



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **2212**

BUENOS AIRES, **30 MAR 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000752-11-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

U
Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

8/7



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 2212

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Coordinación de Evaluación de Medicamentos y Afines, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

57



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **2212**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial BRINAVESS y nombre/s genérico/s CLORHIDRATO DE VERNAKALANT, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

57



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 2212

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al

5



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 2212

Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Publíquese en el Boletín Informativo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-000752-11-2

DISPOSICIÓN Nº: 2212

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENOR
A.N.M.A.T.



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **2 2 1 2**

Nombre comercial: BRINAVESS

Nombre/s genérico/s: CLORHIDRATO DE VERNAKALANT

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
ALEMANIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Hameln
Pharmaceuticals. Acondicionamiento secundario: Merck, Sharp & Dohme
BV.

S
Domicilio de los establecimientos elaboradores: Langes Feld 13, Hameln,
-Alemania-. Acondicionamiento Secundario Waarderweg 39, NL-2031 BN
Harlem -Holanda-.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8
KM.60,CALLE 9 S/N° PQUE. INDUSTRIAL PILAR -PCIA DE BUENOS AIRES-

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente
disposición se detallan a continuación:



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

2212

Forma farmacéutica: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION.

Nombre Comercial: BRINAVESS.

Clasificación ATC: C01BG11

Indicación/es autorizada/s: CONVERSION RAPIDA A RITMO SINUSAL DE LA FIBRILACION AURICULAR DE INICIO RECIENTE EN ADULTOS. EN PACIENTES NO QUIRÚRGICOS: FIBRILACION AURICULAR \leq 7 DIAS DE DURACION, EN PACIENTES DESPUES DE CIRUGIA CARDIACA: FIBRILACION AURICULAR \leq A 3 DIAS DE DURACION.

Concentración/es: 20 MG de CLORHIDRATO DE VERNAKALANT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLORHIDRATO DE VERNAKALANT 20 MG.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 2.5 MG, ACIDO CITRICO 8.4 MG, HIDROXIDO DE SODIO PARA AJUSTAR PH, AGUA PARA INYECCIÓN C.S.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO DE USO UNICO CON TAPON DE GOMA DE CLOROBUTILO Y UN SELLO EXTERIOR DE ALUMINO.

Presentación: 1 VIAL DE 10 ML CONTENIENDO UNA SOLUCION DE 200 MG DE CLORHIDRATO DE VERNAKALANT Y 1 VIAL DE 25 ML. CONTENIENDO UNA SOLUCION DE 500 MG DE CLORHIDRATO DE VERNAKALANT

Contenido por unidad de venta: 1 VIAL DE 10 ML CONTENIENDO UNA SOLUCION DE 200 MG DE CLORHIDRATO DE VERNAKALANT Y 1 VIAL DE 25 ML.

5



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

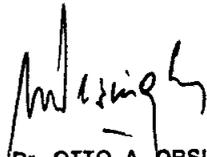
CONTENIENDO UNA SOLUCION DE 500 MG DE CLORHIDRATO DE VERNAKALANT

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **2212**



Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 2212


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-000752-11-2

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **2212**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: BRINAVESS

Nombre/s genérico/s: CLORHIDRATO DE VERNAKALANT

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
ALEMANIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Hameln Pharmaceuticals. Acondicionamiento secundario: Merck, Sharp & Dohme BV.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Langes Feld 13, Hameln, -Alemania-. Acondicionamiento Secundario Waarderweg 39, NL-2031 BN Harlem -Holanda-.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM.60,CALLE 9 S/N° PQUE. INDUSTRIAL PILAR -PCIA DE BUENOS AIRES-

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION.

Nombre Comercial: BRINA VESS.

Clasificación ATC: C01BG11

Indicación/es autorizada/s: CONVERSION RAPIDA A RITMO SINUSAL DE LA FIBRILACION AURICULAR DE INICIO RECIENTE EN ADULTOS. EN PACIENTES NO QUIRÚRGICOS: FIBRILACION AURICULAR \leq 7 DIAS DE DURACION, EN PACIENTES DESPUES DE CIRUGIA CARDIACA: FIBRILACION AURICULAR \leq A 3 DIAS DE DURACION.

Concentración/es: 20 MG de CLORHIDRATO DE VERNAKALANT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLORHIDRATO DE VERNAKALANT 20 MG.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 2.5 MG, ACIDO CITRICO 8.4 MG, HIDROXIDO DE SODIO PARA AJUSTAR PH, AGUA PARA INYECCIÓN C.S.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO DE USO UNICO CON TAPON DE GOMA DE CLOROBUTILO Y UN SELLO EXTERIOR DE ALUMINO.

Presentación: 1 VIAL DE 10 ML CONTENIENDO UNA SOLUCION DE 200 MG DE CLORHIDRATO DE VERNAKALANT Y 1 VIAL DE 25 ML. CONTENIENDO UNA SOLUCION DE 500 MG DE CLORHIDRATO DE VERNAKALANT



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Contenido por unidad de venta: 1 VIAL DE 10 ML CONTENIENDO UNA SOLUCION DE 200 MG DE CLORHIDRATO DE VERNAKALANT Y 1 VIAL DE 25 ML. CONTENIENDO UNA SOLUCION DE 500 MG DE CLORHIDRATO DE VERNAKALANT

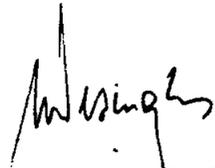
Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. el Certificado N° **56225**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de ~~30 MAR 2011~~ de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **2212**


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE RÓTULOS

BRINAVESS®

CLORHIDRATO DE VERNAKALANT

20 mg/mL

Concentrado para solución para infusión

1 vial de 25 mL*

INDUSTRIA ALEMANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada mL de BRINAVESS contiene:

Clorhidrato de Vernakalant (equivalente a 18.1 mg de base libre de Vernakalant)	20 mg
Acido cítrico E330	8.4 mg
Cloruro de sodio	2.5 mg
Agua para inyección	C.S.
Hidróxido de sodio E524 (para ajustar pH)	

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Ver Prospecto Interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Temperatura ambiente hasta 25 °C.

El concentrado estéril diluido es química y físicamente estable durante 12 horas a o por debajo de 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente, no serán mayores de 24 horas a 2 a 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABETH RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldmann
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL Nº 15436

2212
T
Restricted
R Confidential
limited access
94

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Director Técnico: Miguel Ángel Fiorito – Farmacéutico.

Importado y Comercializado por:

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.

Av. Del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires

Elaborado por:

Hameln Pharmaceuticals GmbH

Langes Feld 13, D-31789 Hameln, Alemania.

Lote N°:

Vencimiento:

* Mismo texto para 1 vial de 10 mL


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. EL ZAGUET RIVAS
Apoquerada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



PROYECTO DE RÓTULOS

BRINAVESS®

CLORHIDRATO DE VERNAKALANT

20 mg/mL

Concentrado para solución para infusión

1 vial de 25 mL*

INDUSTRIA ALEMANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada mL de BRINAVESS contiene:

Clorhidrato de Vernakalant (equivalente a 18.1 mg de base libre de Vernakalant)	20 mg
Ácido cítrico E330	8.4 mg
Cloruro de sodio	2.5 mg
Agua para inyección	c.s.
Hidróxido de sodio E524 (para ajustar pH)	

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Ver Prospecto Interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Temperatura ambiente hasta 25 °C.

El concentrado estéril diluido es química y físicamente estable durante 12 horas a o por debajo de 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente, no serán mayores de 24 horas a 2 a 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

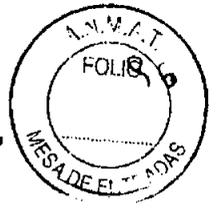
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
Matriculada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

2212

Restricted
R Confidential
Limited access



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Director Técnico: Miguel Ángel Fiorito – Farmacéutico.

Importado y Comercializado por:

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.

Av. Del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires

Elaborado por:

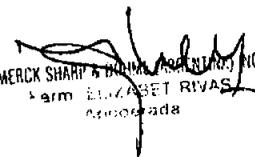
Hameln Pharmaceuticals GmbH

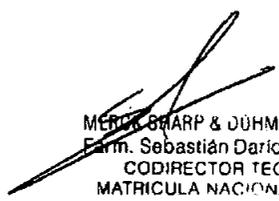
Langes Feld 13, D-31789 Hameln, Alemania.

Lote N°:

Vencimiento:

* Mismo texto para 1 vial de 10 mL


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Acreditada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



PROYECTO DE RÓTULOS

BRINAVESS®

CLORHIDRATO DE VERNAKALANT

20 mg/mL

Concentrado para solución para infusión

1 vial de 25 mL*

INDUSTRIA ALEMANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada mL de **BRINAVESS** contiene:

Clorhidrato de Vernakalant (equivalente a 18.1 mg de base libre de Vernakalant)	20 mg
Ácido cítrico E330	8.4 mg
Cloruro de sodio	2.5 mg
Agua para inyección	c.s.
Hidróxido de sodio E524 (para ajustar pH)	

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Ver Prospecto Interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

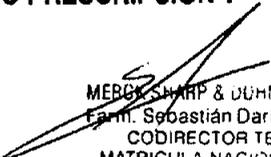
Temperatura ambiente hasta 25 °C.

El concentrado estéril diluido es química y físicamente estable durante 12 horas a o por debajo de 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente, no serán mayores de 24 horas a 2 a 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

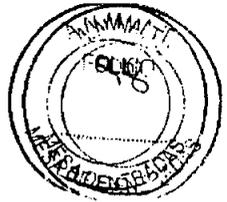
"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABETH RIVAS
Acreditada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

2212
Restricted
R Confidential
limited access



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Director Técnico: Miguel Ángel Fiorito – Farmacéutico.

Importado y Comercializado por:

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.

Av. Del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires

Elaborado por:

Hameln Pharmaceuticals GmbH

Langes Feld 13, D-31789 Hameln, Alemania.

Lote N°:

Vencimiento:

* Mismo texto para 1 vial de 10 mL

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Aprobada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

2212¹

99

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

Restricted
 Confidential
 Limited access

PROYECTO DE PROSPECTO
BRINAVESS®
CLORHIDRATO DE VERNAKALANT
20 mg/mL
Concentrado para solución para infusión

INDUSTRIA ALEMANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada mL de **BRINAVESS** contiene:

Clorhidrato de Vernakalant (equivalente a 18.1 mg de base libre de Vernakalant)	20 mg
Ácido cítrico E330	8.4 mg
Cloruro de sodio	2.5 mg
Agua para inyección	c.s.
Hidróxido de sodio E524 (para ajustar pH)	

ACCIÓN TERAPÉUTICA

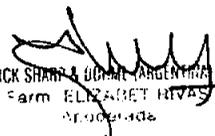
Grupo farmacoterapéutico: Tratamiento cardiaco, otros antiarrítmicos de clase I y III, código ATC: C01BG11.

Vernakalant es un medicamento antiarrítmico que actúa preferentemente en las aurículas para prolongar la refractariedad auricular y para retrasar la conducción de los impulsos de forma dependiente de la frecuencia. Se piensa que estas acciones antifibrilatorias sobre la refractariedad y la conducción suprimen la reentrada y se ven potenciadas en las aurículas durante la fibrilación auricular. Se postula que la selectividad relativa de vernakalant sobre la refractariedad auricular frente a la ventricular se debe al bloqueo de las corrientes que están expresadas en las aurículas, pero no en los ventrículos, así como a las características electrofisiológicas únicas de la aurícula en fibrilación.

INDICACIONES

Conversión rápida a ritmo sinusal de la fibrilación auricular de inicio reciente en adultos

- En pacientes no quirúrgicos: fibrilación auricular ≤ 7 días de duración.


 MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
 Farm. ELIZABET RIVAS
 Argentina


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 CODIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

- En pacientes después de cirugía cardíaca: fibrilación auricular ≤ 3 días de duración.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

EFFECTOS FARMACODINAMICOS:

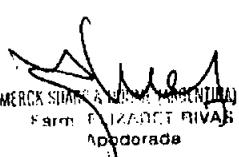
Vernakalant bloquea las corrientes en todas las fases del potencial de acción auricular, incluidas las corrientes de potasio que se expresan específicamente en las aurículas (p. Ej., la corriente rectificadora ultrarrápida diferida y la corriente de potasio dependiente de acetilcolina). Durante la fibrilación auricular, el bloqueo de los canales de sodio dependiente de la frecuencia y del voltaje centra más la acción del medicamento hacia el tejido auricular de activación rápida y parcialmente despolarizado, en lugar de hacia el ventrículo normalmente polarizado que late a frecuencias cardíacas menores. Además, la capacidad de vernakalant para bloquear el componente tardío de la corriente de sodio limita los efectos sobre la repolarización ventricular inducidos por el bloqueo de las corrientes de potasio en el ventrículo. Los efectos dirigidos sobre el tejido auricular junto con el bloqueo de la corriente tardía de sodio sugieren que vernakalant puede tener un menor riesgo de proarritmia ventricular que los fármacos que bloquean más potencialmente los canales de sodio y potasio ventriculares (Ej. Agentes bloqueantes Clase I y III). En conjunto, la combinación de los efectos de vernakalant sobre las corrientes cardíacas de potasio y sodio produce unos efectos antiarrítmicos sustanciales que se concentran fundamentalmente en las aurículas.

Los efectos de Vernakalant sobre el intervalo QT fueron leves y predecibles. En toda la población de fase 3, los pacientes tratados con vernakalant tuvieron un aumento del QT corregido por frecuencia cardíaca (usando la corrección de Fridericia, QTcF) en comparación con placebo (picos de 22,1 ms y 18,8 ms tras la sustracción de placebo después de la primera y la segunda infusiones, respectivamente). A los 90 minutos después del comienzo de la infusión, esta diferencia se redujo a 8,1 ms.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

En pacientes, el promedio de concentraciones plasmáticas máximas de vernakalant fue de 3,9 $\mu\text{g/ml}$ después de una única infusión de 10 minutos de 3 mg/kg de clorhidrato de vernakalant y 4,3 $\mu\text{g/ml}$ después de una segunda infusión de 2 mg/kg con un intervalo de 15 minutos entre las dosis.


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC
Farm. ELIZABETH RIVAS
Aprobada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastian Dario Goicentui
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Distribución

Vernakalant se distribuye de forma amplia y rápida por el cuerpo, con un volumen de distribución de aproximadamente 2 L/kg. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC fueron proporcionales a la dosis entre 0,5 mg/kg y 5 mg/kg. En pacientes, se estima que el aclaramiento corporal total típico de vernakalant es de 0,41 L/h/kg. La fracción libre de vernakalant en el suero humano es de 53-63 % a un intervalo de concentración de 1-5 $\mu\text{g/ml}$.

Eliminación/excreción

Vernakalant se elimina fundamentalmente por O-desmetilación mediada por CYP2D6 en metabolizadores extensos por CYP2D6. La glucuronidación y la excreción renal son los principales mecanismos de eliminación en personas con escasa metabolización por CYP2D6. La semivida de eliminación media de vernakalant en pacientes fue de aproximadamente 3 horas en personas con metabolización amplia por CYP2D6 y de aproximadamente 5,5 horas en personas con escasa metabolización.

Grupos especiales de pacientes

La exposición aguda no se ve significativamente influida por el sexo, los antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, la insuficiencia renal o la administración simultánea de betabloqueantes y otros medicamentos, como warfarina, metoprolol, furosemida y digoxina. En pacientes con insuficiencia hepática, las exposiciones se elevaron del 9 al 25%. No se necesita ajuste de dosis de **BRINAVESS** en estas circunstancias, ni de acuerdo con la edad, la creatinina sérica o el estado en cuanto a metabolización por CYP2D6.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

BRINAVESS debe administrarse mediante infusión intravenosa, por personal médico cualificado en un contexto clínico monitorizado adecuado para la cardioversión.

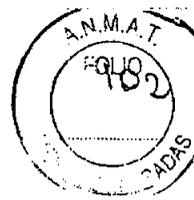
BRINAVESS se dosifica de acuerdo con el peso corporal del paciente. La infusión inicial recomendada es de 3 mg/kg a infundir durante un período de 10 minutos. Si no se produce la conversión a ritmo sinusal en el plazo de 15 minutos desde el final de la infusión inicial, puede administrarse una segunda infusión de 10 minutos de 2 mg/kg. No deben administrarse dosis

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
 Farm. ELIZABET RIVAS
 Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastian Darío Goldental
 COORDINADOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

2212


MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

 Restricted
 Confidential
 Limited access


acumuladas de más de 5 mg/kg (Para instrucciones acerca de la dilución ver *Preparación de BRINAVERS para Infusión*). **BRINAVERS** debe ser solamente administrado por infusión intravenosa. Si se produce la conversión a ritmo sinusal durante la infusión inicial o la segunda infusión, debe continuarse dicha infusión hasta su terminación. Si se observa aleteo auricular hemodinámicamente estable después de la infusión inicial, puede administrarse la segunda infusión de **BRINAVERS** porque los pacientes pueden convertir a ritmo sinusal. (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Los viales de **BRINAVERS** son para uso único y deben diluirse antes de la administración. **BRINAVERS** solo debería ser administrado por infusión intravenosa.

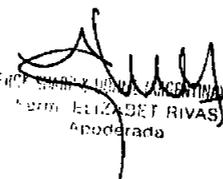
BRINAVERS debería ser preparado y administrado usando la siguiente secuencia paso a paso:

Paso 1: La infusión inicial de **BRINAVERS** es de una dosis de 3 mg/kg administrada a lo largo de 10 minutos. Preparar la solución de 4 mg/mL de concentración como se indica en *Preparación de BRINAVERS para infusión*.

Tabla 1: Dosis estándar, volumen y rangos de infusión cuando se administra una dosis inicial de 3 mg/Kg de la dilución de BRINAVERS durante 10 minutos.

Peso	Dosis a administrar	Rango de infusión para la solución diluida (concentración de Vernakalant 4 mg/mL)
40 kg	120 mg	180 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 30 ml)
50 kg	150 mg	225 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 37.5 ml)
60 kg	180 mg	270 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 45 ml)
70 kg	210 mg	315 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 52.5 ml)
80 kg	240 mg	360 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 60 ml)
90 kg	270 mg	405 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 67.5 ml)
100 kg	300 mg	450 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 75 ml)
110 kg	330 mg	495 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 82.5 ml)
≥113 kg	339 mg	508.2 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 84.7 ml)

* **BRINAVERS** debe ser diluido previo a su administración. Para recomendaciones sobre la preparación de la infusión, incluido diluyentes, ver debajo *Preparación de BRINAVERS para infusión*.



MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
 Farm. ELIZABETH RIVAS
 Apoderada



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastian Dario Goldentul
 CODIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

2212

1
Restricted
Confidential
Limited access

103

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Paso 2: Si no se ha producido conversión a ritmo sinusal, observe las constantes vitales y el ritmo cardiaco del paciente durante otros 15 minutos.

Paso 3: Si no se ha producido conversión al ritmo sinusal con la infusión inicial o dentro del periodo de observación de 15 minutos, administre una segunda infusión de 2 mg/kg a lo largo de 10 minutos.

Paso 4: La dosis de seguimiento es de 2 mg/kg de **BRINAVESS** administrada a lo largo de un periodo de 10 minutos.

Tabla 2: Dosis estándar, volumen y rangos de infusión cuando se administra la dosis de seguimiento de 2 mg/Kg de la dilución de BRINAVESS durante 10 minutos.

Peso	Dosis a administrar	Rango de infusión para la solución diluida (concentración de Vernakalant 4 mg/mL)
40 kg	80 mg	120 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 20 ml)
50 kg	100 mg	150 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 25 ml)
60 kg	120 mg	180 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 30 ml)
70 kg	140 mg	210 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 35 ml)
80 kg	160 mg	240 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 40 ml)
90 kg	180 mg	270 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 45 ml)
100 kg	200 mg	300 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 50 ml)
110 kg	220 mg	330 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 55 ml)
≥113 kg	226 mg	339 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 56.5 ml)

* **BRINAVESS debe ser diluido previo a su administración.** Para recomendaciones sobre la preparación de la infusión, incluido diluyentes, ver debajo *Preparación de BRINAVESS para infusión.*

Para pacientes que pesen ≥ 113 kg, la dosis inicial máxima es de 339 mg y la dosis de seguimiento máxima es de 226 mg. No se han evaluado dosis acumuladas por encima de 565 mg.

Pacientes después de cirugía cardiaca: No es necesario ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal: No es necesario ajuste de la dosis.

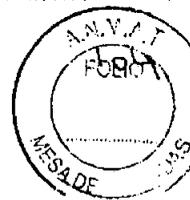
Insuficiencia hepática: No es necesario ajuste de la dosis.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
PABLO ELIZABETH RIVAS
Atendida

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
FALLU Sebastian Dario Goidentui
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

2212

Restricted
Confidential
United States



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): No es necesario ajuste de la dosis.

Niños y adolescentes (< 18 años de edad): No hay experiencia de uso de **BRINAVESS** en niños y adolescentes (< 18 años); por lo tanto su uso no es recomendado en esta población.

Preparación de BRINAVESS para infusión.

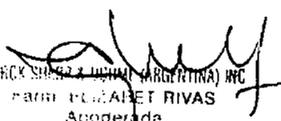
Se recomienda que se prepare una cantidad suficiente de la mezcla de **BRINAVESS** al inicio de la terapia para administrar tanto la dosis inicial como la de seguimiento. La mezcla debería ser preparada para la administración usando la siguiente secuencia paso a paso:

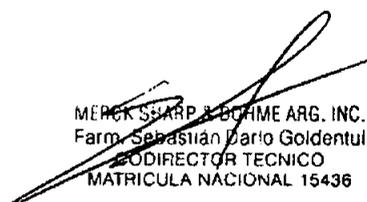
Paso 1: Los viales de **BRINAVESS** es para uso único. Los viales deberían ser inspeccionados visualmente por si presentan partículas o cambio de color. No utilice ningún vial que muestre partículas o cambio de color. **Nota:** **BRINAVESS** concentrado para solución para infusión va desde incoloro a amarillo pálido. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan a la potencia.

Paso 2: **BRINAVESS** debe ser diluido para alcanzar una concentración final de 4 mg/mL. Usando una técnica aséptica, retirar un volumen apropiado de **BRINAVESS** y adicionarlo a un volumen apropiado de diluyente (por ejemplo 10 mL de concentrado de Vernakalant adicionado a 40 ml de diluyente). Se recomiendan como diluyentes cloruro sódico al 0,9% para inyectables, solución inyectable Ringer lactato o dextrosa al 5% para inyectables.

Paso 3: La solución estéril diluida debe ser transparente, incolora a color amarillo pálido. Antes de la administración, vuelva a inspeccionar visualmente la solución por si hay partículas o cambio de color.

El concentrado estéril diluido es química y físicamente estable durante 12 horas a o por debajo de 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente, no serán mayores de 24 horas a 2 a 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.


 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
 Fabiana RIVAS
 Apoderada


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Dario Goldentul
 CODIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Paso 4: Descartar el producto no usado o material residual usado en la preparación de la mezcla de acuerdo a las regulaciones locales. **BRINAVESS** no contiene un preservante. No guarde nada del producto no usado para una administración posterior.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con estenosis aórtica grave, pacientes con presión arterial sistólica < 100 mm Hg y pacientes con insuficiencia cardiaca de clase NYHA III y IV.
- Pacientes con intervalo QT prolongado en la situación inicial (> 440 msec no corregido) o bradicardia grave, disfunción del nodo sinusal o bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado, en ausencia de marcapasos.
- Uso de antiarrítmicos intravenosos para el control del ritmo (clase I y clase III) dentro de las 4 horas previas a la administración de **BRINAVESS**.
- Síndrome coronario agudo (incluido infarto de miocardio) dentro de los últimos 30 días.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

BRINAVESS debe ser sólo administrado por personal médico calificado en un marco clínico apropiado monitoreado para cardioversión. Se debe observar a los pacientes con evaluación de las constantes vitales y monitorización continua del ritmo cardíaco durante y después de la administración de **BRINAVESS**, hasta que los parámetros clínicos y del ECG se hayan estabilizado. Puede valorarse la cardioversión con corriente continua en pacientes que no responden al tratamiento.

No hay experiencia clínica con la cardioversión con corriente continua menos de dos horas después de la administración.

Antes de intentar la cardioversión farmacológica, compruebe que los pacientes están adecuadamente hidratados y hemodinámicamente optimizados y, si es necesario, se debe anticoagular a los pacientes de acuerdo con las directrices de tratamiento. En pacientes con hipopotasemia no corregida (potasio sérico de menos de 3,5 mmol/l), los niveles de potasio deben corregirse antes del uso de **BRINAVESS**.

Durante la infusión de **BRINAVESS**, si los pacientes desarrollan bradicardia y/o hipotensión

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
 Farm. ELI LILLY ARGENTINA S.A.
 Avda. ...

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 CODIFICADOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

clínicamente significativas o desarrollan cambios en el ECG (como pausa sinusal clínicamente significativa, bloqueo auriculoventricular completo, nuevo bloqueo de rama, prolongación significativa del QRS o del intervalo QT, cambios compatibles con isquemia o infarto y arritmia ventricular), debe suspenderse la administración de **BRINAVESS** y estos pacientes deben recibir tratamiento médico adecuado. Si se producen estos acontecimientos durante la primera infusión de **BRINAVESS**, los pacientes no deben recibir la segunda dosis de **BRINAVESS**.

Hipotensión

Puede producirse hipotensión en un pequeño número de pacientes. La hipotensión típicamente se produce de manera precoz, ya sea durante la infusión o pronto después del final de la infusión y habitualmente puede corregirse mediante medidas de apoyo estándar. Se ha identificado a los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) como población con mayor riesgo de hipotensión.

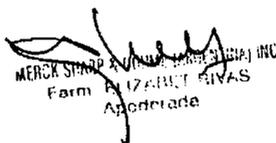
En pacientes sin insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), la incidencia global de acontecimientos de hipotensión, basados en la combinación de experiencias adversas reportadas y en datos de signos vitales, no fue significativamente diferente durante las 2 horas posteriores a la administración en pacientes tratados con vernakalant comparados con pacientes que recibieron placebo (5.7% vs 5.2%, respectivamente).

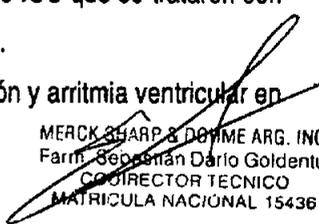
Insuficiencia cardíaca congestiva

Los pacientes con ICC mostraron una mayor incidencia global de acontecimientos de hipotensión, durante las 2 primeras horas después de la administración en pacientes tratados con vernakalant en comparación con los pacientes que recibieron placebo (16,1% frente a 4,7%, respectivamente). Se produjo hipotensión notificada como experiencia adversa grave o que condujo a la suspensión del medicamento en pacientes con ICC después de la exposición a **BRINAVESS** en el 2,9% de estos pacientes en comparación con el 0% con placebo.

Los pacientes con antecedentes de ICC mostraron una incidencia mayor de arritmia ventricular en las dos primeras horas después de la dosis (7,3% con **BRINAVESS** en comparación con el 1,6% con placebo). Estas arritmias se presentaron típicamente como taquicardias ventriculares asintomáticas, monomórficas, no mantenidas (promedio de 3-4 latidos). Por el contrario, se notificaron arritmias ventriculares con frecuencias similares en los pacientes sin antecedentes de ICC que se trataron con **BRINAVESS** o placebo (3,2% con **BRINAVESS** frente a 3,6% con placebo).

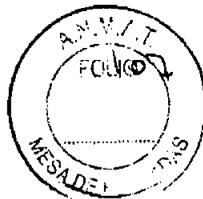
Debido a la mayor incidencia de los acontecimientos adversos de hipotensión y arritmia ventricular en


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABETH ROJAS
Acreditada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
COORDINADOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

2212

Restricted
 R Confidential
 Limited access



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

los pacientes con ICC, vernakalant debe usarse con precaución en pacientes hemodinámicamente estables con ICC (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Aleteo auricular

BRINAVESS no resultó eficaz para convertir el aleteo auricular primario típico a ritmo sinusal. Sin embargo, Si se observa aleteo auricular secundario al tratamiento, debe valorarse la continuación del tratamiento (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** y **REACCIONES ADVERSAS**).

Otras enfermedades y otros problemas no estudiados

Se ha administrado **BRINAVESS** a pacientes con un QT no corregido menor de 440 ms sin aumento del riesgo de torsade de pointes.

Además, no se ha estudiado **BRINAVESS** en pacientes con estenosis valvular clínicamente significativa, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, miocardiopatía restrictiva o pericarditis constrictiva.

Como la experiencia en los ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática avanzada es limitada, no se recomienda vernakalant en estos pacientes.

Interacciones Medicamentosas

No se han realizado estudios formales de interacciones con vernakalant inyectable. Dentro del programa de desarrollo clínico, se detuvo el tratamiento antiarrítmico oral de mantenimiento durante un mínimo de 2 horas después de la administración de **BRINAVESS**. Puede valorarse la reanudación o el inicio del tratamiento antiarrítmico oral de mantenimiento después de este período de tiempo.

Aunque vernakalant es un sustrato de CYP2D6, los análisis de farmacocinética (FC) de poblaciones demostraron que no se observaron diferencias sustanciales en la exposición aguda a vernakalant (C_{máx} y AUC 0-90 min) cuando se administraron inhibidores débiles o potentes de CYP2D6 en el plazo de 1 día antes de la infusión de vernakalant en comparación con los pacientes que no recibían tratamiento simultáneo con inhibidores de CYP2D6. Además, la exposición aguda a vernakalant en pacientes con escasa metabolización de CYP2D6 sólo es mínimamente diferente en comparación con la de metabolizadores extensos. No se necesita ajuste de la dosis de vernakalant en función del estado en cuanto a metabolización por CYP2D6 ni cuando se administra vernakalant simultáneamente con inhibidores de 2D6.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. ELIZABET RIVAS
 Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 CODIFICADOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436

Una inhibición moderada, competitiva de CYP2D6 por vernakalant fue observada in Vitro. Sin embargo, no se espera que la administración aguda de vernakalant tenga un impacto notable en la FC de los sustratos de 2D6 administrados de forma crónica, como consecuencia de la corta semivida de vernakalant y la consiguiente naturaleza transitoria de la inhibición de 2D6. Vernakalant no es un inhibidor reversible de otras enzimas CYP P450 estudiadas (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 o 2E1). Vernakalant no inhibe significativamente el transporte de la digoxina in vivo, sugiriendo que no es un inhibidor de la glicoproteína P.

Vernakalant no se une altamente a las proteínas séricas (< 50%) y experiencia in vitro sugiere un bajo potencial para la interacción con drogas que se unen a proteínas.

Embarazo

No hay datos acerca del uso de clorhidrato de vernakalant en mujeres embarazadas. Estudios en animales, no indicaron efectos dañinos directos o indirectos de vernakalant intravenoso con respecto al embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo postnatal.

En estudios adicionales en animales, vernakalant fue administrado por vía oral diariamente, dos veces al día, durante el período de desarrollo embrio-fetal. Los niveles de exposición (AUC) alcanzados en estos animales preñados a los que se les administró las dosis orales repetidas, fueron superiores a los alcanzados en estudios de toxicidad embrio-fetal con vernakalant intravenoso, y resultaron en malformaciones en ratas e incrementaron la letalidad embriofetal en conejos con exposiciones (AUC) de 4 a 5.5 veces mayores a las alcanzadas en humanos tras una dosis inicial intravenosa única y una dosis de seguimiento de vernakalant.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de vernakalant durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si vernakalant/sus metabolitos son excretados en la leche humana.

No existe información sobre la excreción de vernakalant/sus metabolitos en la leche animal.

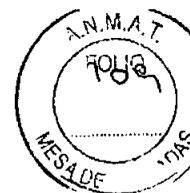
No puede descartarse un riesgo para el niño que está recibiendo lactancia materna.

Es necesario tener precaución cuando se utilice en mujeres en la lactancia.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Darío Goldental
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

2212



Uso Pediátrico

Niños y adolescentes (< a 18 años): No hay experiencia sobre el uso de **BRINAVESS** en niños y adolescentes (<18 años); por lo tanto, su uso no está recomendado en esta población.

Uso en pacientes de edad avanzada

Pacientes de edad avanzada (<65 años): No es necesario ajuste de la dosis.

REACCIONES ADVERSAS

En la mayoría de los casos los efectos adversos son transitorios, leves o moderados y ocurren durante la infusión o en un corto período después de ésta.

Se ha evaluado la seguridad de **BRINAVESS** en ensayos clínicos con 883 sujetos (pacientes y voluntarios sanos) que recibieron tratamiento con **BRINAVESS**. De acuerdo con los datos de 773 pacientes en seis ensayos de fase 2 y fase 3, las reacciones adversas reportadas con más frecuencia (>5%) observadas en las primeras 24 horas después de recibir **BRINAVESS** fueron disgeusia (alteración del gusto) (20,1%), estomudos (14,6%) y parestesia (9,7%). Estos acontecimientos se produjeron alrededor del momento de infusión, fueron transitorios y rara vez fueron limitantes del tratamiento.

Tabla 3: Eventos adversos ocurridos dentro de las 24 horas de la administración considerados relacionados al tratamiento con BRINAVESS, reportados a frecuencias >1.3/1000 (por ejemplo en >1/773 pacientes) en estudios clínicos [muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]

Trastornos del sistema nervioso	<i>Muy frecuentes:</i> Disgeusia <i>Frecuentes:</i> Parestesia, mareos, cefalea, hipoestesia <i>Poco frecuentes:</i> Sensación de quemazón, parosmia, somnolencia, síncope vasovagal
Trastornos oculares	<i>Poco frecuentes:</i> Irritación ocular, aumento del lagrimeo, alteraciones visuales
Trastornos cardíacos	<i>Frecuentes:</i> Bradicardia, aleteo auricular <i>Poco frecuentes:</i> Parada sinusal, bloqueo AV completo, bloqueo AV de primer grado, bloqueo de rama izquierda, extrasístoles ventriculares, palpitaciones, bradicardia sinusal, taquicardia ventricular, prolongación del complejo QRS del ECG, prolongación del QT del ECG
Trastornos vasculares	<i>Frecuentes:</i> Hipotensión <i>Poco frecuentes:</i> Rubor, sofocos, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Muy frecuentes:</i> Estomudos <i>Frecuentes:</i> Tos, molestias nasales <i>Poco frecuentes:</i> Disnea, sensación de asfixia, rinorrea, irritación de la garganta

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC
Farm ELIZABET RIVAS
Aprobada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

2212


MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

 Restricted
 Confidential
 Limited access


Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> Náuseas, vómitos, sequedad de boca <i>Poco frecuentes:</i> Diarrea, sensación de urgencia para defecar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuentes:</i> Prurito, hiperhidrosis <i>Poco frecuentes:</i> Prurito generalizado, sudor frío
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Poco frecuentes:</i> Dolor en la extremidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Frecuentes:</i> Dolor en el lugar de la infusión, parestesia en el lugar de la infusión, sensación de calor, cansancio <i>Poco frecuentes:</i> Irritación en el lugar de la infusión, hipersensibilidad en el lugar de la infusión, malestar, molestias torácicas

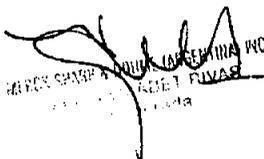
Reacciones adversas clínicamente significativas

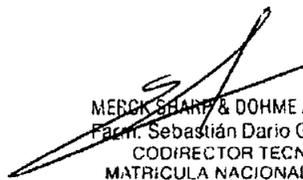
Entre las reacciones adversas clínicamente significativas observadas en ensayos clínicos estuvieron hipotensión y arritmia ventricular. (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**, Hipotensión, Insuficiencia Cardíaca Congestiva).

La bradicardia se observó fundamentalmente en el momento de la conversión a ritmo sinusal. Con una tasa de conversión significativamente mayor en los pacientes tratados con **BRINAVESS**, la incidencia de acontecimientos de bradicardia fue mayor en las 2 primeras horas en pacientes tratados con vernakalant que en pacientes tratados con placebo (5,4% frente a 3,8%, respectivamente). Entre los pacientes que no tuvieron conversión a ritmo sinusal, la incidencia de acontecimientos de bradicardia en las 2 primeras horas después de la dosis fue similar en los grupos tratados con placebo y con vernakalant (4,0% y 3,8%, respectivamente). En general, la bradicardia respondió bien a la suspensión de **BRINAVESS** y/o a la administración de atropina.

Aleteo auricular

Los pacientes con fibrilación auricular que reciben **BRINAVESS** tienen una mayor incidencia de conversión a aleteo auricular dentro de las 2 primeras horas después de la dosis (10% frente a 2,5% con placebo). El riesgo es mayor en pacientes que usan antiarrítmicos Clase I. Si se mantiene la infusión del medicamento, como se recomienda más arriba, la mayoría de estos pacientes seguirán teniendo conversión a ritmo sinusal. En los pacientes restantes, puede recomendarse la cardioversión eléctrica. En estudios clínicos hasta la fecha, los pacientes que desarrollaron aleteo auricular después del tratamiento con **BRINAVESS** no desarrollaron conducción auriculoventricular 1:1.

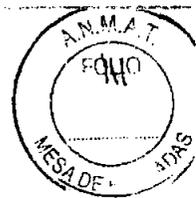

 MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
 SEBASTIÁN DARIO GOLDENTUL
 CODIRECTOR TÉCNICO


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Pac. Sebastián Dario Goldentul
 CODIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436

2212

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

**Restricción
Confidencial**
Reservados todos los derechos



Estudio AVRO

En un ensayo clínico con 116 pacientes con fibrilación auricular de inicio reciente que recibieron **BRINAVESS**, el perfil de reacciones adversas observado parecía coherente con el notificado en los ensayos anteriores.

SOBREDOSIFICACIÓN

En los ensayos clínicos no se ha notificado ningún caso de sobredosis de **BRINAVESS**. Un paciente que recibió 3 mg/kg de **BRINAVESS** a lo largo de 5 minutos (en lugar de los 10 minutos recomendados) desarrolló taquicardia de complejo ancho hemodinámicamente estable, que se resolvió sin secuelas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES

1 vial de 10 ml conteniendo una solución de 200 mg de Clorhidrato de Vernakalant y 1 vial de 25 ml conteniendo una solución de 500 mg de Clorhidrato de Vernakalant.

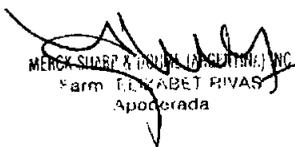
CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

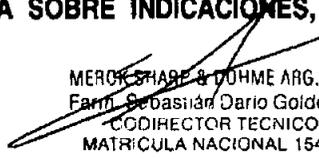
Temperatura ambiente hasta 25 °C.

El concentrado estéril diluido es química y físicamente estable durante 12 horas a o por debajo de 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente, no serán mayores de 24 horas a 2 a 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

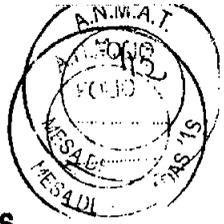
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES,


MERC SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABETH RIVAS
Apoderada


MERC SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

2212¹

Restricted
Confidential
Limited access



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

**POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES
ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Director Técnico: Miguel Ángel Fiorito – Farmacéutico.

Importado y Comercializado por:

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.

Av. Del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires

Elaborado por:

Hamel Pharmaceuticals GmbH

Langes Feld 13, D-31789 Hameln, Alemania.

WPC-MK6621-IV-102010

Última Revisión ANMAT:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABETH RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

2212¹

113

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

R Restricted
Confidential
Limited access

PROYECTO DE PROSPECTO
BRINAVESS®
CLORHIDRATO DE VERNAKALANT
20 mg/mL
Concentrado para solución para infusión

INDUSTRIA ALEMANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada mL de **BRINAVESS** contiene:

Clorhidrato de Vernakalant (equivalente a 18.1 mg de base libre de Vernakalant)	20 mg
Ácido cítrico E330	8.4 mg
Cloruro de sodio	2.5 mg
Agua para inyección	c.s.
Hidróxido de sodio E524 (para ajustar pH)	

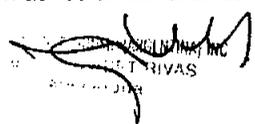
ACCIÓN TERAPÉUTICA

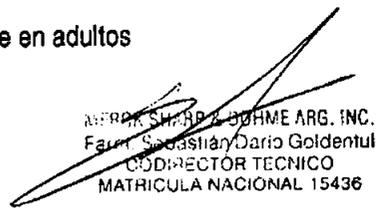
Grupo farmacoterapéutico: Tratamiento cardíaco, otros antiarrítmicos de clase I y III, código ATC: C01BG11.

Vernakalant es un medicamento antiarrítmico que actúa preferentemente en las aurículas para prolongar la refractariedad auricular y para retrasar la conducción de los impulsos de forma dependiente de la frecuencia. Se piensa que estas acciones antifibrilatorias sobre la refractariedad y la conducción suprimen la reentrada y se ven potenciadas en las aurículas durante la fibrilación auricular. Se postula que la selectividad relativa de vernakalant sobre la refractariedad auricular frente a la ventricular se debe al bloqueo de las corrientes que están expresadas en las aurículas, pero no en los ventrículos, así como a las características electrofisiológicas únicas de la aurícula en fibrilación.

INDICACIONES

Conversión rápida a ritmo sinusal de la fibrilación auricular de inicio reciente en adultos
- En pacientes no quirúrgicos: fibrilación auricular \leq 7 días de duración.


MERC SHARP & DOHME ARG. INC.
FARM. SEBASTIÁN DARIO GOLDENTUL
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436


MERC SHARP & DOHME ARG. INC.
FARM. SEBASTIÁN DARIO GOLDENTUL
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

- En pacientes después de cirugía cardíaca: fibrilación auricular ≤ 3 días de duración.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

EFFECTOS FARMACODINAMICOS:

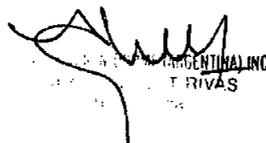
Vernakalant bloquea las corrientes en todas las fases del potencial de acción auricular, incluidas las corrientes de potasio que se expresan específicamente en las aurículas (p. Ej., la corriente rectificadora ultrarrápida diferida y la corriente de potasio dependiente de acetilcolina). Durante la fibrilación auricular, el bloqueo de los canales de sodio dependiente de la frecuencia y del voltaje centra más la acción del medicamento hacia el tejido auricular de activación rápida y parcialmente despolarizado, en lugar de hacia el ventrículo normalmente polarizado que late a frecuencias cardíacas menores. Además, la capacidad de vernakalant para bloquear el componente tardío de la corriente de sodio limita los efectos sobre la repolarización ventricular inducidos por el bloqueo de las corrientes de potasio en el ventrículo. Los efectos dirigidos sobre el tejido auricular junto con el bloqueo de la corriente tardía de sodio sugieren que vernakalant puede tener un menor riesgo de proarritmia ventricular que los fármacos que bloquean más potencialmente los canales de sodio y potasio ventriculares (Ej. Agentes bloqueantes Clase I y III). En conjunto, la combinación de los efectos de vernakalant sobre las corrientes cardíacas de potasio y sodio produce unos efectos antiarrítmicos sustanciales que se concentran fundamentalmente en las aurículas.

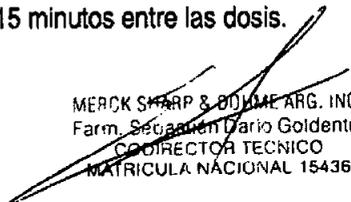
Los efectos de Vernakalant sobre el intervalo QT fueron leves y predecibles. En toda la población de fase 3, los pacientes tratados con vernakalant tuvieron un aumento del QT corregido por frecuencia cardíaca (usando la corrección de Fridericia, QTcF) en comparación con placebo (picos de 22,1 ms y 18,8 ms tras la sustracción de placebo después de la primera y la segunda infusiones, respectivamente). A los 90 minutos después del comienzo de la infusión, esta diferencia se redujo a 8,1 ms.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

En pacientes, el promedio de concentraciones plasmáticas máximas de vernakalant fue de 3,9 $\mu\text{g/ml}$ después de una única infusión de 10 minutos de 3 mg/kg de clorhidrato de vernakalant y 4,3 $\mu\text{g/ml}$ después de una segunda infusión de 2 mg/kg con un intervalo de 15 minutos entre las dosis.


MESA DE FIRMAS
DARIO GOLDENTUL
RIVAS


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
COORDINADOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



Distribución

Vernakalant se distribuye de forma amplia y rápida por el cuerpo, con un volumen de distribución de aproximadamente 2 L/kg. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC fueron proporcionales a la dosis entre 0,5 mg/kg y 5 mg/kg. En pacientes, se estima que el aclaramiento corporal total típico de vernakalant es de 0,41 L/h/kg. La fracción libre de vernakalant en el suero humano es de 53-63 % a un intervalo de concentración de 1-5 $\mu\text{g/ml}$.

Eliminación/excreción

Vernakalant se elimina fundamentalmente por O-desmetilación mediada por CYP2D6 en metabolizadores extensos por CYP2D6. La glucuronidación y la excreción renal son los principales mecanismos de eliminación en personas con escasa metabolización por CYP2D6. La semivida de eliminación media de vernakalant en pacientes fue de aproximadamente 3 horas en personas con metabolización amplia por CYP2D6 y de aproximadamente 5,5 horas en personas con escasa metabolización.

Grupos especiales de pacientes

La exposición aguda no se ve significativamente influida por el sexo, los antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva, la insuficiencia renal o la administración simultánea de betabloqueantes y otros medicamentos, como warfarina, metoprolol, furosemida y digoxina. En pacientes con insuficiencia hepática, las exposiciones se elevaron del 9 al 25%. No se necesita ajuste de dosis de **BRINAVESS** en estas circunstancias, ni de acuerdo con la edad, la creatinina sérica o el estado en cuanto a metabolización por CYP2D6.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

BRINAVESS debe administrarse mediante infusión intravenosa, por personal médico cualificado en un contexto clínico monitorizado adecuado para la cardioversión.

BRINAVESS se dosifica de acuerdo con el peso corporal del paciente. La infusión inicial recomendada es de 3 mg/kg a infundir durante un período de 10 minutos. Si no se produce la conversión a ritmo sinusal en el plazo de 15 minutos desde el final de la infusión inicial, puede administrarse una segunda infusión de 10 minutos de 2 mg/kg. No deben administrarse dosis

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firma: Sebastián Darío Goldental
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



acumuladas de más de 5 mg/kg (Para instrucciones acerca de la dilución ver *Preparación de BRINAVESS para infusión*). **BRINAVESS** debe ser solamente administrado por infusión intravenosa. Si se produce la conversión a ritmo sinusal durante la infusión inicial o la segunda infusión, debe continuarse dicha infusión hasta su terminación. Si se observa aleteo auricular hemodinámicamente estable después de la infusión inicial, puede administrarse la segunda infusión de **BRINAVESS** porque los pacientes pueden convertir a ritmo sinusal. (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Los viales de **BRINAVESS** son para uso único y deben diluirse antes de la administración. **BRINAVESS** solo debería ser administrado por infusión intravenosa.

BRINAVESS debería ser preparado y administrado usando la siguiente secuencia paso a paso:

Paso 1: La infusión inicial de **BRINAVESS** es de una dosis de 3 mg/kg administrada a lo largo de 10 minutos. Preparar la solución de 4 mg/mL de concentración como se indica en *Preparación de BRINAVESS para infusión*.

Tabla 1: Dosis estándar, volumen y rangos de infusión cuando se administra una dosis inicial de 3 mg/Kg de la dilución de BRINAVESS durante 10 minutos.

Peso	Dosis a administrar	Rango de infusión para la solución diluida (concentración de Vernakalant 4 mg/mL)
40 kg	120 mg	180 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 30 ml)
50 kg	150 mg	225 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 37.5 ml)
60 kg	180 mg	270 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 45 ml)
70 kg	210 mg	315 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 52.5 ml)
80 kg	240 mg	360 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 60 ml)
90 kg	270 mg	405 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 67.5 ml)
100 kg	300 mg	450 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 75 ml)
110 kg	330 mg	495 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 82.5 ml)
≥113 kg	339 mg	508.2 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 84.7 ml)

* **BRINAVESS** debe ser diluido previo a su administración. Para recomendaciones sobre la preparación de la infusión, incluido diluyentes, ver debajo *Preparación de BRINAVESS para infusión*.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. B. Z. 2000
Apod. 1216

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Fabr. Sebastian Dario Goldental
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Paso 2: Si no se ha producido conversión a ritmo sinusal, observe las constantes vitales y el ritmo cardiaco del paciente durante otros 15 minutos.

Paso 3: Si no se ha producido conversión al ritmo sinusal con la infusión inicial o dentro del periodo de observación de 15 minutos, administre una segunda infusión de 2 mg/kg a lo largo de 10 minutos.

Paso 4: La dosis de seguimiento es de 2 mg/kg de **BRINAVESS** administrada a lo largo de un periodo de 10 minutos.

Tabla 2: Dosis estándar, volumen y rangos de Infusión cuando se administra la dosis de seguimiento de 2 mg/Kg de la dilución de BRINAVESS durante 10 minutos.

Peso	Dosis a administrar	Rango de infusión para la solución diluida (concentración de Vernakalant 4 mg/mL)
40 kg	80 mg	120 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 20 ml)
50 kg	100 mg	150 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 25 ml)
60 kg	120 mg	180 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 30 ml)
70 kg	140 mg	210 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 35 ml)
80 kg	160 mg	240 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 40 ml)
90 kg	180 mg	270 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 45 ml)
100 kg	200 mg	300 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 50 ml)
110 kg	220 mg	330 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 55 ml)
≥113 kg	226 mg	339 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 56.5 ml)

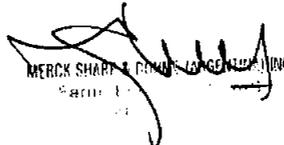
* **BRINAVESS** debe ser diluido previo a su administración. Para recomendaciones sobre la preparación de la infusión, incluido diluyentes, ver debajo *Preparación de BRINAVESS para infusión*.

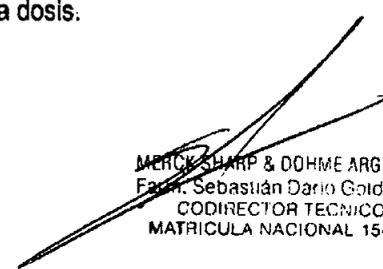
Para pacientes que pesen ≥113 kg, la dosis inicial máxima es de 339 mg y la dosis de seguimiento máxima es de 226 mg. No se han evaluado dosis acumuladas por encima de 565 mg.

Pacientes después de cirugía cardíaca: No es necesario ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal: No es necesario ajuste de la dosis.

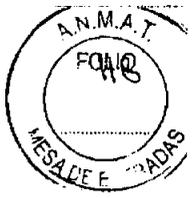
Insuficiencia hepática: No es necesario ajuste de la dosis.


 MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
 Sebastián Darío Goldentul


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Sebastián Darío Goldentul
 CODIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

2212

Restricted
Confidential
Limited access



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): No es necesario ajuste de la dosis.

Niños y adolescentes (< 18 años de edad): No hay experiencia de uso de **BRINAVESS** en niños y adolescentes (< 18 años); por lo tanto su uso no es recomendado en esta población.

Preparación de BRINAVESS para infusión.

Se recomienda que se prepare una cantidad suficiente de la mezcla de **BRINAVESS** al inicio de la terapia para administrar tanto la dosis inicial como la de seguimiento. La mezcla debería ser preparada para la administración usando la siguiente secuencia paso a paso:

Paso 1: Los viales de **BRINAVESS** es para uso único. Los viales deberían ser inspeccionados visualmente por si presentan partículas o cambio de color. No utilice ningún vial que muestre partículas o cambio de color. Nota: **BRINAVESS** concentrado para solución para infusión va desde incoloro a amarillo pálido. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan a la potencia.

Paso 2: **BRINAVESS** debe ser diluido para alcanzar una concentración final de 4 mg/mL. Usando una técnica aséptica, retirar un volumen apropiado de **BRINAVESS** y adicionarlo a un volumen apropiado de diluyente (por ejemplo 10 mL de concentrado de Vernakalant adicionado a 40 ml de diluyente). Se recomiendan como diluyentes cloruro sódico al 0,9% para inyectables, solución inyectable Ringer lactato o dextrosa al 5% para inyectables.

Paso 3: La solución estéril diluida debe ser transparente, incolora a color amarillo pálido. Antes de la administración, vuelva a inspeccionar visualmente la solución por si hay partículas o cambio de color.

El concentrado estéril diluido es química y físicamente estable durante 12 horas a o por debajo de 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente, no serán mayores de 24 horas a 2 a 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELICAZOL + DEVAL
Aprobada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Eduardo Sebastian Dario Goldental
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



Paso 4: Descartar el producto no usado o material residual usado en la preparación de la mezcla de acuerdo a las regulaciones locales. **BRINAVESS** no contiene un preservante. No guarde nada del producto no usado para una administración posterior.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con estenosis aórtica grave, pacientes con presión arterial sistólica < 100 mm Hg y pacientes con insuficiencia cardiaca de clase NYHA III y IV.
- Pacientes con intervalo QT prolongado en la situación inicial (> 440 msec no corregido) o bradicardia grave, disfunción del nodo sinusal o bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado, en ausencia de marcapasos.
- Uso de antiarrítmicos intravenosos para el control del ritmo (clase I y clase III) dentro de las 4 horas previas a la administración de **BRINAVESS**.
- Síndrome coronario agudo (incluido infarto de miocardio) dentro de los últimos 30 días.

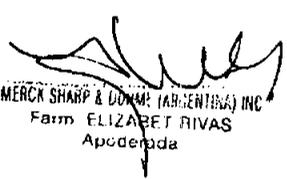
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

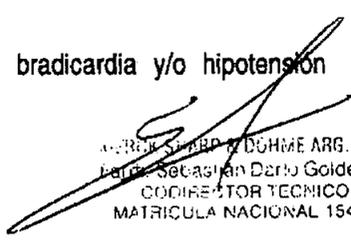
BRINAVESS debe ser sólo administrado por personal médico calificado en un marco clínico apropiado monitoreado para cardioversión. Se debe observar a los pacientes con evaluación de las constantes vitales y monitorización continua del ritmo cardíaco durante y después de la administración de **BRINAVESS**, hasta que los parámetros clínicos y del ECG se hayan estabilizado. Puede valorarse la cardioversión con corriente continua en pacientes que no responden al tratamiento.

No hay experiencia clínica con la cardioversión con corriente continua menos de dos horas después de la administración.

Antes de intentar la cardioversión farmacológica, compruebe que los pacientes están adecuadamente hidratados y hemodinámicamente optimizados y, si es necesario, se debe anticoagular a los pacientes de acuerdo con las directrices de tratamiento. En pacientes con hipopotasemia no corregida (potasio sérico de menos de 3,5 mmol/l), los niveles de potasio deben corregirse antes del uso de **BRINAVESS**.

Durante la infusión de **BRINAVESS**, si los pacientes desarrollan bradicardia y/o hipotensión


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sergio Daniel Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

clínicamente significativas o desarrollan cambios en el ECG (como pausa sinusal clínicamente significativa, bloqueo auriculoventricular completo, nuevo bloqueo de rama, prolongación significativa del QRS o del intervalo QT, cambios compatibles con isquemia o infarto y arritmia ventricular), debe suspenderse la administración de **BRINAVESS** y estos pacientes deben recibir tratamiento médico adecuado. Si se producen estos acontecimientos durante la primera infusión de **BRINAVESS**, los pacientes no deben recibir la segunda dosis de **BRINAVESS**.

Hipotensión

Puede producirse hipotensión en un pequeño número de pacientes. La hipotensión típicamente se produce de manera precoz, ya sea durante la infusión o pronto después del final de la infusión y habitualmente puede corregirse mediante medidas de apoyo estándar. Se ha identificado a los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) como población con mayor riesgo de hipotensión.

En pacientes sin insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), la incidencia global de acontecimientos de hipotensión, basados en la combinación de experiencias adversas reportadas y en datos de signos vitales, no fue significativamente diferente durante las 2 horas posteriores a la administración en pacientes tratados con vernakalant comparados con pacientes que recibieron placebo (5.7% vs 5.2%, respectivamente).

Insuficiencia cardiaca congestiva

Los pacientes con ICC mostraron una mayor incidencia global de acontecimientos de hipotensión, durante las 2 primeras horas después de la administración en pacientes tratados con vernakalant en comparación con los pacientes que recibieron placebo (16,1% frente a 4,7%, respectivamente). Se produjo hipotensión notificada como experiencia adversa grave o que condujo a la suspensión del medicamento en pacientes con ICC después de la exposición a **BRINAVESS** en el 2,9% de estos pacientes en comparación con el 0% con placebo.

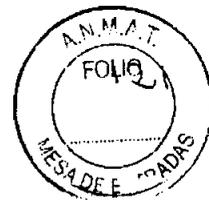
Los pacientes con antecedentes de ICC mostraron una incidencia mayor de arritmia ventricular en las dos primeras horas después de la dosis (7,3% con **BRINAVESS** en comparación con el 1,6% con placebo). Estas arritmias se presentaron típicamente como taquicardias ventriculares asintomáticas, monomórficas, no mantenidas (promedio de 3-4 latidos). Por el contrario, se notificaron arritmias ventriculares con frecuencias similares en los pacientes sin antecedentes de ICC que se trataron con **BRINAVESS** o placebo (3,2% con **BRINAVESS** frente a 3,6% con placebo).

Debido a la mayor incidencia de los acontecimientos adversos de hipotensión y arritmia ventricular en

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. ELIZABETH RIVAS
Argentina

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goidental
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

2212

Restricted
Confidential
Limited access**MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

los pacientes con ICC, vernakalant debe usarse con precaución en pacientes hemodinámicamente estables con ICC (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Aleteo auricular

BRINAVESS no resultó eficaz para convertir el aleteo auricular primario típico a ritmo sinusal. Sin embargo, Si se observa aleteo auricular secundario al tratamiento, debe valorarse la continuación del tratamiento (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** y **REACCIONES ADVERSAS**).

Otras enfermedades y otros problemas no estudiados

Se ha administrado **BRINAVESS** a pacientes con un QT no corregido menor de 440 ms sin aumento del riesgo de torsade de pointes.

Además, no se ha estudiado **BRINAVESS** en pacientes con estenosis valvular clínicamente significativa, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, miocardiopatía restrictiva o pericarditis constrictiva.

Como la experiencia en los ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática avanzada es limitada, no se recomienda vernakalant en estos pacientes.

Interacciones Medicamentosas

No se han realizado estudios formales de interacciones con vernakalant inyectable. Dentro del programa de desarrollo clínico, se detuvo el tratamiento antiarrítmico oral de mantenimiento durante un mínimo de 2 horas después de la administración de **BRINAVESS**. Puede valorarse la reanudación o el inicio del tratamiento antiarrítmico oral de mantenimiento después de este período de tiempo.

Aunque vernakalant es un sustrato de CYP2D6, los análisis de farmacocinética (FC) de poblaciones demostraron que no se observaron diferencias sustanciales en la exposición aguda a vernakalant ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC 0-90 min) cuando se administraron inhibidores débiles o potentes de CYP2D6 en el plazo de 1 día antes de la infusión de vernakalant en comparación con los pacientes que no recibían tratamiento simultáneo con inhibidores de CYP2D6. Además, la exposición aguda a vernakalant en pacientes con escasa metabolización de CYP2D6 sólo es mínimamente diferente en comparación con la de metabolizadores extensos. No se necesita ajuste de la dosis de vernakalant en función del estado en cuanto a metabolización por CYP2D6 ni cuando se administra vernakalant simultáneamente con inhibidores de 2D6.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
SEBASTIÁN DARÍO GOLDENTUL
CODIFICADOR

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firm. Sebastián Darío Goldentul
CODIFICADOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Una inhibición moderada, competitiva de CYP2D6 por vernakalant fue observada in Vitro. Sin embargo, no se espera que la administración aguda de vernakalant tenga un impacto notable en la FC de los sustratos de 2D6 administrados de forma crónica, como consecuencia de la corta semivida de vernakalant y la consiguiente naturaleza transitoria de la inhibición de 2D6. Vernakalant no es un inhibidor reversible de otras enzimas CYP P450 estudiadas (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 o 2E1). Vernakalant no inhibe significativamente el transporte de la digoxina in vivo, sugiriendo que no es un inhibidor de la glicoproteína P.

Vernakalant no se une altamente a las proteínas séricas (< 50%) y experiencia in vitro sugiere un bajo potencial para la interacción con drogas que se unen a proteínas.

Embarazo

No hay datos acerca del uso de clorhidrato de vernakalant en mujeres embarazadas. Estudios en animales, no indicaron efectos dañinos directos o indirectos de vernakalant intravenoso con respecto al embarazo, el desarrollo embrionfetal, el parto o el desarrollo postnatal.

En estudios adicionales en animales, vernakalant fue administrado por vía oral diariamente, dos veces al día, durante el período de desarrollo embrio-fetal. Los niveles de exposición (AUC) alcanzados en estos animales preñados a los que se les administró las dosis orales repetidas, fueron superiores a los alcanzados en estudios de toxicidad embrio-fetal con vernakalant intravenoso, y resultaron en malformaciones en ratas e incrementaron la letalidad embrio-fetal en conejos con exposiciones (AUC) de 4 a 5.5 veces mayores a las alcanzadas en humanos tras una dosis inicial intravenosa única y una dosis de seguimiento de vernakalant.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de vernakalant durante el embarazo.

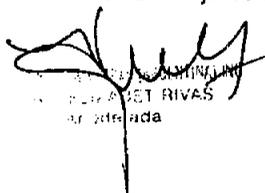
Lactancia

Se desconoce si vernakalant/sus metabolitos son excretados en la leche humana.

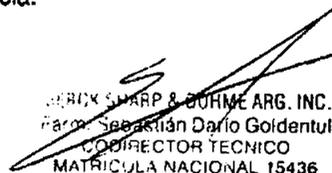
No existe información sobre la excreción de vernakalant/sus metabolitos en la leche animal.

No puede descartarse un riesgo para el niño que está recibiendo lactancia materna.

Es necesario tener precaución cuando se utilice en mujeres en la lactancia.



MARÍA DEL CARMEN RIVAS
Gerente



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Parque Sebastián Darío Goldentul
COORDINADOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

2212

Restricted
R Confidential
Limited access



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Uso Pediátrico

Niños y adolescentes (< a 18 años): No hay experiencia sobre el uso de **BRINAVESS** en niños y adolescentes (<18 años); por lo tanto, su uso no está recomendado en esta población.

Uso en pacientes de edad avanzada

Pacientes de edad avanzada (<65 años): No es necesario ajuste de la dosis.

REACCIONES ADVERSAS

En la mayoría de los casos los efectos adversos son transitorios, leves o moderados y ocurren durante la infusión o en un corto período después de ésta.

Se ha evaluado la seguridad de **BRINAVESS** en ensayos clínicos con 883 sujetos (pacientes y voluntarios sanos) que recibieron tratamiento con **BRINAVESS**. De acuerdo con los datos de 773 pacientes en seis ensayos de fase 2 y fase 3, las reacciones adversas reportadas con más frecuencia (>5%) observadas en las primeras 24 horas después de recibir **BRINAVESS** fueron disgeusia (alteración del gusto) (20,1%), estornudos (14,6%) y parestesia (9,7%). Estos acontecimientos se produjeron alrededor del momento de infusión, fueron transitorios y rara vez fueron limitantes del tratamiento.

Tabla 3: Eventos adversos ocurridos dentro de las 24 horas de la administración considerados relacionados al tratamiento con BRINAVESS, reportados a frecuencias >1.3/1000 (por ejemplo en >1/773 pacientes) en estudios clínicos [muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]

Trastornos del sistema nervioso	<i>Muy frecuentes:</i> Disgeusia <i>Frecuentes:</i> Parestesia, mareos, cefalea, hipoestesia <i>Poco frecuentes:</i> Sensación de quemazón, parosmia, somnolencia, síncope vasovagal
Trastornos oculares	<i>Poco frecuentes:</i> Irritación ocular, aumento del lagrimeo, alteraciones visuales
Trastornos cardiacos	<i>Frecuentes:</i> Bradicardia, aleteo auricular <i>Poco frecuentes:</i> Parada sinusal, bloqueo AV completo, bloqueo AV de primer grado, bloqueo de rama izquierda, extrasístoles ventriculares, palpitaciones, bradicardia sinusal, taquicardia ventricular, prolongación del complejo QRS del ECG, prolongación del QT del ECG
Trastornos vasculares	<i>Frecuentes:</i> Hipotensión <i>Poco frecuentes:</i> Rubor, sofocos, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Muy frecuentes:</i> Estornudos <i>Frecuentes:</i> Tos, molestias nasales <i>Poco frecuentes:</i> Disnea, sensación de asfixia, rinorrea, irritación de la garganta

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELI LILLY S.A.
Aprobada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Darío Goldental
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> Náuseas, vómitos, sequedad de boca <i>Poco frecuentes:</i> Diarrea, sensación de urgencia para defecar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuentes:</i> Prurito, hiperhidrosis <i>Poco frecuentes:</i> Prurito generalizado, sudor frío
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Poco frecuentes:</i> Dolor en la extremidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Frecuentes:</i> Dolor en el lugar de la infusión, parestesia en el lugar de la infusión, sensación de calor, cansancio <i>Poco frecuentes:</i> Irritación en el lugar de la infusión, hipersensibilidad en el lugar de la infusión, malestar, molestias torácicas

Reacciones adversas clínicamente significativas

Entre las reacciones adversas clínicamente significativas observadas en ensayos clínicos estuvieron hipotensión y arritmia ventricular. (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**, Hipotensión, Insuficiencia Cardíaca Congestiva).

La bradicardia se observó fundamentalmente en el momento de la conversión a ritmo sinusal. Con una tasa de conversión significativamente mayor en los pacientes tratados con **BRINAVESS**, la incidencia de acontecimientos de bradicardia fue mayor en las 2 primeras horas en pacientes tratados con vernakalant que en pacientes tratados con placebo (5,4% frente a 3,8%, respectivamente). Entre los pacientes que no tuvieron conversión a ritmo sinusal, la incidencia de acontecimientos de bradicardia en las 2 primeras horas después de la dosis fue similar en los grupos tratados con placebo y con vernakalant (4,0% y 3,8%, respectivamente). En general, la bradicardia respondió bien a la suspensión de **BRINAVESS** y/o a la administración de atropina.

Aleteo auricular

Los pacientes con fibrilación auricular que reciben **BRINAVESS** tienen una mayor incidencia de conversión a aleteo auricular dentro de las 2 primeras horas después de la dosis (10% frente a 2,5% con placebo). El riesgo es mayor en pacientes que usan antiarrítmicos Clase I. Si se mantiene la infusión del medicamento, como se recomienda más arriba, la mayoría de estos pacientes seguirán teniendo conversión a ritmo sinusal. En los pacientes restantes, puede recomendarse la cardioversión eléctrica. En estudios clínicos hasta la fecha, los pacientes que desarrollaron aleteo auricular después del tratamiento con **BRINAVESS** no desarrollaron conducción auriculoventricular 1:1.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. ELIZABETH HUIZAR
 Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastian Dario Goldentul
 CODIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

2212

Restricted
R Confidential
Limited access

126

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

**POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES
ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Director Técnico: Miguel Ángel Fiorito – Farmacéutico.

Importado y Comercializado por:

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.

Av. Del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires

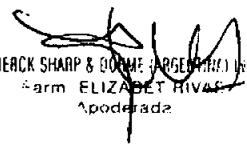
Elaborado por:

Hameln Pharmaceuticals GmbH

Langes Feld 13, D-31789 Hameln, Alemania.

WPC-MK6621-IV-102010

Última Revisión ANMAT:


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABETH RIVAS
ApoDERADA


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Hameln Sebastián Dario Goldental
COD. DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



PROYECTO DE PROSPECTO
BRINAVESS®
CLORHIDRATO DE VERNAKALANT
20 mg/mL
Concentrado para solución para infusión

INDUSTRIA ALEMANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada mL de **BRINAVESS** contiene:

Clorhidrato de Vernakalant (equivalente a 18.1 mg de base libre de Vernakalant)	20 mg
Ácido cítrico E330	8.4 mg
Cloruro de sodio	2.5 mg
Agua para inyección	c.s.
Hidróxido de sodio E524 (para ajustar pH)	

ACCIÓN TERAPÉUTICA

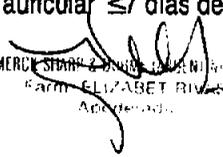
Grupo farmacoterapéutico: Tratamiento cardiaco, otros antiarítmicos de clase I y III, código ATC: C01BG11.

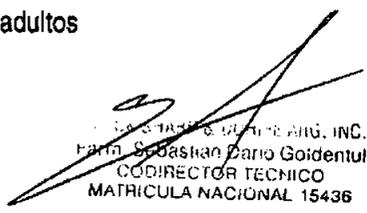
Vernakalant es un medicamento antiarítmico que actúa preferentemente en las aurículas para prolongar la refractariedad auricular y para retrasar la conducción de los impulsos de forma dependiente de la frecuencia. Se piensa que estas acciones antifibrilatorias sobre la refractariedad y la conducción suprimen la reentrada y se ven potenciadas en las aurículas durante la fibrilación auricular. Se postula que la selectividad relativa de vernakalant sobre la refractariedad auricular frente a la ventricular se debe al bloqueo de las corrientes que están expresadas en las aurículas, pero no en los ventrículos, así como a las características electrofisiológicas únicas de la aurícula en fibrilación.

INDICACIONES

Conversión rápida a ritmo sinusal de la fibrilación auricular de inicio reciente en adultos

- En pacientes no quirúrgicos: fibrilación auricular ≤ 7 días de duración.


MERC SHARP & DOHME ARGENTINA S.A.
PATRICIA ELIZABET RIVAS
Apod. de la...


MERC SHARP & DOHME ARG. INC.
Firma: Sebastian Dario Goidentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

- En pacientes después de cirugía cardíaca: fibrilación auricular ≤ 3 días de duración.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

EFFECTOS FARMACODINAMICOS:

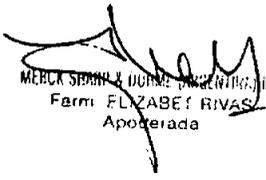
Vernakalant bloquea las corrientes en todas las fases del potencial de acción auricular, incluidas las corrientes de potasio que se expresan específicamente en las aurículas (p. Ej., la corriente rectificadora ultrarrápida diferida y la corriente de potasio dependiente de acetilcolina). Durante la fibrilación auricular, el bloqueo de los canales de sodio dependiente de la frecuencia y del voltaje centra más la acción del medicamento hacia el tejido auricular de activación rápida y parcialmente despolarizado, en lugar de hacia el ventrículo normalmente polarizado que late a frecuencias cardíacas menores. Además, la capacidad de vernakalant para bloquear el componente tardío de la corriente de sodio limita los efectos sobre la repolarización ventricular inducidos por el bloqueo de las corrientes de potasio en el ventrículo. Los efectos dirigidos sobre el tejido auricular junto con el bloqueo de la corriente tardía de sodio sugieren que vernakalant puede tener un menor riesgo de proarritmia ventricular que los fármacos que bloquean más potencialmente los canales de sodio y potasio ventriculares (Ej. Agentes bloqueantes Clase I y III). En conjunto, la combinación de los efectos de vernakalant sobre las corrientes cardíacas de potasio y sodio produce unos efectos antiarrítmicos sustanciales que se concentran fundamentalmente en las aurículas.

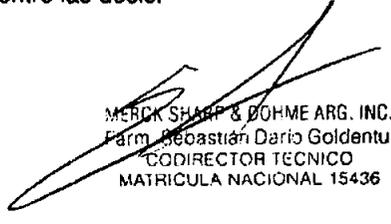
Los efectos de Vernakalant sobre el intervalo QT fueron leves y predecibles. En toda la población de fase 3, los pacientes tratados con vernakalant tuvieron un aumento del QT corregido por frecuencia cardíaca (usando la corrección de Fridericia, QTcF) en comparación con placebo (picos de 22,1 ms y 18,8 ms tras la sustracción de placebo después de la primera y la segunda infusiones, respectivamente). A los 90 minutos después del comienzo de la infusión, esta diferencia se redujo a 8,1 ms.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

En pacientes, el promedio de concentraciones plasmáticas máximas de vernakalant fue de 3,9 $\mu\text{g/ml}$ después de una única infusión de 10 minutos de 3 mg/kg de clorhidrato de vernakalant y 4,3 $\mu\text{g/ml}$ después de una segunda infusión de 2 mg/kg con un intervalo de 15 minutos entre las dosis.


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABETH RIVAS
Apoderada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

2212

Restricted
Confidential
Method access**MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.****Distribución**

Vernakalant se distribuye de forma amplia y rápida por el cuerpo, con un volumen de distribución de aproximadamente 2 L/kg. La $C_{máx}$ y el AUC fueron proporcionales a la dosis entre 0,5 mg/kg y 5 mg/kg. En pacientes, se estima que el aclaramiento corporal total típico de vernakalant es de 0,41 L/h/kg. La fracción libre de vernakalant en el suero humano es de 53-63 % a un intervalo de concentración de 1-5 µg/ml.

Eliminación/excreción

Vernakalant se elimina fundamentalmente por O-desmetilación mediada por CYP2D6 en metabolizadores extensos por CYP2D6. La glucuronidación y la excreción renal son los principales mecanismos de eliminación en personas con escasa metabolización por CYP2D6. La semivida de eliminación media de vernakalant en pacientes fue de aproximadamente 3 horas en personas con metabolización amplia por CYP2D6 y de aproximadamente 5,5 horas en personas con escasa metabolización.

Grupos especiales de pacientes

La exposición aguda no se ve significativamente influida por el sexo, los antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, la insuficiencia renal o la administración simultánea de betabloqueantes y otros medicamentos, como warfarina, metoprolol, furosemida y digoxina. En pacientes con insuficiencia hepática, las exposiciones se elevaron del 9 al 25%. No se necesita ajuste de dosis de **BRINAVESS** en estas circunstancias, ni de acuerdo con la edad, la creatinina sérica o el estado en cuanto a metabolización por CYP2D6.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

BRINAVESS debe administrarse mediante infusión intravenosa, por personal médico cualificado en un contexto clínico monitorizado adecuado para la cardioversión.

BRINAVESS se dosifica de acuerdo con el peso corporal del paciente. La infusión inicial recomendada es de 3 mg/kg a infundir durante un período de 10 minutos. Si no se produce la conversión a ritmo sinusal en el plazo de 15 minutos desde el final de la infusión inicial, puede administrarse una segunda infusión de 10 minutos de 2 mg/kg. No deben administrarse dosis

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CDIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

2212

 Restricted
 R Confidential
 Limited access

130


MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

acumuladas de más de 5 mg/kg (Para instrucciones acerca de la dilución ver *Preparación de BRINAVESS para Infusión*). **BRINAVESS** debe ser solamente administrado por infusión intravenosa. Si se produce la conversión a ritmo sinusal durante la infusión inicial o la segunda infusión, debe continuarse dicha infusión hasta su terminación. Si se observa aleteo auricular hemodinámicamente estable después de la infusión inicial, puede administrarse la segunda infusión de **BRINAVESS** porque los pacientes pueden convertir a ritmo sinusal. (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Los viales de **BRINAVESS** son para uso único y deben diluirse antes de la administración. **BRINAVESS** solo debería ser administrado por infusión intravenosa.

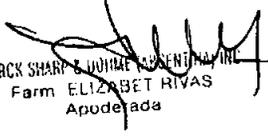
BRINAVESS debería ser preparado y administrado usando la siguiente secuencia paso a paso:

Paso 1: La infusión inicial de **BRINAVESS** es de una dosis de 3 mg/kg administrada a lo largo de 10 minutos. Preparar la solución de 4 mg/mL de concentración como se indica en *Preparación de BRINAVESS para infusión*.

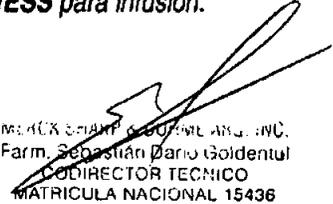
Tabla 1: Dosis estándar, volumen y rangos de infusión cuando se administra una dosis inicial de 3 mg/Kg de la dilución de BRINAVESS durante 10 minutos.

Peso	Dosis a administrar	Rango de Infusión para la solución diluida (concentración de Vemakalant 4 mg/mL)
40 kg	120 mg	180 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 30 ml)
50 kg	150 mg	225 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 37.5 ml)
60 kg	180 mg	270 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 45 ml)
70 kg	210 mg	315 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 52.5 ml)
80 kg	240 mg	360 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 60 ml)
90 kg	270 mg	405 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 67.5 ml)
100 kg	300 mg	450 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 75 ml)
110 kg	330 mg	495 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 82.5 ml)
≥113 kg	339 mg	508.2 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 84.7 ml)

* **BRINAVESS** debe ser diluido previo a su administración. Para recomendaciones sobre la preparación de la infusión, incluido diluyentes, ver debajo *Preparación de BRINAVESS para infusión*.



MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
 Farm ELIZABET RIVAS
 Apodada



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm, Sebastián Barrio Goidental
 CODIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

2212

Restricted
Confidential
Limited access



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Paso 2: Si no se ha producido conversión a ritmo sinusal, observe las constantes vitales y el ritmo cardiaco del paciente durante otros 15 minutos.

Paso 3: Si no se ha producido conversión al ritmo sinusal con la infusión inicial o dentro del periodo de observación de 15 minutos, administre una segunda infusión de 2 mg/kg a lo largo de 10 minutos.

Paso 4: La dosis de seguimiento es de 2 mg/kg de **BRINAVESS** administrada a lo largo de un periodo de 10 minutos.

Tabla 2: Dosis estándar, volumen y rangos de infusión cuando se administra la dosis de seguimiento de 2 mg/Kg de la dilución de BRINAVESS durante 10 minutos.

Peso	Dosis a administrar	Rango de Infusión para la solución diluida (concentración de Vernakalant 4 mg/mL)
40 kg	80 mg	120 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 20 ml)
50 kg	100 mg	150 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 25 ml)
60 kg	120 mg	180 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 30 ml)
70 kg	140 mg	210 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 35 ml)
80 kg	160 mg	240 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 40 ml)
90 kg	180 mg	270 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 45 ml)
100 kg	200 mg	300 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 50 ml)
110 kg	220 mg	330 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 55 ml)
≥113 kg	226 mg	339 ml/ hora por 10 minutos (volumen total infundido 56.5 ml)

* **BRINAVESS debe ser diluido previo a su administración.** Para recomendaciones sobre la preparación de la infusión, incluido diluyentes, ver debajo *Preparación de BRINAVESS para infusión.*

Para pacientes que pesen ≥ 113 kg, la dosis inicial máxima es de 339 mg y la dosis de seguimiento máxima es de 226 mg. No se han evaluado dosis acumuladas por encima de 565 mg.

Pacientes después de cirugía cardiaca: No es necesario ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal: No es necesario ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajuste de la dosis.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Aprobada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Dr. Sebastián Darío Goldentul
COORDINADOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): No es necesario ajuste de la dosis.
Niños y adolescentes (< 18 años de edad): No hay experiencia de uso de **BRINAVESS** en niños y adolescentes (< 18 años); por lo tanto su uso no es recomendado en esta población.

Preparación de BRINAVESS para infusión.

Se recomienda que se prepare una cantidad suficiente de la mezcla de **BRINAVESS** al inicio de la terapia para administrar tanto la dosis inicial como la de seguimiento. La mezcla debería ser preparada para la administración usando la siguiente secuencia paso a paso:

Paso 1: Los viales de **BRINAVESS** es para uso único. Los viales deberían ser inspeccionados visualmente por si presentan partículas o cambio de color. No utilice ningún vial que muestre partículas o cambio de color. Nota: **BRINAVESS** concentrado para solución para infusión va desde incoloro a amarillo pálido. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan a la potencia.

Paso 2: **BRINAVESS** debe ser diluido para alcanzar una concentración final de 4 mg/mL. Usando una técnica aséptica, retirar un volumen apropiado de **BRINAVESS** y adicionarlo a un volumen apropiado de diluyente (por ejemplo 10 mL de concentrado de Vernakalant adicionado a 40 ml de diluyente). Se recomiendan como diluyentes cloruro sódico al 0,9% para inyectables, solución inyectable Ringer lactato o dextrosa al 5% para inyectables.

Paso 3: La solución estéril diluida debe ser transparente, incolora a color amarillo pálido. Antes de la administración, vuelva a inspeccionar visualmente la solución por si hay partículas o cambio de color.

El concentrado estéril diluido es química y físicamente estable durante 12 horas a o por debajo de 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente, no serán mayores de 24 horas a 2 a 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Paso 4: Descartar el producto no usado o material residual usado en la preparación de la mezcla de acuerdo a las regulaciones locales. **BRINAVESS** no contiene un preservante. No guarde nada del producto no usado para una administración posterior.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con estenosis aórtica grave, pacientes con presión arterial sistólica < 100 mm Hg y pacientes con insuficiencia cardíaca de clase NYHA III y IV.
- Pacientes con intervalo QT prolongado en la situación inicial (> 440 msec no corregido) o bradicardia grave, disfunción del nodo sinusal o bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado, en ausencia de marcapasos.
- Uso de antiarrítmicos intravenosos para el control del ritmo (clase I y clase III) dentro de las 4 horas previas a la administración de **BRINAVESS**.
- Síndrome coronario agudo (incluido infarto de miocardio) dentro de los últimos 30 días.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

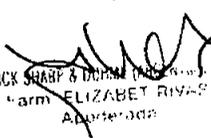
BRINAVESS debe ser sólo administrado por personal médico calificado en un marco clínico apropiado monitoreado para cardioversión. Se debe observar a los pacientes con evaluación de las constantes vitales y monitorización continua del ritmo cardíaco durante y después de la administración de **BRINAVESS**, hasta que los parámetros clínicos y del ECG se hayan estabilizado.

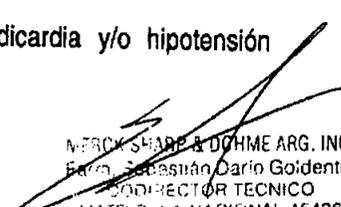
Puede valorarse la cardioversión con corriente continua en pacientes que no responden al tratamiento.

No hay experiencia clínica con la cardioversión con corriente continua menos de dos horas después de la administración.

Antes de intentar la cardioversión farmacológica, compruebe que los pacientes están adecuadamente hidratados y hemodinámicamente optimizados y, si es necesario, se debe anticoagular a los pacientes de acuerdo con las directrices de tratamiento. En pacientes con hipopotasemia no corregida (potasio sérico de menos de 3,5 mmol/l), los niveles de potasio deben corregirse antes del uso de **BRINAVESS**.

Durante la infusión de **BRINAVESS**, si los pacientes desarrollan bradicardia y/o hipotensión


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVERA
Administradora


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
COORDINADOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

2212

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

Restricted
 Confidential
 Limited access



clínicamente significativas o desarrollan cambios en el ECG (como pausa sinusal clínicamente significativa, bloqueo auriculoventricular completo, nuevo bloqueo de rama, prolongación significativa del QRS o del intervalo QT, cambios compatibles con isquemia o infarto y arritmia ventricular), debe suspenderse la administración de **BRINAVESS** y estos pacientes deben recibir tratamiento médico adecuado. Si se producen estos acontecimientos durante la primera infusión de **BRINAVESS**, los pacientes no deben recibir la segunda dosis de **BRINAVESS**.

Hipotensión

Puede producirse hipotensión en un pequeño número de pacientes. La hipotensión típicamente se produce de manera precoz, ya sea durante la infusión o pronto después del final de la infusión y habitualmente puede corregirse mediante medidas de apoyo estándar. Se ha identificado a los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) como población con mayor riesgo de hipotensión.

En pacientes sin insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), la incidencia global de acontecimientos de hipotensión, basados en la combinación de experiencias adversas reportadas y en datos de signos vitales, no fue significativamente diferente durante las 2 horas posteriores a la administración en pacientes tratados con vernakalant comparados con pacientes que recibieron placebo (5.7% vs 5.2%, respectivamente).

Insuficiencia cardiaca congestiva

Los pacientes con ICC mostraron una mayor incidencia global de acontecimientos de hipotensión, durante las 2 primeras horas después de la administración en pacientes tratados con vernakalant en comparación con los pacientes que recibieron placebo (16,1% frente a 4,7%, respectivamente). Se produjo hipotensión notificada como experiencia adversa grave o que condujo a la suspensión del medicamento en pacientes con ICC después de la exposición a **BRINAVESS** en el 2,9% de estos pacientes en comparación con el 0% con placebo.

Los pacientes con antecedentes de ICC mostraron una incidencia mayor de arritmia ventricular en las dos primeras horas después de la dosis (7,3% con **BRINAVESS** en comparación con el 1,6% con placebo). Estas arritmias se presentaron típicamente como taquicardias ventriculares asintomáticas, monomórficas, no mantenidas (promedio de 3-4 latidos). Por el contrario, se notificaron arritmias ventriculares con frecuencias similares en los pacientes sin antecedentes de ICC que se trataron con **BRINAVESS** o placebo (3,2% con **BRINAVESS** frente a 3,6% con placebo).

Debido a la mayor incidencia de los acontecimientos adversos de hipotensión y arritmia ventricular en

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. ELIZABETH RIVAS
 Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 COORDINADOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436

los pacientes con ICC, vernakalant debe usarse con precaución en pacientes hemodinámicamente estables con ICC (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Aleteo auricular

BRINAVESS no resultó eficaz para convertir el aleteo auricular primario típico a ritmo sinusal. Sin embargo, Si se observa aleteo auricular secundario al tratamiento, debe valorarse la continuación del tratamiento (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS**).

Otras enfermedades y otros problemas no estudiados

Se ha administrado **BRINAVESS** a pacientes con un QT no corregido menor de 440 ms sin aumento del riesgo de torsade de pointes.

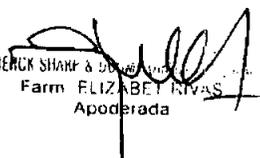
Además, no se ha estudiado **BRINAVESS** en pacientes con estenosis valvular clínicamente significativa, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, miocardiopatía restrictiva o pericarditis constrictiva.

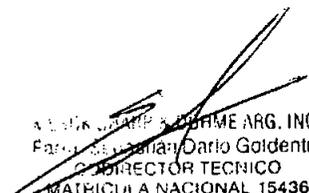
Como la experiencia en los ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática avanzada es limitada, no se recomienda vernakalant en estos pacientes.

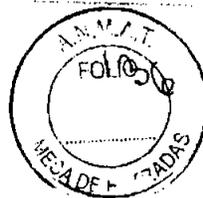
Interacciones Medicamentosas

No se han realizado estudios formales de interacciones con vernakalant inyectable. Dentro del programa de desarrollo clínico, se detuvo el tratamiento antiarrítmico oral de mantenimiento durante un mínimo de 2 horas después de la administración de **BRINAVESS**. Puede valorarse la reanudación o el inicio del tratamiento antiarrítmico oral de mantenimiento después de este período de tiempo.

Aunque vernakalant es un sustrato de CYP2D6, los análisis de farmacocinética (FC) de poblaciones demostraron que no se observaron diferencias sustanciales en la exposición aguda a vernakalant (C_{máx} y AUC 0-90 min) cuando se administraron inhibidores débiles o potentes de CYP2D6 en el plazo de 1 día antes de la infusión de vernakalant en comparación con los pacientes que no recibían tratamiento simultáneo con inhibidores de CYP2D6. Además, la exposición aguda a vernakalant en pacientes con escasa metabolización de CYP2D6 sólo es mínimamente diferente en comparación con la de metabolizadores extensos. No se necesita ajuste de la dosis de vernakalant en función del estado en cuanto a metabolización por CYP2D6 ni cuando se administra vernakalant simultáneamente con inhibidores de 2D6.


MÉRCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


MÉRCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



Una inhibición moderada, competitiva de CYP2D6 por vernakalant fue observada in Vitro. Sin embargo, no se espera que la administración aguda de vernakalant tenga un impacto notable en la FC de los sustratos de 2D6 administrados de forma crónica, como consecuencia de la corta semivida de vernakalant y la consiguiente naturaleza transitoria de la inhibición de 2D6. Vernakalant no es un inhibidor reversible de otras enzimas CYP P450 estudiadas (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 o 2E1). Vernakalant no inhibe significativamente el transporte de la digoxina in vivo, sugiriendo que no es un inhibidor de la glicoproteína P.

Vernakalant no se une altamente a las proteínas séricas (< 50%) y experiencia in vitro sugiere un bajo potencial para la interacción con drogas que se unen a proteínas.

Embarazo

No hay datos acerca del uso de clorhidrato de vernakalant en mujeres embarazadas. Estudios en animales, no indicaron efectos dañinos directos o indirectos de vernakalant intravenoso con respecto al embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo postnatal.

En estudios adicionales en animales, vernakalant fue administrado por vía oral diariamente, dos veces al día, durante el período de desarrollo embrio-fetal. Los niveles de exposición (AUC) alcanzados en estos animales preñados a los que se les administró las dosis orales repetidas, fueron superiores a los alcanzados en estudios de toxicidad embrio-fetal con vernakalant intravenoso, y resultaron en malformaciones en ratas e incrementaron la letalidad embriofetal en conejos con exposiciones (AUC) de 4 a 5.5 veces mayores a las alcanzadas en humanos tras una dosis inicial intravenosa única y una dosis de seguimiento de vernakalant.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de vernakalant durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si vernakalant/sus metabolitos son excretados en la leche humana.

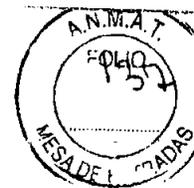
No existe información sobre la excreción de vernakalant/sus metabolitos en la leche animal.

No puede descartarse un riesgo para el niño que está recibiendo lactancia materna.

Es necesario tener precaución cuando se utilice en mujeres en la lactancia.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABETH RIVAS
Apoquel

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. GERASIMIO DARI GOLDENTUL
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



Uso Pediátrico

Niños y adolescentes (< a 18 años): No hay experiencia sobre el uso de **BRINAVESS** en niños y adolescentes (<18 años); por lo tanto, su uso no está recomendado en esta población.

Uso en pacientes de edad avanzada

Pacientes de edad avanzada (<65 años): No es necesario ajuste de la dosis.

REACCIONES ADVERSAS

En la mayoría de los casos los efectos adversos son transitorios, leves o moderados y ocurren durante la infusión o en un corto período después de ésta.

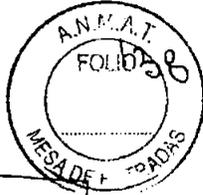
Se ha evaluado la seguridad de **BRINAVESS** en ensayos clínicos con 883 sujetos (pacientes y voluntarios sanos) que recibieron tratamiento con **BRINAVESS**. De acuerdo con los datos de 773 pacientes en seis ensayos de fase 2 y fase 3, las reacciones adversas reportadas con más frecuencia (>5%) observadas en las primeras 24 horas después de recibir **BRINAVESS** fueron disgeusia (alteración del gusto) (20,1%), estomudos (14,6%) y parestesia (9,7%). Estos acontecimientos se produjeron alrededor del momento de infusión, fueron transitorios y rara vez fueron limitantes del tratamiento.

Tabla 3: Eventos adversos ocurridos dentro de las 24 horas de la administración considerados relacionados al tratamiento con BRINAVESS, reportados a frecuencias >1.3/1000 (por ejemplo en >1/773 pacientes) en estudios clínicos [muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]

Trastornos del sistema nervioso	<i>Muy frecuentes:</i> Disgeusia <i>Frecuentes:</i> Parestesia, mareos, cefalea, hipoestesia <i>Poco frecuentes:</i> Sensación de quemazón, parosmia, somnolencia, síncope vasovagal
Trastornos oculares	<i>Poco frecuentes:</i> Irritación ocular, aumento del lagrimeo, alteraciones visuales
Trastornos cardíacos	<i>Frecuentes:</i> Bradicardia, aleteo auricular <i>Poco frecuentes:</i> Parada sinusal, bloqueo AV completo, bloqueo AV de primer grado, bloqueo de rama izquierda, extrasístoles ventriculares, palpitaciones, bradicardia sinusal, taquicardia ventricular, prolongación del complejo QRS del ECG, prolongación del QT del ECG
Trastornos vasculares	<i>Frecuentes:</i> Hipotensión <i>Poco frecuentes:</i> Rubor, sofocos, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Muy frecuentes:</i> Estomudos <i>Frecuentes:</i> Tos, molestias nasales <i>Poco frecuentes:</i> Disnea, sensación de asfixia, rinorrea, irritación de la garganta

[Signature]
MERC SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. ELIZABETH CIVAS
Apoderada

[Signature]
MERC SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goidental
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> Náuseas, vómitos, sequedad de boca <i>Poco frecuentes:</i> Diarrea, sensación de urgencia para defecar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuentes:</i> Prurito, hiperhidrosis <i>Poco frecuentes:</i> Prurito generalizado, sudor frío
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Poco frecuentes:</i> Dolor en la extremidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Frecuentes:</i> Dolor en el lugar de la infusión, parestesia en el lugar de la infusión, sensación de calor, cansancio <i>Poco frecuentes:</i> Irritación en el lugar de la infusión, hipersensibilidad en el lugar de la infusión, malestar, molestias torácicas

Reacciones adversas clínicamente significativas

Entre las reacciones adversas clínicamente significativas observadas en ensayos clínicos estuvieron hipotensión y arritmia ventricular. (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**, Hipotensión, Insuficiencia Cardíaca Congestiva).

La bradicardia se observó fundamentalmente en el momento de la conversión a ritmo sinusal. Con una tasa de conversión significativamente mayor en los pacientes tratados con **BRINAVESS**, la incidencia de acontecimientos de bradicardia fue mayor en las 2 primeras horas en pacientes tratados con vernakalant que en pacientes tratados con placebo (5,4% frente a 3,8%, respectivamente). Entre los pacientes que no tuvieron conversión a ritmo sinusal, la incidencia de acontecimientos de bradicardia en las 2 primeras horas después de la dosis fue similar en los grupos tratados con placebo y con vernakalant (4,0% y 3,8%, respectivamente). En general, la bradicardia respondió bien a la suspensión de **BRINAVESS** y/o a la administración de atropina.

Aleteo auricular

Los pacientes con fibrilación auricular que reciben **BRINAVESS** tienen una mayor incidencia de conversión a aleteo auricular dentro de las 2 primeras horas después de la dosis (10% frente a 2,5% con placebo). El riesgo es mayor en pacientes que usan antiarrítmicos Clase I. Si se mantiene la infusión del medicamento, como se recomienda más arriba, la mayoría de estos pacientes seguirán teniendo conversión a ritmo sinusal. En los pacientes restantes, puede recomendarse la cardioversión eléctrica. En estudios clínicos hasta la fecha, los pacientes que desarrollaron aleteo auricular después del tratamiento con **BRINAVESS** no desarrollaron conducción auriculoventricular 1:1.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
BRINAVESS
[Signature]

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firma: Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

2212¹

Restricted
R Confidential
Limited access



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Estudio AVRO

En un ensayo clínico con 116 pacientes con fibrilación auricular de inicio reciente que recibieron **BRINAVESS**, el perfil de reacciones adversas observado parecía coherente con el notificado en los ensayos anteriores.

SOBREDOSIFICACIÓN

En los ensayos clínicos no se ha notificado ningún caso de sobredosis de **BRINAVESS**. Un paciente que recibió 3 mg/kg de **BRINAVESS** a lo largo de 5 minutos (en lugar de los 10 minutos recomendados) desarrolló taquicardia de complejo ancho hemodinámicamente estable, que se resolvió sin secuelas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES

1 vial de 10 ml conteniendo una solución de 200 mg de Clorhidrato de Vernakalant y 1 vial de 25 ml conteniendo una solución de 500 mg de Clorhidrato de Vernakalant.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Temperatura ambiente hasta 25 °C.

El concentrado estéril diluido es química y físicamente estable durante 12 horas a o por debajo de 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente, no serán mayores de 24 horas a 2 a 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES,

FABIANA SABAT RIVAS
apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Fabian Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

2212

**Restricted
Confidential
Limited access**



**POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES
ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Director Técnico: Miguel Ángel Fiorito – Farmacéutico.

Importado y Comercializado por:

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.

Av. Del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires

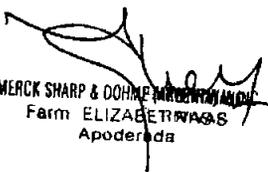
Elaborado por:

Hamein Pharmaceuticals GmbH

Langes Feld 13, D-31789 Hameln, Alemania.

WPC-MK6621-IV-102010

Última Revisión ANMAT:


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABETH WAGS
Apoderada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goidentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436