- en esta indicación está por establecer (22).

## **CONCLUSIÓN.**

- ZI es un nuevo agente antipsicótico atípico recientemente comercializado para el tratamiento de la esquizofrenia por vía oral y para el control rápido de la agitación por vía intramuscular. Se trata de un antipsicótico atípico que combina actividad antagonista frente a los receptores de la serotonina y de la dopamina.
- La evidencia que nos ofrecen los estudios en los que se ha evaluado la eficacia de ZI frente a placebo u otros agentes es limitada. Frente a haloperidol, se dispone de algunos estudios en los que mostró una eficacia similar a ZI.
- **No se han publicado ensayos en los que se compare ZI frente a otros antipsicóticos atípicos.**
- La promoción de ZI destaca sus efectos beneficiosos en cuanto a la ganancia de peso de los pacientes. La información sobre este aspecto es muy limitada, desconociéndose los efectos a largo plazo del tratamiento con ZI.
- El tratamiento con ZI puede provocar una prolongación de carácter leve a moderado del intervalo QT. No puede descartarse un efecto aditivo de ZI y otros fármacos que prolongan el intervalo QT.

**Lugar en terapéutica:** ZI parece mostrar una eficacia semejante a haloperidol en el tratamiento de la esquizofrenia, ocasionando menos efectos extrapiramidales que éste. *La información disponible a partir de los estudios publicados es insuficiente para establecer el papel en terapéutica de ZI, ni las posibles ventajas o desventajas con relación a otros antipsicóticos atípicos disponibles con anterioridad. Se precisa de estudios realizados a más largo plazo en los que se valoren criterios clínicos de importancia; y, de forma particular, estudios frente a otros antipsicóticos atípicos (3,7).*

**FRASE RESUMEN: “LA INFORMACIÓN DISPONIBLE RESPECTO AL NUEVO MEDICAMENTO NO PERMITE PRONUNCIARSE SOBRE SU APORTACIÓN TERAPEÚTICA ACTUAL”**

## **CALIFICACIÓN: "EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE"**

### **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Ficha Técnica de Zeldox®. Laboratorios Pfizer, S.A.
2. Caley CF et al. Ziprasidone: the fifth atypical antipsychotic. *Ann Pharmacother* 2002; 36(5): 839-51.
3. Ziprasidone. In: *Adis R&D Insight CD-ROM ADIS International®* 2003 Jan.
4. Cada DJ et al. Ziprasidone. *Hosp Pharm* 2001; 36(6): 645-56. (IDIS 467.526).
5. Cada DJ et al. Ziprasidone mesylate for injection. *Hosp Pharm* 2002; 37(12): 1307-17.
6. Gunasekara NS et al. Ziprasidone. A review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs* 2002; 62(8): 1217-51.
7. Bagnall AM et al. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2002*. Oxford: Update Software.
8. Ziprasidone (Geodon) for schizophrenia. *Med Lett Drugs Ther* 2001; 43(1106): 51-3.
9. Daniel DG et al. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6 week placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20(5): 491-505.
10. Keck P et al. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 1998; 140: 173-84.
11. Goff DC et al. An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(4): 296-304.
12. Hirsch SR et al. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(6): 516-23.
13. Simpson GM et al. Ziprasidone versus olanzapine in schizophrenia: results of a double-blind trial (abstract). *American Psychiatric Association 2001 Annual Meeting*.
14. Daniel DG et al. Intramuscular ziprasidone 20 mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis. A double-blind, randomized trial. *Psychopharmacology* 2001; 155: 128-34.
15. Lessem MD et al. Intramuscular ziprasidone, 2 mg versus 10 mg, in the short-term management of agitated patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(1): 12-8.
16. Brook S et al. Intramuscular ziprasidone compared with intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychosis. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(12): 933-41.
17. Pfizer Inc. Pfizer launch Zeldox® in 9 European countries beginning next month. Citado de 5/02/03. Disponible EN: URL:<http://www.prnewswire.com/comp/688250.html>
18. Kingsbury SJ et al. The apparent effects of ziprasidone on plasma lipids and glucose. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(5): 347-9.
19. Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 23): 5-12. (IDIS 471.589).
20. Ziprasidone hydrochloride: labelling clarifications. *WHO Drug Inf* 2002; 16(1): 23-4 (IDIS 486.012).
21. Antipsicóticos atípicos: ¿ventajas frente a los convencionales? *Bol Ter Andal* 2002; 18(4): 13-5.
22. McAllister-Williams RH et al. Risperidone: time for a reappraisal of options for parenteral therapy. *Br J Psychiatry* 2001; 179(6): 485-9. (IDIS 487.033).

## COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Elena Alustiza Martínez. Pediatra; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.