



Informe de evaluación completo:
www.osanet.euskadi.net (profesionales)



Evaluación de nueva indicación:

ZIPRASIDONA

Nombre Comercial y presentación:

ZELDOX® (Pfizer)

20 mg 56 cápsulas duras (131,91 €)

40 mg 14 cápsulas duras (40,31 €)

60 mg 56 cápsulas duras (156,05 €)

80 mg 56 cápsulas duras (202,53 €)

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa

Condiciones de dispensación: Con receta médica

Fecha de evaluación: Diciembre 2006

Fecha de inclusión de nueva indicación: Enero 2006

Procedimiento de autorización: Reconocimiento mutuo (Suecia)

Calificación en:

Tratamiento de episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada asociados con trastorno bipolar:

NO VALORABLE: INFORMACIÓN INSUFICIENTE



La bibliografía disponible sobre la nueva indicación es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.

Una vez realizada la evaluación de la **nueva indicación de ZIPRASIDONA** de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

Seguir utilizando los medicamentos existentes con mayor experiencia clínica para el tratamiento de episodios maníacos o mixtos asociados a trastorno bipolar, ya que, con la evidencia disponible actualmente, no se puede recomendar el uso de ziprasidona en sustitución de las terapias establecidas.

Ziprasidona (ZIP) es un antipsicótico atípico autorizado desde 2003 para el tratamiento de la esquizofrenia, al que se ha aprobado recientemente una nueva indicación: tratamiento de episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada asociados con trastorno bipolar. No se ha establecido su papel en la prevención de episodios en trastorno bipolar.

EFICACIA: No se ha publicado ningún ensayo clínico comparativo de ZIP frente a otros antipsicóticos en el tratamiento de episodios maníacos. Se han publicado dos ensayos clínicos frente a placebo, de 3 semanas de duración. En ambos, los incrementos medios en la variable de medida principal (Mania Rating Scale) de ZIP respecto a placebo fueron significativos, aunque en el límite de la relevancia clínica previamente establecida. En ambos ensayos se permitió a los pacientes el uso concomitante de benzodiazepinas, pero en contra de lo que cabría esperar, no se dio una menor utilización de benzodiazepinas en el grupo ZIP. Además, el posible impacto de esta medicación concomitante en los resultados no ha sido evaluada.

Un metanálisis de los ensayos realizados con diversos antipsicóticos para el tratamiento de la manía concluye que las diferencias de eficacia entre ellos, tanto en monoterapia como en terapia combinada, de existir, son pequeñas.

SEGURIDAD: Los efectos adversos más frecuentes son: sedación, acatisia, síntomas extrapiramidales y mareos. Durante la experiencia post-comercialización con la ZIP se han notificado: insomnio, síndrome neuroléptico maligno, *Torsade de pointes* e hipersensibilidad. Debido a la corta duración de los ensayos, los efectos a largo plazo de ZIP sobre el peso corporal no están establecidos.

PAUTA: La pauta de administración (2 veces/día) no ofrece ventajas respecto al resto de los antipsicóticos atípicos.

COSTE: Su coste es intermedio respecto al resto de los antipsicóticos atípicos que tienen la misma indicación, y muy superior al haloperidol.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ¿?

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Iñigo Gorostiza, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Ibasne Lekue, Eulali Mariñalena, Carlos Martínez, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odiñozola, Isabel Porras, Luisa Ugedo, ElenaValverde.



Esta Ficha "Nuevo medicamento a examen" se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento de episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada asociados con trastorno bipolar. No se ha establecido la prevención de episodios en trastorno bipolar.

Contraindicaciones: prolongación conocida del intervalo QT. Síndrome congénito de intervalo QT prolongado. Infarto agudo de miocardio reciente. Insuficiencia cardiaca descompensada. Tratamiento concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

ZIP es un antipsicótico atípico antagonista de los receptores de la serotonina y de la dopamina. Inhibe la recaptación neuronal de noradrenalina y serotonina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada en el tratamiento agudo de la manía en adultos es de 40 mg dos veces/día, administrada con alimentos. La dosis diaria se puede ajustar posteriormente, según la respuesta, hasta un máximo de 80 mg dos veces/día. Esta dosis máxima puede alcanzarse el tercer día de tratamiento.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de ZIP en manía se ha establecido en dos ensayos controlados con placebo, de 3 semanas de duración, con un mismo diseño y variables de medida. La eficacia se evaluó con la escala Mania Rating Scale (MRS). En ambos ensayos se permitió la utilización de medicación concomitante (benzodiazepinas para tratar el insomnio, anticolinérgicos para los síntomas extrapiramidales y propranolol para la acatisia) lo cual podría afectar a los resultados, aunque este posible impacto no haya sido evaluado.

En el primer ensayo⁴ se aleatorizaron 210 pacientes (140 a ZIP y 70 a placebo). Se consideró que una diferencia entre los grupos de 5 puntos en los valores finales de la MRS era la diferencia mínima clínicamente relevante. Los pacientes se definieron como respondedores si la disminución de la puntuación de la MRS era $\geq 50\%$. La dosis media de ZIP fue de 132 mg. La diferencia media entre ambos grupos, aunque significativa, fue de tan sólo 4,6 puntos (-12,4 y -7,8). Hubo un mayor número de pacientes respondedores en el grupo de ZIP. Contrariamente a lo que cabría esperar, el consumo de benzodiazepinas fue similar en ambos grupos.

El segundo ensayo⁵ se realizó con 206 pacientes que se aleatorizaron a ZIP (140) y placebo (66). La dosis media de ZIP fue de 112 mg. La reducción de las puntuaciones medias de la MRS del grupo ZIP fue significativamente mayor que en el grupo placebo (-11,1 y -5,6). Los pacientes respondedores fueron 46% en el grupo ZIP y 29% en el grupo placebo (diferencias significativas). El uso concomitante de benzodiazepinas fue comparable entre los dos grupos. La mediana del cambio de peso fue de 0 Kg en ambos grupos. Una ganancia de peso 7% ocurrió en el 4,8% del grupo de ZIP frente al 3,4% del grupo placebo.

En un metanálisis¹⁰ de ECA en el tratamiento de la manía en el trastorno bipolar con varios antipsicóticos atípicos (aripiprazol, olanzapina, risperidona, quetiapina y ZIP) no hubo diferencias significativas en eficacia entre los distintos antipsicóticos, aunque los resultados son cuestionables por su alta heterogeneidad.

Según el documento de la EMEA sobre investigación en el tratamiento y prevención del trastorno bipolar¹¹, en los fármacos indicados en el tratamiento de la manía, hay que evaluar, además de la eficacia a corto y largo plazo, la capacidad del fármaco para inducir el cambio de manía a depresión y su utilización en tratamiento combinado (aunque considera que los criterios para establecer la respuesta al fármaco y la mejoría no están bien definidos). Además, cuando se permita medicación concomitante que pueda afectar a los resultados debe documentarse con detalle y evaluar su posible impacto en su eficacia, y ésta se debería demostrar empleando ensayos con placebo y controles activos (producto estándar). Por tanto, se podría concluir que los estudios publicados con ZIP no cumplen, en general, las recomendaciones de la EMEA sobre el diseño de estudios en manía bipolar.

SEGURIDAD

Reacciones adversas¹

Los efectos adversos más frecuentes ($>1\%$) fueron: inquietud, distonía, acatisia, trastorno extrapiramidal, parkinsonismo, temblor, mareos, sedación, somnolencia, cefalea, visión borrosa, náuseas, vómitos, estreñimiento, dispepsia, boca seca, hipersecreción salival, rigidez musculoesquelética, astenia y fatiga.

Con una incidencia menor del 1% aparecieron convulsiones tónico-clónicas e hipotensión.

Durante la experiencia post-comercialización con ZIP se han notifi-

cado: insomnio, síndrome neuroléptico maligno, *Torsade de pointes* e hipersensibilidad.

Advertencias y precauciones¹

- ZIP puede producir una prolongación dosis-dependiente del intervalo QT, de carácter leve a moderada. Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia y alteraciones electrolíticas (hipopotasemia e hipomagnesemia). Si el intervalo QTc es >500 ms, se recomienda la interrupción del tratamiento.
- ZIP puede dar lugar a síndrome neuroléptico maligno, discinesia tardía y a otros síndromes extrapiramidales tardíos tras un tratamiento de larga duración.
- Precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.
- Debido a que contiene lactosa, los pacientes con intolerancia no deben tomar este medicamento.
- Incremento en el riesgo de accidentes cerebrovasculares en pacientes con demencia.

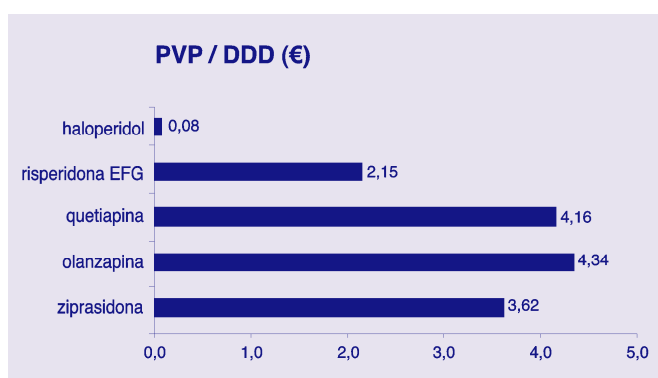
Interacciones¹

- Fármacos que prolongan el intervalo QT (antiarrítmicos de clase IA y III, halofantrina, acetato de levometadilo, mesoridazina, tioridazina, pimozida, moxifloxacino, sertindol).
- Precaución cuando se administre en asociación con otros medicamentos de acción central y alcohol.

Utilización en situaciones especiales¹

- Embarazo. No hay estudios. Las mujeres en edad fértil deberían utilizar un método anticonceptivo adecuado.
- Se desconoce si ZIP se excreta por la leche materna. Si el tratamiento es necesario, debe interrumpirse la lactancia.
- Ancianos. Considerar una dosis inicial más baja en pacientes de 65 o más años con factores clínicos que así lo requieran.
- Insuficiencia hepática: considerar dosis más bajas.
- Conducción de vehículos. Puede causar somnolencia.

COSTE



LUGAR EN TERAPÉUTICA

Según la Guía del NICE sobre el trastorno bipolar¹², en los episodios de manía se pueden utilizar distintos fármacos como el litio (indicado tanto en episodio de manía como en prevención de otros episodios), valproato, carbamazepina y los antipsicóticos. Varias guías recomiendan actualmente el uso de los atípicos debido a que son mejor tolerados y provocan menos efectos extrapiramidales.

En general, los episodios maníacos responden al tratamiento más rápidamente y de forma más pronunciada que los episodios de depresión o los cuadros de esquizofrenia. En España, los antipsicóticos que tienen esta indicación son olanzapina, quetiapina, risperidona y ahora ZIP. Aunque no existen comparaciones directas entre ellos, la evidencia actual hace suponer que, si existen, las diferencias entre ellos deben ser pequeñas. Lo que no se sabe es si tienen una tendencia diferente a la hora de causar efectos adversos, incluyendo hiperprolactinemia, ganancia de peso, intolerancia a la glucosa o dislipemia.

La información disponible sobre ZIP se reduce a dos ensayos frente a placebo de sólo 3 semanas de duración, por lo que por el momento no es posible evaluar su aportación terapéutica real, ni su seguridad a largo plazo.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE NUEVA INDICACIÓN DE ZIPRASIDONA en: http://www.osanet.euskadi.net/r85-8312/es/contenidos/informacion/innovaciones_terap/es_1221/innter_c.html