



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-116389755-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-116389755-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VANSERIN / PIMAVANSERINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, PIMAVANSERINA 34 mg; aprobado por Certificado N° 59.429.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma GADOR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VANSERIN / PIMAVANSERINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, PIMAVANSERINA 34 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-86794474-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-86794688-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.429 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-116389755-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.09.20 23:46:51 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.20 23:46:56 -03:00

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.

Las cápsulas de VANSERIN® se pueden tomar enteras o abiertas y todo el contenido se espolvorea sobre una cucharada (15 ml) de puré de manzana, yogur, postre o un suplemento nutricional líquido. Consuma la mezcla de medicamento / alimento inmediatamente sin masticar; no lo guarde para uso futuro.

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 o moderados de CYP3A4

Evitar el uso concomitante de inductores potentes o moderados de CYP3A4 con 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 peribucal, 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., gatiloxacina, 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.

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.

En ratas, la fosfolipidosis difusa se asoció con un aumento del peso de los pulmones y los riñones, signos clínicos relacionados con las vías respiratorias que incluyen estertores, dificultad para respirar y jadeos, degeneración tubular renal y, en algunos animales, inflamación crónica focal / multifocal en los pulmones a exposiciones ≥ 10 - veces los de la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 34 mg / día según el 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>).

Interacciones Farmacológicas Clínicamente Importantes con pimavanserina	
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 Moderados o Potentes de CYP3A4	
Impacto Clínico:	El empleo concomitante de un inductor moderados o potentes de CYP3A4 puede reducir la exposición a la pimavanserina.
Intervención:	Evitar el empleo concomitante de pimavanserina con los inductores moderados o potentes del CYP3A4.
Ejemplos:	Inductores potentes: Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan Inductores Moderados: modafinilo, tioridazina, efavirenz, nafcilina.

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	5%	3%
Estado confusional	6%	3%

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 alrededor de la boca, opresión en la garganta y disnea, caídas, agitación y agresión..

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. Consulte a un centro certificado de control de intoxicaciones para obtener orientación y asesoramiento actualizados.

“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: .../.../...



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-116389755- GADOR - Prospectos - Certificado N59.429

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.19 18:48:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.19 18:48:56 -03:00

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, nafcilina
- 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, efavirenz
- Psicoestimulantes: modafinilo
- 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.
- Las cápsulas de VANSERIN® se pueden tomar enteras o abiertas y todo el contenido se espolvorea sobre una cucharada (15 ml) de puré de manzana, yogur, postre o un suplemento nutricional líquido. Consuma la mezcla de medicamento / alimento inmediatamente sin masticar; no lo guarde para uso futuro.
- 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.

Para obtener más información, consulte a su médico.

También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia GADOR S.A, teléfono +54 (11) 4858-9000 (interno 229) o a farmacovigilancia@gador.com

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-116389755- GADOR - inf pacientes - Certificado N59.429

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.19 18:49:29 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.19 18:49:30 -03:00