
PROYECTO DE PROSPECTO

Pivalpen **Pimavanserina 17 - 34 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



FÓRMULA

Pivalpen (Pimavanserina 17 mg): Cada Comprimido Recubierto contiene: Pimavanserina 17 mg (como Pimavanserina Tartrato 20 mg). Excipientes: Almidón de Maíz 51,00 mg, Anhídrido Silícico Coloidal 0,85 mg, Estearato de Magnesio 1,70 mg, Celulosa Microcristalina c.s.p. 170,00 mg, Alcohol Polivinílico 2,040 mg, Dióxido de Titanio 1,275 mg, Polietilenglicol 1,020 mg, Talco 0,765 mg.

Pivalpen (Pimavanserina 34 mg): Cada Comprimido Recubierto contiene: Pimavanserina 34 mg (como Pimavanserina Tartrato 40 mg). Excipientes: Almidón de Maíz 102,00 mg, Anhídrido Silícico Coloidal 1,70 mg, Estearato de Magnesio 3,40 mg, Celulosa Microcristalina c.s.p. 340,00 mg, Alcohol Polivinílico 4,08 mg, Dióxido de Titanio 2,550 mg, Polietilenglicol 2,04 mg, Talco 1,53 mg.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico. Código ATC: N05AX17.

INDICACIONES

Pivalpen está indicado para el tratamiento de las alucinaciones y delirios asociados con la psicosis de la enfermedad de Parkinson.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Pimavanserina es un antipsicótico atípico. No se conoce con precisión el mecanismo de acción de Pimavanserina en el tratamiento de las alucinaciones y delirios asociados con la psicosis de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, su efecto podría estar mediado por una combinación de acciones, como agonista inverso y como antagonista a nivel de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} y, en menor medida, de los receptores 5-HT_{2C}.

In vitro, Pimavanserina actúa como un agonista inverso y antagonista del receptor de serotonina 5-HT_{2A} con una alta afinidad de unión (constante de inhibición [K_i] 0,087 nM) y del receptor 5-HT_{2C} con menor afinidad (K_i 0,44 nM). Pimavanserina presenta baja unión a los receptores sigma 1 (K_i 120 nM) y no tiene afinidad apreciable por los receptores de serotonina 5-HT_{2B}, dopaminérgicos (incluido D₂), muscarínicos, histaminérgicos o adrenérgicos ni por los canales de calcio.

Electrofisiología cardíaca

Un análisis de tendencia central que evaluó el efecto de Pimavanserina sobre el intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca (QTc) en estado estacionario demostró que el cambio medio máximo desde el inicio del estudio fue de 13,5 mseg a una dosis que es el doble de la dosis terapéutica. Un análisis farmacocinético / farmacodinámico con Pimavanserina sugirió una prolongación del intervalo QTc dependiente de la concentración en el rango terapéutico.

En los estudios de efectividad, controlados con placebo, de 6 semanas de duración, se observaron aumentos medios en el intervalo QTc de aproximadamente 5-8 mseg en pacientes que recibieron dosis de Pimavanserina de 34 mg una vez al día. Estos datos son concordantes con el perfil observado en un estudio exhaustivo del intervalo QT en sujetos sanos. En estos se observaron valores esporádicos de QT corregido por fórmula de Fridericia (QTcF) de 500 mseg y valores de cambio con respecto a los valores iniciales ≥ 60 mseg en sujetos tratados con Pimavanserina 34 mg; aunque la incidencia de estos hallazgos fue generalmente similar para los grupos tratados con Pimavanserina o placebo. En los distintos estudios de Pimavanserina, incluyendo los realizados en pacientes con delirios y alucinaciones asociadas a la enfermedad de Parkinson, no se observaron casos de *torsade de pointes* ni diferencias con respecto al placebo en la incidencia de otras reacciones adversas asociadas con retraso de la repolarización ventricular (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Farmacocinética

Pimavanserina presenta una farmacocinética proporcional a la dosis luego de administrar dosis orales únicas de 17 a 255 mg (0,5 a 7,5 veces la dosis recomendada). La farmacocinética de Pimavanserina es similar tanto en sujetos sanos como en la población de estudio (pacientes con alucinaciones y delirios asociados con la psicosis de la enfermedad de Parkinson).

Absorción

Pimavanserina alcanza su concentración máxima aproximadamente luego de 6 horas (rango de $t_{m\acute{a}x}$ 4-24 horas) independientemente de la dosis administrada. La formación del principal metabolito activo circulante N-desmetilado se produce con un $t_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 6 horas.

La ingesta de una comida rica en grasas no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) ni sobre el área bajo la curva (ABC) de Pimavanserina. La $C_{m\acute{a}x}$ disminuye aproximadamente un 9%, mientras que el ABC aumenta aproximadamente un 8% cuando se administra conjuntamente con una comida rica en grasas.

Distribución

Pimavanserina presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (95%). Esta unión es independiente de la concentración plasmática y no varía significativamente durante el tiempo de dosificación desde el día 1 al día 14. Luego de la administración de una única dosis de Pimavanserina (34 mg) el volumen de distribución medio (desvío estándar) es 2173 (307) litros.

Eliminación

Metabolismo

Pimavanserina se metaboliza predominantemente por las enzimas del citocromo P450 (CYP) CYP3A4 y CYP3A5 y en menor medida por CYP2J2, CYP2D6 entre otros CYP y por enzimas flavina monooxigenasas (FMO). CYP3A4 es la enzima responsable de la formación del principal metabolito activo. Pimavanserina no produce inducción ni inhibición clínicamente significativa de CYP3A4.

La vida media de Pimavanserina y su metabolito activo (metabolito N-desmetilado) es de aproximadamente 57 y 200 horas, respectivamente.

En base a datos in vitro, Pimavanserina no es un inhibidor irreversible de ninguna de las principales enzimas CYP humanas hepáticas e intestinales implicadas en el metabolismo de fármacos (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4).

En base a estudios in vitro, los transportadores no juegan un rol significativo en la biodisponibilidad de Pimavanserina.

El metabolito activo no es un inhibidor reversible o irreversible (dependiente del metabolismo) de ninguna de las principales enzimas CYP humanas hepáticas e intestinales implicadas en el metabolismo de fármacos (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4), no causa inducción del CYP3A clínicamente significativa ni se presume que cause la inducción de otras enzimas del CYP involucradas en el metabolismo de los fármacos.

Excreción

Después de una dosis oral única de Pimavanserina (34 mg) marcada con carbono-14 aproximadamente el 0,55% se elimina como fármaco inalterado en la orina y el 1,53% se elimina en las heces luego de 10 días.

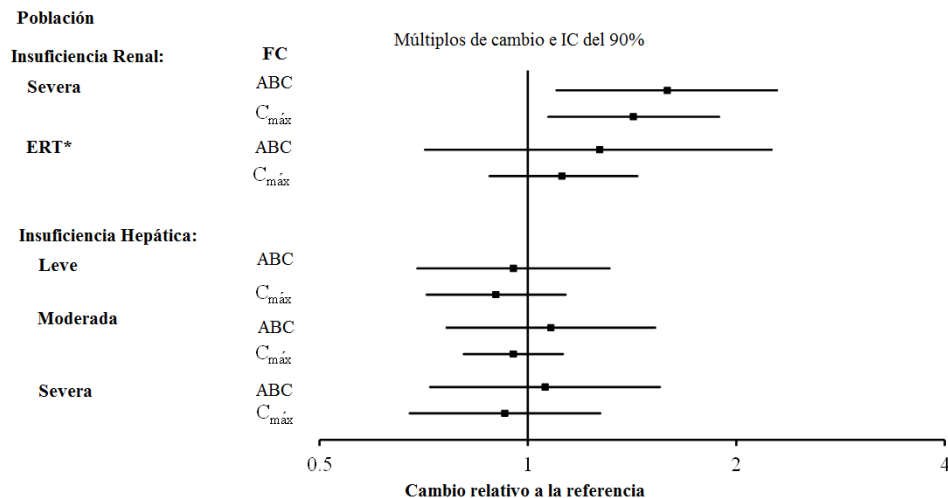
En la orina se recupera menos del 1% de la dosis administrada de Pimavanserina y su metabolito activo.

Poblaciones especiales

Los estudios farmacocinéticos poblacionales indican que la edad, el sexo, la etnia y el peso carecen de un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de Pimavanserina. Además, la exposición ($C_{\text{máx}}$ y ABC) de Pimavanserina en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada es similar a la exposición en pacientes con función renal normal.

Los efectos de la función renal y hepática en la farmacocinética de Pimavanserina se muestran en la figura 1 (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Poblaciones especiales”).

Figura 1. Efectos de la función renal y hepática en la farmacocinética (FC) de Pimavanserina.



*Menos del 10% de la dosis administrada de Pimavanserina se recuperó en el dializado.

POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y el cuadro clínico del paciente.

Como posología media de orientación se recomienda:

Adultos mayores de 18 años: Una dosis de 34 mg (un comprimido recubierto de **Pivalpen** de 34 mg ó dos comprimidos recubiertos de **Pivalpen** de 17 mg) administrada por vía oral una vez al día. No se requiere titular la dosis.

Uso concomitante con inhibidores e inductores del CYP3A4

Coadministración con inhibidores potentes del CYP3A4

La dosis recomendada de **Pivalpen** cuando se coadministra con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) es de 17 mg, administrada por vía oral una vez al día (ver “Interacciones medicamentosas”).

Coadministración con inductores potentes del CYP3A4

Los pacientes en los cuales **Pivalpen** se administra concomitantemente con inductores potentes de CYP3A4 deben ser controlados para detectar una posible reducción en la eficacia. En dichos casos puede ser necesario un aumento en la dosis de **Pivalpen** (ver “Interacciones medicamentosas”).

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Pimavanserina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave y enfermedad renal en fase terminal, quedando a criterio médico la dosis a utilizar en cada caso particular.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de la dosis de Pimavanserina en pacientes con insuficiencia hepática, quedando a criterio médico la dosis a utilizar en cada caso particular.

Modo de administración

Pivalpen puede tomarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Pivalpen está contraindicado en pacientes con antecedentes de haber presentado reacciones de hipersensibilidad con Pimavanserina o con cualquiera de los componentes de la formulación. Se han notificado erupciones cutáneas, urticaria y reacciones compatibles con angioedema (por ejemplo, edema palpebral, de labios o lengua, opresión en la garganta y disnea) (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia
Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. Pimavanserina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia sin relación con las alucinaciones y delirios asociados a la psicosis de la enfermedad de Parkinson.

Los fármacos antipsicóticos aumentan el riesgo de muerte por todas las causas en pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia. Los análisis de 17 ensayos, controlados con placebo, en psicosis relacionada con la demencia (duración de 10 semanas y en su mayoría en pacientes que recibían fármacos antipsicóticos atípicos) revelan un riesgo de muerte en los pacientes tratados con medicamentos de entre 1,6 a 1,7 veces más que en los pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un ensayo controlado típico, de 10 semanas de duración, la tasa de muerte en pacientes tratados con medicamentos fue aproximadamente del 4,5%, en comparación con una tasa aproximadamente del 2,6% en pacientes tratados con placebo. Si bien las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes fueron de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía).

Prolongación del intervalo QT

Pimavanserina prolonga el intervalo QT del electrocardiograma. Debe evitarse el uso de Pimavanserina en pacientes con prolongación del intervalo QT conocida o en combinación con otros fármacos que prolongan el intervalo QT, incluidos antiarrítmicos de clase 1A (por ejemplo, quinidina, procainamida) o antiarrítmicos de clase 3 (por ejemplo, amiodarona, sotalol), ciertos medicamentos antipsicóticos (por ejemplo, ziprasidona, clorpromazina, tioridazina) y ciertos antibióticos (por ejemplo quinolonas como gatifloxacina, moxifloxacina) (ver “Interacciones medicamentosas”). El uso de Pimavanserina también debe evitarse en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas, así como otras circunstancias que pueden aumentar el riesgo de aparición de *torsade de pointes* y/o muerte súbita, que incluyen bradicardia sintomática, hipopotasemia o hipomagnesemia, y la presencia de prolongación congénita del intervalo QT.

Efecto de clase

Al pertenecer al grupo de los antipsicóticos, Pimavanserina puede potencialmente desarrollar reacciones adversas relacionadas al uso de esta clase de fármacos como ser disquinesia tardía, otros síntomas extrapiramidales, el desarrollo del síndrome neuroléptico maligno y la mayor frecuencia de accidente cerebrovascular en ancianos. Se recomienda precaución en el uso de Pimavanserina en pacientes que presenten mayor riesgo de desarrollar alguna de las reacciones descritas como también la suspensión inmediata de la terapia con Pimavanserina en caso de presentarse alguno de dichos efectos adversos.

Interacciones medicamentosas

Medicamentos que tienen interacciones clínicamente importantes con Pimavanserina

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

El uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT puede sumarse a los efectos de Pimavanserina sobre el mismo y aumentar el riesgo de presentar arritmias cardíacas. Son ejemplos de estos medicamentos los antiarrítmicos de clase 1A (quinidina, procainamida, disopiramida), antiarrítmicos de clase 3 (amiodarona, sotalol), antipsicóticos (ziprasidona, clorpromazina, tioridazina) y antibióticos (quinolonas como gatifloxacina, moxifloxacina). Se debe evitar el uso de Pimavanserina en combinación con otros medicamentos que se conoce prolongan el intervalo QT (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Inhibidores potentes del CYP3A4

El uso concomitante de Pimavanserina con un inhibidor potente del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, claritromicina, azitromicina, indinavir, ritonavir) aumenta la exposición de Pimavanserina. Ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, incrementa la $C_{máx}$ y el ABC de Pimavanserina 1,5 y 3 veces, respectivamente. Los modelos y simulaciones de farmacocinética poblacional muestran que la exposición en estado estacionario ($C_{máx_{ss}}$ y ABC_{tau}) con la administración de 10 mg de Pimavanserina concomitantemente con ketoconazol es similar a la exposición alcanzada con 34 mg de Pimavanserina sola. Se debe reducir la dosis de Pimavanserina cuando se administre concomitantemente con un inhibidor potente del CYP3A4 (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

Inductores potentes del CYP3A4

El uso concomitante de un inductor potente del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan) puede reducir la exposición de Pimavanserina, lo que da lugar a una disminución potencial de su eficacia. Los pacientes en los cuales **Pivalpen** se administra concomitantemente con inductores potentes del CYP3A4 deben ser controlados para detectar una posible reducción en su eficacia. En dichos casos puede ser necesario un aumento en la dosis de Pimavanserina (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

Medicamentos que no tienen interacciones clínicamente importantes con Pimavanserina

Pimavanserina carece de efecto sobre la farmacocinética de midazolam, sustrato de CYP3A4, o carbidopa / levodopa. Por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis de midazolam ni carbidopa / levodopa cuando se administren concomitantemente con Pimavanserina.

Poblaciones especiales***Pacientes de edad avanzada***

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

La enfermedad de Parkinson es un trastorno que se produce principalmente en personas mayores de 55 años. La edad promedio de los pacientes incluidos en los estudios clínicos realizados con Pimavanserina de 6 semanas de duración fue de 71 años, con un 49% de pacientes entre 65-75 años y un 31% mayores de 75 años. En la población total de pacientes incluidos en los estudios clínicos 27% tenía puntuaciones del Mini Examen del Estado Mental (MMSE) de 21 a 24 en comparación con el 73% con puntuaciones ≥ 25 . No se observaron diferencias significativas en la seguridad o la efectividad entre estos dos grupos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de Pimavanserina en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

En un estudio de insuficiencia renal se produjo un aumento de la exposición (C_{max} y AUC) a Pimavanserina en pacientes con insuficiencia renal grave ($CrCL < 30$ ml/min, Cockcroft-Gault). Pimavanserina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave y enfermedad renal en fase terminal. En un estudio de insuficiencia renal, la diálisis no pareció afectar significativamente las concentraciones de Pimavanserina.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de la dosis de Pimavanserina en pacientes con insuficiencia hepática sobre la base de las diferencias de exposición observadas en pacientes con y sin esta afección en un estudio de la misma.

Otras poblaciones específicas

No se requiere un ajuste de la dosis en función de la edad, el sexo, el origen étnico o el peso del paciente. Estos factores no afectan significativamente la farmacocinética de Pimavanserina (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES-Farmacocinética”).

Embarazo y lactancia***Embarazo***

No hay datos sobre el uso de Pimavanserina en mujeres embarazadas que permita la evaluación del riesgo asociado con el medicamento de malformaciones congénitas importantes o abortos espontáneos. En estudios de reproducción en animales, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo cuando se administró Pimavanserina por vía oral a ratas o conejos durante el período de organogénesis en dosis de hasta 10 ó 12 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos (DMRH) de 34 mg/día, respectivamente. La administración de Pimavanserina a ratas gestantes durante la preñez y la lactancia produjo toxicidad materna y reducción de la supervivencia de las crías y el peso corporal en dosis del doble de la DMRH de 34 mg/día (ver “Datos preclínicos de seguridad”).

Registro de embarazo

El uso de **Pivalpen** durante el embarazo debe hacerse por expresa indicación y bajo supervisión del médico.

A fin de contribuir al monitoreo de la seguridad de medicamentos, tanto los profesionales de la salud como las pacientes embarazadas pueden comunicar el inicio y la evolución del tratamiento en casos de embarazo a:

Correo electrónico: farmacovigilancia@bago.com.ar

Dirección Médica Laboratorios Bagó, Teléfono: 011-4344-2216.

Lactancia

No hay información con respecto a la presencia de Pimavanserina en la leche humana, los efectos en el lactante alimentado con leche materna o los efectos en la producción de leche. Deberán considerarse los beneficios de la lactancia materna para la salud y el desarrollo del lactante, así como la necesidad clínica de tratamiento con Pimavanserina por parte de la madre, y los potenciales efectos adversos en el lactante alimentado con leche materna, debidos a la Pimavanserina o a la afección subyacente de la madre.

Datos preclínicos de seguridad

Teratogénesis

Pimavanserina no fue teratogénica en ratas gestantes cuando se administró durante el período de organogénesis en dosis orales de 0,9; 8,5 y 51 mg/kg/día, que son 0,2 y 10 veces la DMRH de 34 mg/día basada en el ABC en dosis medias y altas, respectivamente. La toxicidad materna incluyó reducción del peso corporal y del consumo de alimentos con la dosis más alta de Pimavanserina.

La administración de Pimavanserina a ratas gestantes durante la preñez y la lactancia a dosis orales de 8,5; 26 y 51 mg/kg/día, que son 0,14 a 14 veces la DMRH de 34 mg/día, basada en el ABC, causó toxicidad materna, incluida mortalidad, signos clínicos que incluyeron deshidratación, postura encorvada y estertores, y disminución del peso corporal y/o del consumo de alimentos en dosis ≥ 26 mg/kg/día (el doble de la DMRH basada en el ABC). A estas dosis tóxicas para las madres, hubo disminución en la supervivencia de las crías, reducción del tamaño de la camada, del peso de las crías y del consumo de alimentos. Pimavanserina no tuvo ningún efecto sobre la maduración sexual, la función neuroconductual, incluidos el aprendizaje y la memoria, o la función reproductiva en la primera generación de crías en dosis de hasta 14 veces la DMRH de 34 mg/día, basada en el ABC.

Pimavanserina no fue teratogénica en conejas gestantes durante el período de organogénesis en dosis orales de 4,3; 43 y 85 mg/kg/día, que son 0,2 a 12 veces la DMRH de 34 mg/día basada en el ABC. Se observó toxicidad materna, incluida mortalidad, signos clínicos de disnea y estertores, disminución del peso corporal y/o el consumo de alimentos, y abortos a dosis 12 veces superiores a la DMRH de 34 mg/día basada en el ABC.

Carcinogénesis

No hubo aumento en la incidencia de tumores después de la administración oral diaria de Pimavanserina a ratones o ratas durante 2 años. Se administró Pimavanserina a ratones en dosis orales de 2,6; 6 y 13 mg/kg/día (machos) y 8,5; 21 y 43 mg/kg/día (hembras) que eran 0,01 a 1 (machos) y 0,5 a 7 (hembras) veces la DMRH de 34 mg/día basada en el ABC. Se administró Pimavanserina a ratas en dosis orales de 2,6; 8,5 y 26 mg/kg/día (machos) y 4,3; 13, y 43 mg/kg/día (hembras) que eran 0,01 a 4 (machos) y 0,04 a 16 (hembras) veces la DMRH de 34 mg/día basada en el ABC.

Mutagénesis

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

Deterioro de la fertilidad

Se administró Pimavanserina por vía oral a ratas macho y hembra antes del apareamiento, durante el apareamiento y hasta el día 7 de gestación en dosis de 8,5; 51 y 77 mg/kg/día, que son aproximadamente 2, 15 y 22 la DMRH de 34 mg/día, basada en el ABC, respectivamente. Pimavanserina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad o el desempeño reproductivo en ratas macho y hembra en dosis de hasta 22 veces la DMRH de 34 mg, basada en el ABC. Se

produjeron cambios en los parámetros uterinos (disminuciones en el número de cuerpos lúteos, número de implantes, implantes viables e incrementos en la pérdida previa a la implantación, resorciones tempranas y pérdida posterior a la implantación) a la dosis más alta que también fue una dosis tóxica para las madres. Se produjeron cambios en los parámetros de los espermatozoides (disminución de la densidad y la motilidad) y hallazgos microscópicos de vacuolación citoplásmica en el epidídimo en dosis aproximadamente 15 veces superiores a la DMRH de 34 mg/día, basada en el ABC.

Toxicología y/o farmacología en animales

Se observó fosfolipidosis (macrófagos espumosos y/o vacuolación citoplásmica) en varios tejidos y órganos de ratones, ratas y monos 14 días después de la administración oral diaria de Pimavanserina. Los órganos más gravemente afectados fueron los pulmones y los riñones. La aparición de fosfolipidosis fue dependiente de la dosis y de la duración de la administración. Se observó fosfolipidosis difusa con inflamación crónica focal / multifocal en los pulmones de ratas tratadas durante ≥ 3 meses a dosis ≥ 10 veces la DMRH de 34 mg/día basada en el ABC. Los hallazgos en los pulmones se correlacionaron con un aumento en el peso de los mismos (hasta 3 veces más que en los controles) y con signos clínicos relacionados con la respiración, como estertores y dificultad para respirar. La fosfolipidosis en los pulmones de las ratas causó mortalidad a dosis ≥ 16 veces la DMRH de 34 mg/día basada en el ABC. El nivel sin efecto observable (NOEL) estimado para la inflamación pulmonar crónica en ratas es de 5 veces la DMRH de 34 mg/día basada en el ABC. La fosfolipidosis se asoció con aumento de los pesos renales y degeneración tubular en ratas en dosis ≥ 10 veces la DMRH de 34 mg/día basada en el ABC. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el riesgo en los seres humanos.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas fueron frecuentes (incidencia $\geq 5\%$ y al menos dos veces la tasa del placebo) en pacientes con alucinaciones y delirios asociados con la enfermedad de Parkinson a los que se administró Pimavanserina 34 mg/día: edema periférico (7% con Pimavanserina *versus* 2% con placebo) y estado confusional (6% con Pimavanserina *versus* 3% con placebo).

Reacciones adversas que condujeron a la interrupción del tratamiento

Un total de 8% de los pacientes tratados con Pimavanserina 34 mg/día y 4% de los pacientes tratados con placebo interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que ocurrieron en más de un paciente y con una incidencia de al menos el doble que con el placebo fueron alucinaciones (2% con Pimavanserina *versus* $<1\%$ con placebo), infección del tracto urinario (1% con Pimavanserina *versus* $<1\%$ con placebo) y fatiga (1% con Pimavanserina *versus* 0% con placebo).

Las reacciones adversas que ocurrieron en estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración, y que se informaron con una incidencia $\geq 2\%$ y mayor que con el placebo se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios controlados con placebo, con una duración del tratamiento de 6 semanas, e informadas con una incidencia $\geq 2\%$ y mayor que con el placebo

Porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas		
	Pimavanserina 34 mg	Placebo
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	7%	4%
Constipación	4%	3%
Trastornos generales		
Edema periférico	7%	2%

Trastornos de la marcha	2%	<1%
Trastornos psiquiátricos		
Alucinaciones*	5%	3%
Estado confusional	6%	3%

* Incluye alucinaciones visuales, auditivas, táctiles y somáticas.

Reacciones adversas en subgrupos demográficos

No se evidencia ninguna diferencia en la seguridad con base en la edad (≤ 75 versus >75 años) o el sexo. No pueden determinarse diferencias raciales o étnicas en el perfil de seguridad de Pimavanserina. Además, no se observan diferencias clínicamente relevantes en la incidencia de reacciones adversas entre aquellos con una puntuación de mini examen del estado mental (MMSE) al ingreso <25 en comparación con aquellos con puntuaciones ≥ 25 .

Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso posterior al inicio de la comercialización de Pimavanserina se han identificado las siguientes reacciones adversas: somnolencia, caídas, agitación, agresividad, erupciones cutáneas, urticaria y reacciones relacionadas con angioedema (por ejemplo, hinchazón de la lengua, edema circumoral, opresión en la garganta y disnea).

Como estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Abuso y dependencia

No se ha estudiado sistemáticamente a Pimavanserina en seres humanos en cuanto a su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física.

Si bien los ensayos clínicos de corto plazo, controlados con placebo y de largo plazo, abiertos, no revelaron aumentos en el comportamiento de búsqueda de fármacos, la experiencia limitada proveniente de los ensayos clínicos no predice el grado en que un fármaco activo en el sistema nervioso central será objeto de mal uso, desvío y/o abuso una vez comercializado.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conocen antídotos específicos para el tratamiento de la sobredosis con Pimavanserina. En el manejo de la sobredosis, el monitoreo cardiovascular debe comenzar de inmediato y debe incluir un monitoreo continuo del electrocardiograma para detectar posibles arritmias (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”). Si se realiza tratamiento con medicamentos antiarrítmicos, no deben usarse disopiramida, procainamida ni quinidina, ya que tienen el potencial de producir efectos de prolongación del intervalo QT que podrían sumarse a los de Pimavanserina (ver “Interacciones medicamentosas”). Se debe considerar la vida media plasmática prolongada de la Pimavanserina (alrededor de 57 horas) y la posibilidad de participación de varios fármacos.

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

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Pivalpen (Pimavanserina 17 mg): Envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos color blanco, siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

Pivalpen (Pimavanserina 34 mg): Envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos color blanco, siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **PIL VAPEN** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo.

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

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó - Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar - 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



HRYCIUK Nadina Mariana
CUIL 27205366208



APELLA Juan Manuel
CUIL 20223042555



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

