



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-3004-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 27 de Abril de 2021

Referencia: 1-0047-2000-000046-20-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000046-20-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma GADOR SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GADOR SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial VANSERIN y nombre/s genérico/s PIMAVANSERINA, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma GADOR SA.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 25/01/2021 12:36:50, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 25/01/2021 12:36:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF / 0 - 21/02/2020 10:47:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 25/01/2021 12:36:50 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma GADOR SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 05/03/2021 13:03:26 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales.

Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000046-20-4

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.04.27 12:57:15 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO

VANSERIN®

PIMAVANSERINA 34 mg

CÁPSULAS

LOTE:

VENCIMIENTO:

GADOR S.A.



ABENIACAR Adelmo Federico
CUIL 20040940864



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO (ESTUCHE)

VANSERIN®

PIMAVANSERINA 34 mg

CÁPSULAS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

CONTENIDO: 30 CÁPSULAS

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de **VANSERIN®** contiene:

Pimavanserina Base (como Pimavanserina tartrato 40 mg) 34,000 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina PH102 58,750 mg

Sílica Coloidal Anhidra 0,250 mg

Estearato de Magnesio Vegetal 1,000 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 37,2628 mg

Dióxido de titanio 0,6840 mg

Óxido de hierro amarillo 0,0456 mg

Colorante FD&C Azul N°1 0,0076 mg

POSOLOGIA: Según prescripción médica.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

LOTE:

VENCIMIENTO:

Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. en Ciencias Farmacéuticas.

E.M.A.M.S. Certificado N°



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VANSERIN®

PIMAVANSERINA 34 mg

CÁPSULAS

Venta Bajo Receta Archivada.

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de **VANSERIN®** contiene:

Pimavanserina Base (como Pimavanserina tartrato 40 mg)	34,000 mg
--	-----------

Excipientes:

Celulosa Microcristalina PH102	58,750 mg
--------------------------------	-----------

Sílica Coloidal Anhidra	0,250 mg
-------------------------	----------

Estearato de Magnesio Vegetal	1,000 mg
-------------------------------	----------

Hidroxipropilmetilcelulosa	37,2628 mg
----------------------------	------------

Dióxido de titanio	0,6840 mg
--------------------	-----------

Óxido de hierro amarillo	0,0456 mg
--------------------------	-----------

Colorante FD&C Azul N°1	0,0076 mg
-------------------------	-----------

Su médico le ha prescrito **VANSERIN®**. Lea la siguiente información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Esta información tiene el propósito de guiarlo con respecto al uso seguro de este

medicamento. La misma no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica. Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Si usted posee alguna pregunta sobre **VANSERIN®**, consulte a su médico.

¿Qué es **VANSERIN®**?

VANSERIN® contiene pimavanserina, y está indicado para el tratamiento de las alucinaciones y delirios asociados a la psicosis de la enfermedad de Parkinson.

ANTES DE USAR VANSERIN®:

Antes de comenzar a tomar **VANSERIN®**, coménteles a su médico sobre sus antecedentes de salud, incluyendo si usted:

- Tiene alguna enfermedad cardiovascular, incluyendo arritmias, o alguna alteración en el electrocardiograma (ejemplo: prolongación del QT).
- Tiene algún problema renal.
- Tiene algún problema hepático.
- Está embarazada o planea estarlo.
- Está amamantando (dando el pecho a su bebé).

Informe a su médico sobre **todos los medicamentos que toma**, incluidos aquellos que se compran sin receta, vitaminas y suplementos dietarios. Los medicamentos pueden tener interacciones entre sí, que pueden causar efectos adversos serios.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Antiarrítmicos (para tratar alteraciones del ritmo del corazón): quinidina, procainamida, disopiramida, amiodarona, sotalol.
- Antipsicóticos (para tratar algún problema psiquiátrico): ziprasidona, clorpromazina, tioridazina.

- Antibióticos (para tratar alguna infección por bacterias): gatilloxacina, moxifloxacina, claritromicina, rifampicina.
- Antifúngicos (para tratar infecciones por hongos): itraconazol, ketoconazol.
- Antiepilépticos (para tratar la epilepsia o algún problema psiquiátrico): carbamazepina, fenitoína.
- Antiretrovirales (para tratar el SIDA): indinavir.
- Otros: hierba de San Juan.

¿Quiénes no deben tomar VANSERIN®?

No tome VANSERIN®:

- Si es alérgico a pimavanserina, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

- Tome VANSERIN® exactamente como se lo prescribió su médico. No tome más dosis que la que le prescribieron.
- Ingiera el medicamento con agua, cerca o alejado de las comidas.
- Nunca cambie usted mismo la dosis que le ha recetado su médico. Si estima que la acción de este medicamento es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico.
- Si olvidó tomar alguna dosis, no tome una dosis doble para compensarla. Lo que debe hacer es continuar con la dosis normal.
- Si usted toma demasiado VANSERIN® o sobrepasa la dosis indicada, llame a su médico o a un centro de toxicología a la brevedad:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

EFFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, VANSERIN® puede producir efectos indeseables

o adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más comúnmente observados fueron los siguientes:

- *Gastrointestinales*: náuseas, estreñimiento.
- *Generales*: edema periférico, trastorno de la marcha.
- *Psiquiátricos*: confusión, alucinaciones (cuando un individuo ve, oye o siente una percepción que realmente no existe).

Los efectos adversos serios descriptos fueron:

- Alteraciones en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT).
- Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis asociada a demencia.

Estos no son todos los efectos adversos de VANSERIN®. Pregunte a su médico para más información.

Si experimenta alguno de estos efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

RECORDATORIO

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”.

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA VANSERIN®

Informe a su médico si durante el tratamiento con VANSERIN® nota latidos de su corazón fuera de lo habitual, o que late muy despacio. Como así también si se siente decaído, o en algún análisis de laboratorio, se informa un potasio o magnesio bajo.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a

ANMAT responde 0800-333-1234”

VANSERIN® se encuentran adherido al Plan de Gestión de Riesgos (PGR).

PGR: es un programa estratégico de seguridad para minimizar los riesgos potenciales conocidos de un producto, preservando sus beneficios terapéuticos.

MODO DE CONSERVACIÓN

- Conserve VANSERIN® en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.
- No utilice este medicamento si el envase está dañado.
- Ud. puede tomar VANSERIN® hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome VANSERIN® luego de la fecha de vencimiento.

Este folleto resume la información más importante de VANSERIN®, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Gador S.A. Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. Tel: 4858-9000

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

E.M.A.M.S. Certificado N°

Fecha de última revisión:.../....



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Informe firma conjunta

Número: IF-2021-12597900-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 12 de Febrero de 2021

Referencia: EX-2020-86874595- -APN-DGA#ANMAT

INFORME DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Expte.: EX2020-86874595

Ref.: Autorización Plan de Gestión de Riesgo

Producto: VANSERIN/PIMAVANSERINA

Lab.: GADOR S.A.

Cítese al laboratorio a fin de comunicarle que se adjunta el informe de aceptación del PGR de VANSERIN/PIMAVANSERINA

Así mismo deberán de presentar los informes de avance, las modificaciones y/o actualizaciones ante esta Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

Cumplido pase a guarda temporal.

DIRECCION DE EVALUACION Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS – A.N.M.A.T.

Buenos Aires, 11 de febrero de 2021

INFORME DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Se considera aceptable el Plan de Gestión de Riesgo de presentado por expediente EX2020-86874595 de (orden 15) fs.:2-82, con los datos que se detallan a continuación:

Nombre comercial: VANSERIN

Ingrediente farmacéutico activo: PIMAVANSERINA

Titular de Autorización del Registro y Comercialización: GADOR S.A.

N° Certificado:

Registro bajo Condiciones Especiales: No

Forma farmacéutica: Capsulas.

Indicación propuesta: Según expediente: 1-47-2000-46-20-4

Concentración/es: 34 mg

Origen del producto: Sintético o semisintético.

País de Origen: Argentina.

Vía de administración: vía oral.

Condición de expendio: Venta bajo receta archivada.

Cuestiones de seguridad

Riesgos importantes identificados

- Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis asociada a demencia.
- Prolongación del intervalo QT.
- Interacciones farmacológicas: Prolongación del intervalo QT.
- Interacciones farmacológicas: Inhibidores potentes de CYP3A4.
- Interacciones farmacológicas: Inductores potentes de CYP3A4.
- Empleo en poblaciones especiales: Pacientes con insuficiencia renal severa o en estadio terminal.
- Constipación.
- Náuseas.

- Edema periférico.
- Alucinaciones.
- Estado confusional.

Riesgos potenciales importantes

- Inflamación pulmonar.
- Reacciones consistentes con angioedema (hinchazón de la lengua, edema, opresión en la garganta y disnea).
- Trastornos de la marcha.

Información faltante

- Empleo en poblaciones especiales: Embarazo.
- Empleo en poblaciones especiales: Lactancia.
- Empleo en poblaciones especiales: Pediatría.
- Abuso.

Contenido del Plan de Gestión de Riesgo

1) Actividades de Farmacovigilancia

a) Farmacovigilancia de Rutina

El Departamento de Farmacovigilancia de Gador S.A. cuenta con procesos y procedimientos para asegurar que las actividades de farmacovigilancia se lleven a cabo para todos sus medicamentos.

El Departamento de Farmacovigilancia de Gador S.A. verifica todos los procedimientos de farmacovigilancia, desde la recepción los casos individuales hasta la presentación apropiada a las autoridades regulatorias correspondientes de todas las sospechas de reacciones adversas recibidas por el personal de Gador S.A. siguiendo los plazos establecidos en la normativa vigente.

El Departamento de Farmacovigilancia de Gador S.A. es responsable del procesamiento y análisis de todos los datos de seguridad, detección de señales, confección de los Planes de Gestión de Riesgo y de otras actividades de gestión de riesgo. También es responsable de la preparación de los informes periódicos de seguridad (DSUR, PSUR, PBER y otros informes periódicos), de conformidad con legislaciones nacional aplicables y de la

Conferencia Internacional de Armonización (ICH).

Gador S.A. mantiene sistemas y practicas estándar para las actividades sistemáticas de farmacovigilancia de rutina con el propósito de recopilar información de reacciones adversas sospechadas (entre ellas, informes espontáneos, informes de exposición en embarazo/ lactancia, sobredosis y errores de medicación),

preparar informes para las autoridades regulatorias y mantener el monitoreo del perfil de seguridad de los productos aprobados (incluida la detección de señales, evaluación de problemas, actualización del etiquetado y vinculación con las autoridades regulatorias). Todas estas actividades aportarán datos valiosos y ayudarán a informar a Gador S.A. sobre inquietudes de seguridad actuales y a identificar futuras señales de seguridad a través de la farmacovigilancia de rutina.

- Procesamiento y seguimiento de los informes de casos individuales de seguridad

(ICSR) (Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas).

- Detección de señales, incluyendo la revisión del total de los datos recibidos posteriores a la comercialización durante la evaluación de señales.
- Producción de informes de seguridad periódicos para ser presentados ante las autoridades regulatorias y ante los comités de ética (DSUR, PSUR y otros informes periódicos).

Se presentará ante la Autoridad Regulatoria un informe anual con los resultados de la implementación del PGR y la nueva información de seguridad que surja durante la fase de

postcomercialización de las diferentes autoridades sanitarias de todo el mundo, y las consecuentes enmiendas al PGR si son necesarias.

Se presentará un informe sobre los resultados de la implementación del PGR de

VANSERIN® de inmediato, cuando la Autoridad Regulatoria así lo solicite.

Informes periódicos de actualización de seguridad: generación y presentación ante la

Autoridad Regulatoria con la frecuencia establecida en la normativa vigente; dichos informes incorporarán la evaluación continua del perfil de riesgo: beneficio de VANSERIN®

b) Farmacovigilancia Adicional

2) Actividades de Minimización de Riesgo

a) Rutina: Prospecto e Información para el paciente

b) Adicionales:

- Se distribuirá entre los médicos prescriptores material informativo del producto detallando las principales características, y riesgos identificados y potenciales para el principio activo.
- Se realizarán capacitaciones a médicos prescriptores y agentes de propaganda médica acerca del principio activo y se resaltarán los principales eventos adversos.

COMENTARIO:

Se deberán presentar los informes de avance, las modificaciones y/o actualizaciones ante esta Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

DIRECCION DE EVALUACION Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS – A.N.M.A.T.

Buenos Aires, 11 de febrero de 2021

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.11 14:25:57 -03:00

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.11 15:55:33 -03:00

Rosario Vicente
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.12 10:57:20 -03:00

Nelida Agustina Bisio
Analista técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



VANSERIN[®]

(PIMAVANSERINA)

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Versión 1.1

Febrero 2021

Departamento de Farmacovigilancia

GADOR S.A.

Méd. María Cecilia Martín

Bioq. María Cristina Brown

ÍNDICE

INFORMACIÓN DEL PRODUCTO.....	pág. 4
País y fecha de la primera autorización mundial.....	pág. 4
Países en los que se comercializa actualmente.....	pág. 4
Breve descripción del producto.....	pág. 4
Posología (aprobada y/o propuesta).....	pág. 5
Forma farmacéutica y concentración(es).....	pág. 5
PARTE I.....	pág. 6
1. ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD DEL PRODUCTO.....	pág. 6
1.1. ESTUDIOS PRE-CLÍNICOS.....	pág. 6
1.1.1. Resumen de los hallazgos de seguridad preclínicos.....	pág. 6
1.1.2 Mutagénesis.....	pág. 8
1.1.3 Carcinogénesis.....	pág. 8
1.1.4 Daño a la fertilidad.....	pág. 9
1.1.5 Embarazo.....	pág. 9
1.1.6 Lactancia.....	pág. 9
1.1.7 Toxicología y/o Farmacología en Animales.....	pág. 10
1.2 ESTUDIOS CLÍNICOS.....	pág. 11
1.3 EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES.....	pág. 13
1.4 REACCIONES ADVERSAS.....	pág. 15
1.5 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	pág. 19
1.6 SOBREDOSIFICACIÓN.....	pág. 21
1.7 POTENCIAL DE USO ILEGAL.....	pág. 22
1.8 POTENCIAL USO FUERA DE PROSPECTO.....	pág. 23
1.9 RESUMEN DE LOS INCONVENIENTES DE SEGURIDAD.....	pág. 24
2. PLAN DE FARMACOVIGILANCIA.....	pág. 25
2.1 FARMACOVIGILANCIA DE RUTINA.....	pág. 25
2.2 FARMACOVIGILANCIA ADICIONAL.....	pág. 27

PARTE II.....	pág. 28
3. EVALUACION DE LA NECESIDAD DE ACTIVIDADES DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO Y MINIMIZACIONES ADICIONALES.....	pág. 28
3.1. RIESGOS IDENTIFICADOS IMPORTANTES.....	pág. 28
3.2 RIESGOS POTENCIALES IMPORTANTES.....	pág. 43
3.3 INFORMACIÓN FALTANTE IMPORTANTE.....	pág. 47
4. PLAN DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO.....	pág. 50
4.1 EVALUACIÓN DE LA NECESIDAD DE ACCIONES DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO.....	pág. 50
4.2 RESUMEN DEL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.....	pág. 80
PARTE III.....	pág. 81
5. PRESENTACIÓN DE INFORMES ACTUALIZADOS.....	pág. 81
6. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO PROPUESTA O INFORMACIÓN DEL PRODUCTO APROBADA.....	pág. 82
PROYECTO DE PROSPECTO.....	pág. 82
PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.....	pág. 100
7. CONTACTO DE FARMACOVIGILANCIA.....	pág. 106

INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

Producto concerniente (marca comercial): VANSERIN®.

Principios activos (DCI o nombre común): Primavanserina.

Grupo farmacoterapéutico (Código ATC): Grupo farmacoterapéutico: Antipsicótico atípico
- Código ATC: N05AX17.

Nombre del Titular o solicitante de la Autorización de comercialización: GADOR S.A.

País y fecha de la primera autorización mundial: Estados Unidos, 29 de abril de 2016
(forma farmacéutica en comprimidos) - 28 de junio de 2018 (forma farmacéutica en cápsulas).

Países en los que se comercializa actualmente: Estados Unidos, Bangladesh.

Número de versión: 1.1.

Breve descripción del producto:

VANSERIN® está indicado para el tratamiento de las alucinaciones y delirios asociados a la psicosis de la enfermedad de Parkinson.

Se desconoce el mecanismo de acción de la pimavanserina en el tratamiento de las alucinaciones y delirios asociados a la psicosis de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, el efecto de la pimavanserina podría estar mediado por una combinación de actividad agonista inversa y antagonista en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} y en menor grado en los receptores 5-HT_{2C}.

Farmacodinamia

In vitro, la pimavanserina actúa como un agonista inverso y antagonista en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} con alta afinidad de unión (K_i de 0,087 nM) y en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C} con menor afinidad de unión (K_i de 0,44 nM). La pimavanserina

muestra baja afinidad de unión a los receptores sigma 1 (K_i de 120 nM) y no se aprecia afinidad ($K_i > 300$ nM) a los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2B}, dopaminérgicos (incluidos D₂), muscarínicos, histaminérgicos o adrenérgicos, o a los canales de calcio.

Posología (aprobada y/o propuesta):

La dosis recomendada de VANSERIN® es de 34 mg por vía oral, sin necesidad de titulación. VANSERIN® puede tomarse cerca o alejado de las comidas.

Modificaciones Posológicas para el Empleo Concomitante con Inhibidores e Inductores de CYP3A4*Coadministración con Inhibidores Potentes de CYP3A4*

La dosis recomendada de pimavanserina cuando se lo coadministra con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol) es de 10 mg por vía oral una vez al día.

Coadministración con Inductores Potentes de CYP3A4

Controlar a los pacientes para detectar cualquier posible reducción en la eficacia si pimavanserina se emplea en forma concomitante con potentes inductores de CYP3A4. Podrá ser necesario aumentar la dosis de la droga.

Forma farmacéutica y concentración(es): Cápsulas de pimavanserina 34 mg.

PARTE I

1. ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD DEL PRODUCTO

La sección de especificaciones de seguridad para VANSERIN® describe los riesgos identificados importantes, los riesgos potenciales importantes asociados con el uso de este producto, así como la identificación de la información faltante importante.

1.1 ESTUDIOS PRE-CLÍNICOS

1.1.1. Resumen de los hallazgos de seguridad preclínicos

Conclusiones y recomendaciones generales

La pimavanserina es un fármaco anfifílico catiónico (CAD). Se sabe que los CAD causan fosfolipidosis (PLD), la acumulación excesiva de fosfolípidos en las células, en animales y humanos. Muchos medicamentos comercializados son CAD y causan PLD inducida por medicamentos en animales y humanos (por ejemplo, fluoxetina, cloroquina, amiodarona). La PLD suele ser reversible después del cese del tratamiento farmacológico, sin embargo, las exposiciones elevadas o prolongadas a los CAD pueden provocar daño tisular funcional y estructural limitante de la dosis (por ejemplo, nefrotoxicidad, toxicidad pulmonar, miopatía y retinopatía).

En el caso de la pimavanserina, se observó PLD multiorgánica en ratones, ratas y monos, que dependía tanto de la dosis como de la duración, y se observaba tan pronto como después de 14 días de administración diaria. El número de tejidos / órganos afectados en ratones, monos y ratas fue extenso de 5, 15 y más de 30, respectivamente, siendo los pulmones y los riñones los más gravemente afectados. En ratones y monos, no hubo daño tisular adverso o deterioro funcional relacionado con PLD y los hallazgos fueron completa o parcialmente reversibles, sin embargo, la reversibilidad no se evaluó en un estudio de 14 días en ratones en que se observó PLD en los pulmones a dosis ≥ 200 mg / kg / día. A la inversa en ratas, la PLD severa estuvo correlacionada con hallazgos microscópicos adversos, impactó el bienestar general de los animales, tenía un posible deterioro funcional, y resultó en la mortalidad/morbilidad. Los hallazgos microscópicos adversos en ratas incluyeron inflamación crónica de los pulmones

con o sin fibrosis pulmonar secundaria, un hallazgo irreversible (aunque fue de mínimo a leve en gravedad, por lo tanto, lo más probable es que la fibrosis no haya causado ningún impedimento respiratorio funcional) e hiperplasia de neumocitos tipo 2.

La PLD grave en varios tejidos de rata no fue completamente reversible, incluidos los pulmones, incluso después de un período de recuperación de 6 meses, lo que indica una reversibilidad nula o muy lenta en los tejidos más sensibles. La fibrosis que se produce en los pulmones de rata después de continuar la exposición a pimavanserina es probablemente el resultado final de una respuesta inflamatoria crónica debido a lesiones repetidas en el tejido pulmonar y la incapacidad para eliminar los fosfolípidos. Esta última no se considera un proceso fibrótico directo compatible con la fibrosis pulmonar humana, aunque no se incluyeron tintes especiales para el colágeno en ninguno de los estudios de toxicidad. Los hallazgos microscópicos de PLD en los pulmones fueron verificados por microscopía de transmisión de electrones en un segundo estudio de ratas de 6 meses, correlacionado con hallazgos macroscópicos y signos clínicos relacionados con el sistema cardiopulmonar, lo que indica un posible deterioro funcional (aunque no se realizó una evaluación de la función pulmonar en ningún estudio de toxicidad).

Además, la severa vacuolización de macrófagos en los pulmones también se consideró la causa de la muerte de ratas hembra a una dosis de 50 mg / kg / día en el período de 2 años del estudio de carcinogenicidad.

Se consideró que la PLD severa en ratas que condujo a inflamación crónica y fibrosis pulmonar y morbilidad / mortalidad fue dependiente sólo de la dosis y no de la duración del tratamiento. Sin embargo, hubo revisores en desacuerdo que creen que el hallazgo depende tanto de la dosis como de la duración. Una dosis de 30 mg / kg / día administrada a ratas macho durante 3 y 6 meses es un NOEL para PLD. La misma dosis de 30 mg / kg / día (y una exposición ligeramente menor) en el estudio de 2 años dio como resultado una PLD multiorgánica generalizada, incluidos hallazgos pulmonares macro y microscópicos (macrófagos vacuolados) con los correspondientes signos clínicos relacionados con las vías respiratorias, indicando posible discapacidad funcional. También hay datos que indican que "la PLD multisistémica no es específica de rata, debido a que ocurre en múltiples especies (como ratón, mono y rata). La manifestación del tipo de fibrosis observada (secundaria a la inflamación) tampoco es específica de la rata, pero depende de la gravedad, el PLD y el grado de cronicidad de la inflamación con el que está asociado el PLD".

La PLD multiorgánica con inflamación crónica y fibrosis secundaria en los pulmones y la

mortalidad/morbilidad relacionada con PLD en ratas es un hallazgo clínicamente relevante. Si es posible, los signos de inflamación deben ser cuidadosamente monitoreados en humanos en cualquier futuro ensayo clínico a largo plazo. Sin embargo, desde un punto de vista no clínico, el margen de seguridad actual de 9 veces, basado en AUC, para efectos adversos de PLD (es decir, inflamación crónica con fibrosis secundaria en los pulmones y morbilidad / mortalidad) en comparación con la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 34 mg / día de pimavanserina es aceptable para la indicación de psicosis de la enfermedad de Parkinson. Esto se debe al hecho que la esperanza de vida media de estos pacientes no es superior a unos pocos años y por lo tanto, la preocupación por desarrollar PLD multiorgánica que puede conducir a la inflamación y la posible fibrosis secundaria en los pulmones se reduce en comparación con una población de pacientes en la que la esperanza de vida es mucho mayor. En cambio, un margen de seguridad de 9 veces no sería aceptable para otras indicaciones crónicas, en las que los pacientes podrían potencialmente ser tratados con pimavanserina durante más de unos años.

1.1.2 Mutagénesis

Pimavanserina no fue mutagénica en el ensayo de mutación reversa de Ames *in vitro*, o en el ensayo de linfoma de ratón *in vitro*, y no fue clastogénica en el ensayo de micronúcleos en médula ósea de ratones *in vivo*.

1.1.3 Carcinogénesis

No se observó aumento en la incidencia de tumores después de la administración oral diaria de pimavanserina a ratones o ratas durante 2 años.

Los ratones recibieron pimavanserina en dosis orales de 2,6; 6 y 13 (machos) / 8,5; 21 y 43 mg/kg/día (hembras) que son 0,01 a 1 (machos) / 0,5 a 7 (hembras) veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD) de 34 mg/día en base al AUC.

Las ratas recibieron pimavanserina en dosis orales de 2,6; 8,5 y 26 (machos) / 4,3; 13 y 43 mg/kg/día (hembras) que son 0,01 a 4 (machos) / 0,04 a 16 (hembras) veces la MRHD de 34 mg/día en base al AUC.

1.1.4 Daño a la fertilidad

Pimavanserina se administró por vía oral a ratas macho y hembra antes del apareamiento, durante el apareamiento y hasta el Día 7 de preñez en dosis de 8,5; 51 y 77 mg/kg/día, que son aproximadamente 2; 15 y 22 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD) de 34 mg/día en base a mg/m², respectivamente.

La pimavanserina no ejerció efecto alguno en la fertilidad o función reproductora de las ratas macho y hembra con dosis de hasta 22 veces la MRHD de 34 mg en base a mg/m². Se observaron variaciones en los parámetros uterinos (disminución en la cantidad de cuerpos lúteos, cantidad de implantes, implantes viables y aumento de la pérdida preimplantación, resorciones tempranas y pérdida posimplantación) con la dosis más alta, que también fue una dosis tóxica para la madre. Se observaron variaciones en los parámetros espermáticos (menor densidad y motilidad) y hallazgos microscópicos de vacuolización citoplasmática en el epidídimo con dosis de aproximadamente 15 veces la MRHD de 34 mg/día en base a mg/m².

1.1.5 Embarazo

En los estudios de reproducción en animales, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo cuando se administró pimavanserina por vía oral a ratas o conejas durante el período de organogénesis en dosis de hasta 10 ó 12 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) de 34 mg/día, respectivamente. La administración de pimavanserina a ratas preñadas durante la preñez y período de lactancia provocó toxicidad materna, menor supervivencia de las crías y menor peso corporal con dosis de 2 veces la MRHD de 34 mg/día.

1.1.6 Lactancia

No existe información sobre la presencia de pimavanserina en la leche materna, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche.

1.1.7 Toxicología y/o Farmacología en Animales

Se observó fosfolipidosis (macrófagos espumosos y/o vacuolización citoplasmática) en múltiples tejidos y órganos de ratones, ratas y monos después de la administración diaria de la pimavanserina. La ocurrencia de fosfolipidosis fue dependiente de la dosis y la duración. Los órganos más severamente afectados fueron los pulmones y los riñones.

Se observó fosfolipidosis difusa con inflamación crónica focal/multifocal en los pulmones de ratas tratadas durante ≥ 3 meses con dosis ≥ 10 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD) de 34 mg/día en base al AUC. Como consecuencia de la inflamación crónica, se observó fibrosis pulmonar inflamatoria en las ratas tratadas durante 3 y 6 meses con dosis ≥ 18 veces la MRHD de 34 mg/día en base al AUC. La fosfolipidosis en los pulmones de las ratas provocó mortalidad con dosis ≥ 16 veces la MRHD de 34 mg/día en base al AUC. La inflamación crónica en el pulmón de la rata fue caracterizada por una fibroplasia positiva de colágeno focal mínima a leve como lo demuestra la tinción especializada.

No se observó inflamación de los pulmones en monos tratados durante 12 meses (exposiciones 9 veces la MRHD).

Sobre la base de las exposiciones al nivel estimado de efecto no observado para la inflamación pulmonar crónica en ratas, hay un margen de seguridad de 5 a 9 veces después de 6 meses de tratamiento y un margen de seguridad de 2 a 4 veces después de 24 meses de tratamiento (de por vida) en comparación con la exposición a la MRHD. Se desconoce la importancia de estos hallazgos para los seres humanos. Los hallazgos en los pulmones se correlacionaron con mayor peso de los pulmones (de hasta 3 veces el de los controles) y signos clínicos respiratorios, incluidos estertores, disnea y dificultad para respirar. El nivel sin efecto observable (NOEL, por sus siglas en inglés) estimado para la inflamación pulmonar crónica en las ratas es de 5 veces la MRHD de 34 mg/día en base al AUC. La fosfolipidosis se vio asociada con mayor peso de los riñones y degeneración tubular en ratas con dosis ≥ 10 veces la MRHD de 34 mg/día en base al AUC. Se desconoce la importancia de estos hallazgos para los seres humanos.

1.2 ESTUDIOS CLÍNICOS

1.2.1 Resumen de Eficacia Clínica

El estudio fundamental fue un ensayo de fase III de tratamiento con pimavanserina 40 mg vs placebo una vez al día durante 6 semanas en América del Norte (E.E.U.U. y Canadá). Este fue un estudio ambulatorio, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó la seguridad y eficacia de la pimavanserina 40 mg en comparación con placebo en el tratamiento de la psicosis en la enfermedad de Parkinson (PEP) durante 6 semanas (42 días). El estudio incluyó un período de selección de 2 semanas, la línea de base del estudio (antes de la aleatorización el día 1), 6 semanas de tratamiento doble ciego y 4 semanas de seguimiento de seguridad. El día 1, los sujetos fueron aleatorizados para recibir pimavanserina 40 mg o placebo (proporción 1: 1 dentro de cada centro). Durante el período de tratamiento, se realizaron visitas adicionales del estudio los días 15, 29 y 43 (o terminación anticipada) (± 3 días por visita). Se requirió que todos los sujetos asistieran a una visita de seguimiento el día 71 (± 3 días) excepto aquellos que ingresaron al estudio de extensión el día 43 (final del tratamiento doble ciego). Los sujetos debían ingerir una dosis oral única del fármaco del estudio una vez al día (2 comprimidos por dosis). La primera dosis del fármaco del estudio se administró en el centro del estudio en presencia del personal del centro. Durante el resto del período de tratamiento, los sujetos ingirieron el fármaco del estudio como pacientes ambulatorios, excepto los días 15 y 29, cuando el fármaco del estudio se administró en el centro del estudio después de que se completaron las evaluaciones de seguridad y se tomó una muestra de sangre para evaluar la farmacocinética (PK). El sujeto tomó la última dosis del fármaco del estudio en su casa el día 42. El criterio principal de valoración de la eficacia fue el cambio medio desde el inicio hasta el día 43 en la escala adaptada a la enfermedad de parkinson (PD por sus siglas en ingles) para la evaluación de síntomas positivos (SAPS-PD). Las evaluaciones de seguridad y de eficacia se realizaron en todas las visitas programadas del estudio. Se obtuvieron muestras de sangre para la determinación de las concentraciones plasmáticas de pimavanserina antes de la dosis los días 1, 15 y 29 y el día 43. El tamaño de muestra planificado fue de 200 sujetos (100 por tratamiento). En total, 199 sujetos fueron asignados al azar al tratamiento doble ciego (placebo n = 94; pimavanserina 40 mg, n = 105), 198 en el conjunto de análisis de seguridad (placebo n = 94; pimavanserina 40 mg, n = 104).

Se informó que pimavanserina 40 mg fue estadísticamente más eficaz que el placebo en la disminución de la frecuencia y gravedad de las alucinaciones y delirios en sujetos con PEP medido por el análisis primario SAPS-PD, así como en todas las variables de apoyo y sensibilidad del análisis. El cambio medio de mínimos cuadrados (LS) en la puntuación SAPS-PD desde el inicio hasta el día 43 mostró una mejora de 5.79 puntos en el día 43 para pimavanserina 40 mg en comparación con una mejora de 2.73 puntos para el placebo, una diferencia de tratamiento de 3,06 puntos ($p = 0,001$; tamaño del efecto 0,50). Es importante destacar que el efecto del tratamiento se observó tanto para las alucinaciones como para los delirios, como lo demuestran las mejoras estadísticamente significativas en las puntuaciones de los dominios SAPS H y D por separado.

1.3 EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES

1.3.1 Embarazo y lactancia

1.3.1.1 Embarazo

No existen datos sobre el empleo de pimavanserina en mujeres embarazadas que pudieran permitir la evaluación del riesgo de malformaciones congénitas severas o de abortos espontáneos asociado con el medicamento. En los estudios de reproducción en animales, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo cuando se administró pimavanserina por vía oral a ratas o conejas durante el período de organogénesis en dosis de hasta 10 ó 12 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) de 34 mg/día, respectivamente. La administración de pimavanserina a ratas preñadas durante la preñez y período de lactancia provocó toxicidad materna, menor supervivencia de las crías y menor peso corporal con dosis de 2 veces la MRHD de 34 mg/día.

Se desconocen antecedentes de riesgo estimado de defectos de nacimiento severos y de abortos para la población de interés. En la población general de Estados Unidos, el riesgo estimado de defectos de nacimiento y de abortos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

1.3.1.2 Lactancia

No existe información sobre la presencia de pimavanserina en la leche materna, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Se deberá considerar los beneficios de la lactancia sobre el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir VANSERIN®, y todo posible efecto adverso sobre el lactante de VANSERIN® o de la enfermedad materna subyacente.

1.3.2 Empleo en Pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pimavanserina en pacientes pediátricos.

1.3.3 Empleo en Geriatría

No se necesita ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

1.3.4 Disfunción Renal

No es necesario ajustar la dosis de pimavanserina en pacientes con disfunción renal leve a severa, o en estadio terminal. Sin embargo, se reportó un incremento de la exposición a pimavanserina (C_{max} y AUC) en pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr <30 ml/min, Cockcroft-Gault). Pimavanserina debería utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa o en estadio terminal.

La diálisis no parece afectar significativamente las concentraciones de pimavanserina.

1.3.5 Disfunción Hepática

No se recomienda ajuste de dosis de pimavanserina en pacientes con insuficiencia hepática.

1.3.6 Otras Poblaciones Especiales

No es necesario ajustar la dosis de pimavanserina según la edad, género, origen étnico o peso del paciente.

1.4 REACCIONES ADVERSAS

1.4.1 Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia

Los agentes antipsicóticos aumentan el riesgo de mortalidad por todas las causas en los pacientes ancianos con psicosis asociada a demencia. Los análisis de 17 estudios controlados con placebo en psicosis asociada a demencia (duración modal de 10 semanas, principalmente en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos) revelaron un riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con la medicación de entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo presentado por los pacientes que recibieron placebo. Durante el curso de un estudio típico controlado con placebo de 10 semanas de duración, la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con la medicación fue de alrededor del 4,5% en comparación con una tasa de aproximadamente 2,6% en los pacientes que recibieron placebo.

Si bien las causas de las muertes fueron variadas, la mayoría pareció ser de origen cardiovascular (por ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infeccioso (por ej., neumonía). VANSERIN® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a demencia no relacionada con las alucinaciones y delirios asociados a la psicosis de la enfermedad de Parkinson.

1.4.2 Prolongación del Intervalo QT

Pimavanserina prolonga el intervalo QT. El empleo de VANSERIN® deberá evitarse en pacientes con conocida prolongación del intervalo QT o en combinación con otros fármacos conocidos como prolongadores del intervalo QT, incluidos antiarrítmicos Clase 1A (por ej., quinidina, procainamida) o antiarrítmicos Clase 3 (por ej., amiodarona, sotalol), ciertos medicamentos antipsicóticos (por ej., ziprasidona, clorpromazina, tioridazina) y ciertos antibióticos (por ej., gatiloxacina, moxifloxacina). VANSERIN® deberá evitarse en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas, así como en otras circunstancias que pudieran aumentar el riesgo de torsade de pointes y/o de muerte súbita, incluida bradicardia sintomática, hipopotasemia o hipomagnesemia, y la presencia de prolongación congénita del intervalo QT.

Un análisis central de tendencias de los datos QTc en estado de equilibrio demostró que la variación media máxima desde el valor basal (límite superior del IC del 90% bilateral) fue de 13,5 (16,6) ms con una dosis del doble de la dosis terapéutica. Un análisis farmacocinético/farmacodinámico con pimavanserina sugirió una prolongación del intervalo QTc concentración-dependiente en el rango terapéutico.

En los estudios de eficacia controlados con placebo de 6 semanas de duración, se observaron incrementos medios en el intervalo QTc de ~5-8 ms en pacientes tratados con dosis de 34 mg de pimavanserina administrados una vez al día. Estos datos coinciden con el perfil observado en un estudio riguroso del intervalo QT en sujetos sanos. Se obtuvieron valores esporádicos del QTcF ≥ 500 ms y una variación desde los valores basales ≥ 60 ms en sujetos tratados con 34 mg de pimavanserina, si bien la incidencia fue generalmente similar en los grupos de pimavanserina y placebo. No se informaron casos de torsade de pointes o diferencias respecto del placebo en la incidencia de otras reacciones adversas asociadas con la repolarización ventricular tardía en los estudios llevados a cabo con pimavanserina, incluidos pacientes con alucinaciones y delirios asociados a la psicosis de la enfermedad de Parkinson.

1.4.3 Experiencia Derivada de Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, la incidencia de reacciones adversas observada en las investigaciones con un agente no puede compararse en forma directa con la incidencia exhibida en las investigaciones con otro agente y puede no reflejar la observada en la práctica clínica.

Las siguientes reacciones adversas se basan en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración, en los que pimavanserina se administró una vez al día, a dosis de 34 mg, a pacientes con alucinaciones y delirios asociados a psicosis de enfermedad de Parkinson, con una incidencia $\geq 5\%$ y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo: edema periférico (7% con pimavanserina vs. 2% con placebo) y estado confusional (6% con pimavanserina vs. 3% con placebo).

Reacciones Adversas que Condujeron a la Suspensión del Tratamiento

Un total de 8% (16/202) de los pacientes tratados con 34 mg de pimavanserina y de 4% (10/231) de los que recibieron placebo debieron suspender el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que se presentaron en más de un paciente y con una incidencia de por lo menos el doble de la observada con placebo fueron alucinaciones (2% con pimavanserina vs. <1% con placebo), infección urinaria (1% con pimavanserina vs. <1% con placebo) y fatiga (1% con pimavanserina vs. 0% con placebo). Las reacciones adversas que se presentaron en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración y que se notificaron con una incidencia $\geq 2\%$ y $>$ placebo se presentan en la tabla a continuación:

Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y $>$ Placebo		
Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa		
	Pimavanserina 34 mg	Placebo
	N=202	N=231
Trastornos Gastrointestinales		
Náuseas	7%	4%
Constipación	4%	3%
Trastornos Generales		
Edema periférico	7%	2%
Trastorno de la marcha	2%	<1%
Trastornos Psiquiátricos		
Alucinaciones ^a	5%	3%
Estado confusional	6%	3%

^a Alucinación incluye alucinaciones visuales, auditivas, táctiles y somáticas.

Reacciones Adversas en Subgrupos Demográficos

La investigación de los subgrupos poblacionales en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración no reveló diferencias en la seguridad basadas en la edad (≤ 75 vs. >75 años) o en el género. Debido a que la población de los estudios fue predominantemente caucásica (91%; consistente con datos demográficos informados para la enfermedad de Parkinson/psicosis de la enfermedad de Parkinson), no se pudieron evaluar las diferencias raciales o étnicas en el perfil de seguridad de pimavanserina. Además, en los estudios controlados con placebo de 6 semanas, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la incidencia de reacciones adversas entre los pacientes con puntajes en el Mini Examen del Estado Mental (MMSE, por sus siglas en inglés) al ingreso al estudio <25 versus los pacientes con puntajes ≥ 25 .

1.4.4 Experiencia Post-comercialización

Estas reacciones adversas se identificaron post-comercialización y fueron reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, por lo cual no es posible estimar la frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la medicación. Dentro de estas reacciones adversas se incluyen: somnolencia, erupción, urticaria y reacciones consistentes con angioedema (hinchazón de la lengua, edema, opresión en la garganta y disnea).

1.5 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Medicamentos que Exhiben Interacciones Clínicamente Importantes con Pimavanserina

Interacciones Farmacológicas Clínicamente Importantes con pimavanserina	
Prolongación del Intervalo QT	
Impacto Clínico:	El empleo concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT puede potenciar los efectos de pimavanserina sobre el QT y aumentar el riesgo de arritmias cardíacas.
Intervención:	Evitar el empleo de pimavanserina en combinación con otros medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT (<i>véase Advertencias y Precauciones</i>).
Ejemplos:	Antiarrítmicos Clase 1A: quinidina, procainamida, disopiramida; Antiarrítmicos Clase 3: amiodarona, sotalol; Antipsicóticos: ziprasidona, clorpromazina, tioridazina; Antibióticos: gatiloxacina, moxifloxacina
Inhibidores Potentes de CYP3A4	
Impacto Clínico:	El empleo concomitante de pimavanserina con un inhibidor potente de CYP3A4 aumenta la exposición a la pimavanserina (<i>véase Acción Farmacológica</i>).
Intervención:	Si Pimavanserina se emplea con un inhibidor potente de CYP3A4, reducir la dosis de Pimavanserina (<i>véase Posología y Forma de Administración</i>).
Ejemplos:	Itraconazol, ketoconazol, claritromicina, indinavir
Inductores Potentes de CYP3A4	

Interacciones Farmacológicas Clínicamente Importantes con pimavanserina	
Impacto Clínico:	El empleo concomitante de un inductor potente de CYP3A4 puede reducir la exposición a la pimavanserina, y provocar una posible disminución de la eficacia.
Intervención:	Los pacientes deberán ser controlados para detectar cualquier posible reducción en la eficacia y podrá ser necesario aumentar la dosis si Pimavanserina se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (<i>véase Posología y Forma de Administración</i>).
Ejemplos:	Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan

Medicamentos que No Exhiben Interacciones Clínicamente Importantes con pimavanserina

En base a los estudios farmacocinéticos llevados a cabo, no es necesario ajustar la dosis de la carbidopa/levodopa cuando se coadministren con VANSERIN®.

1.6 SOBREDOSIFICACIÓN

1.6.1 Sobredosis potencial

1.6.1.1 Experiencia en Seres Humanos

Los estudios clínicos pre-comercialización no aportan información sobre los síntomas de sobredosis. En los estudios en sujetos sanos, se observaron náuseas y vómitos limitantes de la dosis.

1.6.1.2 Manejo de la Sobredosis

No se conocen antídotos específicos contra pimavanserina. Para manejar la sobredosis, iniciar de inmediato monitoreo cardiovascular con monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias (*véase Advertencias y Precauciones*). Si se debiera administrar tratamiento antiarrítmico, no se deberá emplear disopiramida, procainamida ni quinidina debido a sus efectos prolongadores del intervalo QT que podrían adicionarse a los de pimavanserina (*véase Interacciones Farmacológicas*). Considerar la prolongada vida media plasmática de la pimavanserina (alrededor de 57 horas) y la posibilidad de que estén comprometidos múltiples fármacos.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

1.7 POTENCIAL DE USO ILEGAL

1.7.1 Abuso y dependencia de sustancias

Pimavanserina no es una sustancia controlada.

1.7.1.1 Abuso

Pimavanserina no fue sistemáticamente estudiada en seres humanos respecto de su potencial de abuso o dependencia física o de su capacidad de inducir tolerancia.

Si bien los estudios clínicos controlados con placebo de corta duración y abiertos de larga duración no revelaron ninguna tendencia hacia un comportamiento de búsqueda de droga, la experiencia limitada derivada de los estudios clínicos impide predecir el uso indebido o ilícito que se le pueda dar a un fármaco con actividad a nivel del SNC una vez comercializado.

1.8 POTENCIAL USO FUERA DE PROSPECTO

1.8.1 Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia

VANSERIN® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a demencia no relacionada con las alucinaciones y delirios asociados a la psicosis de la enfermedad de Parkinson.

1.8.2 Embarazo

No existen datos sobre el empleo de pimavanserina en mujeres embarazadas que pudieran permitir la evaluación del riesgo de malformaciones congénitas severas o de abortos espontáneos asociado con el medicamento.

1.8.3 Lactancia

No existe información sobre la presencia de pimavanserina en la leche materna, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche.

1.8.4 Empleo en Pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pimavanserina en pacientes pediátricos.

1.8.5 Abuso

Pimavanserina no fue sistemáticamente estudiada en seres humanos respecto de su potencial de abuso o dependencia física o de su capacidad de inducir tolerancia.

1.9 RESUMEN DE LOS INCONVENIENTES DE SEGURIDAD

RIESGOS IDENTIFICADOS IMPORTANTES	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis asociada a demencia. • Prolongación del intervalo QT. • Interacciones farmacológicas: Prolongación del intervalo QT. • Interacciones farmacológicas: Inhibidores potentes de CYP3A4. • Interacciones farmacológicas: Inductores potentes de CYP3A4. • Empleo en poblaciones especiales: Pacientes con insuficiencia renal severa o en estadio terminal. • Constipación. • Náuseas. • Edema periférico. • Alucinaciones. • Estado confusional.
RIESGOS POTENCIALES IMPORTANTES	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación pulmonar. • Reacciones consistentes con angioedema (hinchazón de la lengua, edema, opresión en la garganta y disnea). • Trastornos de la marcha.
INFORMACIÓN FALTANTE IMPORTANTE	<ul style="list-style-type: none"> • Empleo en poblaciones especiales: Embarazo. • Empleo en poblaciones especiales: Lactancia. • Empleo en poblaciones especiales: Pediatría. • Abuso.

2. PLAN DE FARMACOVIGILANCIA

El Departamento de Farmacovigilancia de Gador S.A. cuenta con procesos y procedimientos para asegurar que las actividades de farmacovigilancia se lleven a cabo para todos sus medicamentos.

El Departamento de Farmacovigilancia de Gador S.A. verifica todos los procedimientos de farmacovigilancia, desde la recepción los casos individuales hasta la presentación apropiada a las autoridades regulatorias correspondientes de todas las sospechas de reacciones adversas recibidas por el personal de Gador S.A. siguiendo los plazos establecidos en la normativa vigente.

El Departamento de Farmacovigilancia de Gador S.A. es responsable del procesamiento y análisis de todos los datos de seguridad, detección de señales, confección de los Planes de Gestión de Riesgo y de otras actividades de gestión de riesgo. También es responsable de la preparación de los informes periódicos de seguridad (DSUR, PSUR, PBER y otros informes periódicos), de conformidad con legislaciones nacional aplicables y de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).

2.1 FARMACOVIGILANCIA DE RUTINA

Gador S.A. mantiene sistemas y practicas estándar para las actividades sistemáticas de farmacovigilancia de rutina con el propósito de recopilar información de reacciones adversas sospechadas (entre ellas, informes espontáneos, informes de exposición en embarazo/lactancia, sobredosis y errores de medicación), preparar informes para las autoridades regulatorias y mantener el monitoreo del perfil de seguridad de los productos aprobados (incluida la detección de señales, evaluación de problemas, actualización del etiquetado y vinculación con las autoridades regulatorias). Todas estas actividades aportarán datos valiosos y ayudarán a informar a Gador S.A. sobre inquietudes de seguridad actuales y a identificar futuras señales de seguridad a través de la farmacovigilancia de rutina.

LAS ACTIVIDADES DE FARMACOVIGILANCIA DE RUTINA PARA VANSERIN® INCLUYEN:

- Procesamiento y seguimiento de los informes de casos individuales de seguridad (ICSR) (Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas).
- Detección de señales, incluyendo la revisión del total de los datos recibidos posteriores a la comercialización durante la evaluación de señales.
- Producción de informes de seguridad periódicos para ser presentados ante las autoridades regulatorias y ante los comités de ética (DSUR, PSUR y otros informes periódicos).

La farmacovigilancia de rutina se considera una herramienta apropiada para el manejo de los riesgos identificados importantes, los riesgos potenciales importantes y la información faltante importante que figuran en las siguientes tablas:

Problema de Seguridad	Acción(es) planificada(s)
Riesgos identificados importantes	Farmacovigilancia de rutina
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis asociada a demencia. • Prolongación del intervalo QT. • Interacciones farmacológicas: Prolongación del intervalo QT. • Interacciones farmacológicas: Inhibidores potentes de CYP3A4. • Interacciones farmacológicas: Inductores potentes de CYP3A4. • Empleo en poblaciones especiales: Pacientes con insuficiencia renal severa o en estadio terminal. • Constipación. • Náuseas. • Edema periférico. • Alucinaciones. • Estado confusional 	
Riesgos potenciales importantes	Farmacovigilancia de rutina
<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación pulmonar. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones consistentes con angioedema (hinchazón de la lengua, edema, opresión en la garganta y disnea). • Trastornos de la marcha. 	
Información faltante importante	Farmacovigilancia de rutina
<ul style="list-style-type: none"> • Empleo en poblaciones especiales: Embarazo. • Empleo en poblaciones especiales: Lactancia. • Empleo en poblaciones especiales: Pediatría. • Abuso. 	

2.2 FARMACOVIGILANCIA ADICIONAL

- Se distribuirá entre los médicos prescriptores material informativo del producto detallando las principales características, y riesgos identificados y potenciales para el principio activo.
- Se realizarán capacitaciones a médicos prescriptores y agentes de propaganda médica acerca del principio activo y se resaltarán los principales eventos adversos.

PARTE II

3. EVALUACIÓN DE LA NECESIDAD DE ACTIVIDADES DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO Y MINIMIZACIONES ADICIONALES

3.1. RIESGOS IDENTIFICADOS IMPORTANTES

Problema de Seguridad	Actividad de Minimización de Riesgo de Rutina	Actividad de Minimización de Riesgo Adicional
Riesgos Identificados Importantes		
<p>AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES ANCIANOS CON PSICOSIS ASOCIADA A DEMENCIA.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorear y realizar el seguimiento de todas las notificaciones espontáneas recibidas. • Revisión de todos los informes de RAMs y evaluar si se requiere alguna acción adicional para mantener la seguridad del paciente. • Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES del prospecto: <p>Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia</p> <p>Los agentes antipsicóticos aumentan el riesgo de mortalidad por todas las causas en los pacientes ancianos con psicosis asociada a demencia. Los análisis de 17 estudios controlados con placebo en psicosis asociada a demencia (duración modal de 10 semanas, principalmente en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos) revelaron un riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con la medicación de entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo presentado por los pacientes que recibieron placebo. Durante el curso de un estudio típico controlado con placebo de 10 semanas de duración, la tasa de mortalidad en los pacientes</p>	<p>Guía al profesional.</p>

	<p>tratados con la medicación fue de alrededor del 4,5% en comparación con una tasa de aproximadamente 2,6% en los pacientes que recibieron placebo.</p> <p>Si bien las causas de las muertes fueron variadas, la mayoría pareció ser de origen cardiovascular (por ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infeccioso (por ej., neumonía). VANSERIN® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a demencia no relacionada con las alucinaciones y delirios asociados a la psicosis de la enfermedad de Parkinson.</p> <ul style="list-style-type: none"> Sección REACCIONES ADVERSAS del prospecto: <p>Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras secciones del prospecto: Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia y Prolongación del Intervalo QT (véase <i>Advertencias y Precauciones</i>).</p>	
<p>PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Monitorear y realizar el seguimiento de todas las notificaciones espontáneas recibidas. Revisión de todos los informes de RAMs y evaluar si se requiere alguna acción adicional para mantener la seguridad del paciente. Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES del prospecto: <p>Prolongación del Intervalo QT</p> <p>Pimavanserina prolonga el intervalo QT. El empleo de VANSERIN® deberá evitarse en pacientes con conocida prolongación del intervalo QT o en combinación con otros fármacos conocidos como prolongadores del intervalo QT, incluidos antiarrítmicos Clase 1A (por ej., quinidina, procainamida) o antiarrítmicos Clase 3 (por ej., amiodarona, sotalol), ciertos medicamentos antipsicóticos</p>	<p>Guía al profesional.</p>

	<p>(por ej., ziprasidona, clorpromazina, tioridazina) y ciertos antibióticos (por ej., gatiloxacina, moxifloxacina) (véase <i>Interacciones Farmacológicas</i>). VANSERIN® deberá evitarse en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas, así como en otras circunstancias que pudieran aumentar el riesgo de torsade de pointes y/o de muerte súbita, incluida bradicardia sintomática, hipopotasemia o hipomagnesemia, y la presencia de prolongación congénita del intervalo QT.</p> <p>Un análisis central de tendencias de los datos QTc en estado de equilibrio demostró que la variación media máxima desde el valor basal (límite superior del IC del 90% bilateral) fue de 13,5 (16,6) ms con una dosis del doble de la dosis terapéutica. Un análisis farmacocinético/farmacodinámico con pimavanserina sugirió una prolongación del intervalo QTc concentración-dependiente en el rango terapéutico.</p> <p>En los estudios de eficacia controlados con placebo de 6 semanas de duración, se observaron incrementos medios en el intervalo QTc de ~5-8 ms en pacientes tratados con dosis de 34 mg de pimavanserina administrados una vez al día. Estos datos coinciden con el perfil observado en un estudio riguroso del intervalo QT en sujetos sanos. Se obtuvieron valores esporádicos del QTcF ≥ 500 ms y una variación desde los valores basales ≥ 60 ms en sujetos tratados con 34 mg de pimavanserina, si bien la incidencia fue generalmente similar en los grupos de pimavanserina y placebo. No se informaron casos de torsade de pointes o diferencias respecto del placebo en la incidencia de otras reacciones adversas asociadas con la repolarización ventricular tardía en los estudios llevados a cabo con pimavanserina, incluidos pacientes con alucinaciones y delirios asociados a la psicosis de la enfermedad de Parkinson.</p>	
--	--	--

<p>INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS: PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorear y realizar el seguimiento de todas las notificaciones espontáneas recibidas. • Revisión de todos los informes de RAMs y evaluar si se requiere alguna acción adicional para mantener la seguridad del paciente. • Sección INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS del prospecto: <p>Prolongación del Intervalo QT</p> <p>Impacto Clínico: El empleo concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT puede potenciar los efectos de pimavanserina sobre el QT y aumentar el riesgo de arritmias cardíacas.</p> <p>Intervención: Evitar el empleo de pimavanserina en combinación con otros medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT (<i>véase Advertencias y Precauciones</i>).</p> <p>Ejemplos: Antiarrítmicos Clase 1A: quinidina, procainamida, disopiramida. Antiarrítmicos Clase 3: amiodarona, sotalol. Antipsicóticos: ziprasidona, clorpromazina, tioridazina. Antibióticos: gatilloxacina, moxifloxacina.</p>	<p>Guía al profesional.</p>
<p>INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS: INHIBIDORES POTENTES DE CYP3A4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorear y realizar el seguimiento de todas las notificaciones espontáneas recibidas. • Revisión de todos los informes de RAMs y evaluar si se requiere alguna acción adicional para mantener la seguridad del paciente. • Sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION del prospecto: <p>Modificaciones Posológicas para el Empleo Concomitante con Inhibidores e Inductores de CYP3A4:</p> <p><u>Coadministración con Inhibidores Potentes de CYP3A4:</u></p>	<p>Guía al profesional.</p>

	<p>La dosis recomendada de pimavanserina cuando se lo coadministra con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ej., ketoconazol) es de 10 mg por vía oral una vez al día (<i>véase Interacciones Farmacológicas</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> Sección INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS del prospecto: <p>Medicamentos que Exhiben Interacciones Clínicamente Importantes con Pimavanserina: Inhibidores Potentes de CYP3A4:</p> <p>Impacto Clínico: El empleo concomitante de pimavanserina con un inhibidor potente de CYP3A4 aumenta la exposición a la pimavanserina (<i>véase Acción Farmacológica</i>).</p> <p>Intervención: Si pimavanserina se emplea con un inhibidor potente de CYP3A4, reducir la dosis de pimavanserina (<i>véase Posología y Forma de Administración</i>).</p> <p>Ejemplos: Itraconazol, ketoconazol, claritromicina, indinavir.</p>	
<p>INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS: INDUCTORES POTENTES DE CYP3A4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Monitorear y realizar el seguimiento de todas las notificaciones espontáneas recibidas. Revisión de todos los informes de RAMs y evaluar si se requiere alguna acción adicional para mantener la seguridad del paciente. Sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION del prospecto: <p>Modificaciones Posológicas para el Empleo Concomitante con Inhibidores e Inductores de CYP3A4:</p> <p><u>Coadministración con Inductores Potentes de CYP3A4:</u></p> <p>Controlar a los pacientes para detectar cualquier posible reducción en la eficacia si pimavanserina se emplea en forma</p>	<p>Guía al profesional.</p>

	<p>concomitante con potentes inductores de CYP3A4. Podrá ser necesario aumentar la dosis de pimavanserina (<i>véase Interacciones Farmacológicas</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> Sección INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS del prospecto: <p>Medicamentos que Exhiben Interacciones Clínicamente Importantes con Pimavanserina: Inductores Potentes de CYP3A4:</p> <p>Impacto Clínico: El empleo concomitante de un inductor potente de CYP3A4 puede reducir la exposición a la pimavanserina, y provocar una posible disminución de la eficacia.</p> <p>Intervención: Los pacientes deberán ser controlados para detectar cualquier posible reducción en la eficacia y podrá ser necesario aumentar la dosis si pimavanserina se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (<i>véase Posología y Forma de Administración</i>).</p> <p>Ejemplos: Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan.</p>	
<p>EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES: PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL SEVERA O EN ESTADIO TERMINAL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Monitorear y realizar el seguimiento de todas las notificaciones espontáneas recibidas. Revisión de todos los informes de RAMs y evaluar si se requiere alguna acción adicional para mantener la seguridad del paciente. Sección EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES del prospecto: <p>Disfunción Renal</p> <p>No es necesario ajustar la dosis de VANSERIN® en pacientes con disfunción renal leve a severa, o en estadio terminal. Sin embargo, se reportó un incremento de la exposición a pimavanserina (C_{max} y AUC) en pacientes con insuficiencia renal severa (Cl_{Cr} <30 ml/min, Cockcroft-Gault).</p>	<p>Guía al profesional.</p>

	Pimavanserina debería utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa o en estadio terminal. La diálisis no parece afectar significativamente las concentraciones de pimavanserina.	
CONSTIPACIÓN.	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorear y realizar el seguimiento de todas las notificaciones espontáneas recibidas. • Revisión de todos los informes de RAMs y evaluar si se requiere alguna acción adicional para mantener la seguridad del paciente. • Sección REACCIONES ADVERSAS del prospecto: <p>REACCIONES ADVERSAS</p> <p>Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras secciones del prospecto: Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia y Prolongación del Intervalo QT (<i>véase Advertencias y Precauciones</i>).</p> <p>Experiencia Derivada de Estudios Clínicos</p> <p>Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, la incidencia de reacciones adversas observada en las investigaciones con un agente no puede compararse en forma directa con la incidencia exhibida en las investigaciones con otro agente y puede no reflejar la observada en la práctica clínica.</p> <p>Las siguientes reacciones adversas se basan en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración, en los que pimavanserina se administró una vez al día, a dosis de 34 mg, a pacientes con alucinaciones y delirios asociados a psicosis de enfermedad de Parkinson, con una incidencia $\geq 5\%$ y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo: edema periférico (7% con pimavanserina vs. 2% con placebo) y estado confusional (6% con pimavanserina vs. 3% con placebo).</p>	Guía al profesional.

	<p><u>Reacciones Adversas que Condujeron a la Suspensión del Tratamiento</u></p> <p>Un total de 8% (16/202) de los pacientes tratados con 34 mg de pimavanserina y de 4% (10/231) de los que recibieron placebo debieron suspender el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que se presentaron en más de un paciente y con una incidencia de por lo menos el doble de la observada con placebo fueron alucinaciones (2% con pimavanserina vs. <1% con placebo), infección urinaria (1% con pimavanserina vs. <1% con placebo) y fatiga (1% con pimavanserina vs. 0% con placebo).</p> <p>Las reacciones adversas que se presentaron en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración y que se notificaron con una incidencia $\geq 2\%$ y $>$ placebo se presentan en la tabla a continuación:</p> <table border="1" data-bbox="587 1025 1114 1496"> <thead> <tr> <th colspan="3">Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y $>$ Placebo</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Pimavanserina 34 mg</th> <th>Placebo</th> </tr> <tr> <th></th> <th>N=202</th> <th>N=231</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Trastornos Gastrointestinales</td> </tr> <tr> <td>Náuseas</td> <td>7%</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>Constipación</td> <td>4%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Trastornos Generales</td> </tr> <tr> <td>Edema periférico</td> <td>7%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Trastorno de la marcha</td> <td>2%</td> <td><1%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Trastornos Psiquiátricos</td> </tr> <tr> <td>Alucinaciones¹</td> <td>5%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Estado confusional</td> <td>6%</td> <td>3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Alucinación incluye alucinaciones visuales, auditivas, táctiles y somáticas</p>	Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y $>$ Placebo			Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa				Pimavanserina 34 mg	Placebo		N=202	N=231	Trastornos Gastrointestinales			Náuseas	7%	4%	Constipación	4%	3%	Trastornos Generales			Edema periférico	7%	2%	Trastorno de la marcha	2%	<1%	Trastornos Psiquiátricos			Alucinaciones ¹	5%	3%	Estado confusional	6%	3%	
Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y $>$ Placebo																																									
Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa																																									
	Pimavanserina 34 mg	Placebo																																							
	N=202	N=231																																							
Trastornos Gastrointestinales																																									
Náuseas	7%	4%																																							
Constipación	4%	3%																																							
Trastornos Generales																																									
Edema periférico	7%	2%																																							
Trastorno de la marcha	2%	<1%																																							
Trastornos Psiquiátricos																																									
Alucinaciones ¹	5%	3%																																							
Estado confusional	6%	3%																																							
<p>NÁUSEAS.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorear y realizar el seguimiento de todas las notificaciones espontáneas recibidas. • Revisión de todos los informes de RAMs y evaluar si se requiere alguna acción adicional para mantener la seguridad del paciente. • Sección REACCIONES ADVERSAS del prospecto: 	<p>Guía al profesional.</p>																																							

	<p>REACCIONES ADVERSAS</p> <p>Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras secciones del prospecto: Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia y Prolongación del Intervalo QT (véase <i>Advertencias y Precauciones</i>).</p> <p>Experiencia Derivada de Estudios Clínicos</p> <p>Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, la incidencia de reacciones adversas observada en las investigaciones con un agente no puede compararse en forma directa con la incidencia exhibida en las investigaciones con otro agente y puede no reflejar la observada en la práctica clínica.</p> <p>Las siguientes reacciones adversas se basan en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración, en los que pimavanserina se administró una vez al día, a dosis de 34 mg, a pacientes con alucinaciones y delirios asociados a psicosis de enfermedad de Parkinson, con una incidencia $\geq 5\%$ y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo: edema periférico (7% con pimavanserina vs. 2% con placebo) y estado confusional (6% con pimavanserina vs. 3% con placebo).</p> <p><u>Reacciones Adversas que Condujeron a la Suspensión del Tratamiento</u></p> <p>Un total de 8% (16/202) de los pacientes tratados con 34 mg de pimavanserina y de 4% (10/231) de los que recibieron placebo debieron suspender el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que se presentaron en más de un paciente y con una incidencia de por lo menos el doble de la observada con placebo fueron alucinaciones (2% con pimavanserina vs. <1% con placebo), infección urinaria (1% con pimavanserina vs. <1% con placebo) y fatiga (1% con pimavanserina vs. 0% con placebo).</p> <p>Las reacciones adversas que se presentaron en los estudios controlados con placebo de 6</p>	
--	---	--

	<p>semanas de duración y que se notificaron con una incidencia $\geq 2\%$ y $>$ placebo se presentan en la tabla a continuación:</p> <table border="1" data-bbox="582 421 1114 891"> <thead> <tr> <th colspan="3">Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y $>$ Placebo</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Pimavanserina 34 mg</th> <th>Placebo</th> </tr> <tr> <th></th> <th>N=202</th> <th>N=231</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Trastornos Gastrointestinales</td> </tr> <tr> <td>Náuseas</td> <td>7%</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>Constipación</td> <td>4%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Trastornos Generales</td> </tr> <tr> <td>Edema periférico</td> <td>7%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Trastorno de la marcha</td> <td>2%</td> <td><1%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Trastornos Psiquiátricos</td> </tr> <tr> <td>Alucinaciones^a</td> <td>5%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Estado confusional</td> <td>6%</td> <td>3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Alucinación incluye alucinaciones visuales, auditivas, táctiles y somáticas</p> <ul style="list-style-type: none"> Sección SOBREDOSIFICACIÓN del prospecto: <p>SOBREDOSIFICACION</p> <p>Experiencia en Seres Humanos</p> <p>Los estudios clínicos pre-comercialización no aportan información sobre los síntomas de sobredosis. En los estudios en sujetos sanos, se observaron náuseas y vómitos limitantes de la dosis.</p>	Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y $>$ Placebo			Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa				Pimavanserina 34 mg	Placebo		N=202	N=231	Trastornos Gastrointestinales			Náuseas	7%	4%	Constipación	4%	3%	Trastornos Generales			Edema periférico	7%	2%	Trastorno de la marcha	2%	<1%	Trastornos Psiquiátricos			Alucinaciones ^a	5%	3%	Estado confusional	6%	3%	
Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y $>$ Placebo																																									
Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa																																									
	Pimavanserina 34 mg	Placebo																																							
	N=202	N=231																																							
Trastornos Gastrointestinales																																									
Náuseas	7%	4%																																							
Constipación	4%	3%																																							
Trastornos Generales																																									
Edema periférico	7%	2%																																							
Trastorno de la marcha	2%	<1%																																							
Trastornos Psiquiátricos																																									
Alucinaciones ^a	5%	3%																																							
Estado confusional	6%	3%																																							
<p>EDEMA PERIFÉRICO.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Monitorear y realizar el seguimiento de todas las notificaciones espontáneas recibidas. Revisión de todos los informes de RAMs y evaluar si se requiere alguna acción adicional para mantener la seguridad del paciente. Sección REACCIONES ADVERSAS del prospecto: <p>REACCIONES ADVERSAS</p> <p>Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras secciones del prospecto: Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia y</p>	<p>Guía al profesional.</p>																																							

	<p>Prolongación del Intervalo QT (véase <i>Advertencias y Precauciones</i>).</p> <p>Experiencia Derivada de Estudios Clínicos</p> <p>Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, la incidencia de reacciones adversas observada en las investigaciones con un agente no puede compararse en forma directa con la incidencia exhibida en las investigaciones con otro agente y puede no reflejar la observada en la práctica clínica.</p> <p>Las siguientes reacciones adversas se basan en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración, en los que pimavanserina se administró una vez al día, a dosis de 34 mg, a pacientes con alucinaciones y delirios asociados a psicosis de enfermedad de Parkinson, con una incidencia $\geq 5\%$ y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo: edema periférico (7% con pimavanserina vs. 2% con placebo) y estado confusional (6% con pimavanserina vs. 3% con placebo).</p> <p><u>Reacciones Adversas que Condujeron a la Suspensión del Tratamiento</u></p> <p>Un total de 8% (16/202) de los pacientes tratados con 34 mg de pimavanserina y de 4% (10/231) de los que recibieron placebo debieron suspender el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que se presentaron en más de un paciente y con una incidencia de por lo menos el doble de la observada con placebo fueron alucinaciones (2% con pimavanserina vs. <1% con placebo), infección urinaria (1% con pimavanserina vs. <1% con placebo) y fatiga (1% con pimavanserina vs. 0% con placebo).</p> <p>Las reacciones adversas que se presentaron en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración y que se notificaron con una incidencia $\geq 2\%$ y > placebo se presentan en la tabla a continuación:</p>	
--	--	--

Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en ≥2% de los Pacientes y > Placebo		
Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa		
	Pimavanserina 34 mg	Placebo
	N=202	N=231
Trastornos Gastrointestinales		
Náuseas	7%	4%
Constipación	4%	3%
Trastornos Generales		
Edema periférico	7%	2%
Trastorno de la marcha	2%	<1%
Trastornos Psiquiátricos		
Alucinaciones ^{al}	5%	3%
Estado confusional	6%	3%

^a Alucinación incluye alucinaciones visuales, auditivas, táctiles y somáticas

ALUCINACIONES.

- Monitorear y realizar el seguimiento de todas las notificaciones espontáneas recibidas.
- Revisión de todos los informes de RAMs y evaluar si se requiere alguna acción adicional para mantener la seguridad del paciente.
- Sección REACCIONES ADVERSAS del prospecto:

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras secciones del prospecto: Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia y Prolongación del Intervalo QT (véase *Advertencias y Precauciones*).

Experiencia Derivada de Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, la incidencia de reacciones adversas observada en las investigaciones con un agente no puede compararse en forma directa con la incidencia exhibida en las investigaciones con otro agente y puede no reflejar la observada en la práctica clínica.

Las siguientes reacciones adversas se basan en los estudios controlados con placebo de 6

Guía al profesional.

	<p>semanas de duración, en los que pimavanserina se administró una vez al día, a dosis de 34 mg, a pacientes con alucinaciones y delirios asociados a psicosis de enfermedad de Parkinson, con una incidencia $\geq 5\%$ y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo: edema periférico (7% con pimavanserina vs. 2% con placebo) y estado confusional (6% con pimavanserina vs. 3% con placebo).</p> <p><u>Reacciones Adversas que Condujeron a la Suspensión del Tratamiento</u></p> <p>Un total de 8% (16/202) de los pacientes tratados con 34 mg de pimavanserina y de 4% (10/231) de los que recibieron placebo debieron suspender el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que se presentaron en más de un paciente y con una incidencia de por lo menos el doble de la observada con placebo fueron alucinaciones (2% con pimavanserina vs. <1% con placebo), infección urinaria (1% con pimavanserina vs. <1% con placebo) y fatiga (1% con pimavanserina vs. 0% con placebo). Las reacciones adversas que se presentaron en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración y que se notificaron con una incidencia $\geq 2\%$ y > placebo se presentan en la tabla a continuación:</p> <table border="1" data-bbox="571 1361 1126 1850"> <thead> <tr> <th colspan="3">Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y > Placebo</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Pimavanserina 34 mg</th> <th>Placebo</th> </tr> <tr> <th></th> <th>N=202</th> <th>N=231</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Trastornos Gastrointestinales</td> </tr> <tr> <td>Náuseas</td> <td>7%</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>Constipación</td> <td>4%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Trastornos Generales</td> </tr> <tr> <td>Edema periférico</td> <td>7%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Trastorno de la marcha</td> <td>2%</td> <td><1%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Trastornos Psiquiátricos</td> </tr> <tr> <td>Alucinaciones^d</td> <td>5%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Estado confusional</td> <td>6%</td> <td>3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>^d Alucinación incluye alucinaciones visuales, auditivas, táctiles y somáticas</p>	Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y > Placebo			Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa				Pimavanserina 34 mg	Placebo		N=202	N=231	Trastornos Gastrointestinales			Náuseas	7%	4%	Constipación	4%	3%	Trastornos Generales			Edema periférico	7%	2%	Trastorno de la marcha	2%	<1%	Trastornos Psiquiátricos			Alucinaciones ^d	5%	3%	Estado confusional	6%	3%	
Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y > Placebo																																									
Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa																																									
	Pimavanserina 34 mg	Placebo																																							
	N=202	N=231																																							
Trastornos Gastrointestinales																																									
Náuseas	7%	4%																																							
Constipación	4%	3%																																							
Trastornos Generales																																									
Edema periférico	7%	2%																																							
Trastorno de la marcha	2%	<1%																																							
Trastornos Psiquiátricos																																									
Alucinaciones ^d	5%	3%																																							
Estado confusional	6%	3%																																							

<p>ESTADO CONFUSIONAL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorear y realizar el seguimiento de todas las notificaciones espontáneas recibidas. • Revisión de todos los informes de RAMs y evaluar si se requiere alguna acción adicional para mantener la seguridad del paciente. • Sección REACCIONES ADVERSAS del prospecto: <p>REACCIONES ADVERSAS</p> <p>Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras secciones del prospecto: Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia y Prolongación del Intervalo QT (véase <i>Advertencias y Precauciones</i>).</p> <p>Experiencia Derivada de Estudios Clínicos</p> <p>Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, la incidencia de reacciones adversas observada en las investigaciones con un agente no puede compararse en forma directa con la incidencia exhibida en las investigaciones con otro agente y puede no reflejar la observada en la práctica clínica.</p> <p>Las siguientes reacciones adversas se basan en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración, en los que pimavanserina se administró una vez al día, a dosis de 34 mg, a pacientes con alucinaciones y delirios asociados a psicosis de enfermedad de Parkinson, con una incidencia $\geq 5\%$ y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo: edema periférico (7% con pimavanserina vs. 2% con placebo) y estado confusional (6% con pimavanserina vs. 3% con placebo).</p> <p><u>Reacciones Adversas que Condujeron a la Suspensión del Tratamiento</u></p> <p>Un total de 8% (16/202) de los pacientes tratados con 34 mg de pimavanserina y de 4% (10/231) de los que recibieron placebo debieron suspender el tratamiento debido a reacciones</p>	<p>Guía al profesional.</p>
-----------------------------------	--	-----------------------------

	<p>adversas. Las reacciones adversas que se presentaron en más de un paciente y con una incidencia de por lo menos el doble de la observada con placebo fueron alucinaciones (2% con pimavanserina vs. <1% con placebo), infección urinaria (1% con pimavanserina vs. <1% con placebo) y fatiga (1% con pimavanserina vs. 0% con placebo). Las reacciones adversas que se presentaron en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración y que se notificaron con una incidencia $\geq 2\%$ y $>$ placebo se presentan en la tabla a continuación:</p> <p>^{a,1}</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y $>$ Placebo</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Pimavanserina 34 mg</th> <th>Placebo</th> </tr> <tr> <th></th> <th>N=202</th> <th>N=231</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Trastornos Gastrointestinales</td> </tr> <tr> <td>Náuseas</td> <td>7%</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>Constipación</td> <td>4%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Trastornos Generales</td> </tr> <tr> <td>Edema periférico</td> <td>7%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Trastorno de la marcha</td> <td>2%</td> <td><1%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Trastornos Psiquiátricos</td> </tr> <tr> <td>Alucinaciones^{a1}</td> <td>5%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Estado confusional</td> <td>6%</td> <td>3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Alucinación incluye alucinaciones visuales, auditivas, táctiles y somáticas</p>	Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y $>$ Placebo			Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa				Pimavanserina 34 mg	Placebo		N=202	N=231	Trastornos Gastrointestinales			Náuseas	7%	4%	Constipación	4%	3%	Trastornos Generales			Edema periférico	7%	2%	Trastorno de la marcha	2%	<1%	Trastornos Psiquiátricos			Alucinaciones ^{a1}	5%	3%	Estado confusional	6%	3%	
Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y $>$ Placebo																																									
Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa																																									
	Pimavanserina 34 mg	Placebo																																							
	N=202	N=231																																							
Trastornos Gastrointestinales																																									
Náuseas	7%	4%																																							
Constipación	4%	3%																																							
Trastornos Generales																																									
Edema periférico	7%	2%																																							
Trastorno de la marcha	2%	<1%																																							
Trastornos Psiquiátricos																																									
Alucinaciones ^{a1}	5%	3%																																							
Estado confusional	6%	3%																																							

3.2 RIESGOS POTENCIALES IMPORTANTES

Problema de Seguridad	Actividad de Minimización de Riesgos de Rutina	Actividad de Minimización de Riesgo Adicional
Riesgos Potenciales Importantes		
<p>INFLAMACIÓN PULMONAR.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorear y realizar el seguimiento de todas las notificaciones espontáneas recibidas. • Revisión de todos los informes de RAMs y evaluar si se requiere alguna acción adicional para mantener la seguridad del paciente. • Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES del prospecto: <p>Toxicología y/o Farmacología en Animales</p> <p>Se observó fosfolipidosis (macrófagos espumosos y/o vacuolización citoplasmática) en múltiples tejidos y órganos de ratones, ratas y monos después de la administración diaria de pimavanserina. La ocurrencia de fosfolipidosis fue dependiente de la dosis y la duración. Los órganos más severamente afectados fueron los pulmones y los riñones. Se observó fosfolipidosis difusa con inflamación crónica focal/multifocal en los pulmones de ratas tratadas durante ≥ 3 meses con dosis ≥ 10 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD) de 34 mg/día en base al AUC. Como consecuencia de la inflamación crónica, se observó fibrosis pulmonar inflamatoria en las ratas tratadas durante 3 y 6 meses con dosis ≥ 18 veces la MRHD de 34 mg/día en base al AUC. . La fosfolipidosis provocó la mortalidad de las ratas con dosis ≥ 16 veces la MRHD de 34 mg/día en base al AUC. La inflamación crónica en el pulmón de la rata fue caracterizada por una fibroplasia positiva de colágeno focal mínima a leve como lo</p>	<p>Guía al profesional.</p>

	<p>demuestra la tinción especializada. No se observó inflamación de los pulmones en monos tratados durante 12 meses (exposiciones 9 veces la MRHD). Sobre la base de las exposiciones al nivel estimado de efecto no observado para la inflamación pulmonar crónica en ratas, hay un margen de seguridad de 5 a 9 veces después de 6 meses de tratamiento y un margen de seguridad de 2 a 4 veces después de 24 meses de tratamiento (de por vida) en comparación con la exposición a la MRHD. Se desconoce la importancia de estos hallazgos para los seres humanos.</p>	
<p>REACCIONES CONSISTENTES CON ANGIOEDEMA (HINCHAZÓN DE LA LENGUA, EDEMA, OPRESIÓN EN LA GARGANTA Y DISNEA).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorear y realizar el seguimiento de todas las notificaciones espontáneas recibidas. • Revisión de todos los informes de RAMS y evaluar si se requiere alguna acción adicional para mantener la seguridad del paciente. • Sección CONTRAINDICACIONES del prospecto: <p>Hipersensibilidad conocida a la pimavanserina o a cualquiera de los componentes de la formulación. Se han reportado erupción, urticaria y reacciones consistentes con angioedema (hinchazón de la lengua, edema, opresión en la garganta y disnea).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sección REACCIONES ADVERSAS del prospecto: <p>Experiencia Post-comercialización</p> <p>Estas reacciones adversas se identificaron post-comercialización y fueron reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, por lo cual no es posible estimar la frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la medicación. Dentro de estas reacciones adversas se incluyen: somnolencia, erupción, urticaria y reacciones</p>	<p>Guía al profesional.</p>

	consistentes con angioedema (hinchazón de la lengua, edema, opresión en la garganta y disnea).	
TRASTORNOS DE LA MARCHA.	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorear y realizar el seguimiento de todas las notificaciones espontáneas recibidas. • Revisión de todos los informes de RAMs y evaluar si se requiere alguna acción adicional para mantener la seguridad del paciente. • Sección REACCIONES ADVERSAS del prospecto: <p>REACCIONES ADVERSAS</p> <p>Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras secciones del prospecto: Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia y Prolongación del Intervalo QT (<i>véase Advertencias y Precauciones</i>).</p> <p>Experiencia Derivada de Estudios Clínicos</p> <p>Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, la incidencia de reacciones adversas observada en las investigaciones con un agente no puede compararse en forma directa con la incidencia exhibida en las investigaciones con otro agente y puede no reflejar la observada en la práctica clínica.</p> <p>Las siguientes reacciones adversas se basan en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración, en los que pimavanserina se administró una vez al día, a dosis de 34 mg, a pacientes con alucinaciones y delirios asociados a psicosis de enfermedad de Parkinson, con una incidencia $\geq 5\%$ y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo: edema periférico (7% con pimavanserina vs. 2% con placebo) y estado confusional (6% con pimavanserina vs. 3% con placebo).</p> <p><u>Reacciones Adversas que Condujeron a la Suspensión del Tratamiento</u></p>	Guía al profesional.

	<p>Un total de 8% (16/202) de los pacientes tratados con 34 mg de pimavanserina y de 4% (10/231) de los que recibieron placebo debieron suspender el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que se presentaron en más de un paciente y con una incidencia de por lo menos el doble de la observada con placebo fueron alucinaciones (2% con pimavanserina vs. <1% con placebo), infección urinaria (1% con pimavanserina vs. <1% con placebo) y fatiga (1% con pimavanserina vs. 0% con placebo).</p> <p>Las reacciones adversas que se presentaron en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración y que se notificaron con una incidencia $\geq 2\%$ y $>$ placebo se presentan en la tabla a continuación:</p> <table border="1" data-bbox="584 987 1118 1458"> <thead> <tr> <th colspan="3">Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y $>$ Placebo</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Pimavanserina 34 mg</th> <th>Placebo</th> </tr> <tr> <th></th> <th>N=202</th> <th>N=231</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Trastornos Gastrointestinales</td> </tr> <tr> <td>Náuseas</td> <td>7%</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>Constipación</td> <td>4%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Trastornos Generales</td> </tr> <tr> <td>Edema periférico</td> <td>7%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Trastorno de la marcha</td> <td>2%</td> <td><1%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Trastornos Psiquiátricos</td> </tr> <tr> <td>Alucinaciones^d</td> <td>5%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Estado confusional</td> <td>6%</td> <td>3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>^d Alucinación incluye alucinaciones visuales, auditivas, táctiles y somáticas</p>	Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y $>$ Placebo			Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa				Pimavanserina 34 mg	Placebo		N=202	N=231	Trastornos Gastrointestinales			Náuseas	7%	4%	Constipación	4%	3%	Trastornos Generales			Edema periférico	7%	2%	Trastorno de la marcha	2%	<1%	Trastornos Psiquiátricos			Alucinaciones ^d	5%	3%	Estado confusional	6%	3%	
Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y $>$ Placebo																																									
Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa																																									
	Pimavanserina 34 mg	Placebo																																							
	N=202	N=231																																							
Trastornos Gastrointestinales																																									
Náuseas	7%	4%																																							
Constipación	4%	3%																																							
Trastornos Generales																																									
Edema periférico	7%	2%																																							
Trastorno de la marcha	2%	<1%																																							
Trastornos Psiquiátricos																																									
Alucinaciones ^d	5%	3%																																							
Estado confusional	6%	3%																																							

3.3 INFORMACIÓN FALTANTE IMPORTANTE

Problema de Seguridad	Actividad de Minimización de Riesgo de Rutina	Actividad de Minimización de Riesgo Adicional
Información Faltante Importante		
<p>EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES: EMBARAZO.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorear y realizar el seguimiento de todas las notificaciones espontáneas recibidas. • Revisión de todos los informes de RAMs y evaluar si se requiere alguna acción adicional para mantener la seguridad del paciente. • Sección EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES del prospecto: <p>Embarazo</p> <p>No existen datos sobre el empleo de pimavanserina en mujeres embarazadas que pudieran permitir la evaluación del riesgo de malformaciones congénitas severas o de abortos espontáneos asociado con el medicamento. En los estudios de reproducción en animales, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo cuando se administró pimavanserina por vía oral a ratas o conejas durante el período de organogénesis en dosis de hasta 10 ó 12 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) de 34 mg/día, respectivamente. La administración de pimavanserina a ratas preñadas durante la preñez y período de lactancia provocó toxicidad materna, menor supervivencia de las crías y menor peso corporal con dosis de 2 veces la MRHD de 34 mg/día.</p> <p>Se desconocen antecedentes de riesgo estimado de defectos de nacimiento severos y de abortos para la población de interés. En la población general de Estados Unidos, el riesgo estimado de defectos de nacimiento y de abortos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.</p>	<p>Guía al profesional.</p>

<p>EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES: LACTANCIA.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorear y realizar el seguimiento de todas las notificaciones espontáneas recibidas. • Revisión de todos los informes de RAMs y evaluar si se requiere alguna acción adicional para mantener la seguridad del paciente. • Sección EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES del prospecto: <p>Lactancia</p> <p>No existe información sobre la presencia de pimavanserina en la leche materna, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Se deberá considerar los beneficios de la lactancia sobre el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir VANSERIN®, y todo posible efecto adverso sobre el lactante de VANSERIN® o de la enfermedad materna subyacente.</p>	<p>Guía al profesional.</p>
<p>EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES: PEDIATRÍA.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorear y realizar el seguimiento de todas las notificaciones espontáneas recibidas. • Revisión de todos los informes de RAMs y evaluar si se requiere alguna acción adicional para mantener la seguridad del paciente. • Sección EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES del prospecto: <p>Empleo en Pediatría</p> <p>No se ha establecido la seguridad y eficacia de pimavanserina en pacientes pediátricos.</p>	<p>Guía al profesional.</p>
<p>ABUSO.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorear y realizar el seguimiento de todas las notificaciones espontáneas recibidas. • Revisión de todos los informes de RAMs y evaluar si se requiere alguna acción adicional para mantener la seguridad del paciente. • Sección ABUSO Y DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS del prospecto: <p>Abuso</p> <p>Pimavanserina no fue sistemáticamente estudiada en seres humanos respecto de su potencial de</p>	<p>Guía al profesional.</p>

	<p>abuso o dependencia física o de su capacidad de inducir tolerancia.</p> <p>Si bien los estudios clínicos controlados con placebo de corta duración y abiertos de larga duración no revelaron ninguna tendencia hacia un comportamiento de búsqueda de droga, la experiencia limitada derivada de los estudios clínicos impide predecir el uso indebido o ilícito que se le pueda dar a un fármaco con actividad a nivel del SNC una vez comercializado.</p>	
--	--	--

4. PLAN DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO

4.1 EVALUACIÓN DE LA NECESIDAD DE ACCIONES DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO

- ❖ Prospecto para médicos prescriptores
- ❖ Información para pacientes

Toda la información relacionada con VANSERIN® se comunicará adecuadamente a los médicos prescriptores y a los pacientes en el prospecto y en la información para pacientes del producto.

Las tablas que figuran a continuación resumen las actividades de minimización de riesgo correspondientes a cada problema de seguridad identificado:

Tabla 1. Plan de acción de farmacovigilancia detallado para: Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis asociada a demencia.

Problema de seguridad	Riesgo identificado importante: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES ANCIANOS CON PSICOSIS ASOCIADA A DEMENCIA.
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina.
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Controlar, identificar y evaluar notificaciones de los pacientes tratados con VANSERIN®.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Ayudar a los profesionales de la salud a entender el riesgo de aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis asociada a demencia y establecer una adecuada gestión del riesgo para minimizar la aparición y gravedad de posibles eventos adversos.
Medidas de minimización de riesgo adicional	Guía al profesional.
Medidas de minimización de riesgo de rutina	Secciones del prospecto: <ul style="list-style-type: none"> • Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES del prospecto: Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia

	<p>Los agentes antipsicóticos aumentan el riesgo de mortalidad por todas las causas en los pacientes ancianos con psicosis asociada a demencia. Los análisis de 17 estudios controlados con placebo en psicosis asociada a demencia (duración modal de 10 semanas, principalmente en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos) revelaron un riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con la medicación de entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo presentado por los pacientes que recibieron placebo. Durante el curso de un estudio típico controlado con placebo de 10 semanas de duración, la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con la medicación fue de alrededor del 4,5% en comparación con una tasa de aproximadamente 2,6% en los pacientes que recibieron placebo.</p> <p>Si bien las causas de las muertes fueron variadas, la mayoría pareció ser de origen cardiovascular (por ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infeccioso (por ej., neumonía). VANSERIN® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a demencia no relacionada con las alucinaciones y delirios asociados a la psicosis de la enfermedad de Parkinson.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sección REACCIONES ADVERSAS del prospecto: Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras secciones del prospecto: Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia y Prolongación del Intervalo QT (<i>véase Advertencias y Precauciones</i>).
<p>Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas</p>	<p>Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorizar las señales de seguridad.</p>

Tabla 2. Plan de acción de farmacovigilancia detallado para: Prolongación del intervalo QT.

Problema de seguridad	Riesgo identificado importante: PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT.
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina.
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Controlar, identificar y evaluar notificaciones de los pacientes tratados con VANSERIN®.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Ayudar a los profesionales de la salud a entender el riesgo de prolongación del intervalo QT y establecer una adecuada gestión del riesgo para minimizar la aparición y gravedad de posibles eventos adversos.
Medidas de minimización de riesgo adicional	Guía al profesional.
Medidas de minimización de riesgo de rutina	<p>Secciones del prospecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES del prospecto: <p>Prolongación del Intervalo QT</p> <p>Pimavanserina prolonga el intervalo QT. El empleo de VANSERIN® deberá evitarse en pacientes con conocida prolongación del intervalo QT o en combinación con otros fármacos conocidos como prolongadores del intervalo QT, incluidos antiarrítmicos Clase 1A (por ej., quinidina, procainamida) o antiarrítmicos Clase 3 (por ej., amiodarona, sotalol), ciertos medicamentos antipsicóticos (por ej., ziprasidona, clorpromazina, tioridazina) y ciertos antibióticos (por ej., gatilloxacina, moxifloxacina) (<i>véase Interacciones Farmacológicas</i>). VANSERIN® deberá evitarse en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas, así como en otras circunstancias que pudieran aumentar el riesgo de torsade de pointes y/o de muerte súbita, incluida bradicardia sintomática, hipopotasemia o hipomagnesemia, y la presencia de prolongación congénita del intervalo QT.</p> <p>Un análisis central de tendencias de los datos QTc en estado de equilibrio demostró que la variación media</p>

	<p>máxima desde el valor basal (límite superior del IC del 90% bilateral) fue de 13,5 (16,6) ms con una dosis del doble de la dosis terapéutica. Un análisis farmacocinético/farmacodinámico con pimavanserina sugirió una prolongación del intervalo QTc concentración-dependiente en el rango terapéutico.</p> <p>En los estudios de eficacia controlados con placebo de 6 semanas de duración, se observaron incrementos medios en el intervalo QTc de ~5-8 ms en pacientes tratados con dosis de 34 mg de pimavanserina administrados una vez al día. Estos datos coinciden con el perfil observado en un estudio riguroso del intervalo QT en sujetos sanos. Se obtuvieron valores esporádicos del QTcF \geq500 ms y una variación desde los valores basales \geq60 ms en sujetos tratados con 34 mg de pimavanserina, si bien la incidencia fue generalmente similar en los grupos de pimavanserina y placebo. No se informaron casos de torsade de pointes o diferencias respecto del placebo en la incidencia de otras reacciones adversas asociadas con la repolarización ventricular tardía en los estudios llevados a cabo con pimavanserina, incluidos pacientes con alucinaciones y delirios asociados a la psicosis de la enfermedad de Parkinson.</p>
<p>Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas</p>	<p>Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorizar las señales de seguridad.</p>

Tabla 3. Plan de acción de farmacovigilancia detallado para: Interacciones farmacológicas: Prolongación del intervalo QT.

Problema de seguridad	Riesgo identificado importante: INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS: PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT.
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina.
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Controlar, identificar y evaluar notificaciones de los pacientes tratados con VANSERIN®.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Ayudar a los profesionales de la salud a entender el riesgo de interacciones farmacológicas y prolongación del intervalo QT, y establecer una adecuada gestión del riesgo para minimizar la aparición y gravedad de posibles eventos adversos.
Medidas de minimización de riesgo adicional	Guía al profesional.
Medidas de minimización de riesgo de rutina	<p>Secciones del prospecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sección INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS del prospecto: <p>Prolongación del Intervalo QT</p> <p>Impacto Clínico: El empleo concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT puede potenciar los efectos de pimavanserina sobre el QT y aumentar el riesgo de arritmias cardíacas.</p> <p>Intervención: Evitar el empleo de pimavanserina en combinación con otros medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT (<i>véase Advertencias y Precauciones</i>).</p> <p>Ejemplos: Antiarrítmicos Clase 1A: quinidina, procainamida, disopiramida. Antiarrítmicos Clase 3: amiodarona, sotalol. Antipsicóticos: ziprasidona, clorpromazina, tioridazina. Antibióticos: gatiloxacina, moxifloxacina.</p>
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera

sobre la base de los resultados de acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorizar las señales de seguridad.
---	--

Tabla 4. Plan de acción de farmacovigilancia detallado para: Interacciones farmacológicas: Inhibidores potentes de CYP3A4.

Problema de seguridad	Riesgo identificado importante: INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS: INHIBIDORES POTENTES DE CYP3A4.
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina.
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Controlar, identificar y evaluar notificaciones de los pacientes tratados con VANSERIN®.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Ayudar a los profesionales de la salud a entender el riesgo de interacciones farmacológicas con inhibidores potentes de CYP3A4 y establecer una adecuada gestión del riesgo para minimizar la aparición y gravedad de posibles eventos adversos.
Medidas de minimización de riesgo adicional	Guía al profesional.
Medidas de minimización de riesgo de rutina	Secciones del prospecto: • Sección POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN del prospecto: Modificaciones Posológicas para el Empleo Concomitante con Inhibidores e Inductores de CYP3A4: <u>Coadministración con Inhibidores Potentes de CYP3A4:</u> La dosis recomendada de pimavanserina cuando se lo coadministra con inhibidores potentes de CYP3A4 (por

	<p>ej., ketoconazol) es de 10 mg por vía oral una vez al día (<i>véase Interacciones Farmacológicas</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> Sección INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS del prospecto: <p>Medicamentos que Exhiben Interacciones Clínicamente Importantes con Pimavanserina: Inhibidores Potentes de CYP3A4:</p> <p>Impacto Clínico: El empleo concomitante de pimavanserina con un inhibidor potente de CYP3A4 aumenta la exposición a la pimavanserina (<i>véase Acción Farmacológica</i>).</p> <p>Intervención: Si pimavanserina se emplea con un inhibidor potente de CYP3A4, reducir la dosis de pimavanserina (<i>véase Posología y Forma de Administración</i>).</p> <p>Ejemplos: Itraconazol, ketoconazol, claritromicina, indinavir.</p>
<p>Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas</p>	<p>Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorizar las señales de seguridad.</p>

Tabla 5. Plan de acción de farmacovigilancia detallado para: Interacciones farmacológicas: Inductores potentes de CYP3A4.

<p>Problema de seguridad</p>	<p>Riesgo identificado importante:</p> <p>INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS: INDUCTORES POTENTES DE CYP3A4.</p>
<p>Acción(es) propuesta(s)</p>	<p>Farmacovigilancia de rutina.</p>
<p>Objetivo de la(s) acción(es)</p>	<p>Controlar, identificar y evaluar notificaciones de los</p>

propuesta(s)	pacientes tratados con VANSERIN®.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Ayudar a los profesionales de la salud a entender el riesgo de interacciones farmacológicas con inductores potentes de CYP3A4 y establecer una adecuada gestión del riesgo para minimizar la aparición y gravedad de posibles eventos adversos.
Medidas de minimización de riesgo adicional	Guía al profesional.
Medidas de minimización de riesgo de rutina	<p>Secciones del prospecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION del prospecto: <p>Modificaciones Posológicas para el Empleo Concomitante con Inhibidores e Inductores de CYP3A4:</p> <p><u>Coadministración con Inductores Potentes de CYP3A4:</u></p> <p>Controlar a los pacientes para detectar cualquier posible reducción en la eficacia si pimavanserina se emplea en forma concomitante con potentes inductores de CYP3A4. Podrá ser necesario aumentar la dosis de pimavanserina (<i>véase Interacciones Farmacológicas</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> Sección INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS del prospecto: <p>Medicamentos que Exhiben Interacciones Clínicamente Importantes con Pimavanserina: Inductores Potentes de CYP3A4:</p> <p>Impacto Clínico: El empleo concomitante de un inductor potente de CYP3A4 puede reducir la exposición a la pimavanserina, y provocar una posible disminución de la eficacia.</p> <p>Intervención: Los pacientes deberán ser controlados para detectar cualquier posible reducción en la eficacia y podrá ser necesario aumentar la dosis si pimavanserina se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (<i>véase Posología y Forma de Administración</i>).</p> <p>Ejemplos: Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan.</p>

Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorizar las señales de seguridad.
---	---

Tabla 6. Plan de acción de farmacovigilancia detallado para: Empleo en poblaciones especiales: Pacientes con insuficiencia renal severa o en estadio terminal.

Problema de seguridad	Riesgo identificado importante: EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES: PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL SEVERA O EN ESTADIO TERMINAL.
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina.
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Controlar, identificar y evaluar notificaciones de los pacientes tratados con VANSERIN®.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Ayudar a los profesionales de la salud a entender el riesgo de empleo en poblaciones especiales - pacientes con insuficiencia renal severa o en estadio terminal y establecer una adecuada gestión del riesgo para minimizar la aparición y gravedad de posibles eventos adversos.
Medidas de minimización de riesgo adicional	Guía al profesional.
Medidas de minimización de riesgo de rutina	Secciones del prospecto: <ul style="list-style-type: none"> Sección EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES del prospecto: Disfunción Renal No es necesario ajustar la dosis de VANSERIN® en pacientes con disfunción renal leve a severa, o en estadio terminal. Sin embargo, se reportó un incremento de la exposición a pimavanserina (Cmax y AUC) en

	pacientes con insuficiencia renal severa ($Cl_{cr} < 30$ ml/min, Cockcroft-Gault). Pimavanserina debería utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa o en estadio terminal. La diálisis no parece afectar significativamente las concentraciones de pimavanserina.
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorizar las señales de seguridad.

Tabla 7. Plan de acción de farmacovigilancia detallado para: Constipación.

Problema de seguridad	Riesgo identificado importante: CONSTIPACIÓN.
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina.
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Controlar, identificar y evaluar notificaciones de los pacientes tratados con VANSERIN®.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Ayudar a los profesionales de la salud a entender el riesgo de constipación y establecer una adecuada gestión del riesgo para minimizar la aparición y gravedad de posibles eventos adversos.
Medidas de minimización de riesgo adicional	Guía al profesional.
Medidas de minimización de riesgo de rutina	Secciones del prospecto: <ul style="list-style-type: none"> Sección REACCIONES ADVERSAS del prospecto: <p>REACCIONES ADVERSAS</p> <p>Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras secciones del prospecto: Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada</p>

	<p>a Demencia y Prolongación del Intervalo QT (<i>véase Advertencias y Precauciones</i>).</p> <p>Experiencia Derivada de Estudios Clínicos</p> <p>Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, la incidencia de reacciones adversas observada en las investigaciones con un agente no puede compararse en forma directa con la incidencia exhibida en las investigaciones con otro agente y puede no reflejar la observada en la práctica clínica.</p> <p>Las siguientes reacciones adversas se basan en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración, en los que pimavanserina se administró una vez al día, a dosis de 34 mg, a pacientes con alucinaciones y delirios asociados a psicosis de enfermedad de Parkinson, con una incidencia $\geq 5\%$ y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo: edema periférico (7% con pimavanserina vs. 2% con placebo) y estado confusional (6% con pimavanserina vs. 3% con placebo).</p> <p><u>Reacciones Adversas que Condujeron a la Suspensión del Tratamiento</u></p> <p>Un total de 8% (16/202) de los pacientes tratados con 34 mg de pimavanserina y de 4% (10/231) de los que recibieron placebo debieron suspender el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que se presentaron en más de un paciente y con una incidencia de por lo menos el doble de la observada con placebo fueron alucinaciones (2% con pimavanserina vs. <1% con placebo), infección urinaria (1% con pimavanserina vs. <1% con placebo) y fatiga (1% con pimavanserina vs. 0% con placebo).</p> <p>Las reacciones adversas que se presentaron en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración y que se notificaron con una incidencia $\geq 2\%$ y > placebo se presentan en la tabla a continuación:</p>
--	---

Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en ≥2% de los Pacientes y > Placebo		
Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa		
	Pimavanserina 34 mg	Placebo
	N=202	N=231
Trastornos Gastrointestinales		
Náuseas	7%	4%
Constipación	4%	3%
Trastornos Generales		
Edema periférico	7%	2%
Trastorno de la marcha	2%	<1%
Trastornos Psiquiátricos		
Alucinaciones ^a	5%	3%
Estado confusional	6%	3%

^a Alucinación incluye alucinaciones visuales, auditivas, táctiles y somáticas

Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	<p>Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorizar las señales de seguridad.</p>
---	--

Tabla 8. Plan de acción de farmacovigilancia detallado para: Náuseas.

Problema de seguridad	Riesgo identificado importante: NÁUSEAS.
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina.
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Controlar, identificar y evaluar notificaciones de los pacientes tratados con VANSERIN®.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Ayudar a los profesionales de la salud a entender el riesgo de náuseas y establecer una adecuada gestión del riesgo para minimizar la aparición y gravedad de posibles eventos adversos.
Medidas de minimización de riesgo adicional	Guía al profesional.

<p>Medidas de minimización de riesgo de rutina</p>	<p>Secciones del prospecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sección REACCIONES ADVERSAS del prospecto: <p>REACCIONES ADVERSAS</p> <p>Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras secciones del prospecto: Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia y Prolongación del Intervalo QT (<i>véase Advertencias y Precauciones</i>).</p> <p>Experiencia Derivada de Estudios Clínicos</p> <p>Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, la incidencia de reacciones adversas observada en las investigaciones con un agente no puede compararse en forma directa con la incidencia exhibida en las investigaciones con otro agente y puede no reflejar la observada en la práctica clínica.</p> <p>Las siguientes reacciones adversas se basan en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración, en los que pimavanserina se administró una vez al día, a dosis de 34 mg, a pacientes con alucinaciones y delirios asociados a psicosis de enfermedad de Parkinson, con una incidencia $\geq 5\%$ y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo: edema periférico (7% con pimavanserina vs. 2% con placebo) y estado confusional (6% con pimavanserina vs. 3% con placebo).</p> <p><u>Reacciones Adversas que Condujeron a la Suspensión del Tratamiento</u></p> <p>Un total de 8% (16/202) de los pacientes tratados con 34 mg de pimavanserina y de 4% (10/231) de los que recibieron placebo debieron suspender el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que se presentaron en más de un paciente y con una incidencia de por lo menos el doble de la observada con placebo fueron alucinaciones (2% con pimavanserina vs. <1% con placebo), infección urinaria (1% con pimavanserina vs. <1% con placebo) y fatiga (1% con pimavanserina vs. 0% con placebo).</p> <p>Las reacciones adversas que se presentaron en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración y que se notificaron con una incidencia $\geq 2\%$ y > placebo se presentan en la tabla a continuación:</p>
---	--

	Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en ≥2% de los Pacientes y > Placebo		
	Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa		
		Pimavanserina 34 mg	Placebo
		N=202	N=231
	Trastornos Gastrointestinales		
	Náuseas	7%	4%
	Constipación	4%	3%
	Trastornos Generales		
	Edema periférico	7%	2%
	Trastorno de la marcha	2%	<1%
	Trastornos Psiquiátricos		
	Alucinaciones ^d	5%	3%
	Estado confusional	6%	3%
	^a Alucinación incluye alucinaciones visuales, auditivas, táctiles y somáticas		
	<ul style="list-style-type: none"> Sección SOBREDOSIFICACIÓN del prospecto: <p>SOBREDOSIFICACION</p> <p>Experiencia en Seres Humanos</p> <p>Los estudios clínicos pre-comercialización no aportan información sobre los síntomas de sobredosis. En los estudios en sujetos sanos, se observaron náuseas y vómitos limitantes de la dosis.</p>		
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorizar las señales de seguridad.		

Tabla 9. Plan de acción de farmacovigilancia detallado para: Edema periférico.

Problema de seguridad	Riesgo identificado importante: EDEMA PERIFÉRICO.
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina.
Objetivo de la(s) acción(es)	Controlar, identificar y evaluar notificaciones de los

propuesta(s)	pacientes tratados con VANSERIN®.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Ayudar a los profesionales de la salud a entender el riesgo de edema periférico y establecer una adecuada gestión del riesgo para minimizar la aparición y gravedad de posibles eventos adversos.
Medidas de minimización de riesgo adicional	Guía al profesional.
Medidas de minimización de riesgo de rutina	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorear y realizar el seguimiento de todas las notificaciones espontáneas recibidas. • Revisión de todos los informes de RAMs y evaluar si se requiere alguna acción adicional para mantener la seguridad del paciente. • Sección REACCIONES ADVERSAS del prospecto: <p>REACCIONES ADVERSAS</p> <p>Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras secciones del prospecto: Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia y Prolongación del Intervalo QT (<i>véase Advertencias y Precauciones</i>).</p> <p>Experiencia Derivada de Estudios Clínicos</p> <p>Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, la incidencia de reacciones adversas observada en las investigaciones con un agente no puede compararse en forma directa con la incidencia exhibida en las investigaciones con otro agente y puede no reflejar la observada en la práctica clínica.</p> <p>Las siguientes reacciones adversas se basan en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración, en los que pimavanserina se administró una vez al día, a dosis de 34 mg, a pacientes con alucinaciones y delirios asociados a psicosis de enfermedad de Parkinson, con una incidencia $\geq 5\%$ y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo: edema periférico (7% con pimavanserina vs. 2% con placebo) y estado confusional (6% con pimavanserina vs. 3% con placebo).</p> <p><u>Reacciones Adversas que Condujeron a la Suspensión del Tratamiento</u></p>

	<p>Un total de 8% (16/202) de los pacientes tratados con 34 mg de pimavanserina y de 4% (10/231) de los que recibieron placebo debieron suspender el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que se presentaron en más de un paciente y con una incidencia de por lo menos el doble de la observada con placebo fueron alucinaciones (2% con pimavanserina vs. <1% con placebo), infección urinaria (1% con pimavanserina vs. <1% con placebo) y fatiga (1% con pimavanserina vs. 0% con placebo).</p> <p>Las reacciones adversas que se presentaron en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración y que se notificaron con una incidencia $\geq 2\%$ y $>$ placebo se presentan en la tabla a continuación:</p> <table border="1" data-bbox="710 833 1273 1326"> <thead> <tr> <th colspan="3">Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y $>$ Placebo</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Pimavanserina 34 mg</th> <th>Placebo</th> </tr> <tr> <th></th> <th>N=202</th> <th>N=231</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Trastornos Gastrointestinales</td> </tr> <tr> <td>Náuseas</td> <td>7%</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>Constipación</td> <td>4%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Trastornos Generales</td> </tr> <tr> <td>Edema periférico</td> <td>7%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Trastorno de la marcha</td> <td>2%</td> <td><1%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Trastornos Psiquiátricos</td> </tr> <tr> <td>Alucinaciones^{al}</td> <td>5%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Estado confusional</td> <td>6%</td> <td>3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Alucinación incluye alucinaciones visuales, auditivas, táctiles y somáticas</p>	Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y $>$ Placebo			Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa				Pimavanserina 34 mg	Placebo		N=202	N=231	Trastornos Gastrointestinales			Náuseas	7%	4%	Constipación	4%	3%	Trastornos Generales			Edema periférico	7%	2%	Trastorno de la marcha	2%	<1%	Trastornos Psiquiátricos			Alucinaciones ^{al}	5%	3%	Estado confusional	6%	3%
Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y $>$ Placebo																																								
Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa																																								
	Pimavanserina 34 mg	Placebo																																						
	N=202	N=231																																						
Trastornos Gastrointestinales																																								
Náuseas	7%	4%																																						
Constipación	4%	3%																																						
Trastornos Generales																																								
Edema periférico	7%	2%																																						
Trastorno de la marcha	2%	<1%																																						
Trastornos Psiquiátricos																																								
Alucinaciones ^{al}	5%	3%																																						
Estado confusional	6%	3%																																						
<p>Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas</p>	<p>Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorizar las señales de seguridad.</p>																																							

Tabla 10. Plan de acción de farmacovigilancia detallado para: Alucinaciones.

Problema de seguridad	Riesgo identificado importante: ALUCINACIONES.
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina.
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Controlar, identificar y evaluar notificaciones de los pacientes tratados con VANSERIN®.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Ayudar a los profesionales de la salud a entender el riesgo de alucinaciones y establecer una adecuada gestión del riesgo para minimizar la aparición y gravedad de posibles eventos adversos.
Medidas de minimización de riesgo adicional	Guía al profesional.
Medidas de minimización de riesgo de rutina	<p>Secciones del prospecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sección REACCIONES ADVERSAS del prospecto: <p>REACCIONES ADVERSAS</p> <p>Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras secciones del prospecto: Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia y Prolongación del Intervalo QT (<i>véase Advertencias y Precauciones</i>).</p> <p>Experiencia Derivada de Estudios Clínicos</p> <p>Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, la incidencia de reacciones adversas observada en las investigaciones con un agente no puede compararse en forma directa con la incidencia exhibida en las investigaciones con otro agente y puede no reflejar la observada en la práctica clínica.</p> <p>Las siguientes reacciones adversas se basan en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración, en los que pimavanserina se administró una vez al día, a dosis de 34 mg, a pacientes con alucinaciones y delirios asociados a psicosis de enfermedad de Parkinson, con una incidencia $\geq 5\%$ y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo: edema periférico (7% con pimavanserina vs. 2% con placebo) y estado confusional (6% con pimavanserina vs. 3% con placebo).</p>

	<p><u>Reacciones Adversas que Condujeron a la Suspensión del Tratamiento</u></p> <p>Un total de 8% (16/202) de los pacientes tratados con 34 mg de pimavanserina y de 4% (10/231) de los que recibieron placebo debieron suspender el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que se presentaron en más de un paciente y con una incidencia de por lo menos el doble de la observada con placebo fueron alucinaciones (2% con pimavanserina vs. <1% con placebo), infección urinaria (1% con pimavanserina vs. <1% con placebo) y fatiga (1% con pimavanserina vs. 0% con placebo).</p> <p>Las reacciones adversas que se presentaron en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración y que se notificaron con una incidencia $\geq 2\%$ y > placebo se presentan en la tabla a continuación:</p> <table border="1" data-bbox="715 913 1268 1400"> <thead> <tr> <th colspan="3">Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y > Placebo</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Pimavanserina 34 mg</th> <th>Placebo</th> </tr> <tr> <th></th> <th>N=202</th> <th>N=231</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Trastornos Gastrointestinales</td> </tr> <tr> <td>Náuseas</td> <td>7%</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>Constipación</td> <td>4%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Trastornos Generales</td> </tr> <tr> <td>Edema periférico</td> <td>7%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Trastorno de la marcha</td> <td>2%</td> <td><1%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Trastornos Psiquiátricos</td> </tr> <tr> <td>Alucinaciones^d</td> <td>5%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Estado confusional</td> <td>6%</td> <td>3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>^d Alucinación incluye alucinaciones visuales, auditivas, táctiles y somáticas</p>	Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y > Placebo			Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa				Pimavanserina 34 mg	Placebo		N=202	N=231	Trastornos Gastrointestinales			Náuseas	7%	4%	Constipación	4%	3%	Trastornos Generales			Edema periférico	7%	2%	Trastorno de la marcha	2%	<1%	Trastornos Psiquiátricos			Alucinaciones ^d	5%	3%	Estado confusional	6%	3%
Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y > Placebo																																								
Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa																																								
	Pimavanserina 34 mg	Placebo																																						
	N=202	N=231																																						
Trastornos Gastrointestinales																																								
Náuseas	7%	4%																																						
Constipación	4%	3%																																						
Trastornos Generales																																								
Edema periférico	7%	2%																																						
Trastorno de la marcha	2%	<1%																																						
Trastornos Psiquiátricos																																								
Alucinaciones ^d	5%	3%																																						
Estado confusional	6%	3%																																						
<p>Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas</p>	<p>Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorizar las señales de seguridad.</p>																																							

Tabla 11. Plan de acción de farmacovigilancia detallado para: Estado confusional.

Problema de seguridad	Riesgo identificado importante: ESTADO CONFUSIONAL.
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina.
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Controlar, identificar y evaluar notificaciones de los pacientes tratados con VANSERIN®.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Ayudar a los profesionales de la salud a entender el riesgo de estado confusional y establecer una adecuada gestión del riesgo para minimizar la aparición y gravedad de posibles eventos adversos.
Medidas de minimización de riesgo adicional	Guía al profesional.
Medidas de minimización de riesgo de rutina	<p>Secciones del prospecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sección REACCIONES ADVERSAS del prospecto: <p>REACCIONES ADVERSAS</p> <p>Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras secciones del prospecto: Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia y Prolongación del Intervalo QT (<i>véase Advertencias y Precauciones</i>).</p> <p>Experiencia Derivada de Estudios Clínicos</p> <p>Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, la incidencia de reacciones adversas observada en las investigaciones con un agente no puede compararse en forma directa con la incidencia exhibida en las investigaciones con otro agente y puede no reflejar la observada en la práctica clínica.</p> <p>Las siguientes reacciones adversas se basan en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración, en los que pimavanserina se administró una vez al día, a dosis de 34 mg, a pacientes con alucinaciones y delirios asociados a psicosis de enfermedad de Parkinson, con una incidencia $\geq 5\%$ y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo: edema periférico (7% con pimavanserina vs. 2% con placebo) y estado confusional (6% con pimavanserina vs. 3% con placebo).</p>

	<p><u>Reacciones Adversas que Condujeron a la Suspensión del Tratamiento</u></p> <p>Un total de 8% (16/202) de los pacientes tratados con 34 mg de pimavanserina y de 4% (10/231) de los que recibieron placebo debieron suspender el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que se presentaron en más de un paciente y con una incidencia de por lo menos el doble de la observada con placebo fueron alucinaciones (2% con pimavanserina vs. <1% con placebo), infección urinaria (1% con pimavanserina vs. <1% con placebo) y fatiga (1% con pimavanserina vs. 0% con placebo).</p> <p>Las reacciones adversas que se presentaron en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración y que se notificaron con una incidencia $\geq 2\%$ y > placebo se presentan en la tabla a continuación:</p> <table border="1" data-bbox="710 913 1273 1411"> <thead> <tr> <th colspan="3">Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y > Placebo</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Pimavanserina 34 mg</th> <th>Placebo</th> </tr> <tr> <th></th> <th>N=202</th> <th>N=231</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Trastornos Gastrointestinales</td> </tr> <tr> <td>Náuseas</td> <td>7%</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>Constipación</td> <td>4%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Trastornos Generales</td> </tr> <tr> <td>Edema periférico</td> <td>7%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Trastorno de la marcha</td> <td>2%</td> <td><1%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Trastornos Psiquiátricos</td> </tr> <tr> <td>Alucinaciones^d</td> <td>5%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Estado confusional</td> <td>6%</td> <td>3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>^d Alucinación incluye alucinaciones visuales, auditivas, táctiles y somáticas</p>	Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y > Placebo			Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa				Pimavanserina 34 mg	Placebo		N=202	N=231	Trastornos Gastrointestinales			Náuseas	7%	4%	Constipación	4%	3%	Trastornos Generales			Edema periférico	7%	2%	Trastorno de la marcha	2%	<1%	Trastornos Psiquiátricos			Alucinaciones ^d	5%	3%	Estado confusional	6%	3%
Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y > Placebo																																								
Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa																																								
	Pimavanserina 34 mg	Placebo																																						
	N=202	N=231																																						
Trastornos Gastrointestinales																																								
Náuseas	7%	4%																																						
Constipación	4%	3%																																						
Trastornos Generales																																								
Edema periférico	7%	2%																																						
Trastorno de la marcha	2%	<1%																																						
Trastornos Psiquiátricos																																								
Alucinaciones ^d	5%	3%																																						
Estado confusional	6%	3%																																						
<p>Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas</p>	<p>Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorizar las señales de seguridad.</p>																																							

Tabla 12. Plan de acción de farmacovigilancia detallado para: Inflamación pulmonar.

Problema de seguridad	Riesgo potencial importante: INFLAMACIÓN PULMONAR.
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina.
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Controlar, identificar y evaluar notificaciones de los pacientes tratados con VANSERIN®.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Ayudar a los profesionales de la salud a entender el riesgo de inflamación pulmonar y establecer una adecuada gestión del riesgo para minimizar la aparición y gravedad de posibles eventos adversos.
Medidas de minimización de riesgo adicional	Guía al profesional.
Medidas de minimización de riesgo de rutina	<p>Secciones del prospecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES del prospecto: <p>Toxicología y/o Farmacología en Animales</p> <p>Se observó fosfolipidosis (macrófagos espumosos y/o vacuolización citoplasmática) en múltiples tejidos y órganos de ratones, ratas y monos después de la administración diaria de pimavanserina. La ocurrencia de fosfolipidosis fue dependiente de la dosis y la duración. Los órganos más severamente afectados fueron los pulmones y los riñones. Se observó fosfolipidosis difusa con inflamación crónica focal/multifocal en los pulmones de ratas tratadas durante ≥ 3 meses con dosis ≥ 10 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD) de 34 mg/día en base al AUC. Como consecuencia de la inflamación crónica, se observó fibrosis pulmonar inflamatoria en las ratas tratadas durante 3 y 6 meses con dosis ≥ 18 veces la MRHD de 34 mg/día en base al AUC. . La fosfolipidosis provocó la mortalidad de las ratas con dosis ≥ 16 veces la MRHD de 34 mg/día en base al AUC. La inflamación crónica en el pulmón de la rata fue caracterizada por una fibroplasia positiva de colágeno focal mínima a leve como lo demuestra la tinción especializada. No se observó</p>

	<p>inflamación de los pulmones en monos tratados durante 12 meses (exposiciones 9 veces la MRHD). Sobre la base de las exposiciones al nivel estimado de efecto no observado para la inflamación pulmonar crónica en ratas, hay un margen de seguridad de 5 a 9 veces después de 6 meses de tratamiento y un margen de seguridad de 2 a 4 veces después de 24 meses de tratamiento (de por vida) en comparación con la exposición a la MRHD. Se desconoce la importancia de estos hallazgos para los seres humanos.</p>
<p>Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas</p>	<p>Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorizar las señales de seguridad.</p>

Tabla 13. Plan de acción de farmacovigilancia detallado para: Reacciones consistentes con angioedema (hinchazón de la lengua, edema, opresión en la garganta y disnea).

Problema de seguridad	Riesgo potencial importante: REACCIONES CONSISTENTES CON ANGIOEDEMA (HINCHAZÓN DE LA LENGUA, EDEMA, OPRESIÓN EN LA GARGANTA Y DISNEA).
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina.
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Controlar, identificar y evaluar notificaciones de los pacientes tratados con VANSERIN®.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Ayudar a los profesionales de la salud a entender el riesgo de reacciones consistentes con angioedema (hinchazón de la lengua, edema, opresión en la garganta y disnea) y establecer una adecuada gestión del riesgo para minimizar la aparición y gravedad de posibles eventos adversos.
Medidas de minimización	Guía al profesional.

de riesgo adicional	
Medidas de minimización de riesgo de rutina	<p>Secciones del prospecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sección CONTRAINDICACIONES del prospecto: Hipersensibilidad conocida a la pimavanserina o a cualquiera de los componentes de la formulación. Se han reportado erupción, urticaria y reacciones consistentes con angioedema (hinchazón de la lengua, edema, opresión en la garganta y disnea). Sección REACCIONES ADVERSAS del prospecto: Experiencia Post-comercialización Estas reacciones adversas se identificaron post-comercialización y fueron reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, por lo cual no es posible estimar la frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la medicación. Dentro de estas reacciones adversas se incluyen: somnolencia, erupción, urticaria y reacciones consistentes con angioedema (hinchazón de la lengua, edema, opresión en la garganta y disnea).
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorizar las señales de seguridad.

Tabla 14. Plan de acción de farmacovigilancia detallado para: Trastornos de la Marcha.

Problema de seguridad	Riesgo Potencial importante: TRASTORNOS DE LA MARCHA.
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina.
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Controlar, identificar y evaluar notificaciones de los pacientes tratados con VANSERIN®.

Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Ayudar a los profesionales de la salud a entender el riesgo de trastorno de la marcha y establecer una adecuada gestión del riesgo para minimizar la aparición y gravedad de posibles eventos adversos.
Medidas de minimización de riesgo adicional	Guía al profesional.
Medidas de minimización de riesgo de rutina	<p>Secciones del prospecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sección REACCIONES ADVERSAS del prospecto: <p>REACCIONES ADVERSAS</p> <p>Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras secciones del prospecto: Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia y Prolongación del Intervalo QT (<i>véase Advertencias y Precauciones</i>).</p> <p>Experiencia Derivada de Estudios Clínicos</p> <p>Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, la incidencia de reacciones adversas observada en las investigaciones con un agente no puede compararse en forma directa con la incidencia exhibida en las investigaciones con otro agente y puede no reflejar la observada en la práctica clínica.</p> <p>Las siguientes reacciones adversas se basan en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración, en los que pimavanserina se administró una vez al día, a dosis de 34 mg, a pacientes con alucinaciones y delirios asociados a psicosis de enfermedad de Parkinson, con una incidencia $\geq 5\%$ y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo: edema periférico (7% con pimavanserina vs. 2% con placebo) y estado confusional (6% con pimavanserina vs. 3% con placebo).</p> <p><u>Reacciones Adversas que Condujeron a la Suspensión del Tratamiento</u></p> <p>Un total de 8% (16/202) de los pacientes tratados con 34 mg de pimavanserina y de 4% (10/231) de los que recibieron placebo debieron suspender el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que se presentaron en más de un paciente y con una incidencia de por lo menos el doble de la observada con placebo fueron alucinaciones (2% con pimavanserina vs. <1% con placebo), infección urinaria (1% con</p>

	<p>pimavanserina vs. <1% con placebo) y fatiga (1% con pimavanserina vs. 0% con placebo). Las reacciones adversas que se presentaron en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración y que se notificaron con una incidencia $\geq 2\%$ y > placebo se presentan en la tabla a continuación:</p> <table border="1" data-bbox="727 533 1262 1010"> <thead> <tr> <th colspan="3">Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y > Placebo</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Pimavanserina 34 mg</th> <th>Placebo</th> </tr> <tr> <th></th> <th>N=202</th> <th>N=231</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Trastornos Gastrointestinales</td> </tr> <tr> <td>Náuseas</td> <td>7%</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>Constipación</td> <td>4%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Trastornos Generales</td> </tr> <tr> <td>Edema periférico</td> <td>7%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Trastorno de la marcha</td> <td>2%</td> <td><1%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Trastornos Psiquiátricos</td> </tr> <tr> <td>Alucinaciones^a</td> <td>5%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Estado confusional</td> <td>6%</td> <td>3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Alucinación incluye alucinaciones visuales, auditivas, táctiles y somáticas</p>	Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y > Placebo			Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa				Pimavanserina 34 mg	Placebo		N=202	N=231	Trastornos Gastrointestinales			Náuseas	7%	4%	Constipación	4%	3%	Trastornos Generales			Edema periférico	7%	2%	Trastorno de la marcha	2%	<1%	Trastornos Psiquiátricos			Alucinaciones ^a	5%	3%	Estado confusional	6%	3%
Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y > Placebo																																								
Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa																																								
	Pimavanserina 34 mg	Placebo																																						
	N=202	N=231																																						
Trastornos Gastrointestinales																																								
Náuseas	7%	4%																																						
Constipación	4%	3%																																						
Trastornos Generales																																								
Edema periférico	7%	2%																																						
Trastorno de la marcha	2%	<1%																																						
Trastornos Psiquiátricos																																								
Alucinaciones ^a	5%	3%																																						
Estado confusional	6%	3%																																						
<p>Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas</p>	<p>Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorizar las señales de seguridad.</p>																																							

Tabla 15. Plan de acción de farmacovigilancia detallado para: Empleo en poblaciones especiales: Embarazo.

<p>Problema de seguridad</p>	<p>Información faltante importante: EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES: EMBARAZO.</p>
<p>Acción(es) propuesta(s)</p>	<p>Farmacovigilancia de rutina.</p>
<p>Objetivo de la(s) acción(es)</p>	<p>Controlar, identificar y evaluar notificaciones de los</p>

propuesta(s)	pacientes tratados con VANSERIN®.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Ayudar a los profesionales de la salud a entender el riesgo de empleo en poblaciones especiales – embarazo, y establecer una adecuada gestión del riesgo para minimizar la aparición y gravedad de posibles eventos adversos.
Medidas de minimización de riesgo adicional	Guía al profesional.
Medidas de minimización de riesgo de rutina	<p>Secciones del prospecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sección EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES del prospecto: <p>Embarazo</p> <p>No existen datos sobre el empleo de pimavanserina en mujeres embarazadas que pudieran permitir la evaluación del riesgo de malformaciones congénitas severas o de abortos espontáneos asociado con el medicamento. En los estudios de reproducción en animales, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo cuando se administró pimavanserina por vía oral a ratas o conejas durante el período de organogénesis en dosis de hasta 10 ó 12 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) de 34 mg/día, respectivamente. La administración de pimavanserina a ratas preñadas durante la preñez y período de lactancia provocó toxicidad materna, menor supervivencia de las crías y menor peso corporal con dosis de 2 veces la MRHD de 34 mg/día.</p> <p>Se desconocen antecedentes de riesgo estimado de defectos de nacimiento severos y de abortos para la población de interés. En la población general de Estados Unidos, el riesgo estimado de defectos de nacimiento y de abortos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.</p>
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método

	cuantitativo y cualitativo de monitorizar las señales de seguridad.
--	---

Tabla 16. Plan de acción de farmacovigilancia detallado para: Empleo en poblaciones especiales: Lactancia.

Problema de seguridad	Información faltante importante: EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES: LACTANCIA.
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina.
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Controlar, identificar y evaluar notificaciones de los pacientes tratados con VANSERIN®.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Ayudar a los profesionales de la salud a entender el riesgo de empleo en poblaciones especiales - lactancia y establecer una adecuada gestión del riesgo para minimizar la aparición y gravedad de posibles eventos adversos.
Medidas de minimización de riesgo adicional	Guía al profesional.
Medidas de minimización de riesgo de rutina	Secciones del prospecto: <ul style="list-style-type: none"> Sección EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES del prospecto: <p>Lactancia</p> <p>No existe información sobre la presencia de pimavanserina en la leche materna, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Se deberá considerar los beneficios de la lactancia sobre el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir VANSERIN®, y todo posible efecto adverso sobre el lactante de VANSERIN® o de la enfermedad materna subyacente.</p>
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de acción y los criterios de decisión para	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los

iniciar estas medidas	informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorizar las señales de seguridad.
------------------------------	---

Tabla 17. Plan de acción de farmacovigilancia detallado para: Empleo en poblaciones especiales: Pediatría.

Problema de seguridad	Información faltante importante: EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES: PEDIATRÍA.
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina.
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Controlar, identificar y evaluar notificaciones de los pacientes tratados con VANSERIN®.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Ayudar a los profesionales de la salud a entender el riesgo de empleo en poblaciones especiales - pediatría y establecer una adecuada gestión del riesgo para minimizar la aparición y gravedad de posibles eventos adversos.
Medidas de minimización de riesgo adicional	Guía al profesional.
Medidas de minimización de riesgo de rutina	Secciones del prospecto: <ul style="list-style-type: none"> Sección EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES del prospecto: <p>Empleo en Pediatría</p> <p>No se ha establecido la seguridad y eficacia de pimavanserina en pacientes pediátricos.</p>
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método cuantitativo y cualitativo de monitorizar las señales de seguridad.

Tabla 18. Plan de acción de farmacovigilancia detallado para: Abuso.

Problema de seguridad	Información faltante importante: ABUSO.
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina.
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Controlar, identificar y evaluar notificaciones de los pacientes tratados con VANSERIN®.
Fundamento de la(s) acción(es) propuesta(s)	Ayudar a los profesionales de la salud a entender el riesgo de abuso y establecer una adecuada gestión del riesgo para minimizar la aparición y gravedad de posibles eventos adversos.
Medidas de minimización de riesgo adicional	Guía al profesional.
Medidas de minimización de riesgo de rutina	Secciones del prospecto: <ul style="list-style-type: none"> Sección ABUSO Y DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS del prospecto: <p>Abuso</p> <p>Pimavanserina no fue sistemáticamente estudiada en seres humanos respecto de su potencial de abuso o dependencia física o de su capacidad de inducir tolerancia.</p> <p>Si bien los estudios clínicos controlados con placebo de corta duración y abiertos de larga duración no revelaron ninguna tendencia hacia un comportamiento de búsqueda de droga, la experiencia limitada derivada de los estudios clínicos impide predecir el uso indebido o ilícito que se le pueda dar a un fármaco con actividad a nivel del SNC una vez comercializado.</p>
Detalle de otras medidas que pueden adoptarse sobre la base de los resultados de acción y los criterios de decisión para iniciar estas medidas	Agregar las revisiones de señalización realizadas, como mínimo, en intervalos de 6 meses después de la primera autorización de comercialización durante los 3 primeros años de licencia y luego anualmente durante los 2 años siguientes. El agregado de una revisión médica de los informes de eventos adversos ofrece un método

	cuantitativo y cualitativo de monitorizar las señales de seguridad.
--	---

4.2. RESUMEN DEL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

RIESGOS IDENTIFICADOS IMPORTANTES	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis asociada a demencia. • Prolongación del intervalo QT. • Interacciones farmacológicas: Prolongación del intervalo QT. • Interacciones farmacológicas: Inhibidores potentes de CYP3A4. • Interacciones farmacológicas: Inductores potentes de CYP3A4. • Empleo en poblaciones especiales: Pacientes con insuficiencia renal severa o en estadio terminal. • Constipación. • Náuseas. • Edema periférico. • Alucinaciones. • Estado confusional.
RIESGOS POTENCIALES IMPORTANTES	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación pulmonar. • Reacciones consistentes con angioedema (hinchazón de la lengua, edema, opresión en la garganta y disnea). • Trastornos de la marcha.
INFORMACIÓN FALTANTE IMPORTANTE	<ul style="list-style-type: none"> • Empleo en poblaciones especiales: Embarazo. • Empleo en poblaciones especiales: Lactancia. • Empleo en poblaciones especiales: Pediatría. • Abuso.

PARTE III

5. PRESENTACIÓN DE INFORMES ACTUALIZADOS

Se presentará ante la Autoridad Regulatoria un informe anual con los resultados de la implementación del PGR y la nueva información de seguridad que surja durante la fase de postcomercialización de las diferentes autoridades sanitarias de todo el mundo, y las consecuentes enmiendas al PGR si son necesarias.

Se presentará un informe sobre los resultados de la implementación del PGR de VANSERIN® de inmediato, cuando la Autoridad Regulatoria así lo solicite.

Informes periódicos de actualización de seguridad: generación y presentación ante la Autoridad Regulatoria con la frecuencia establecida en la normativa vigente; dichos informes incorporarán la evaluación continua del perfil de riesgo: beneficio de VANSERIN®.

6. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO PROPUESTA O INFORMACIÓN DEL PRODUCTO APROBADA

PROYECTO DE PROSPECTO

VANSERIN®

PIMAVANSERINA 34 mg

CÁPSULAS

Venta Bajo Receta Archivada.

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de VANSERIN® contiene:

Pimavanserina Base (como Pimavanserina tartrato 40 mg) 34,000 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina PH102 58,750 mg

Sílica Coloidal Anhidra 0,250 mg

Estearato de Magnesio Vegetal 1,000 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 37,2628 mg

Dióxido de titanio 0,6840 mg

Óxido de hierro amarillo 0,0456 mg

Colorante FD&C Azul N°1

0,0076 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antipsicótico atípico. Clasificación ATC: N05AX17

INDICACIONES

VANSERIN® está indicado para el tratamiento de las alucinaciones y delirios asociados a la psicosis de la enfermedad de Parkinson.

ACCIÓN FARMACOLÓGIA**Mecanismo de Acción**

Se desconoce el mecanismo de acción de la pimavanserina en el tratamiento de las alucinaciones y delirios asociados a la psicosis de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, el efecto de la pimavanserina podría estar mediado por una combinación de actividad agonista inversa y antagonista en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} y en menor grado en los receptores 5-HT_{2C}.

Farmacodinamia

In vitro, la pimavanserina actúa como un agonista inverso y antagonista en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} con alta afinidad de unión (K_i de 0,087 nM) y en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C} con menor afinidad de unión (K_i de 0,44 nM). La pimavanserina muestra baja afinidad de unión a los receptores sigma 1 (K_i de 120 nM) y no se aprecia afinidad (K_i >300 nM) a los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2B}, dopaminérgicos (incluidos D₂), muscarínicos, histaminérgicos o adrenérgicos, o a los canales de calcio.

FARMACOCINÉTICA

Pimavanserina exhibe una farmacocinética proporcional a la dosis después de dosis orales únicas de 17 a 255 mg (0,5 a 7,5 veces la dosis recomendada). La farmacocinética de la pimavanserina es similar tanto en la población de estudio como en sujetos sanos. Las vidas medias plasmáticas promedio de la pimavanserina y del metabolito activo (metabolito *N*-desmetilado) son de aproximadamente 57 y 200 horas, respectivamente.

Absorción

La mediana del T_{max} de pimavanserina fue de 6 (rango 4-24) horas y generalmente no se vio afectado por la dosis. La formación del principal metabolito *N*-desmetilado circulante AC-279 (activo) de la pimavanserina se registra con una mediana de T_{max} de 6 horas.

La ingesta de una comida rica en grasas no afectó significativamente la tasa (C_{max}) y el grado (AUC) de exposición a la pimavanserina. La C_{max} disminuyó alrededor del 9%, mientras que el AUC aumentó alrededor del 8% con una comida rica en grasas.

Distribución

Pimavanserina se une en gran medida (~95%) a las proteínas plasmáticas humanas. Esta pareció ser independiente de la dosis y no varió significativamente con el tiempo de administración desde el Día 1 al Día 14. Tras la administración de una sola dosis de pimavanserina (34 mg), el volumen de distribución aparente medio (DS) fue de 2173 (307) l.

Eliminación

Metabolismo:

Pimavanserina es predominantemente metabolizada por la CYP3A4 y CYP3A5 y en menor grado por la CYP2J2, CYP2D6 y varias otras enzimas pertenecientes a las familias CYP y

FMO. CYP3A4 es la principal enzima responsable de la formación de su principal metabolito activo (AC-279). La pimavanserina no provoca una inhibición de CYP o inducción de CYP3A4 clínicamente significativas. En base a los datos *in vitro*, la pimavanserina no es un inhibidor irreversible de ninguna de las principales enzimas hepáticas e intestinales humanas del Citocromo P450 involucradas en el metabolismo del fármaco (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4).

En base a los estudios *in vitro*, los transportadores no desempeñan un papel importante en el comportamiento farmacocinético de la pimavanserina.

El AC-279 no es ni un inhibidor reversible ni irreversible (dependiente del metabolismo) de ninguna de las principales enzimas hepáticas e intestinales humanas del Citocromo P450 involucradas en el metabolismo del fármaco (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4).

El AC-279 no provoca una inducción clínicamente significativa de CYP3A y no se prevé que cause la inducción de ninguna otra enzima CYP involucrada en el metabolismo del fármaco.

Excreción:

Aproximadamente el 0,55% de la dosis oral de 34 mg de pimavanserina-C¹⁴ se eliminó como droga inalterada en la orina y el 1,53% se eliminó en las heces al cabo de 10 días.

Menos del 1% de la dosis administrada de pimavanserina y su metabolito activo AC-279 se recuperó en la orina.

Poblaciones Especiales

El análisis farmacocinético poblacional indicó que la exposición a la pimavanserina en pacientes con disfunción renal leve a moderada fue similar a la exposición en pacientes con función renal normal.

La edad, género, origen étnico y peso no ejercen un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la pimavanserina.

Estudios de Interacción Farmacológica

Inhibidor de CYP3A4: el ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, aumentó la C_{max} de la pimavanserina 1,5 veces y el AUC 3 veces (*véanse Posología y Forma de Administración e Interacciones Farmacológicas*).

El efecto de la pimavanserina en otros fármacos se describe en interacciones.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La dosis recomendada de VANSERIN® es de 34 mg una vez al día por vía oral, sin necesidad de titulación.

VANSERIN® puede tomarse con o sin alimentos.

Modificaciones Posológicas para el Empleo Concomitante con Inhibidores e Inductores de CYP3A4

Coadministración con Inhibidores Potentes de CYP3A4

La dosis recomendada de pimavanserina cuando se lo coadministra con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ej., ketoconazol) es de 10 mg por vía oral una vez al día (*véase Interacciones Farmacológicas*).

Coadministración con Inductores Potentes de CYP3A4

Controlar a los pacientes para detectar cualquier posible reducción en la eficacia si pimavanserina se emplea en forma concomitante con potentes inductores de CYP3A4. Podrá ser necesario aumentar la dosis de pimavanserina (*véase Interacciones Farmacológicas*).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la pimavanserina o a cualquiera de los componentes de la formulación. Se han reportado erupción, urticaria y reacciones consistentes con angioedema (hinchazón de la lengua, edema, opresión en la garganta y disnea).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia

Los agentes antipsicóticos aumentan el riesgo de mortalidad por todas las causas en los pacientes ancianos con psicosis asociada a demencia. Los análisis de 17 estudios controlados con placebo en psicosis asociada a demencia (duración modal de 10 semanas, principalmente en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos) revelaron un riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con la medicación de entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo presentado por los pacientes que recibieron placebo. Durante el curso de un estudio típico controlado con placebo de 10 semanas de duración, la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con la medicación fue de alrededor del 4,5% en comparación con una tasa de aproximadamente 2,6% en los pacientes que recibieron placebo.

Si bien las causas de las muertes fueron variadas, la mayoría pareció ser de origen cardiovascular (por ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infeccioso (por ej., neumonía). VANSERIN® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a demencia no relacionada con las alucinaciones y delirios asociados a la psicosis de la enfermedad de Parkinson.

Prolongación del Intervalo QT

Pimavanserina prolonga el intervalo QT. El empleo de VANSERIN® deberá evitarse en pacientes con conocida prolongación del intervalo QT o en combinación con otros fármacos

conocidos como prolongadores del intervalo QT, incluidos antiarrítmicos Clase 1A (por ej., quinidina, procainamida) o antiarrítmicos Clase 3 (por ej., amiodarona, sotalol), ciertos medicamentos antipsicóticos (por ej., ziprasidona, clorpromazina, tioridazina) y ciertos antibióticos (por ej., gatilloxacina, moxifloxacina) (*véase Interacciones Farmacológicas*). VANSERIN® deberá evitarse en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas, así como en otras circunstancias que pudieran aumentar el riesgo de torsade de pointes y/o de muerte súbita, incluida bradicardia sintomática, hipopotasemia o hipomagnesemia, y la presencia de prolongación congénita del intervalo QT.

Un análisis central de tendencias de los datos QTc en estado de equilibrio demostró que la variación media máxima desde el valor basal (límite superior del IC del 90% bilateral) fue de 13,5 (16,6) ms con una dosis del doble de la dosis terapéutica. Un análisis farmacocinético/farmacodinámico con pimavanserina sugirió una prolongación del intervalo QTc concentración-dependiente en el rango terapéutico.

En los estudios de eficacia controlados con placebo de 6 semanas de duración, se observaron incrementos medios en el intervalo QTc de ~5-8 ms en pacientes tratados con dosis de 34 mg de pimavanserina administrados una vez al día. Estos datos coinciden con el perfil observado en un estudio riguroso del intervalo QT en sujetos sanos. Se obtuvieron valores esporádicos del QTcF ≥ 500 ms y una variación desde los valores basales ≥ 60 ms en sujetos tratados con 34 mg de pimavanserina, si bien la incidencia fue generalmente similar en los grupos de pimavanserina y placebo. No se informaron casos de torsade de pointes o diferencias respecto del placebo en la incidencia de otras reacciones adversas asociadas con la repolarización ventricular tardía en los estudios llevados a cabo con pimavanserina, incluidos pacientes con alucinaciones y delirios asociados a la psicosis de la enfermedad de Parkinson.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Daño a la Fertilidad

Carcinogénesis

No se observó aumento en la incidencia de tumores después de la administración oral diaria de pimavanserina a ratones o ratas durante 2 años. Los ratones recibieron pimavanserina en dosis orales de 2,6; 6 y 13 (machos)/8,5; 21 y 43 mg/kg/día (hembras) que son 0,01 a 1 (machos)/0,5 a 7 (hembras) veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD) de 34 mg/día en base al AUC. Las ratas recibieron pimavanserina en dosis orales de 2,6; 8,5 y 26 (machos)/4,3; 13 y 43 mg/kg/día (hembras) que son 0,01 a 4 (machos)/0,04 a 16 (hembras) veces la MRHD de 34 mg/día en base al AUC.

Mutagénesis

Pimavanserina no fue mutagénica en el ensayo de mutación reversa de Ames *in vitro*, o en el ensayo de linfoma de ratón *in vitro*, y no fue clastogénica en el ensayo de micronúcleos en médula ósea de ratones *in vivo*.

Daño a la Fertilidad

Pimavanserina se administró por vía oral a ratas macho y hembra antes del apareamiento, durante el apareamiento y hasta el Día 7 de preñez en dosis de 8,5; 51 y 77 mg/kg/día, que son aproximadamente 2; 15 y 22 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD) de 34 mg/día en base a mg/m², respectivamente. La pimavanserina no ejerció efecto alguno en la fertilidad o función reproductora de las ratas macho y hembra con dosis de hasta 22 veces la MRHD de 34 mg en base a mg/m². Se observaron variaciones en los parámetros uterinos (disminución en la cantidad de cuerpos lúteos, cantidad de implantes, implantes viables y aumento de la pérdida preimplantación, resorciones tempranas y pérdida posimplantación) con la dosis más alta, que también fue una dosis tóxica para la madre. Se observaron variaciones en los parámetros espermáticos (menor densidad y

motilidad) y hallazgos microscópicos de vacuolización citoplasmática en el epidídimo con dosis de aproximadamente 15 veces la MRHD de 34 mg/día en base a mg/m².

Toxicología y/o Farmacología en Animales

Se observó fosfolipidosis (macrófagos espumosos y/o vacuolización citoplasmática) en múltiples tejidos y órganos de ratones, ratas y monos después de la administración diaria de pimavanserina. La ocurrencia de fosfolipidosis fue dependiente de la dosis y la duración. Los órganos más severamente afectados fueron los pulmones y los riñones. Se observó fosfolipidosis difusa con inflamación crónica focal/multifocal en los pulmones de ratas tratadas durante ≥ 3 meses con dosis ≥ 10 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD) de 34 mg/día en base al AUC. Como consecuencia de la inflamación crónica, se observó fibrosis pulmonar inflamatoria en las ratas tratadas durante 3 y 6 meses con dosis ≥ 18 veces la MRHD de 34 mg/día en base al AUC. . La fosfolipidosis provocó la mortalidad de las ratas con dosis ≥ 16 veces la MRHD de 34 mg/día en base al AUC. La inflamación crónica en el pulmón de la rata fue caracterizada por una fibroplasia positiva de colágeno focal mínima a leve como lo demuestra la tinción especializada. No se observó inflamación de los pulmones en monos tratados durante 12 meses (exposiciones 9 veces la MRHD). Sobre la base de las exposiciones al nivel estimado de efecto no observado para la inflamación pulmonar crónica en ratas, hay un margen de seguridad de 5 a 9 veces después de 6 meses de tratamiento y un margen de seguridad de 2 a 4 veces después de 24 meses de tratamiento (de por vida) en comparación con la exposición a la MRHD. Se desconoce la importancia de estos hallazgos para los seres humanos.

EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

No existen datos sobre el empleo de pimavanserina en mujeres embarazadas que pudieran permitir la evaluación del riesgo de malformaciones congénitas severas o de abortos espontáneos asociado con el medicamento. En los estudios de reproducción en animales, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo cuando se administró pimavanserina por vía oral a ratas o conejas durante el período de organogénesis en dosis de hasta 10 ó 12 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) de 34 mg/día, respectivamente. La administración de pimavanserina a ratas preñadas durante la preñez y período de lactancia provocó toxicidad materna, menor supervivencia de las crías y menor peso corporal con dosis de 2 veces la MRHD de 34 mg/día.

Se desconocen antecedentes de riesgo estimado de defectos de nacimiento severos y de abortos para la población de interés. En la población general de Estados Unidos, el riesgo estimado de defectos de nacimiento y de abortos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

Lactancia

No existe información sobre la presencia de pimavanserina en la leche materna, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Se deberá considerar los beneficios de la lactancia sobre el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir VANSERIN®, y todo posible efecto adverso sobre el lactante de VANSERIN® o de la enfermedad materna subyacente.

Empleo en Pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pimavanserina en pacientes pediátricos.

Empleo en Geriatría

No se necesita ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada

Disfunción Renal

No es necesario ajustar la dosis de VANSERIN® en pacientes con disfunción renal leve a severa, o en estadio terminal. Sin embargo, se reportó un incremento de la exposición a pimavanserina (C_{max} y AUC) en pacientes con insuficiencia renal severa (Cl_{Cr} <30 ml/min, Cockcroft-Gault). Pimavanserina debería utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa o en estadio terminal. La diálisis no parece afectar significativamente las concentraciones de pimavanserina.

Disfunción Hepática

No se recomienda ajuste de dosis de VANSERIN® en pacientes con insuficiencia hepática.

Otras Poblaciones Especiales

No es necesario ajustar la dosis de VANSERIN® según la edad, género, origen étnico o peso del paciente.

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS**Medicamentos que Exhiben Interacciones Clínicamente Importantes con Pimavanserina**

Interacciones Farmacológicas Clínicamente Importantes con pimavanserina	
Prolongación del Intervalo QT	
Impacto Clínico:	El empleo concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT puede potenciar los efectos de pimavanserina sobre el QT y aumentar el riesgo de arritmias cardíacas.
Intervención:	Evitar el empleo de pimavanserina en combinación con otros medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT (<i>véase Advertencias y Precauciones</i>).
Ejemplos:	Antiarrítmicos Clase 1A: quinidina, procainamida, disopiramida; Antiarrítmicos Clase 3: amiodarona, sotalol; Antipsicóticos: ziprasidona, clorpromazina, tioridazina; Antibióticos: gatilloxacina, moxifloxacina
Inhibidores Potentes de CYP3A4	
Impacto Clínico:	El empleo concomitante de pimavanserina con un inhibidor potente de CYP3A4 aumenta la exposición a la pimavanserina (<i>véase Acción Farmacológica</i>).
Intervención:	Si pimavanserina se emplea con un inhibidor potente de CYP3A4, reducir la dosis de pimavanserina (<i>véase Posología y Forma de Administración</i>).
Ejemplos:	Itraconazol, ketoconazol, claritromicina, indinavir
Inductores Potentes de CYP3A4	

Interacciones Farmacológicas Clínicamente Importantes con pimavanserina	
Impacto Clínico:	El empleo concomitante de un inductor potente de CYP3A4 puede reducir la exposición a la pimavanserina, y provocar una posible disminución de la eficacia.
Intervención:	Los pacientes deberán ser controlados para detectar cualquier posible reducción en la eficacia y podrá ser necesario aumentar la dosis si pimavanserina se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (<i>véase Posología y Forma de Administración</i>).
Ejemplos:	Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan

Medicamentos que No Exhiben Interacciones Clínicamente Importantes con pimavanserina

En base a los estudios farmacocinéticos llevados a cabo, no es necesario ajustar la dosis de la carbidopa/levodopa cuando se coadministren con VANSERIN®.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS

Pimavanserina no es una sustancia controlada.

Abuso

Pimavanserina no fue sistemáticamente estudiada en seres humanos respecto de su potencial de abuso o dependencia física o de su capacidad de inducir tolerancia.

Si bien los estudios clínicos controlados con placebo de corta duración y abiertos de larga duración no revelaron ninguna tendencia hacia un comportamiento de búsqueda de droga, la experiencia limitada derivada de los estudios clínicos impide predecir el uso indebido o

ilícito que se le pueda dar a un fármaco con actividad a nivel del SNC una vez comercializado.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras secciones del prospecto: Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia y Prolongación del Intervalo QT (*véase Advertencias y Precauciones*).

Experiencia Derivada de Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, la incidencia de reacciones adversas observada en las investigaciones con un agente no puede compararse en forma directa con la incidencia exhibida en las investigaciones con otro agente y puede no reflejar la observada en la práctica clínica.

Las siguientes reacciones adversas se basan en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración, en los que pimavanserina se administró una vez al día, a dosis de 34 mg, a pacientes con alucinaciones y delirios asociados a psicosis de enfermedad de Parkinson, con una incidencia $\geq 5\%$ y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo: edema periférico (7% con pimavanserina vs. 2% con placebo) y estado confusional (6% con pimavanserina vs. 3% con placebo).

Reacciones Adversas que Condujeron a la Suspensión del Tratamiento

Un total de 8% (16/202) de los pacientes tratados con 34 mg de pimavanserina y de 4% (10/231) de los que recibieron placebo debieron suspender el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que se presentaron en más de un paciente y con una incidencia de por lo menos el doble de la observada con placebo fueron

alucinaciones (2% con pimavanserina vs. <1% con placebo), infección urinaria (1% con pimavanserina vs. <1% con placebo) y fatiga (1% con pimavanserina vs. 0% con placebo).

Las reacciones adversas que se presentaron en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración y que se notificaron con una incidencia $\geq 2\%$ y $>$ placebo se presentan en la tabla a continuación:

Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y $>$ Placebo		
Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa		
	Pimavanserina 34 mg	Placebo
	N=202	N=231
Trastornos Gastrointestinales		
Náuseas	7%	4%
Constipación	4%	3%
Trastornos Generales		
Edema periférico	7%	2%
Trastorno de la marcha	2%	<1%
Trastornos Psiquiátricos		
Alucinaciones ^a	5%	3%
Estado confusional	6%	3%

^a Alucinación incluye alucinaciones visuales, auditivas, táctiles y somáticas

Reacciones Adversas en Subgrupos Demográficos

La investigación de los subgrupos poblacionales en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración no reveló diferencias en la seguridad basadas en la edad (≤ 75

vs. >75 años) o en el género. Debido a que la población de los estudios fue predominantemente caucásica (91%; consistente con datos demográficos informados para la enfermedad de Parkinson/psicosis de la enfermedad de Parkinson), no se pudieron evaluar las diferencias raciales o étnicas en el perfil de seguridad de pimavanserina. Además, en los estudios controlados con placebo de 6 semanas, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la incidencia de reacciones adversas entre los pacientes con puntajes en el Mini Examen del Estado Mental (MMSE, por sus siglas en inglés) al ingreso al estudio <25 versus los pacientes con puntajes ≥25.

Experiencia Post-comercialización

Estas reacciones adversas se identificaron post-comercialización y fueron reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, por lo cual no es posible estimar la frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la medicación. Dentro de estas reacciones adversas se incluyen: somnolencia, erupción, urticaria y reacciones consistentes con angioedema (hinchazón de la lengua, edema, opresión en la garganta y disnea).

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

SOBREDOSIFICACION

Experiencia en Seres Humanos

Los estudios clínicos pre-comercialización no aportan información sobre los síntomas de sobredosis. En los estudios en sujetos sanos, se observaron náuseas y vómitos limitantes de la dosis.

Manejo de la Sobredosis

No se conocen antídotos específicos contra pimavanserina. Para manejar la sobredosis, iniciar de inmediato monitoreo cardiovascular con monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias (*véase Advertencias y Precauciones*). Si se debiera administrar tratamiento antiarrítmico, no se deberá emplear disopiramida, procainamida ni quinidina debido a sus efectos prolongadores del intervalo QT que podrían adicionarse a los de pimavanserina (*véase Interacciones Farmacológicas*). Considerar la prolongada vida media plasmática de la pimavanserina (alrededor de 57 horas) y la posibilidad de que estén comprometidos múltiples fármacos.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.HOSPITAL

ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

VANSERIN® se encuentran adherido al Plan de Gestión de Riesgos (PGR).

PGR: es un programa estratégico de seguridad para minimizar los riesgos potenciales conocidos de un producto, preservando sus beneficios terapéuticos.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 cápsulas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Gador S.A. Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. Tel: 4858-9000

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

E.M.A.M.S. Certificado N°

Fecha de última revisión: .../....

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**VANSERIN®****PIMAVANSERINA 34 mg****CÁPSULAS**

Venta Bajo Receta Archivada.

Industria Argentina

COMPOSICIÓNCada cápsula de **VANSERIN®** contiene:

Pimavanserina Base (como Pimavanserina tartrato 40 mg)	34,000 mg
--	-----------

Excipientes:

Celulosa Microcristalina PH102	58,750 mg
--------------------------------	-----------

Sílica Coloidal Anhidra	0,250 mg
-------------------------	----------

Estearato de Magnesio Vegetal	1,000 mg
-------------------------------	----------

Hidroxipropilmetilcelulosa	37,2628 mg
----------------------------	------------

Dióxido de titanio	0,6840 mg
--------------------	-----------

Óxido de hierro amarillo	0,0456 mg
--------------------------	-----------

Colorante FD&C Azul N°1	0,0076 mg
-------------------------	-----------

Su médico le ha prescrito **VANSERIN®**. Lea la siguiente información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Esta información tiene el propósito de guiarlo con respecto al uso seguro de este medicamento. La misma no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescrito bajo una receta médica.

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Si usted posee alguna pregunta sobre **VANSERIN®**, consulte a su médico.

¿Qué es **VANSERIN®**?

VANSERIN® contiene pimavanserina, y está indicado para el tratamiento de las alucinaciones y delirios asociados a la psicosis de la enfermedad de Parkinson.

ANTES DE USAR VANSERIN®:

Antes de comenzar a tomar **VANSERIN®**, coméntele a su médico sobre sus antecedentes de salud, incluyendo si usted:

- Tiene alguna enfermedad cardiovascular, incluyendo arritmias, o alguna alteración en el electrocardiograma (ejemplo: prolongación del QT).
- Tiene algún problema renal.

- Tiene algún problema hepático.
- Está embarazada o planea estarlo.
- Está amamantando (dando el pecho a su bebé).

Informe a su médico sobre **todos los medicamentos que toma**, incluidos aquellos que se compran sin receta, vitaminas y suplementos dietarios. Los medicamentos pueden tener interacciones entre sí, que pueden causar efectos adversos serios.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Antiarrítmicos (para tratar alteraciones del ritmo del corazón): quinidina, procainamida, disopiramida, amiodarona, sotalol.
- Antipsicóticos (para tratar algún problema psiquiátrico): ziprasidona, clorpromazina, tioridazina.
- Antibióticos (para tratar alguna infección por bacterias): gatilloxacina, moxifloxacina, claritromicina, rifampicina.
- Antifúngicos (para tratar infecciones por hongos): itraconazol, ketoconazol.
- Antiepilépticos (para tratar la epilepsia o algún problema psiquiátrico): carbamazepina, fenitoína.
- Antiretrovirales (para tratar el SIDA): indinavir.
- Otros: hierba de San Juan.

¿Quiénes no deben tomar VANSERIN®?

No tome VANSERIN®:

- Si es alérgico a pimavanserina, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

- Tome VANSERIN® exactamente como se lo prescribió su médico. No tome más dosis que la que le prescribieron.
- Ingiera el medicamento con agua, cerca o alejado de las comidas.
- Nunca cambie usted mismo la dosis que le ha recetado su médico. Si estima que la acción de este medicamento es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico.
- Si olvidó tomar alguna dosis, no tome una dosis doble para compensarla. Lo que debe hacer es continuar con la dosis normal.
- Si usted toma demasiado VANSERIN® o sobrepasa la dosis indicada, llame a su médico o a un centro de toxicología a la brevedad:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

EFFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, VANSERIN® puede producir efectos indeseables o adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más comúnmente observados fueron los siguientes:

- *Gastrointestinales:* náuseas, estreñimiento.
- *Generales:* edema periférico, trastorno de la marcha.
- *Psiquiátricos:* confusión, alucinaciones (cuando un individuo ve, oye o siente una percepción que realmente no existe).

Los efectos adversos serios descriptos fueron:

- Alteraciones en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT).
- Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis asociada a demencia.

Estos no son todos los efectos adversos de VANSERIN®. Pregunte a su médico para más información.

Si experimenta alguno de estos efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

RECORDATORIO

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”.

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA VANSERIN®

Informe a su médico si durante el tratamiento con VANSERIN® nota latidos de su corazón fuera de lo habitual, o que late muy despacio. Como así también si se siente decaído, o en algún análisis de laboratorio, se informa un potasio o magnesio bajo.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

VANSERIN® se encuentran adherido al Plan de Gestión de Riesgos (PGR).

PGR: es un programa estratégico de seguridad para minimizar los riesgos potenciales conocidos de un producto, preservando sus beneficios terapéuticos.

MODO DE CONSERVACIÓN

- Conserve VANSERIN® en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.
- No utilice este medicamento si el envase está dañado.
- Ud. puede tomar VANSERIN® hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome VANSERIN® luego de la fecha de vencimiento.

Este folleto resume la información más importante de VANSERIN®, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Gador S.A. Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. Tel: 4858-9000

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

E.M.A.M.S. Certificado N°

Fecha de última revisión: .../.../...

CONFIDENCIAL

GADOR S.A.

105

7. CONTACTO DE FARMACOVIGILANCIA

Responsable de Farmacovigilancia:

Nombre y apellido: María Cecilia Martín

Profesión: Médica

Correo electrónico: mcmartin@gador.com

Teléfono de contacto: 54-11-48589000 int. 295

Domicilio laboral: Darwin 429, CABA, Argentina

Responsable de Farmacovigilancia Suplente:

Nombre y apellido: María Cristina Brown

Profesión: Bioquímica

Correo electrónico: cbrown@gador.com

Teléfono de contacto: 54-11-48589000 int. 229

Domicilio laboral: Darwin 429, CABA, Argentina



HILAL Rosana María
CONFIDENCIAL
CUIL 27213100233

GADOR S.A.



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

106

PROYECTO DE PROSPECTO

VANSERIN®

PIMAVANSERINA 34 mg

CÁPSULAS

Venta Bajo Receta Archivada.

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de **VANSERIN®** contiene:

Pimavanserina Base (como Pimavanserina tartrato 40 mg)	34,000 mg
--	-----------

Excipientes:

Celulosa Microcristalina PH102	58,750 mg
--------------------------------	-----------

Sílica Coloidal Anhidra	0,250 mg
-------------------------	----------

Estearato de Magnesio Vegetal	1,000 mg
-------------------------------	----------

Hidroxipropilmetilcelulosa	37,2628 mg
----------------------------	------------

Dióxido de titanio	0,6840 mg
--------------------	-----------

Óxido de hierro amarillo	0,0456 mg
--------------------------	-----------

Colorante FD&C Azul N°1	0,0076 mg
-------------------------	-----------

ACCION TERAPEUTICA

Antipsicótico atípico. Clasificación ATC: N05AX17

INDICACIONES

VANSERIN® está indicado para el tratamiento de las alucinaciones y delirios asociados a la psicosis de la enfermedad de Parkinson.

ACCIÓN FARMACOLÓGIA

Mecanismo de Acción

Se desconoce el mecanismo de acción de la pimavanserina en el tratamiento de las alucinaciones y delirios asociados a la psicosis de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, el efecto de la pimavanserina podría estar mediado por una combinación de actividad agonista inversa y antagonista en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} y en menor grado en los receptores 5-HT_{2C}.

Farmacodinamia

In vitro, la pimavanserina actúa como un agonista inverso y antagonista en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} con alta afinidad de unión (K_i de 0,087 nM) y en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C} con menor afinidad de unión (K_i de 0,44 nM). La pimavanserina muestra baja afinidad de unión a los receptores sigma 1 (K_i de 120 nM) y no se aprecia afinidad (K_i >300 nM) a los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2B}, dopaminérgicos (incluidos D₂), muscarínicos, histaminérgicos o adrenérgicos, o a los canales de calcio.

FARMACOCINÉTICA

Pimavanserina exhibe una farmacocinética proporcional a la dosis después de dosis orales únicas de 17 a 255 mg (0,5 a 7,5 veces la dosis recomendada). La farmacocinética de la pimavanserina es similar tanto en la población de estudio como en sujetos sanos. Las vidas medias plasmáticas promedio de la pimavanserina y del metabolito activo (metabolito *N*-desmetilado) son de aproximadamente 57 y 200 horas, respectivamente.

Absorción

La mediana del T_{max} de pimavanserina fue de 6 (rango 4-24) horas y generalmente no se vio afectado por la dosis. La formación del principal metabolito *N*-desmetilado circulante AC-279 (activo) de la pimavanserina se registra con una mediana de T_{max} de 6 horas.

La ingesta de una comida rica en grasas no afectó significativamente la tasa (C_{max}) y el grado (AUC) de exposición a la pimavanserina. La C_{max} disminuyó alrededor del 9%, mientras que el AUC aumentó alrededor del 8% con una comida rica en grasas.

Distribución

Pimavanserina se une en gran medida (~95%) a las proteínas plasmáticas humanas. Esta pareció ser independiente de la dosis y no varió significativamente con el tiempo de administración desde el Día 1 al Día 14. Tras la administración de una sola dosis de pimavanserina (34 mg), el volumen de distribución aparente medio (DS) fue de 2173 (307) l.

Eliminación

Metabolismo:

Pimavanserina es predominantemente metabolizada por la CYP3A4 y CYP3A5 y en menor grado por la CYP2J2, CYP2D6 y varias otras enzimas pertenecientes a las familias CYP y FMO. CYP3A4 es la principal enzima responsable de la formación de su principal metabolito activo (AC-279). La pimavanserina no provoca una inhibición de CYP o inducción de CYP3A4 clínicamente significativas. En base a los datos *in vitro*, la pimavanserina no es un inhibidor irreversible de ninguna de las principales enzimas hepáticas e intestinales humanas del Citocromo P450 involucradas en el metabolismo del fármaco (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4).

En base a los estudios *in vitro*, los transportadores no desempeñan un papel importante en el comportamiento farmacocinético de la pimavanserina.

El AC-279 no es ni un inhibidor reversible ni irreversible (dependiente del metabolismo) de ninguna de las principales enzimas hepáticas e intestinales humanas del Citocromo P450 involucradas en el metabolismo del fármaco (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4). El AC-279 no provoca una inducción clínicamente significativa de CYP3A y no se prevé que cause la inducción de ninguna otra enzima CYP involucrada en el metabolismo del fármaco.

Excreción:

Aproximadamente el 0,55% de la dosis oral de 34 mg de pimavanserina-C¹⁴ se eliminó como droga inalterada en la orina y el 1,53% se eliminó en las heces al cabo de 10 días.

Menos del 1% de la dosis administrada de pimavanserina y su metabolito activo AC-279 se recuperó en la orina.

Poblaciones Especiales

El análisis farmacocinético poblacional indicó que la exposición a la pimavanserina en pacientes con disfunción renal leve a moderada fue similar a la exposición en pacientes con función renal normal.

La edad, género, origen étnico y peso no ejercen un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la pimavanserina.

Estudios de Interacción Farmacológica

Inhibidor de CYP3A4: el ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, aumentó la C_{max} de la pimavanserina 1,5 veces y el AUC 3 veces (*véanse Posología y Forma de Administración e Interacciones Farmacológicas*).

El efecto de la pimavanserina en otros fármacos se describe en interacciones.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La dosis recomendada de VANSERIN® es de 34 mg una vez al día por vía oral, sin necesidad de titulación.

VANSERIN® puede tomarse con o sin alimentos.

Modificaciones Posológicas para el Empleo Concomitante con Inhibidores e Inductores de CYP3A4

Coadministración con Inhibidores Potentes de CYP3A4

La dosis recomendada de pimavanserina cuando se lo coadministra con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ej., ketoconazol) es de 10 mg por vía oral una vez al día (véase *Interacciones Farmacológicas*).

Coadministración con Inductores Potentes de CYP3A4

Controlar a los pacientes para detectar cualquier posible reducción en la eficacia si pimavanserina se emplea en forma concomitante con potentes inductores de CYP3A4. Podrá ser necesario aumentar la dosis de pimavanserina (véase *Interacciones Farmacológicas*).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la pimavanserina o a cualquiera de los componentes de la formulación. Se han reportado erupción, urticaria y reacciones consistentes con angioedema (hinchazón de la lengua, edema, opresión en la garganta y disnea).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia

Los agentes antipsicóticos aumentan el riesgo de mortalidad por todas las causas en los pacientes ancianos con psicosis asociada a demencia. Los análisis de 17 estudios controlados con placebo en psicosis asociada a demencia (duración modal de 10

semanas, principalmente en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos) revelaron un riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con la medicación de entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo presentado por los pacientes que recibieron placebo. Durante el curso de un estudio típico controlado con placebo de 10 semanas de duración, la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con la medicación fue de alrededor del 4,5% en comparación con una tasa de aproximadamente 2,6% en los pacientes que recibieron placebo.

Si bien las causas de las muertes fueron variadas, la mayoría pareció ser de origen cardiovascular (por ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infeccioso (por ej., neumonía). VANSERIN® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a demencia no relacionada con las alucinaciones y delirios asociados a la psicosis de la enfermedad de Parkinson.

Prolongación del Intervalo QT

Pimavanserina prolonga el intervalo QT. El empleo de VANSERIN® deberá evitarse en pacientes con conocida prolongación del intervalo QT o en combinación con otros fármacos conocidos como prolongadores del intervalo QT, incluidos antiarrítmicos Clase 1A (por ej., quinidina, procainamida) o antiarrítmicos Clase 3 (por ej., amiodarona, sotalol), ciertos medicamentos antipsicóticos (por ej., ziprasidona, clorpromazina, tioridazina) y ciertos antibióticos (por ej., gatilloxacina, moxifloxacina) (*véase Interacciones Farmacológicas*). VANSERIN® deberá evitarse en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas, así como en otras circunstancias que pudieran aumentar el riesgo de torsade de pointes y/o de muerte súbita, incluida bradicardia sintomática, hipopotasemia o hipomagnesemia, y la presencia de prolongación congénita del intervalo QT.

Un análisis central de tendencias de los datos QTc en estado de equilibrio demostró que la variación media máxima desde el valor basal (límite superior del IC del 90% bilateral) fue de 13,5 (16,6) ms con una dosis del doble de la dosis terapéutica. Un análisis

farmacocinético/farmacodinámico con pimavanserina sugirió una prolongación del intervalo QTc concentración-dependiente en el rango terapéutico.

En los estudios de eficacia controlados con placebo de 6 semanas de duración, se observaron incrementos medios en el intervalo QTc de ~5-8 ms en pacientes tratados con dosis de 34 mg de pimavanserina administrados una vez al día. Estos datos coinciden con el perfil observado en un estudio riguroso del intervalo QT en sujetos sanos. Se obtuvieron valores esporádicos del QTcF ≥ 500 ms y una variación desde los valores basales ≥ 60 ms en sujetos tratados con 34 mg de pimavanserina, si bien la incidencia fue generalmente similar en los grupos de pimavanserina y placebo. No se informaron casos de torsade de pointes o diferencias respecto del placebo en la incidencia de otras reacciones adversas asociadas con la repolarización ventricular tardía en los estudios llevados a cabo con pimavanserina, incluidos pacientes con alucinaciones y delirios asociados a la psicosis de la enfermedad de Parkinson.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Daño a la Fertilidad

Carcinogénesis

No se observó aumento en la incidencia de tumores después de la administración oral diaria de pimavanserina a ratones o ratas durante 2 años. Los ratones recibieron pimavanserina en dosis orales de 2,6; 6 y 13 (machos)/8,5; 21 y 43 mg/kg/día (hembras) que son 0,01 a 1 (machos)/0,5 a 7 (hembras) veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD) de 34 mg/día en base al AUC. Las ratas recibieron pimavanserina en dosis orales de 2,6; 8,5 y 26 (machos)/4,3; 13 y 43 mg/kg/día (hembras) que son 0,01 a 4 (machos)/0,04 a 16 (hembras) veces la MRHD de 34 mg/día en base al AUC.

Mutagénesis

Pimavanserina no fue mutagénica en el ensayo de mutación reversa de Ames *in vitro*, o en el ensayo de linfoma de ratón *in vitro*, y no fue clastogénica en el ensayo de micronúcleos en médula ósea de ratones *in vivo*.

Daño a la Fertilidad

Pimavanserina se administró por vía oral a ratas macho y hembra antes del apareamiento, durante el apareamiento y hasta el Día 7 de preñez en dosis de 8,5; 51 y 77 mg/kg/día, que son aproximadamente 2; 15 y 22 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD) de 34 mg/día en base a mg/m², respectivamente. La pimavanserina no ejerció efecto alguno en la fertilidad o función reproductora de las ratas macho y hembra con dosis de hasta 22 veces la MRHD de 34 mg en base a mg/m². Se observaron variaciones en los parámetros uterinos (disminución en la cantidad de cuerpos lúteos, cantidad de implantes, implantes viables y aumento de la pérdida preimplantación, resorpciones tempranas y pérdida posimplantación) con la dosis más alta, que también fue una dosis tóxica para la madre. Se observaron variaciones en los parámetros espermáticos (menor densidad y motilidad) y hallazgos microscópicos de vacuolización citoplasmática en el epidídimo con dosis de aproximadamente 15 veces la MRHD de 34 mg/día en base a mg/m².

Toxicología y/o Farmacología en Animales

Se observó fosfolipidosis (macrófagos espumosos y/o vacuolización citoplasmática) en múltiples tejidos y órganos de ratones, ratas y monos después de la administración diaria de pimavanserina. La ocurrencia de fosfolipidosis fue dependiente de la dosis y la duración. Los órganos más severamente afectados fueron los pulmones y los riñones. Se observó fosfolipidosis difusa con inflamación crónica focal/multifocal en los pulmones de ratas tratadas durante ≥3 meses con dosis ≥10 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD) de 34 mg/día en base al AUC. Como consecuencia de la inflamación crónica, se observó fibrosis pulmonar inflamatoria en las ratas tratadas durante

3 y 6 meses con dosis ≥ 18 veces la MRHD de 34 mg/día en base al AUC. . La fosfolipidosis provocó la mortalidad de las ratas con dosis ≥ 16 veces la MRHD de 34 mg/día en base al AUC. La inflamación crónica en el pulmón de la rata fue caracterizada por una fibroplasia positiva de colágeno focal mínima a leve como lo demuestra la tinción especializada. No se observó inflamación de los pulmones en monos tratados durante 12 meses (exposiciones 9 veces la MRHD). Sobre la base de las exposiciones al nivel estimado de efecto no observado para la inflamación pulmonar crónica en ratas, hay un margen de seguridad de 5 a 9 veces después de 6 meses de tratamiento y un margen de seguridad de 2 a 4 veces después de 24 meses de tratamiento (de por vida) en comparación con la exposición a la MRHD. Se desconoce la importancia de estos hallazgos para los seres humanos.

EMPLEO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

No existen datos sobre el empleo de pimavanserina en mujeres embarazadas que pudieran permitir la evaluación del riesgo de malformaciones congénitas severas o de abortos espontáneos asociado con el medicamento. En los estudios de reproducción en animales, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo cuando se administró pimavanserina por vía oral a ratas o conejas durante el período de organogénesis en dosis de hasta 10 ó 12 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) de 34 mg/día, respectivamente. La administración de pimavanserina a ratas preñadas durante la preñez y período de lactancia provocó toxicidad materna, menor supervivencia de las crías y menor peso corporal con dosis de 2 veces la MRHD de 34 mg/día.

Se desconocen antecedentes de riesgo estimado de defectos de nacimiento severos y de abortos para la población de interés. En la población general de Estados Unidos, el riesgo

estimado de defectos de nacimiento y de abortos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

Lactancia

No existe información sobre la presencia de pimavanserina en la leche materna, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Se deberá considerar los beneficios de la lactancia sobre el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir VANSERIN®, y todo posible efecto adverso sobre el lactante de VANSERIN® o de la enfermedad materna subyacente.

Empleo en Pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pimavanserina en pacientes pediátricos.

Empleo en Geriatría

No se necesita ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada

Disfunción Renal

No es necesario ajustar la dosis de VANSERIN® en pacientes con disfunción renal leve a severa, o en estadio terminal. Sin embargo, se reportó un incremento de la exposición a pimavanserina (C_{max} y AUC) en pacientes con insuficiencia renal severa ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min, Cockcroft-Gault). Pimavanserina debería utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa o en estadio terminal. La diálisis no parece afectar significativamente las concentraciones de pimavanserina.

Disfunción Hepática

No se recomienda ajuste de dosis de VANSERIN® en pacientes con insuficiencia hepática.

Otras Poblaciones Especiales

No es necesario ajustar la dosis de VANSERIN® según la edad, género, origen étnico o peso del paciente.

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Medicamentos que Exhiben Interacciones Clínicamente Importantes con Pimavanserina

Interacciones Farmacológicas Clínicamente Importantes con pimavanserina	
Prolongación del Intervalo QT	
Impacto Clínico:	El empleo concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT puede potenciar los efectos de pimavanserina sobre el QT y aumentar el riesgo de arritmias cardíacas.
Intervención:	Evitar el empleo de pimavanserina en combinación con otros medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT (<i>véase Advertencias y Precauciones</i>).
Ejemplos:	Antiarrítmicos Clase 1A: quinidina, procainamida, disopiramida; Antiarrítmicos Clase 3: amiodarona, sotalol; Antipsicóticos: ziprasidona, clorpromazina, tioridazina; Antibióticos: gatiloxacina, moxifloxacina
Inhibidores Potentes de CYP3A4	
Impacto Clínico:	El empleo concomitante de pimavanserina con un inhibidor potente de CYP3A4 aumenta la exposición a la pimavanserina (<i>véase Acción Farmacológica</i>).
Intervención:	Si pimavanserina se emplea con un inhibidor potente de CYP3A4, reducir la dosis de pimavanserina (<i>véase Posología y Forma de Administración</i>).
Ejemplos:	Itraconazol, ketoconazol, claritromicina, indinavir
Inductores Potentes de CYP3A4	
Impacto Clínico:	El empleo concomitante de un inductor potente de CYP3A4 puede reducir la exposición a la pimavanserina, y provocar una posible disminución de la eficacia.
Intervención:	Los pacientes deberán ser controlados para detectar cualquier posible reducción en la eficacia y podrá ser necesario aumentar la dosis si pimavanserina se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (<i>véase Posología y Forma de Administración</i>).

Interacciones Farmacológicas Clínicamente Importantes con pimavanserina	
Ejemplos:	Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan

Medicamentos que No Exhiben Interacciones Clínicamente Importantes con pimavanserina

En base a los estudios farmacocinéticos llevados a cabo, no es necesario ajustar la dosis de la carbidopa/levodopa cuando se coadministran con VANSERIN®.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS

Pimavanserina no es una sustancia controlada.

Abuso

Pimavanserina no fue sistemáticamente estudiada en seres humanos respecto de su potencial de abuso o dependencia física o de su capacidad de inducir tolerancia.

Si bien los estudios clínicos controlados con placebo de corta duración y abiertos de larga duración no revelaron ninguna tendencia hacia un comportamiento de búsqueda de droga, la experiencia limitada derivada de los estudios clínicos impide predecir el uso indebido o ilícito que se le pueda dar a un fármaco con actividad a nivel del SNC una vez comercializado.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras secciones del prospecto: Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Asociada a Demencia y Prolongación del Intervalo QT (*véase Advertencias y Precauciones*).

Experiencia Derivada de Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, la incidencia de reacciones adversas observada en las investigaciones con un agente no puede compararse en forma directa con la incidencia exhibida en las investigaciones con otro agente y puede no reflejar la observada en la práctica clínica.

Las siguientes reacciones adversas se basan en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración, en los que pimavanserina se administró una vez al día, a dosis de 34 mg, a pacientes con alucinaciones y delirios asociados a psicosis de enfermedad de Parkinson, con una incidencia $\geq 5\%$ y de por lo menos el doble de la incidencia con placebo: edema periférico (7% con pimavanserina vs. 2% con placebo) y estado confusional (6% con pimavanserina vs. 3% con placebo).

Reacciones Adversas que Condujeron a la Suspensión del Tratamiento

Un total de 8% (16/202) de los pacientes tratados con 34 mg de pimavanserina y de 4% (10/231) de los que recibieron placebo debieron suspender el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que se presentaron en más de un paciente y con una incidencia de por lo menos el doble de la observada con placebo fueron alucinaciones (2% con pimavanserina vs. $<1\%$ con placebo), infección urinaria (1% con pimavanserina vs. $<1\%$ con placebo) y fatiga (1% con pimavanserina vs. 0% con placebo).

Las reacciones adversas que se presentaron en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración y que se notificaron con una incidencia $\geq 2\%$ y $>$ placebo se presentan en la tabla a continuación:

Reacciones Adversas en los Estudios Controlados con placebo de 6 Semanas de Duración del Tratamiento y Notificadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes y > Placebo		
Porcentaje de Pacientes que Informaron la Reacción Adversa		
	Pimavanserina 34 mg	Placebo
	N=202	N=231
Trastornos Gastrointestinales		
Náuseas	7%	4%
Constipación	4%	3%
Trastornos Generales		
Edema periférico	7%	2%
Trastorno de la marcha	2%	<1%
Trastornos Psiquiátricos		
Alucinaciones ^a	5%	3%
Estado confusional	6%	3%

^a Alucinación incluye alucinaciones visuales, auditivas, táctiles y somáticas

Reacciones Adversas en Subgrupos Demográficos

La investigación de los subgrupos poblacionales en los estudios controlados con placebo de 6 semanas de duración no reveló diferencias en la seguridad basadas en la edad (≤ 75 vs. > 75 años) o en el género. Debido a que la población de los estudios fue predominantemente caucásica (91%; consistente con datos demográficos informados para la enfermedad de Parkinson/psicosis de la enfermedad de Parkinson), no se pudieron evaluar las diferencias raciales o étnicas en el perfil de seguridad de pimavanserina. Además, en los estudios controlados con placebo de 6 semanas, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la incidencia de reacciones adversas entre los pacientes con puntajes en el Mini Examen del Estado Mental (MMSE, por sus siglas en inglés) al ingreso al estudio < 25 versus los pacientes con puntajes ≥ 25 .

Experiencia Post-comercialización

Estas reacciones adversas se identificaron post-comercialización y fueron reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, por lo cual no es posible estimar la frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la medicación. Dentro de estas reacciones adversas se incluyen: somnolencia, erupción, urticaria y reacciones consistentes con angioedema (hinchazón de la lengua, edema, opresión en la garganta y disnea).

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

SOBREDOSIFICACION

Experiencia en Seres Humanos

Los estudios clínicos pre-comercialización no aportan información sobre los síntomas de sobredosis. En los estudios en sujetos sanos, se observaron náuseas y vómitos limitantes de la dosis.

Manejo de la Sobredosis

No se conocen antídotos específicos contra pimavanserina. Para manejar la sobredosis, iniciar de inmediato monitoreo cardiovascular con monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias (*véase Advertencias y Precauciones*). Si se debiera administrar tratamiento antiarrítmico, no se deberá emplear disopiramida, procainamida ni

quinidina debido a sus efectos prolongadores del intervalo QT que podrían adicionarse a los de pimavanserina (véase *Interacciones Farmacológicas*). Considerar la prolongada vida media plasmática de la pimavanserina (alrededor de 57 horas) y la posibilidad de que estén comprometidos múltiples fármacos.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.HOSPITAL

ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

VANSERIN® se encuentran adherido al Plan de Gestión de Riesgos (PGR).

PGR: es un programa estratégico de seguridad para minimizar los riesgos potenciales conocidos de un producto, preservando sus beneficios terapéuticos.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 cápsulas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Gador S.A. Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. Tel: 4858-9000

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

E.M.A.M.S. Certificado N°

Fecha de última revisión: .../.../...



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

28 de abril de 2021

DISPOSICIÓN N° 3004

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59429

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000046-20-4

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

PIMAVANSERINA 34 mg COMO PIMAVANSERINA TARTRATO 40 mg - CAPSULA

665497



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



Buenos Aires, 28 DE ABRIL DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 3004

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59429**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: GADOR SA

Nº de Legajo de la empresa: 6073

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VANSERIN

Nombre Genérico (IFA/s): PIMAVANSERINA

Concentración: 34 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

PIMAVANSERINA 34 mg COMO PIMAVANSERINA TARTRATO 40 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 58,75 mg NÚCLEO 1
SILICA COLOIDAL ANHIDRA 0,25 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 1 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 37,2628 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,684 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0,0456 mg CUBIERTA 1
COLORANTE FD Y C AZUL NRO1 0,0076 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 6 CÁPSULAS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 30 CÁPSULAS.

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N05AX17

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Acción terapéutica: Antipsicótico atípico.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: VANSERIN® está indicado para el tratamiento de las alucinaciones y delirios asociados a la psicosis de la enfermedad de Parkinson.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A	1256	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A	1256	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A	1256	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Expediente N°: 1-0047-2000-000046-20-4



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA