

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar RECORLEV de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para RECORLEV.

RECORLEV (levoketoconazol) comprimidos, oral  
Inicial EE. UU. Aprobación: 1981 (ketoconazol)

### ADVERTENCIA: HEPATOTOXICIDAD Y PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT

Consulte la información de prescripción completa para conocer el recuadro de advertencia completo.

- Se han informado casos de hepatotoxicidad con desenlace mortal o que requirieron trasplante de hígado con ketoconazol de uso oral. Algunos pacientes no tenían factores de riesgo evidentes de enfermedad hepática. RECORLEV se asocia con hepatotoxicidad grave. Se deben evaluar las enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento (5.1)
- RECORLEV se asocia con la prolongación del intervalo QT relacionada con la dosis. La prolongación del intervalo QT puede provocar arritmias ventriculares potencialmente mortales, como torsades de pointes. Se deben realizar ECG antes y durante el tratamiento (5.2)

### INDICACIONES Y USO

RECORLEV es un inhibidor de la síntesis de cortisol y está indicado para el tratamiento de la hipercortisolemia endógena en pacientes adultos con síndrome de Cushing, para quienes la cirugía no es una opción o no ha sido curativa (1).

#### Limitaciones de uso

RECORLEV no debe utilizarse para el tratamiento de infecciones micóticas (1).

### DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Realice pruebas hepáticas y electrocardiogramas iniciales y corrija la hipopotasemia y la hipomagnesemia antes de comenzar con RECORLEV (2.1).
- Inicie la dosis a 150 mg por vía oral dos veces al día, con o sin alimentos. Ajuste la dosis en 150 mg diarios, con una frecuencia no mayor a cada 2-3 semanas (2.2).
- La dosis máxima recomendada es de 1200 mg diarios, administrados en 600 mg dos veces al día (2.2).
- Para conocer las recomendaciones adicionales sobre el ajuste de dosis y el monitoreo de la eficacia, consulte la Información de prescripción completa (2.2).
- Para conocer las recomendaciones sobre la monitorización de la seguridad y las modificaciones de la dosis en caso de hepatotoxicidad, prolongación del intervalo QT e insuficiencia corticosuprarrenal, consulte la Información de prescripción completa (2.3, 2.4).

### FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES PARA LA DOSIFICACIÓN

Comprimidos: 150 mg (3)

### CONTRAINDICACIONES

- Cirrosis, enfermedad hepática aguda o enfermedad hepática crónica mal controlada, AST o ALT inicial >3 veces el límite superior de lo normal (upper limit of normal, ULN), colestasis sintomática recurrente, antecedentes de lesión hepática farmacológica debido a ketoconazol o a cualquier tratamiento antimicótico con azoles que requiera la interrupción del tratamiento, o enfermedad hepática metastásica extensa (4).
- Tomar fármacos que causan prolongación del intervalo QT asociada con arritmias ventriculares, incluidas torsades de pointes (4).

- Intervalo QTcF prolongado >470 ms al inicio, antecedentes de torsades de pointes, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o síndrome de QT prolongado (4)
- Hipersensibilidad al levoketoconazol, al ketoconazol o a cualquier excipiente de RECORLEV (4).
- Tomar ciertos fármacos que son sustratos sensibles de la enzima CYP3A4 o de la CYP3A4 y la glicoproteína P (gp-P) (4).

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Insuficiencia corticosuprarrenal:** se ha informado insuficiencia corticosuprarrenal con RECORLEV. Monitoree a los pacientes para detectar insuficiencia corticosuprarrenal. Podría ser necesaria la reducción o interrupción temporal de la dosis (5.3).
- **Reacciones de hipersensibilidad:** se ha informado hipersensibilidad a RECORLEV. Se ha informado anafilaxia con ketoconazol de uso oral (5.4).
- **Riesgos relacionados con la disminución de la testosterona:** RECORLEV puede disminuir la testosterona sérica en hombres y mujeres. Los pacientes deben informar los síntomas asociados (5.5).

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia >20 %) son náuseas/vómitos, hipopotasemia, hemorragia/contusión, presión arterial alta generalizada, dolor de cabeza, lesión hepática, sangrado uterino anormal, eritema, cansancio, malestar/dolor abdominal, artritis, infección respiratoria de vías altas, mialgia, arritmia, dolor de espalda, insomnio/alteraciones del sueño y edema periférico (6.1).

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Xeris Pharmaceuticals, Inc. al 1-877-937-4737 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o a [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Consulte la ficha técnica aprobada del medicamento para conocer los fármacos que son sustratos de CYP3A4, gp-P, OCT2 y MATE antes de iniciar el tratamiento con RECORLEV (7.1).
- **Sustratos sensibles a CYP3A4 o a CYP3A4 y gp-P:** el uso concomitante de RECORLEV con estos sustratos está contraindicado o no se recomienda (7.1).
- **Atorvastatina:** use la dosis más baja de atorvastatina posible y monitoree las reacciones adversas para las dosis que superen los 20 mg diarios (7.1).
- **Metformina:** monitoree la glucemia, la función renal y la vitamina B12 y ajuste la dosis de metformina según sea necesario (7.1).
- **Inhibidores o inductores potentes de CYP3A:** evite el uso de estos fármacos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con RECORLEV y durante el tratamiento (7.2).
- **Moduladores del ácido gástrico:** consulte la Información de prescripción completa para conocer las recomendaciones sobre el uso concomitante con RECORLEV (7.2).

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

**Lactancia:** aconseje no amamantar durante el tratamiento y durante un día después de la dosis final (8.2).

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA

Revisado: 05/2023

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDOS\*

### ADVERTENCIA: HEPATOTOXICIDAD Y PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT

#### 1 INDICACIONES Y USO

#### 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Análisis de laboratorio antes de comenzar con RECORLEV
- 2.2 Dosis recomendada, ajuste de dosis y monitoreo de eficacia
- 2.3 Monitoreo de seguridad
- 2.4 Interrupciones y modificaciones de la dosis
- 2.5 Dosis omitida

#### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

#### 4 CONTRAINDICACIONES

#### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Hepatotoxicidad
- 5.2 Prolongación de QT
- 5.3 Insuficiencia corticosuprarrenal
- 5.4 Reacciones de hipersensibilidad

- 5.5 Riesgos relacionados con la disminución de la testosterona

#### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

#### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Efecto de RECORLEV en otros fármacos
- 7.2 Efecto de RECORLEV en otros fármacos
- 7.3 Alcohol

#### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad de concebir
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática

---

**10 SOBREDOSIS**

**11 DESCRIPCIÓN**

**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

**13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

**16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

**17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

\* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no están incluidas.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### ADVERTENCIA: HEPATOTOXICIDAD y PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT

#### Hepatotoxicidad

- Se han informado casos de hepatotoxicidad con desenlace mortal o que requirieron trasplante de hígado con ketoconazol de uso oral. Algunos pacientes no tenían factores de riesgo evidentes de enfermedad hepática. *Se ha informado hepatotoxicidad grave en pacientes que recibieron RECORLEV (consulte la sección Advertencias y precauciones [5.1]).*
- RECORLEV está contraindicado en pacientes con cirrosis, enfermedad hepática aguda o enfermedad hepática crónica mal controlada, coleditiasis sintomática recurrente, antecedentes de lesión hepática farmacógena debido al ketoconazol o a cualquier tratamiento antimicótico con azoles que requiera la interrupción del tratamiento, o enfermedad hepática metastásica extensa (*consulte las secciones Contraindicaciones [4] y Advertencias y precauciones [5.1]).*
- Se deben evaluar las enzimas hepáticas antes del tratamiento y durante el tratamiento. Interrumpa de inmediato el tratamiento con RECORLEV si hay signos de hepatotoxicidad [*consulte las secciones Dosis y administración [2.1, 2.3, 2.4], y Advertencias y precauciones [5.1]).*]

#### Prolongación de QT

- RECORLEV se asocia con la prolongación del intervalo QT relacionada con la dosis. La prolongación del intervalo QT puede provocar arritmias ventriculares potencialmente mortales, como torsades de pointes [*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.2]).*]
- Está contraindicada la administración concomitante de RECORLEV con otros fármacos que prolongan el intervalo QT asociado con arritmias ventriculares, incluida la torsades de pointes; además, está contraindicado el uso en pacientes con un intervalo QTcF prolongado de más de 470 ms al inicio, antecedentes de torsades de pointes, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o síndrome de QT prolongado (incluidos antecedentes familiares de primer grado) (*consulte las secciones Contraindicaciones [4] e Interacciones farmacológicas [7.1, 7.2]).*]
- Es necesario realizar un ECG y corregir la hipopotasiemia y la hipomagnesiemia antes del tratamiento y durante el tratamiento. Debe interrumpir temporalmente la administración de RECORLEV si el intervalo QTcF supera los 500 ms (*Dosis y administración [2.1, 2.3, 2.4]).*]

## 1 INDICACIONES Y USO

RECORLEV está indicado para el tratamiento de la hipercortisolemia endógena en pacientes adultos con síndrome de Cushing, para quienes la cirugía no es una opción o no ha sido curativa.

#### Limitaciones de uso

RECORLEV no está aprobado para el tratamiento de infecciones micóticas. No se ha establecido la seguridad y efectividad de RECORLEV para el tratamiento de infecciones micóticas.

## 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

## 2.1 Análisis de laboratorio antes de comenzar con RECORLEV

- Realice pruebas hepáticas iniciales (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], bilirrubina total). Considere cuidadosamente los riesgos y los posibles beneficios de iniciar el tratamiento con RECORLEV en pacientes con AST o ALT por encima de lo normal, pero 3 veces el límite superior de lo normal o menos (*consulte las secciones Contraindicaciones [4] y Advertencias y precauciones [5.1]*).
- Realice un electrocardiograma (ECG) inicial (ECG) [*consulte las secciones Contraindicaciones [4] y Advertencias y precauciones [5.2]*].
- Es necesario corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia antes de comenzar con RECORLEV (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.2]*).

## 2.2 Dosis recomendada, ajuste de dosis y monitoreo de eficacia

- Inicie la dosis a 150 mg por vía oral dos veces al día, con o sin alimentos (*consulte la sección Farmacología clínica [12.3]*).
- Ajuste la dosis en 150 mg diarios, con una frecuencia no mayor a cada 2 a 3 semanas en función de los niveles de cortisol libre en orina de 24 horas y la tolerancia del paciente (*consulte la sección Dosis y administración [2.4]*). Se deben monitorear los niveles de cortisol desde al menos dos recolecciones de cortisol libre en orina de 24 horas cada 2 a 3 semanas, hasta alcanzar una respuesta clínica adecuada.
- La dosis máxima recomendada es de 1200 mg por día, administrados en 600 mg dos veces al día.
- La dosis puede reducirse a 150 mg una vez al día si es necesario por motivos de tolerancia (*consulte la sección Dosis y administración [2.3, 2.4]*).
- Una vez lograda la dosis de mantenimiento, monitoree los niveles de cortisol de al menos dos recolecciones de cortisol libre en orina de 24 horas cada 1 o 2 meses, como mínimo, o según se indique.
- Si los niveles de cortisol libre en orina de 24 horas permanecen por encima del límite superior de lo normal después del tratamiento con la dosis máxima recomendada de 1200 mg por día, o el paciente no puede tolerar el tratamiento con RECORLEV, considere interrumpir permanentemente el tratamiento con RECORLEV y cambiar al paciente a otro tratamiento.

## 2.3 Monitoreo de seguridad

Realice el siguiente monitoreo durante el tratamiento con RECORLEV. Consulte la sección Interrupciones y modificaciones de la dosis a continuación para conocer las recomendaciones relativas al manejo de alteraciones hepáticas, del cortisol o del ECG (*consulte la sección Dosis y administración [2.4]*).

### Hepatotoxicidad

- Se ha informado hepatotoxicidad grave en pacientes que recibieron RECORLEV y, por lo tanto, se recomienda la monitorización frecuente de las pruebas hepáticas.
- Monitoree las enzimas hepáticas y la bilirrubina semanalmente durante al menos 6 semanas después de comenzar con RECORLEV, cada 2 semanas durante las siguientes 6 semanas, mensualmente durante los próximos 3 meses y, luego, según indicación clínica.
- Después de cualquier interrupción o aumento de la dosis, monitoree semanalmente hasta alcanzar una dosis estable (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.1]*).

### Prolongación de QT

- Realice un ECG antes de cada aumento de la dosis. Después de establecer una dosis estable, se debe monitorear de forma rutinaria para detectar un efecto en el intervalo QT.
- Monitoree los niveles de potasio y magnesio en sangre periódicamente durante el tratamiento [*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.2]*].

### Insuficiencia corticosuprarrenal

- Monitoree periódicamente el cortisol libre en orina de 24 horas, el cortisol sérico o plasmático matutino, y los signos y síntomas del paciente para detectar la insuficiencia corticosuprarrenal durante el tratamiento con RECORLEV (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.3]*).

### **2.4 Interrupciones y modificaciones de la dosis**

#### Hepatotoxicidad

Consulte la tabla 1 para conocer el manejo de la hepatotoxicidad (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.1]*).

**Tabla 1: Modificación de la dosis y manejo de la hepatotoxicidad**

ALT o AST	Bilirrubina total	Recomendación
$\geq 5$ x ULN	Cualquier valor	Interrumpir permanentemente RECORLEV.
$\geq 3$ x ULN	$> 2$ x ULN	Interrumpir permanentemente RECORLEV.
$\geq 3$ a $< 5$ x ULN	$\leq 2$ x ULN	<ul style="list-style-type: none"><li>• Suspender temporalmente RECORLEV.</li><li>• Monitorear las pruebas hepáticas cada 3 días hasta que los niveles estén estables y, luego, no menos de cada 7 a 10 días hasta que los resultados de las pruebas hayan regresado a los niveles iniciales.</li><li>• Se puede reiniciar RECORLEV a una dosis más baja y ajustarla más lentamente una vez que las pruebas hepáticas se normalicen y se hayan abordado otros posibles factores contribuyentes. Antes de considerar un aumento de la dosis, monitoree las pruebas hepáticas semanalmente durante 1 mes y, en lo sucesivo, de forma rutinaria.</li><li>• Interrumpir permanentemente RECORLEV si vuelve a aparecer una alteración en la prueba hepática significativamente por encima del valor inicial del paciente después de reiniciar RECORLEV.</li></ul>
$> ULN$ a $< 3$ x ULN	Cualquier valor	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si las pruebas hepáticas aumentan por encima del valor inicial del paciente, monitoree los resultados de las pruebas hepáticas, como mínimo cada 7 a 10 días, hasta que hayan regresado a los niveles iniciales. Considere la interrupción temporal de RECORLEV durante este tiempo.</li><li>• Si se interrumpe RECORLEV, reinicie la administración con una dosis más baja y ajústela más lentamente una vez que las pruebas hepáticas se normalicen y se hayan abordado otros posibles factores contribuyentes. Antes de considerar un aumento de la dosis, monitoree los resultados de las pruebas hepáticas semanalmente durante 1 mes para garantizar su estabilidad.</li></ul>

### Prolongación de QT

- Interrumpa temporalmente RECORLEV si el intervalo QTcF es superior a 500 ms.
- Después de corregir otros posibles factores contribuyentes (p. ej., hipopotasiemia, hipomagnesiemia, uso de fármacos concomitantes), se puede reanudar la administración de RECORLEV con una dosis más baja cuando el intervalo QTcF regrese a 500 ms o menos.
- Si la prolongación del intervalo QT vuelve a ocurrir después de reiniciar RECORLEV, interrumpa permanentemente RECORLEV (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.2]*).

### Insuficiencia corticosuprarrenal

- Disminuya la dosis o interrumpa temporalmente RECORLEV si los niveles de cortisol libre en orina o cortisol sérico o plasmático matutino caen por debajo del rango objetivo, hay una disminución rápida de los niveles de cortisol o se informan signos y/o síntomas compatibles con una insuficiencia corticosuprarrenal.
- Interrumpa RECORLEV y administre una terapia de reemplazo con glucocorticoides exógenos si los niveles matutinos de cortisol sérico o plasmático están por debajo del rango objetivo y hay signos y/o síntomas de insuficiencia corticosuprarrenal o suprarrenal.
- Reinicie RECORLEV con una dosis más baja cuando los niveles de cortisol estén dentro de los rangos objetivo, y los signos y/o síntomas de insuficiencia corticosuprarrenal se hayan resuelto (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.3]*). La dosis puede ajustarse a la dosis previa asociada con la insuficiencia corticosuprarrenal si la dosis reducida ha sido bien tolerada y no alcanza una respuesta clínica adecuada.

## **2.5 Dosis omitida**

Si se omite una dosis de RECORLEV, el paciente debe tomar la siguiente dosis a la hora programada habitual.

## **3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

Comprimidos: de 150 mg, redondos, rosados, recubiertos y con la impresión “LEV” en tinta negra por encima del número “150” en un lado; el otro lado es liso.

## **4 CONTRAINDICACIONES**

RECORLEV está contraindicado en pacientes con las siguientes características:

- Con cirrosis, enfermedad hepática aguda o enfermedad hepática crónica mal controlada, AST o ALT inicial 3 veces por encima del límite superior de lo normal, colelitiasis sintomática recurrente, antecedentes de lesión hepática farmacógena debido al ketoconazol o a cualquier tratamiento antimicótico con azoles que requiera la interrupción del tratamiento, o enfermedad hepática metastásica extensa (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.1]*).
- Que toman fármacos que causan prolongación del intervalo QT asociada con arritmias ventriculares, incluidas torsades de pointes (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.2]*).
- Con un intervalo QTcF prolongado de más de 470 ms al inicio, antecedentes de torsades de pointes, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o síndrome de QT prolongado (incluidos antecedentes familiares de primer grado) (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.2]*).
- Con hipersensibilidad conocida al levoketoconazol, al ketoconazol o a cualquier excipiente en RECORLEV (*consulte las secciones Advertencias y precauciones [5.4], Reacciones adversas [6.2]*).
- Toman ciertos fármacos que son sustratos sensibles de la enzima CYP3A4 o de la CYP3A4 y la gp-P (*consulte la sección Interacciones farmacológicas [7.1]*).

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Hepatotoxicidad

Se han informado casos de hepatotoxicidad con desenlace mortal o que requirieron trasplante de hígado con ketoconazol de uso oral, la mezcla racémica de la que se deriva el levoketoconazol. Algunos pacientes no tenían factores de riesgo evidentes de enfermedad hepática. Se ha informado hepatotoxicidad grave en pacientes que recibieron RECORLEV, independientemente de las dosis utilizadas o la duración del tratamiento. Se produjo una lesión hepática farmacógena (valor máximo de ALT o AST superior a 3 veces el límite superior de lo normal) en el 13 % de los pacientes tratados con RECORLEV.

RECORLEV está contraindicado en pacientes con cirrosis, enfermedad hepática aguda o enfermedad hepática crónica mal controlada, AST o ALT inicial 3 veces por encima del límite superior de lo normal, colestiasis sintomática recurrente, antecedentes de lesión hepática farmacógena debido al ketoconazol o a cualquier tratamiento antimicótico con azoles que requiera la interrupción del tratamiento, o enfermedad hepática metastásica extensa (*consulte la sección Contraindicaciones [4]*).

Se debe evitar el uso concomitante de RECORLEV con fármacos hepatotóxicos. Aconseje al paciente que evite el consumo excesivo de alcohol mientras recibe tratamiento con RECORLEV (*consulte la sección Interacciones farmacológicas [7.3]*).

Es esencial reconocer rápidamente la lesión hepática. Se deben realizar pruebas hepáticas al inicio (*consultar la sección Dosis y administración [2.1]*). Durante el tratamiento con RECORLEV, se deben monitorear regularmente las enzimas hepáticas, y con más frecuencia durante el ajuste de dosis (*consulte la sección Dosis y administración [2.3]*).

Se debe interrumpir de inmediato y de manera permanente el tratamiento con RECORLEV si los valores de AST o ALT superan o son 5 veces el límite superior de lo normal, o si los valores de AST o ALT superan o son 3 veces el límite superior de lo normal y la concentración de bilirrubina total aumenta a más de 2 veces el límite superior de lo normal.

Repetir las pruebas hepáticas aproximadamente 3 días después de la prueba hepática anormal inicial, hasta que los niveles estén estables. Monitorear a intervalos regulares en lo sucesivo, no menos de cada 7 a 10 días, hasta la resolución de la anomalía (o el regreso a los niveles iniciales) o hasta que se haya identificado una causa alternativa (*consulte la sección Dosis y administración [2.4]*).

En el caso de los incrementos en los valores de AST o ALT inferiores a 3 veces el límite superior de lo normal, o los incrementos de AST o ALT iguales o superiores a 3 o inferiores a 5 veces el límite superior de lo normal y la concentración de bilirrubina total inferior a 2 veces el límite superior de lo normal, se deben controlar las pruebas hepáticas y manejar la hepatotoxicidad con la interrupción o las modificaciones de la dosis de RECORLEV (*consulte la sección Dosis y administración [2.4]*). Si vuelve a aparecer una alteración en la prueba hepática significativamente por encima del valor inicial del paciente después de reiniciar RECORLEV, se debe interrumpir permanentemente la administración de RECORLEV.

### 5.2 Prolongación de QT

RECORLEV se asocia con la prolongación del intervalo QT relacionada con la dosis. La prolongación del intervalo QT puede provocar arritmias ventriculares potencialmente mortales, como torsades de pointes. Durante los estudios 1 y 2, en los que se excluyó a los pacientes con un intervalo QTcF inicial superior a 470 ms, 4 (2.4 %) pacientes experimentaron QTcF >500 ms y 23 (14.7 %) pacientes experimentaron un cambio en el QTcF con respecto al inicio de >60 ms. Por lo general, la resolución se produjo después de una interrupción de la dosis y, en algunos casos, la corrección de alteraciones electrolíticas.

RECORLEV también puede elevar las concentraciones plasmáticas de ciertos fármacos que se sabe que

prolongan los intervalos QT. La prolongación del intervalo QT a causa de ciertos fármacos puede provocar arritmias ventriculares potencialmente mortales, como torsades de pointes (*consulte la sección Interacciones farmacológicas [7.1, 7.2]*).

RECORLEV está contraindicado en pacientes que toman otros fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT asociado con arritmias ventriculares, incluida la torsades de pointes; además, está contraindicado en pacientes con un intervalo QTcF prolongado de más de 470 ms al inicio, antecedentes de torsades de pointes, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o síndrome de QT prolongado (incluidos antecedentes familiares de primer grado) (*consulte las secciones Contraindicaciones [4] e Interacciones farmacológicas [7.1, 7.2]*).

Utilice RECORLEV con precaución en pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT, como insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias y alteraciones electrolíticas no corregidas, teniendo en cuenta un monitoreo mediante ECG más frecuente.

Obtenga una medición inicial del intervalo QT y monitoree regularmente el ECG para detectar un efecto en el intervalo QT durante el tratamiento con RECORLEV. Corrija la hipopotasiemia y/o la hipomagnesemia antes de comenzar con RECORLEV y realice un monitoreo periódico durante el tratamiento (*consulte la sección Dosis y administración [2.1, 2.3]*). Interrumpa temporalmente RECORLEV si el intervalo QTcF supera los 500 ms. Después de que el intervalo QTcF regrese a menos de 500 ms y se corrijan los factores contribuyentes, se puede considerar reanudar la administración de RECORLEV con una dosis más baja. Si la prolongación del intervalo QT vuelve a ocurrir después de reiniciar RECORLEV, interrumpa permanentemente RECORLEV (*consulte la sección Dosis y administración [2.4]*).

### **5.3 Insuficiencia corticosuprarrenal**

RECORLEV disminuye los niveles de cortisol y puede provocar insuficiencia corticosuprarrenal y una posible insuficiencia suprarrenal potencialmente mortal. Se observó insuficiencia suprarrenal en el 7 % de los pacientes durante el programa clínico de RECORLEV (*consulte Reacciones adversas [6.1]*). La disminución de los niveles de cortisol puede causar náuseas, vómitos, cansancio, dolor abdominal, pérdida del apetito y mareos. La disminución significativa de los niveles de cortisol sérico puede provocar insuficiencia suprarrenal que puede manifestarse por hipotensión, niveles alterados de electrolitos e hipoglucemia.

La insuficiencia corticosuprarrenal puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con RECORLEV. Evalúe a los pacientes para detectar los factores desencadenante de la insuficiencia corticosuprarrenal (infección, estrés físico, etc.). Monitoree periódicamente el cortisol libre en orina de 24 horas, el cortisol sérico o plasmático matutino, y los signos y síntomas del paciente durante el tratamiento con RECORLEV (*consulte la sección Dosis y administración [2.3]*).

Disminuya la dosis o interrumpa temporalmente RECORLEV si los niveles de cortisol libre en orina o cortisol matutino en sangre caen por debajo del rango objetivo, hay una disminución rápida de los niveles de cortisol o se informan signos y/o síntomas compatibles con una insuficiencia corticosuprarrenal (*consulte la sección Dosis y administración [2.4]*).

Interrumpa RECORLEV y administre una terapia de reemplazo con glucocorticoides exógenos si los niveles matutinos de cortisol sérico o plasmático están por debajo del rango objetivo y hay signos y/o síntomas de insuficiencia suprarrenal o corticosuprarrenal. Después de la interrupción de RECORLEV, la inhibición de cortisol puede persistir más allá de la semivida de 4 a 6 horas de RECORLEV.

Si el tratamiento se interrumpe debido a insuficiencia corticosuprarrenal, se debe reiniciar el tratamiento con RECORLEV con una dosis más baja cuando los niveles de cortisol estén dentro de los rangos objetivo y los signos y/o síntomas del paciente se hayan resuelto (*consulte la sección Dosis y administración [2.4]*). La dosis

puede ajustarse a la dosis previa asociada con la insuficiencia corticosuprarrenal si la dosis reducida ha sido bien tolerada y no alcanza una respuesta clínica adecuada.

Informe a los pacientes sobre los síntomas asociados con la insuficiencia corticosuprarrenal y aconseje que se comuniquen con un proveedor de atención médica en caso de que se presenten.

#### **5.4 Reacciones de hipersensibilidad**

Se han informado reacciones de hipersensibilidad en el 1 % de los pacientes tratados con RECORLEV en los ensayos clínicos (*consulte la sección Reacciones adversas [6.1]*).

Se ha informado anafilaxia después de una dosis única de ketoconazol de uso oral. También se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluida urticaria, con ketoconazol (*consulte la sección Reacciones adversas [6.2]*).

RECORLEV está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al levoketoconazol, al ketoconazol o a cualquier excipiente de RECORLEV.

#### **5.5 Riesgos relacionados con la disminución de la testosterona**

RECORLEV puede disminuir la testosterona sérica en hombres y mujeres. Las posibles manifestaciones clínicas de una disminución de las concentraciones de testosterona en hombres pueden incluir ginecomastia, impotencia y oligospermia. Las posibles manifestaciones clínicas de una disminución de las concentraciones de testosterona en mujeres incluyen disminución de la libido y cambios en el estado de ánimo. Informe a los pacientes sobre los síntomas asociados con niveles bajos de testosterona y aconseje que se comuniquen con un proveedor de atención médica en caso de que se presenten.

### **6 REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte de la ficha técnica:

- Hepatotoxicidad (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.1]*)
- Prolongación del intervalo QT (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.2]*)
- Insuficiencia corticosuprarrenal (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.3]*)
- Reacciones de hipersensibilidad (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.4]*)
- Riesgos relacionados con la disminución de la testosterona (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.5]*)

#### **6.1 Experiencia en ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otros fármacos y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de RECORLEV se evaluó en un estudio multicéntrico, de retiro aleatorizado (estudio 1) y en un estudio multicéntrico, de grupo único, abierto (estudio 2). Durante los dos estudios, 166 pacientes estuvieron expuestos a RECORLEV, de los cuales 104 pacientes estuvieron expuestos durante más de 6 meses y 51 pacientes estuvieron expuestos durante al menos 1 año. En ambos estudios, la mayoría de los pacientes tomaron RECORLEV dos veces al día en dosis diarias totales que oscilaron entre 300 mg y 1200 mg (*consulte la sección Estudios clínicos [14]*).

Las reacciones adversas, sin incluir la lesión hepática, informadas en el  $\geq 10$  % de los pacientes tratados con RECORLEV en el estudio 1 se presentan en la tabla 2 enumeradas en orden de frecuencia decreciente general de los eventos.

**Tabla 2: Reacciones adversas, sin incluir las lesiones hepáticas, que ocurrieron en el  $\geq 10$  % de los pacientes con síndrome de Cushing tratados con RECORLEV en el estudio 1**

Tipo de reacción adversa	N = 84 n (%)
Náuseas/vómitos	25 (30 %)
Hipopotasiemia	24 (29 %)
Presión arterial alta generalizada	20 (24 %)
Hemorragia/contusión <sup>a</sup>	19 (23 %)
Dolor de cabeza	18 (21 %)
Sangrado uterino anormal	17 (20 %)
Arritmia <sup>b</sup>	16 (19 %)
Cansancio	15 (18 %)
Infección respiratoria de vías altas	15 (18 %)
Malestar/dolor abdominal <sup>c</sup>	13 (15 %)
mareos;	13 (15 %)
Diarrea	13 (15 %)
Disminución del apetito	11 (13 %)
Boca seca	9 (11 %)
Piel seca	9 (11 %)
Insuficiencia suprarrenal	8 (10 %)

N = cantidad total de pacientes, n = cantidad de pacientes que experimentaron el evento, (%) = proporción de pacientes que experimentaron el evento. <sup>a</sup> La hemorragia/contusión incluye presencia de sangre en la orina, epistaxis, hemorragia ocular, sangrado gingival, hematoma, hematuria, hemorragia hemorroidal, melena y hemorragia escleral.

<sup>b</sup> La arritmia incluye QT prolongado en el electrocardiograma, alteración de la onda T en el electrocardiograma, palpitaciones, taquicardia sinusal, taquicardia paroxística y extrasístoles ventriculares.

<sup>c</sup> Malestar/dolor abdominal incluye dolor abdominal, distensión abdominal, malestar abdominal, trastorno gástrico y términos relacionados

Otras reacciones adversas notables que se produjeron con una frecuencia inferior al 10 % durante el estudio 1 fueron: alopecia (6 %), infección gastrointestinal (6 %), infección urinaria (6 %), hipogonadismo (2 %) e hipersensibilidad (1 %).

Las reacciones adversas, sin incluir la lesión hepática, informadas en el  $\geq 10$  % de los pacientes tratados con RECORLEV en el estudio 2 se presentan en la tabla 3 enumeradas en orden de frecuencia decreciente general de los eventos.

**Tabla 3: Reacciones adversas, sin incluir las lesiones hepáticas, que ocurrieron en el  $\geq 10$  % de los pacientes con síndrome de Cushing tratados con RECORLEV en el estudio 2**

Tipo de reacción adversa	N = 94 n (%)
Eritema <sup>a</sup>	40 (43 %)
Hemorragia/contusión <sup>b</sup>	38 (40 %)
Cansancio	37 (39 %)
Dolor de cabeza	36 (38 %)
Náuseas/vómitos	35 (37 %)
Malestar/dolor abdominal <sup>c</sup>	31 (33 %)
Artritis	26 (28 %)
Infección respiratoria de vías altas	26 (28 %)

Mialgia	24 (26 %)
Sangrado uterino anormal	23 (24 %)
Arritmia <sup>d</sup>	23 (24 %)
Dolor de espalda	21 (22 %)
Insomnio/alteraciones del sueño	21 (22 %)
Edema periférico	19 (20 %)
Presión arterial alta generalizada	19 (20 %)
Diarrea	18 (19 %)
Presíncope/síncope	17 (18 %)
Erupción	16 (17 %)
Infección urinaria	15 (16 %)
Hipopotasiemia	14 (15 %)
Prurito	14 (15 %)
Alteración de la atención	13 (14 %)
Irritabilidad	13 (14 %)
Depresión	11 (12 %)
Piel seca	11 (12 %)
Alopecia	10 (11 %)

N = cantidad total de pacientes, n = cantidad de pacientes que experimentaron el evento, (%) = proporción de pacientes que experimentaron el evento.

<sup>a</sup> El eritema incluye rubor.

<sup>b</sup> La hemorragia/contusión incluye presencia de sangre en la orina, hemorragia conjuntival, equimosis, epistaxis, hematoma, hipemia y glóbulos rojos en la orina.

<sup>c</sup> El malestar/dolor abdominal incluye malestar abdominal, distensión abdominal, gastritis y otros términos relacionados

<sup>d</sup> La arritmia incluye bradicardia, aumento del pulso carotídeo, defecto de conducción intraventricular, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, alteración de la onda T en el electrocardiograma, aumento de la frecuencia cardíaca, palpitaciones y bradicardia sinusal.

Otras reacciones adversas notables que se produjeron con una frecuencia inferior al 10 % durante el estudio 2 fueron infecciones gastrointestinales (5 %), disminución de la libido (5 %), hipogonadismo (4 %), insuficiencia suprarrenal (3 %) y ginecomastia (3 %).

#### Descripción de reacciones adversas determinadas

##### *Lesión hepática y pruebas de la función hepática elevadas*

Las reacciones adversas relacionadas con el hígado informadas en pacientes tratados con RECORLEV en los estudios 1 y 2 se presentan en la tabla 4. En la tabla 5 se resume a los pacientes que tuvieron al menos una medición de ALT o AST mayor que el límite superior del rango de referencia (upper limit of normal, ULN) en las visitas posteriores al inicio en los estudios 1 y 2 combinados, cuyas pruebas estuvieron dentro del rango normal al inicio. Hubo 11 de 166 pacientes que tuvieron un valor de AST o ALT por encima del ULN a <3 x ULN al inicio. De estos pacientes, 3 tuvieron aumentos por encima de 3 x ULN y ninguno tuvo aumentos por encima de 5 x ULN. Las alteraciones en las pruebas hepáticas mejoraron con la interrupción del medicamento.

**Tabla 4: Lesión hepática y otras reacciones adversas relacionadas con el hígado que se produjeron en pacientes con síndrome de Cushing tratados con RECORLEV en los estudios 1 y 2**

	N = 166 n (%)
Al menos una reacción adversa relacionada con el hígado	45 (27 %)
Incremento de las enzimas hepáticas <sup>a</sup>	33 (20 %)

Lesión hepática farmacológica	3 (2 %)
Dolor hepático	7 (4 %)
Esteatosis hepática	1 (1 %)
Trastornos hepáticos	4 (2 %)

N = cantidad total de pacientes, n = cantidad de pacientes que experimentaron el evento, (%) = proporción de pacientes que experimentaron el evento.

<sup>a</sup> El incremento de las enzimas hepáticas se refiere al incremento de la aspartato aminotransferasa, la alanina aminotransferasa, la fosfatasa alcalina o la gamma-glutamil transferasa.

**Tabla 5: Incrementos en los valores de AST o ALT posteriores al inicio en pacientes con síndrome de Cushing tratados con RECORLEV que tenían valores de AST/ALT  $\leq$  ULN al inicio en los estudios 1 y 2**

	N = 155 n (%) <sup>a</sup>	Tiempo hasta el evento en días Mediana (rango)
AST o ALT > ULN	70 (45 %)	73 (1 a 334)
AST o ALT >3 x ULN	17 (11 %)	83 (26 a 232)
AST o ALT >5 x ULN	7 (5 %)	104 (29 a 232)
AST o ALT >10 x ULN	4 (3 %)	166 (36 a 252)

N = cantidad total de pacientes, n = cantidad de pacientes que experimentaron el evento, (%) = proporción de pacientes que experimentaron el evento.

<sup>a</sup> No todos los incrementos en los valores de las enzimas hepáticas se informaron como reacciones adversas durante los estudios.

#### *Prolongación del intervalo QTc*

En los estudios 1 y 2, hubo 4 (2.4 %) pacientes que experimentaron QTcF >500 ms y 23 (14.7 %) pacientes que experimentaron un cambio con respecto al inicio en el QTcF >60 ms, respectivamente (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.2]*).

Las reacciones adversas informadas al mismo tiempo que pueden haber estado asociadas con la prolongación del intervalo QT incluyeron cansancio, presión arterial alta, náuseas/vómitos y extrasístoles ventriculares (*consulte las tablas 2 y 3*).

#### *Insuficiencia corticosuprarrenal*

Se informó insuficiencia corticosuprarrenal en 11 (7 %) de 166 pacientes en los estudios 1 y 2, con eventos que comenzaron en la mediana del día 96 del estudio (rango 26 a 166). La mayoría de los casos se controlaron al reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento con RECORLEV.

## **6.2 Experiencia posterior a la comercialización**

Las siguientes reacciones adversas se identificaron a partir de informes publicados o de la experiencia posterior a la comercialización con el ketoconazol. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al ketoconazol.

*Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: trombocitopenia.*

*Trastornos endocrinos: insuficiencia corticosuprarrenal.*

*Trastornos hepatobiliares: hepatotoxicidad grave que incluye hepatitis colestásica, necrosis hepática confirmada por biopsia, cirrosis, insuficiencia hepática, incluidos casos que tuvieron como consecuencia un trasplante o la muerte.*

*Trastornos del sistema inmunitario: afecciones alérgicas que incluyen choque anafiláctico, reacción anafiláctica, edema angioneurótico.*

*Trastornos del sistema nervioso: aumento reversible de la presión intracraneal (p. ej., papiledema, fontanela abultada en lactantes).*

*Trastornos del aparato reproductor y de las mamas: disfunción eréctil; con dosis superiores a 200 o 400 mg diarios, azoospermia.*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: pustulosis exantemática generalizada aguda, fotosensibilidad.

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Efecto de RECORLEV en otros fármacos

El levoketoconazol es un inhibidor potente de CYP3A4, así como un inhibidor de los transportadores farmacológicos gp-P, OCT2 y MATE1 in vivo. In vitro, el levoketoconazol inhibe a CYP2B6 y CYP2C8. El uso concomitante de RECORLEV con fármacos que son sustratos de estas enzimas y transportadores CYP puede aumentar el riesgo de reacciones adversas de estos fármacos.

Consulte la ficha técnica aprobada del medicamento para conocer los fármacos que son sustratos de CYP3A4, gp-P, OCT2 y MATE1 antes de comenzar el tratamiento con RECORLEV.

En la tabla 6 se presentan los fármacos afectados por RECORLEV que están contraindicados o cuyo uso no se recomienda durante el uso de RECORLEV. También incluye el impacto clínico y las recomendaciones de manejo para el uso concomitante de RECORLEV con la atorvastatina y la metformina.

**Tabla 6: Efecto de RECORLEV en CYP3A4 y sustratos transportadores**

<b>Sustratos de CYP3A4 o CYP3A4 y gp-P<sup>a</sup> que pueden prolongar el intervalo QT</b>	
<i>Impacto clínico</i>	Aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes.
<i>Prevención o manejo</i>	Está contraindicado el uso de RECORLEV con otros fármacos que causan prolongación del intervalo QT asociada con arritmias ventriculares, incluidas torsades de pointes ( <i>consulte las secciones Contraindicaciones [4] y Advertencias y precauciones [5.2]</i> ).
<i>Ejemplos</i>	Bosutinib, cisaprida, claritromicina <sup>b</sup> , cobimetinib, crizotinib, disopiramida, dofetilida, dronedarona, eliglustat (en pacientes que son metabolizadores lentos o intermedios de CYP2D6) y en pacientes que toman inhibidores potentes o moderados de CYP2D6), ivabradina, metadona, midostaurina, nicardipina, pimozida, quinidina y ranolazina.
<b>Sustratos sensibles a CYP3A4 o a CYP3A4 y gp-Pa</b>	
<i>Impacto clínico</i>	Aumentan las concentraciones plasmáticas del sustrato y puede aumentar el riesgo de reacciones adversas del sustrato.
<i>Prevención o manejo</i>	El uso concomitante de RECORLEV con sustratos sensibles a CYP3A4 o a CYP3A4 y gp-P está <i>contraindicado o no se recomienda</i> ( <i>consulte la sección Contraindicaciones [4]</i> ). Consulte la información de prescripción del sustrato.
<i>Ejemplos</i>	Alfentanilo, avanafil, buspirona, conivaptán <sup>b</sup> , dabigatrán etexilato, darifenacina, darunavir, digoxina, ebastina, everolimús, fexofenadina, ibrutinib, lomitapida, lovastatina, lurasidona, midazolam, naloxegol, nisoldipina, saquinavir, simvastatina, sirolimús, tacrolimús, tipranavir <sup>b</sup> , triazolam y vardenafil.
<b>Sustrato de CYP3A4, atorvastatina<sup>c</sup></b>	
<i>Impacto clínico</i>	Aumenta la concentración plasmática de la atorvastatina <sup>c</sup> y puede aumentar el riesgo de miopatía asociada con la atorvastatina y rabiomiólisis ( <i>consulte la sección Farmacología clínica [12.3]</i> ).
<i>Prevención o manejo</i>	El uso concomitante de RECORLEV con atorvastatina puede requerir una reducción de la dosis de atorvastatina. Use la dosis más baja posible de atorvastatina y monitoree las reacciones adversas cuando la dosis supere los 20 mg diarios.
<b>Sustrato de OCT2 y MATE, metformina<sup>c</sup></b>	
<i>Impacto clínico</i>	Aumenta la concentración plasmática de la metformina <sup>c</sup> y puede aumentar el riesgo de reacciones adversas de la metformina ( <i>consulte la sección Farmacología clínica [12.3]</i> ). Puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos de OCT2 y MATE, y aumenta el riesgo de sus reacciones adversas.
<i>Prevención o manejo</i>	Durante el ajuste de dosis de RECORLEV, controle la glucemia, la función renal y la vitamina B12 en sangre según la información de prescripción de la metformina y ajuste la dosis de metformina según sea necesario.

<sup>a</sup> Los fármacos enumerados son sustratos de CYP3A4 y/o gp-P. Otras vías de metabolismo y/o transportadores también pueden contribuir a la eliminación del sustrato. Consulte la ficha técnica aprobada del sustrato para obtener más información.

<sup>b</sup> Inhibidor potente de CYP3A4 (*consulte la sección Interacciones farmacológicas [7.2]*).

«Según un estudio clínico de interacción farmacológica con levoketoconazol.

## 7.2 Efecto de otros fármacos en RECORLEV

En la tabla 7 se presentan las interacciones farmacológicas clínicamente significativas que afectan a RECORLEV.

**Tabla 7: Interacciones farmacológicas clínicamente significativas (fármacos que afectan a RECORLEV)**

<b>Inhibidores potentes de CYP3A4</b>	
<i>Impacto clínico</i>	Pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del levoketoconazol y aumentar el riesgo de reacciones adversas de RECORLEV ( <i>consulte la sección Farmacología clínica [12.3]</i> ).
<i>Prevención o manejo</i>	No se recomienda la administración de inhibidores potentes de las enzimas CYP3A4 con RECORLEV. Evite el uso de estos fármacos desde 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con RECORLEV y durante el tratamiento.
<i>Ejemplos</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antivíricos (p. ej., ritonavir, darunavir potenciado con ritonavir, fosamprenavir potenciado con ritonavir, saquinavir).</li> <li>• Antagonistas de los receptores de glucocorticoides y progesterona (p. ej., mifepristona).</li> </ul>
<b>Inductores potentes de CYP3A4</b>	
<i>Impacto clínico</i>	Pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de levoketoconazol y reducir la eficacia de RECORLEV.
<i>Prevención o manejo</i>	No se recomienda la administración de inductores potentes de las enzimas CYP3A4 con RECORLEV. Evite el uso de estos fármacos desde 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con RECORLEV y durante el tratamiento.
<i>Ejemplos</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibióticos (p. ej., isoniácida, rifabutina, rifampicina).</li> <li>• Anticonvulsivos (p. ej., carbamazepina, fenitoína).</li> <li>• Antivíricos (p. ej., efavirenz, nevirapina).</li> <li>• Antineoplásicos (p. ej., mitotano).</li> </ul>
<b>Neutralizadores del ácido gástrico</b>	
<i>Impacto clínico</i>	Afecta la absorción del levoketoconazol de RECORLEV.
<i>Prevención o manejo</i>	Tome neutralizadores del ácido gástrico como mínimo 2 horas después de la administración de RECORLEV.
<i>Ejemplos</i>	Hidróxido de aluminio.
<b>Supresores del ácido gástrico</b>	
<i>Impacto clínico</i>	Afecta la absorción del levoketoconazol de RECORLEV.
<i>Prevención o manejo</i>	Evite el uso de supresores de ácido gástrico con RECORLEV.
<i>Ejemplos</i>	Antagonistas de los receptores de H <sub>2</sub> e inhibidores de la bomba de protones.
<b>Sucralfato</b>	
<i>Impacto clínico</i>	Afecta la absorción del levoketoconazol de RECORLEV.
<i>Prevención o manejo</i>	Evite el uso de sucralfato con RECORLEV.

## 7.3 Alcohol

Se debe advertir a los pacientes sobre el consumo excesivo de alcohol mientras usan RECORLEV (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.1]*). Se han informado casos de una reacción similar a la del disulfiram cuando se combina el uso de ketoconazol con el consumo de alcohol, reacción que se caracteriza por rubor, erupción, edema periférico, náuseas y dolor de cabeza. Todos los síntomas se resolvieron por completo en pocas horas.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de riesgos

El levoketoconazol es el enantiómero 2S, 4R del ketoconazol. Los datos publicados disponibles de series de casos y estudios de casos y controles sobre el uso del ketoconazol racémico durante el embarazo son insuficientes para determinar el riesgo de defectos congénitos importantes asociado con el fármaco. No hay datos disponibles sobre el uso del ketoconazol durante el embarazo para informar sobre el riesgo de aborto espontáneo. Existen riesgos para la madre y el feto por el síndrome de Cushing no tratado (*consulte la sección Consideraciones clínicas*). No se han realizado estudios de reproducción en animales con levoketoconazol. Sin embargo, el levoketoconazol constituyó alrededor del 70 % de la exposición en seres humanos y animales después de la administración racémica de ketoconazol. En estudios de reproducción animal, se observaron efectos embriotóxicos en ratones, ratas y conejos preñados, y defectos fetales en ratas, después de la administración oral de ketoconazol racémico durante el período de organogénesis con dosis iguales e inferiores a la dosis máxima recomendada en seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD), respectivamente (*consulte la sección Datos*). Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para un feto y considere si los beneficios del tratamiento con RECORLEV superan los riesgos.

Se desconocen los antecedentes de riesgo estimados de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un antecedente de riesgo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el antecedente de riesgo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

##### *Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad*

El síndrome de Cushing activo durante el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad materna y fetal (incluidas diabetes gestacional, hipertensión gestacional, preeclampsia, muerte materna, aborto espontáneo, muerte fetal intrauterina, nacimiento prematuro y muerte neonatal).

##### *Trabajo de parto o parto*

Se observó distocia (trabajo de parto difícil) en ratones y ratas a los que se administró ketoconazol por vía oral durante el período de organogénesis a exposiciones por debajo de la MRHD de levoketoconazol (según la superficie corporal [SC]). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos para los seres humanos.

#### Datos

##### *Datos en animales*

El ketoconazol racémico que contenía el levoketoconazol se administró por vía oral a ratas, ratones y conejos durante el período de organogénesis. El levoketoconazol constituyó alrededor del 70 % de la exposición en animales después de la administración racémica de ketoconazol.

Los ratones recibieron 10, 20 y 40 mg/kg/día de ketoconazol durante el período de organogénesis (días de gestación 6 al 18). Se observó letalidad embrionaria (reabsorciones y muertes fetales) con una dosis de  $\geq 20$  mg/kg/día (por debajo de la MRHD de levoketoconazol en función de la comparación con la SC). No hubo toxicidad materna en ratones hasta la dosis más alta de 40 mg/kg/día (por debajo de la MRHD de levoketoconazol según la SC); sin embargo, las hembras no dieron a luz naturalmente y el examen de la cesárea 3 días después de la fecha prevista de parto mostró un aumento de las reabsorciones y los fetos muertos.

Las ratas recibieron 10, 20, 40 y 80 mg/kg/día durante el período de organogénesis (días de gestación 6 al 18). Se observó un aumento en las incidencias de fetos reabsorbidos y muertes fetales con una dosis de

≥40 mg/kg/día (por debajo de la MRHD de levoketoconazol según la SC). Se observaron defectos fetales (oligodactilia, sindactilia, ausencia de metacarpianos y/o metatarsianos, y fisura palatina) con una dosis de ≥80 mg/kg/día de ketoconazol (con la MRHD de levoketoconazol según la SC). Se observó distocia y gestación prolongada en ratas con una dosis de ≥10 mg/kg/día (por debajo de la MRHD de levoketoconazol según la SC).

Los conejos recibieron dosis de sonda orales de 0, 10 y 40 mg/kg/día de ketoconazol durante el período de organogénesis (días de gestación 6 al 18). Se observó un aumento en las incidencias de fetos reabsorbidos y muertes fetales con una dosis de ≥10 mg/kg/día (por debajo de la MRHD de levoketoconazol según la SC).

## 8.2 Lactancia

### Resumen de riesgos

Los datos publicados de una mujer en período de lactancia muestran que el ketoconazol está presente en la leche humana en bajas cantidades, pero no se han informado efectos adversos en el lactante. Sin embargo, estos datos limitados no son suficientes para informar el riesgo para un lactante con exposición al ketoconazol a través de la leche materna. No hay datos disponibles sobre los efectos del ketoconazol en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el lactante, incluida la toxicidad hepática, se debe aconsejar a las pacientes que no amamenten durante el tratamiento con RECORLEV y durante un día (5 veces la semivida) después de la dosis final.

## 8.3 Mujeres y hombres con capacidad de concebir

### Infertilidad

RECORLEV puede disminuir los niveles de testosterona (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.5]*) y afectar la fertilidad masculina y femenina. Se ha demostrado que los comprimidos de ketoconazol (que contienen partes iguales de levoketoconazol y dextroketoconazol en una mezcla racémica) disminuyen la testosterona sérica en seres humanos. Una vez que se interrumpió el tratamiento con los comprimidos de ketoconazol, los niveles de testosterona sérica regresaron a los valores iniciales. Los niveles de testosterona se ven alterados con dosis de ketoconazol de 800 mg por día y suprimidos con dosis de 1600 mg por día. Las manifestaciones clínicas de una disminución de las concentraciones de testosterona pueden incluir ginecomastia, impotencia y oligospermia. En estudios de fertilidad en ratas, el ketoconazol de uso oral administrado en dosis equivalentes a la MRHD de levoketoconazol según la SC durante el apareamiento previo a la implantación afectó la fertilidad en ratas macho y hembra. En estudios de fertilidad en perros, el levoketoconazol se dirigió a los tejidos reproductivos de los perros macho de manera dependiente de la dosis con efectos asociados en la espermatogénesis y maduración de los espermatozoides. El efecto fue reversible tras la interrupción permanente del tratamiento (*consulte la sección Toxicología no clínica [13.1]*).

## 8.4 Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de RECORLEV no se han establecido en pacientes pediátricos menores de 18 años.

## 8.5 Uso geriátrico

De los 166 pacientes en ensayos clínicos con RECORLEV, 12 (7 %) tenían 65 años o más, y un paciente tenía 75 años. Los estudios clínicos de RECORLEV no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente de los pacientes adultos más jóvenes.

## 8.6 Insuficiencia renal

No hay experiencia con RECORLEV en pacientes con insuficiencia renal. La farmacocinética general del ketoconazol racémico en pacientes con insuficiencia renal no fue significativamente diferente en comparación con sujetos sanos.

## 8.7 Insuficiencia hepática

El uso de RECORLEV está contraindicado en pacientes con cirrosis, enfermedad hepática aguda o enfermedad hepática crónica mal controlada, coledlitiasis sintomática recurrente, antecedentes de lesión hepática farmacológica debido al ketoconazol o a cualquier tratamiento antimicótico con azoles que requiera la interrupción del tratamiento, o enfermedad hepática metastásica extensa (*consulte las secciones Contraindicaciones [4] y Advertencias y precauciones [5.1]*).

## 10 SOBREDOSIS

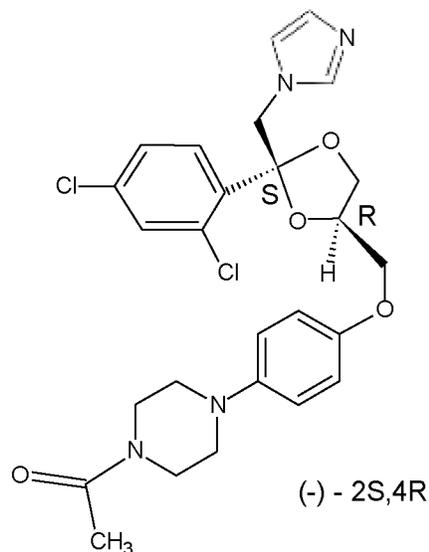
En caso de sobredosis accidental aguda, el tratamiento consiste en medidas sintomáticas y de apoyo. Dentro de la primera hora después de la ingesta, se puede administrar carbón activado.

## 11 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de RECORLEV (levoketoconazol) contienen levoketoconazol como ingrediente activo. El levoketoconazol es el enantiómero 2S,4R derivado del ketoconazol racémico y es un inhibidor de la síntesis de cortisol.

El nombre químico del levoketoconazol es 2S,4R cis-1-acetil-4-[4-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il] metoxil]fenil] piperazina.

La fórmula molecular del levoketoconazol es  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$  con una masa molecular de 531.43 g/mol.



El levoketoconazol es un polvo cristalino blanco o blanquecino. Es muy poco soluble en agua, pero soluble en soluciones acuosas con pH inferior a 2.

Los comprimidos de RECORLEV para administración por vía oral contienen 150 mg de levoketoconazol y los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, almidón de maíz modificado y celulosa microcristalina silicificada. El recubrimiento rosado no funcional contiene óxido de hierro rojo, macrogol/polietilenglicol 3350, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco y dióxido de titanio. Los comprimidos se imprimen con tinta negra que contiene hidróxido de amonio al 28 %, óxido ferroso férrico, alcohol isopropílico, propilenglicol y esmaltado de goma laca al 45 % (20 % esterificado) en etanol.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

## 12.1 Mecanismo de acción

In vitro, el levoketoconazol inhibe pasos clave en la síntesis de cortisol y testosterona, principalmente aquellos mediados por CYP11B1 (11 $\beta$  hidroxilasa), CYP11A1 (la enzima de descomposición de cadena lateral del colesterol, el primer paso en la conversión de colesterol en pregnenolona) y CYP17A1 (17 $\alpha$ -hidroxilasa).

## 12.2 Farmacodinámica

### Electrofisiología cardíaca

El aumento medio más alto en el QTc fue de 24 ms (UCI: 31 ms) después de la administración de 150 mg a 600 mg de levoketoconazol dos veces al día (la dosis recomendada aprobada) en pacientes con síndrome de Cushing endógeno. El aumento del QTc estuvo relacionado con la dosis.

## 12.3 Farmacocinética

### Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas de levoketoconazol ocurren aproximadamente 1.5 a 2 horas después de la administración oral de una dosis única de RECORLEV en ayunas, independientemente de la dosis. En voluntarios sanos, la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) aumenta de manera aproximadamente proporcional a la dosis, mientras que el área bajo la curva (area under the curve, AUC) aumenta de manera supraproporcional a la dosis de 150 mg a 600 mg. El levoketoconazol se acumula en el plasma durante la administración de dosis múltiples de RECORLEV.

El levoketoconazol es un sustrato del transportador de salida intestinal (y hepático), la gp-P.

### *Efecto de los alimentos*

En un estudio con voluntarios sanos (N = 24), los sujetos que recibieron una dosis oral única de 600 mg de RECORLEV con una comida con alto contenido de grasas (contenido calórico total de 875 calorías; 160 calorías proteicas, 170 calorías de carbohidratos y 545 calorías de grasas) tuvieron como resultado un aumento del AUC del 30 % y ningún cambio en la  $C_{m\acute{a}x}$ . La mediana del tiempo hasta la concentración máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) se retrasó de 2 a 4 horas. Estos cambios no se consideran clínicamente significativos.

### Distribución

El levoketoconazol tiene un volumen de distribución aparente de 31 a 41 l, lo que se aproxima al agua corporal total. La unión del levoketoconazol a las proteínas en el plasma humano es alta (99.3 %).

### Eliminación

#### *Metabolismo*

No se han realizado estudios in vitro o in vivo del metabolismo del levoketoconazol. El ketoconazol racémico se metaboliza ampliamente en el hígado a varios metabolitos inactivos (con respecto a la actividad antimicótica). El CYP3A4 es la principal enzima involucrada en el metabolismo del ketoconazol. Las principales vías metabólicas identificadas son la oxidación y degradación de los anillos de imidazol y piperazina. Además, se produce O-desalquilación oxidativa y la hidroxilación aromática.

#### *Excreción*

El levoketoconazol se elimina del plasma con una semivida de 3 a 4.5 horas después de una dosis única y de 4 a 6 horas después de dosis múltiples.

No se ha realizado un estudio de balance de masas con levoketoconazol. Aproximadamente el 13 % de una dosis racémica de ketoconazol se excreta en la orina, de la cual del 2 al 4 % es el fármaco inalterado. La principal vía de excreción es a través de la bilis hacia el tracto intestinal y alrededor del 57 % se excreta en las heces.

### Poblaciones Específicas

Los datos de modelización farmacocinética poblacional de pacientes con síndrome de Cushing sugieren que no hay impacto de la edad o el sexo en la farmacocinética del levoketoconazol. No se ha estudiado formalmente la farmacocinética del levoketoconazol en pacientes geriátricos. No se ha estudiado el levoketoconazol en pacientes menores de 18 años de edad. Se desconocen las diferencias farmacocinéticas entre los grupos de raza/origen étnico.

### *Pacientes con insuficiencia renal o hepática*

No se ha estudiado el uso del levoketoconazol en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La farmacocinética general del ketoconazol racémico no se alteró significativamente en pacientes con insuficiencia renal en comparación con voluntarios sanos (*consulte la sección Contraindicaciones [4]*). Dado el extenso metabolismo hepático del ketoconazol, se espera que la depuración se reduzca en pacientes con deterioro de la función hepática.

### Estudios de interacción farmacológica

El levoketoconazol es un inhibidor potente de CYP3A4, así como un inhibidor de los transportadores farmacológicos gp-P, OCT2 y MATE1 in vivo. En la administración concomitante de medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores es posible que RECORLEV afecte sus concentraciones plasmáticas (*consulte la sección Interacciones farmacológicas [7.1]*).

Se realizaron estudios clínicos de interacción farmacológica para evaluar los efectos del levoketoconazol en la farmacocinética de la atorvastatina, la felodipina y la metformina en voluntarios sanos. Los resultados se muestran en la tabla 8. Para conocer las recomendaciones clínicas con respecto a estas interacciones, *consulte la sección Interacciones farmacológicas (7.1)*.

**Tabla 8: Cambio en los parámetros farmacocinéticos para el fármaco administrado de manera concomitante en presencia de levoketoconazol**

Fármaco administrado de manera concomitante	N	Dosis de levoketoconazol	Relación de las medias de mínimos cuadrados (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a</sup>	
			AUC <sub>0-∞</sub>	C <sub>máx.</sub>
Atorvastatina	23	400 mg una vez al día	317.6% (286.6 - 352.0 %)	96.7% (82.3 - 113.6 %)
Felodipina	14	400 mg una vez al día	1007.3% (868.8 - 1167.9 %)	937.1% (757.9 - 1158.8 %)
Metformina	17	450 mg dos veces al día	220 % (203 - 239 %)	182 % (168 - 197 %)

<sup>a</sup> Para el fármaco administrado de manera concomitante + levoketoconazol frente al fármaco administrado de manera concomitante solamente.

*Estudios in vitro en los que el potencial de interacción farmacológica no se siguió evaluando clínicamente*  
In vitro, el levoketoconazol inhibe a CYP2B6 y CYP2C8, e induce a CYP1A2.

El levoketoconazol no inhibe a CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6, no induce a CYP2B6 y no inhibe a los transportadores OATP1B3, OAT1, OAT3 o MATE2-K.

## **13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

### Carcinogénesis

No se han evaluado los efectos cancerígenos del levoketoconazol. El ketoconazol no fue cancerígeno en un estudio oral de 18 meses en ratones albinos suizos ni en un estudio de carcinogenicidad oral de 24 meses en ratas Wistar con niveles de dosis de 5, 20 y 80 mg/kg/día de ketoconazol. La dosis alta en estos estudios fue menor que la MRHD de levoketoconazol en ratones e igual a la MRHD de levoketoconazol en ratas, en función de una comparación con la SC.

### Mutagénesis

No se ha evaluado el potencial mutágeno del levoketoconazol. El ketoconazol no mostró ningún signo de potencial mutágeno cuando se evaluó utilizando la prueba de mutación letal dominante o el ensayo de activador microsómico de Salmonella de Ames.

### Afectación de la fertilidad

En estudios de fertilidad en animales, el ketoconazol de uso oral afectó la fertilidad masculina y femenina en ratas de manera dependiente de la dosis y la duración. En ratas hembra, las dosis orales de hasta 40 mg/kg de ketoconazol (inferior a la MRHD para el levoketoconazol según la SC) no tuvieron efecto alguno en la fertilidad. Las dosis de  $\geq 75$  mg/kg de ketoconazol (con la MRHD para el levoketoconazol según la SC) disminuyeron la tasa de preñez y la cantidad de lugares de implantación y, en los machos, disminuyeron la cantidad de esperma (motilidad, recuento, morfología), lo que se correlacionó con niveles plasmáticos más bajos de testosterona y cambios histológicos testiculares. Cuando se administró durante períodos más prolongados (hasta 3 meses), se observó una disminución de la fertilidad en ratas macho en dosis de apenas 24 mg/kg/día de ketoconazol (inferior a la MRHD para el levoketoconazol según la SC).

En perros Beagle macho, una dosis oral de 25 mg/kg/día de ketoconazol durante un máximo de 4 semanas (con la MRHD para el levoketoconazol según la SC) produjo una disminución de la motilidad de los espermatozoides, una disminución del recuento de espermatozoides, un aumento de espermatozoides anormales y atrofia de los testículos. Estos efectos se revirtieron después del retiro del tratamiento.

## **14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

La efectividad de RECORLEV en pacientes con síndrome de Cushing se evaluó en dos estudios, el estudio 1 y el estudio 2.

### Estudio 1

El estudio 1 consistió en una fase de mantenimiento, abierta y de ajuste de dosis de hasta 19 semanas de duración, seguida de una fase de retiro, aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo de 8 semanas de duración (NCT03277690).

En el estudio 1 se inscribieron 84 pacientes con síndrome de Cushing con enfermedad persistente o recurrente a pesar de la cirugía, pacientes tratados previamente con medicamentos y pacientes no tratados previamente. La etiología del síndrome de Cushing fue enfermedad de Cushing en 70 (83 %) pacientes, síndrome de Cushing suprarrenal en 8 (10 %) pacientes, secreción ectópica de ACTH en 2 (2 %) pacientes y desconocida en 4 (5 %) pacientes. Se excluyó a los pacientes con carcinoma hipofisario o suprarrenal. Doce (14 %) pacientes que habían recibido previamente RECORLEV en el estudio 2 también se inscribieron en el estudio 1. La media de edad al inicio fue de 45 años; el 76 % de los pacientes eran mujeres. En general, la media de tiempo desde el diagnóstico fue de 63 meses antes del tratamiento con la primera dosis en este estudio. La persistencia o recurrencia del síndrome de Cushing se evidenció por la media de tres niveles de cortisol libre en orina (urinary free cortisol, UFC) de 24 horas mayores o iguales a  $1.5 \times$  límite superior de lo normal (rango normal: 11 a 138 nmol/día o 4 a 50  $\mu$ g/día). Para los 79 pacientes que se sometieron a un ajuste de dosis, la media del nivel de cortisol libre en orina (mean urinary free cortisol, mUFC) (desviación estándar [standard deviation, SD]) al inicio del estudio fue de 785 nmol/día (932), lo que corresponde a aproximadamente  $6 \times$  ULN. La mediana de

la mUFC al inicio fue de 479 nmol/día, lo que corresponde a aproximadamente  $3.5 \times \text{ULN}$ . Setenta y dos (72) pacientes sin tratamiento previo con RECORLEV, siete (7) pacientes recibieron tratamiento con RECORLEV en el Estudio 2, pero no recibieron dosis terapéuticas (dosis en la que el nivel de mUFC era  $\leq \text{ULN}$ , o se había alcanzado la dosis máxima permitida (600 mg dos veces al día) o una respuesta parcial clínicamente significativa según el criterio clínico, y se había alcanzado la dosis máxima tolerada) antes de la inscripción en el Estudio 1. Cinco (5) de 84 pacientes continuaron el tratamiento con la dosis terapéutica de RECORLEV antes de la inscripción en el estudio 1; estos pacientes se inscribieron directamente en la fase de retiro aleatorizado.

#### *Fase de mantenimiento y ajuste de dosis (14-19 semanas)*

Setenta y nueve (79) pacientes ingresaron en la fase de mantenimiento y ajuste de dosis. Los pacientes sin tratamiento previo con RECORLEV comenzaron con 150 mg de RECORLEV por vía oral dos veces al día. Los pacientes que participaron previamente en el estudio 2 podían comenzar con una dosis superior a 150 mg dos veces al día. La dosis se podía ajustar en incrementos de 150 mg a intervalos de 2 semanas hasta un máximo de 600 mg dos veces al día para lograr una mUFC dentro del rango normal. La dosis se aumentó si la mUFC estaba por encima del ULN y se redujo en función de la tolerancia individual. Los pacientes que lograron una dosis terapéutica estable durante al menos 4 semanas y que lograron una mUFC normal al final de las fases de mantenimiento y ajuste de dosis fueron elegibles para la fase de retiro aleatorizado.

#### *Fase de retiro aleatorizado (aproximadamente 8 semanas)*

Cuarenta y cuatro (44) pacientes ingresaron en la fase de retiro aleatorizado: 39 pacientes de las fases de mantenimiento y ajuste de dosis, y 5 pacientes directamente del estudio 2. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para continuar con RECORLEV o recibir placebo equivalente durante aproximadamente 2 meses o hasta que fuera necesario un rescate temprano (es decir, para la mUFC  $>1.5 \times \text{ULN}$ ).

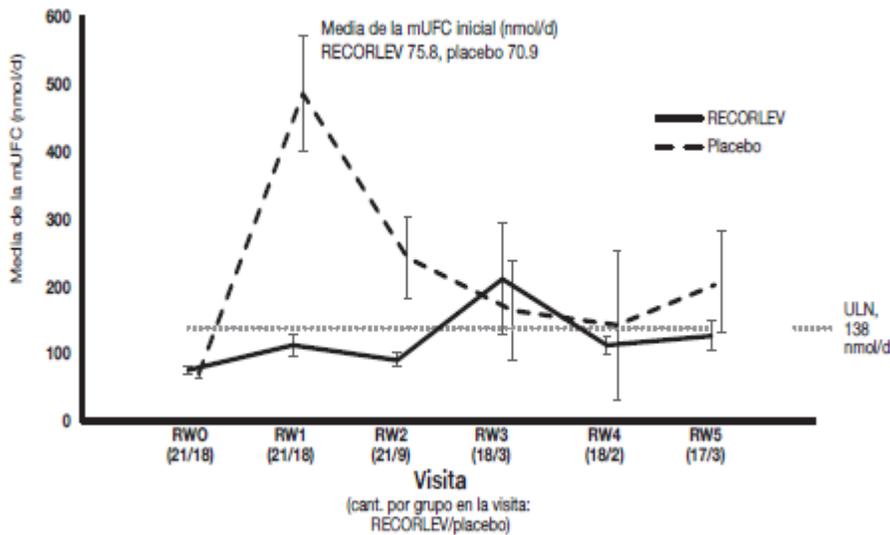
#### *Evaluación de eficacia y resultados*

El criterio de valoración de eficacia secundario clave fue la proporción de pacientes con normalización de la mUFC, definido como un paciente con una mUFC igual o inferior al ULN al final de la fase de retiro aleatorizado sin cumplir con un requisito de rescate temprano durante la fase de retiro aleatorizado.

De los 79 pacientes que ingresaron en la fase de mantenimiento y ajuste de dosis, 37 (47 %) pacientes que cumplieron con el requisito de recibir una dosis terapéutica estable durante al menos 4 semanas y establecieron una mUFC normal al final de la fase de mantenimiento y ajuste de dosis y 2 pacientes que no cumplieron con el requisito debido a una alteración en la mUFC, continuaron a la fase de retiro aleatorizado. De los 5 pacientes del estudio 2 que se inscribieron directamente en la fase de retiro aleatorizado, 2 pacientes tuvieron una mUFC normal.

Entre los 39 pacientes que tuvieron una mUFC normal al inicio de la fase de retiro aleatorizado, 21 fueron aleatorizados al grupo de RECORLEV y 18 al grupo de placebo. La cantidad y el porcentaje de pacientes que tuvieron una mUFC normal al final de la fase de retiro aleatorizado fue 11/21 (52.4 %) en el grupo de RECORLEV y 1/18 (5.6 %) en el grupo de placebo, y la diferencia de tratamiento (intervalo de confianza [IC] fue de 46.8 % (16.5 %, 70.2 %). De 11 pacientes con una mUFC normal al final de la fase de retiro aleatorizado, 7 pacientes en el grupo de RECORLEV tuvieron una mUFC normal durante toda la fase de retiro aleatorizado. La figura 1 muestra la mUFC durante la fase de retiro aleatorizado del estudio 1. La línea del grupo de placebo debe interpretarse con precaución, ya que la mayoría de los pacientes tratados con placebo fueron rescatados anticipadamente debido a niveles altos de la mUFC y no se incluyeron en el análisis.

**Figura 1: Gráfico de líneas de la media de cortisol libre en orina durante la fase de retiro aleatorizado del estudio 1: media observada ( $\pm$  EE)**



mUFC = media de cortisol libre en orina; RW = retiro aleatorizado; EE = error estándar; ULN = límite superior de lo normal; se incluye en el análisis a los pacientes que permanecieron en el estudio con mUFC no faltante

## Estudio 2

Se obtuvo evidencia de respaldo de la eficacia del estudio 2, que fue un estudio abierto, multicéntrico, de un solo grupo y que consistió en tres fases del estudio (ajuste de dosis, mantenimiento y evaluación extendida) para una duración total estimada del tratamiento de hasta 73 semanas (NCT01838551).

En el estudio 2 se inscribieron 94 pacientes con síndrome de Cushing sin tratamiento previo con RECORLEV y con enfermedad persistente o recurrente a pesar de la cirugía, pacientes tratados previamente con medicamentos y pacientes no tratados previamente. La etiología del síndrome de Cushing fue adenoma hipofisario en 80 (85 %) pacientes, síndrome de Cushing suprarrenal en 8 (9 %) pacientes, secreción ectópica de ACTH en 1 (1 %) paciente y desconocida en 5 (5 %) pacientes. Se excluyó a los pacientes con carcinoma hipofisario o suprarrenal. La media de edad al momento de la inscripción fue de 44 años; el 82 % de los pacientes eran mujeres. En general, la media de tiempo desde el diagnóstico fue de 68 meses antes del tratamiento con la primera dosis en este estudio. La persistencia o recurrencia del síndrome de Cushing se evidenció por la media de cuatro niveles de cortisol libre en orina (mUFC) de 24 horas mayores o iguales a  $1.5 \times$  límite superior de lo normal (ULN; rango normal: 11 a 138 nmol/día o 4 a 50  $\mu$ g/día). La media (SD) de la media de cortisol libre en orina (mUFC) al inicio fue de 243  $\mu$ g/día (269), que corresponde a aproximadamente  $5 \times$  ULN. La mediana de la mUFC al inicio fue de 148 nmol/día (rango 59 a 1510), lo que corresponde a aproximadamente  $3 \times$  ULN.

### *Fase de ajuste de dosis (2 a 21 semanas)*

Noventa y cuatro (94) pacientes recibieron una dosis inicial de 150 mg de RECORLEV por vía oral dos veces al día que se ajustó aproximadamente cada 2 a 3 semanas si la mUFC estaba por encima del ULN hasta un máximo de 600 mg dos veces al día. Los pacientes que alcanzaron una dosis terapéutica continuaron con la fase de mantenimiento. La dosis terapéutica se definió como una dosis en la que el nivel de mUFC era  $\leq$ ULN, o se había alcanzado la dosis máxima permitida (600 mg dos veces al día) o una respuesta parcial clínicamente significativa según el criterio clínico, y se había alcanzado la dosis máxima tolerada.

### *Fase de mantenimiento (6 meses)*

Setenta y siete (77) pacientes que alcanzaron una dosis terapéutica en la fase de ajuste de dosis ingresaron en la fase de mantenimiento y continuaron el tratamiento con la dosis terapéutica de RECORLEV durante 6 meses.

Se permitió disminuir la dosis de RECORLEV por motivos de seguridad o tolerancia, o aumentarla por pérdida de eficacia. El criterio de valoración de eficacia principal se evaluó al final de la fase de mantenimiento.

#### *Fase de evaluación extendida (6 meses)*

Sesenta (60) pacientes ingresaron en la fase de evaluación extendida en la que el tratamiento con RECORLEV continuó durante 6 meses más.

#### *Evaluación de eficacia y resultados*

El criterio de valoración de eficacia principal del estudio fue la proporción de pacientes con normalización de la mUFC al final de la fase de mantenimiento de 6 meses. La normalización de la mUFC se definió como una mUFC igual o inferior al ULN en función del resultado del laboratorio central sin que se requiriera un aumento de la dosis durante la fase de mantenimiento. Al final de la fase de mantenimiento, 29 de 94 pacientes (30.9 %, intervalo de confianza exacto del 95 %, 21.7 %, 41.2 %) cumplieron con el criterio de valoración principal.

De los 94 pacientes inscritos en el estudio 2, 63 (67 %) pacientes tuvieron una mUFC normal al final de la fase de ajuste de dosis, 29 (30.9 %) pacientes tuvieron una mUFC normal al final de la fase de mantenimiento sin ningún aumento de la dosis durante la fase de mantenimiento y 16 (17 %) pacientes tuvieron una mUFC normal al final de la fase de evaluación extendida sin aumento de la dosis durante la fase de mantenimiento o la fase de evaluación extendida. Sin embargo, debido a que el 51 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento prematuramente debido a reacciones adversas, falta de eficacia u otros motivos, estos resultados deben interpretarse con precaución.

## **16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

### Cómo se suministra

Los comprimidos de 150 mg de RECORLEV (levoketoconazol) son redondos, biconvexos, tienen un recubrimiento de color rosa, contienen 150 mg de levoketoconazol y un código de identificación impreso en tinta negra con la leyenda “LEV” impresa sobre el número “150” de un lado. El otro lado es liso.

Frascos de 50 comprimidos con tapa a prueba de niños: NDC 72065-003-01

### Almacenamiento

RECORLEV se debe almacenar a una temperatura de 68° F a 77° F (20° C a 25° C); se permiten desviaciones de entre 59° F y 86° F (15° C y 30° C) (consulte la temperatura ambiente controlada según la Farmacopea de los Estados Unidos (United States Pharmacopeia, USP).

## **17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

Aconseje al paciente que lea la ficha técnica para el paciente aprobada por la FDA (Información para el paciente).

### Monitoreo

Informe a los pacientes sobre la importancia del monitoreo de laboratorio y el cumplimiento del cronograma de visitas de seguimiento (*consulte la sección Posología y administración [2.3, 2.4]*).

### Lesión hepática

Informe a los pacientes que RECORLEV puede causar lesión hepática. Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de hepatotoxicidad (p. ej., dolor en el cuadrante superior derecho asociado con náuseas, cansancio atípico, signos de ictericia, moretones o sangrado atípicos). Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato para detectar signos o síntomas de hepatotoxicidad. Informe a los pacientes que las pruebas hepáticas se medirán antes del tratamiento y periódicamente en lo sucesivo. Aconseje

a los pacientes que eviten el consumo excesivo de alcohol mientras toman RECORLEV (*consulte las secciones Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones [5.1]*).

#### Prolongación de QT

Informe a los pacientes que RECORLEV puede causar prolongación del intervalo QT. Recomiende a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato para detectar signos o síntomas de prolongación del intervalo QT, los cuales incluyen aturdimiento intenso (presíncope) o desmayos (síncope). Informe a los pacientes que los ECG se realizarán antes del tratamiento y periódicamente en lo sucesivo. Informe a los pacientes que las alteraciones de potasio y magnesio pueden requerir corrección para ayudar a prevenir la prolongación del intervalo QT (*consulte las secciones Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones [5.2]*).

#### Insuficiencia corticosuprarrenal

Informe a los pacientes que RECORLEV puede causar insuficiencia corticosuprarrenal. Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de la insuficiencia corticosuprarrenal. Aconseje a los pacientes que le informen los signos y síntomas de insuficiencia corticosuprarrenal a su proveedor de atención médica de inmediato. Informe a los pacientes que se medirá el cortisol en sangre u orina antes del tratamiento y periódicamente en lo sucesivo (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.3]*).

#### Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes que RECORLEV puede causar reacciones de hipersensibilidad. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si se producen signos o síntomas de reacción de hipersensibilidad (*consulte las secciones Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones [5.4]*).

#### Interacciones farmacológicas

Informe a los pacientes que RECORLEV puede interactuar con muchos fármacos. Aconseje a los pacientes que le informen a su proveedor de atención médica sobre el uso de todos los medicamentos de venta con receta y de venta libre (*consulte las secciones Contraindicaciones (4) e Interacciones farmacológicas [7]*).

#### Embarazo

Informe a las pacientes embarazadas y a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el riesgo para el feto. Aconseje a las mujeres que le informen a su proveedor de atención médica sobre un embarazo conocido o sospechado (*consulte la sección Uso en poblaciones específicas [8.1]*).

#### Lactancia

Aconseje a las pacientes que no amamanten durante el tratamiento con RECORLEV y durante un día después de la dosis final (*consulte la sección Uso en poblaciones específicas [8.2]*).

#### Infertilidad

Informe a los pacientes con capacidad reproductiva que RECORLEV puede afectar la fertilidad (*consulte la sección Uso en poblaciones específicas [8.3]*).

Distribuido por:

Xeris Pharmaceuticals, Inc.

1375 W Fulton St., Suite 1300

Chicago IL 60607

1-877-XERIS-37 (1-877-937-4737)

[www.xerispharma.com](http://www.xerispharma.com)

RECORLEV® es una marca comercial registrada, cuya licencia exclusiva en los EE. UU. es de Xeris

