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

DISPOSICIÓN N° 1410

BUENOS AIRES, 08 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001699-12-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada BRINAVESS / CLORHIDRATO DE VERNAKALANT, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 20 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 56.225.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

Que a fojas 87 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada BRINAVESS / CLORHIDRATO DE VERNAKALANT, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 20 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 56.225 y Disposición Nº 2212/11, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., cuyos textos constan de fojas 36 a 71.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2212/11 los prospectos autorizados por las fojas 36 a 47, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.225 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001699-12-9

DISPOSICION Nº 1410

js

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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 1410 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.225 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: BRINAVESS / CLORHIDRATO DE VERNAKALANT, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 20 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2212/11.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-000752-11-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 2212/11.-	Prospectos de fs. 36 a 71, corresponde desglosar de fs. 36 a 47.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., Titular del

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Certificado de Autorización Nº 56.225 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 08 MAR 2012, del mes de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-001699-12-9

DISPOSICIÓN Nº 1410

js

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

ANMAT FOLIO 36 ENTRADAS

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

EFECTOS 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

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

ANMAT FOLIO 37 DE ENTRADAS

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 cardiacas 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 cardiacas 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 cardiaca (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

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

Distribución

Vernakalant se distribuye de forma amplia y rápida por el cuerpo, con un volumen de distribución de aproximadamente 2 L/kg. La Cmáx 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 cardiaca congestiva, la insuficiencia renal o la administración simultánea de betabloqueantes y otros medicamentos, como warfarina, metoprolol, furosemida y digoxina. En

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

ANMAT FOLIO 38 MESA DE ENTRADAS

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. Mientras y al menos durante 15 minutos después de finalizar la perfusión, un profesional sanitario bien cualificado debe vigilar frecuentemente al paciente.

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. Para pacientes que pesen > 113 kg, no exceder la dosis inicial máxima de 339 mg (84,7 ml de la solución de 4 mg/ml) 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. Para pacientes que pesen > 113 kg, no exceder la segunda perfusión máxima de 226 mg (56,5 ml de la solución de 4 mg/ml)
No deben administrarse dosis acumuladas de más de 5 mg/kg en el plazo de 24 horas.
Para instrucciones acerca de la dilución ver *Preparación de **BRINAVESS** para Infusión.*

No hay datos clínicos sobre la administración repetida después de las perfusiones inicial y segunda. A las 24 horas, parece haber niveles insignificantes de vernakalant

El dispositivo de administración preferido es la bomba de perfusión. Sin embargo, es aceptable una bomba de perfusión con jeringa siempre y cuando el volumen calculado pueda ser administrado adecuadamente dentro del tiempo especificado para la perfusión.

BRINAVESS debe ser solamente administrado por infusión intravenosa. No lo administre como bolo o inyección rápida.

Lea todos los pasos antes de la administración.

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

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

ANMAT FOLIO 39

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.*

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.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

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

INMAT FOLIO 40 DE ENTRADAS

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.

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 BRINAVESSS para infusión.

Se recomienda que se preparare 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** son para uso único. Los viales deberían ser inspeccionados visualmente por si presentan partículas o cambio de color. No utilice ningún vial que muestre

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

ANMAT FOLIO 41 DE ENTRADAS

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: Para garantizar una administración adecuada, debe prepararse una cantidad suficiente de BRINAVESS 20 mg/ml al comienzo del tratamiento para administrar tanto la perfusión inicial como la segunda.

BRINAVESS debe ser diluido para alcanzar una concentración final de 4 mg/mL usando una técnica aséptica siguiendo las siguientes directrices de dilución:
Pacientes ≤ 100 kg: se añaden 25 ml de BRINAVESS 20 mg/ml a 100 ml de diluyente.
Pacientes > 100 kg: se añaden 30 ml de BRINAVESS 20 mg/ml a 120 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 25ºC. 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 ºC, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

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 que no están hemodinamicamente compensados, tales como aquellos 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.

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

ANMAT FOLIO 42 MESA DE ENTRADAS

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

BRINAVESS debe ser sólo administrado por personal medico 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 cardiaco la administración de **BRINAVESS** durante 2 horas después de empezar la perfusión, hasta que los parámetros clínicos y del ECG se hayan estabilizado.

También se requiere el control frecuente de la presión arterial durante y al menos 15 minutos después de terminar la perfusión.

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 clínicamente significativa, tiene una caída inesperada de la presión arterial, se vuelve hipotenso 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. De forma poco frecuente, se han observado casos de hipotensión grave. 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

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

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 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 (Cmáx 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. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

ANMAT FOLIO 44 DE ENTRADAS

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.

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

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000)

Trastornos del sistema nervioso	*Muy frecuentes:* Disgeusia *Frecuentes:* Parestesia, mareos, cefalea, hipoestesia *Poco frecuentes:* Sensación de quemazón, parosmia, somnolencia, síncope vasovagal
Trastornos oculares	*Poco frecuentes:* Irritación ocular, aumento del lagrimeo, alteraciones visuales
Trastornos cardiacos	*Frecuentes:* Bradicardia, aleteo auricular *Poco frecuentes*: 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, shock cardiogénico *
Trastornos vasculares	*Frecuentes:* Hipotensión *Poco frecuentes:* Rubor, sofocos, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	*Muy frecuentes:* Estornudos *Frecuentes:* Tos, molestias nasales *Poco frecuentes:* Disnea, sensación de asfixia, rinorrea, irritación de la garganta
Trastornos gastrointestinales	*Frecuentes:* Náuseas, vómitos, sequedad de boca *Poco frecuentes:* Diarrea, sensación de urgencia para defecar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	*Frecuentes:* Prurito, hiperhidrosis *Poco frecuentes:* Prurito generalizado, sudor frío
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	*Poco frecuentes:* Dolor en la extremidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	*Frecuentes:* Dolor en el lugar de la infusión, parestesia en el lugar de la infusión, sensación de calor, cansancio *Poco frecuentes:* Irritación en el lugar de la infusión, hipersensibilidad en el lugar de la infusión, malestar, molestias torácicas

* Frecuencia estimada incluyendo acontecimiento observado en un ensayo clínico en curso

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

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

ANMAT FOLIO 46 MESA DE ENTRADAS

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.

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 y en un ensayo con comparador activo frente a amiodarona intravenosa (AVRO) En el AVRO se estudió el efecto de vernakalant frente a amiodarona intravenosa en pacientes con fibrilación auricular de inicio reciente (de 3 horas a 48 horas).

Eficacia frente a amiodarona (AVRO):

Se estudió vernakalant en 116 pacientes con fibrilación auricular (de 3 h a 48 h), incluidos pacientes con hipertensión (74,1%), CPI (19%), valvulopatía (3,4%) e ICC (17,2%). En este estudio, no se incluyeron pacientes con categoría III/IV de la NYHA. En el AVRO, se administró la perfusión de amiodarona durante 2 horas (p. ej. una dosis de carga de 1 hora de 5 mg/kg, seguida de una perfusión de mantenimiento de 1 hora de 50 mg). El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron el ritmo sinusal (RS) a los 90 minutos después de comenzar el tratamiento, limitando las conclusiones a los efectos observados en este intervalo de tiempo. El tratamiento con vernakalant convirtió al 51,7% de los pacientes a RS a los 90 minutos, frente al 5,2% con amiodarona, produciendo un ritmo de conversión significativamente más rápido de FA a RS en los primeros 90 minutos en comparación con la amiodarona (orden logarítmico, valor de $P < 0,0001$).

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.

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

ANMAT
FOLIO
47
MESA DE ENTRADAS

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

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 25ºC. 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 ºC, 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, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 56.225
Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico.
Última Revisión ANMAT: .....

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-032011

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado