ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

VERQUVO® (vericiguat) tablets, for oral use
Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2021

ADVERTENCIA: TOXICIDAD EMBRIOFETAL
Consulte la información de prescripción completa para leer todo el recuadro de advertencia.

- **No administrar VERQUVO a una mujer embarazada porque puede causar daño fetal. (4, 5.1, 8.1)**
- **Mujeres con capacidad reproductiva: Descartar la posibilidad de embarazo antes de iniciar el tratamiento. Para prevenir el embarazo, las mujeres con capacidad reproductiva deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante un mes después de interrumpir el tratamiento. (2.2, 5.1, 8.3)**

----------INDICACIONES Y USO----------

VERQUVO es un estimulador de la guanilato ciclasa soluble (GCs) que se indica para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) después de una hospitalización por insuficiencia cardíaca o la necesidad de diuréticos intravenosos (IV) para pacientes ambulatorios, en adultos con IC crónica sintomática y con fracción de eyección menor al 45 %. (1)

----------POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN----------

- La dosis inicial recomendada de VERQUVO es de 2.5 mg por vía oral una vez al día con alimentos. (2.1)
- Duplique la dosis de VERQUVO aproximadamente cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento establecida de 10 mg una vez al día, según la tolerancia del paciente. (2.1)
- Los comprimidos pueden triturarse y mezclarse con agua para los pacientes que tienen dificultad para tragar. (2.1)

---------- FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES ----------

Comprimidos: 2.5 mg, 5 mg y 10 mg (3)

---------- CONTRAINDICACIONES----------

- Pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (GCs). (4, 7.1)
- Embarazo (4)

---------- REACCIONES ADVERSAS ----------

La mayoría de las reacciones adversas frecuentes informadas en ≥5 % de los pacientes son hipotensión y anemia. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Merck Sharp & Dohme LLC al 1-877-888-4231 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en http://www.fda.gov/medwatch.

---------- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS ----------

- Inhibidores de la PDE5: No se recomienda el uso concomitante. (7.2)

---------- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS ----------

- Lactancia: No se recomienda la lactancia. (8.2)

Consulte el punto 17 para obtener INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la Guía del Medicamento.

Revisado: 07/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: TOXICIDAD EMBRIOFETAL

1 INDICACIONES Y USO
2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
2.1 Posología Recomendada
2.2 Prueba para la Detección del Embarazo en Mujeres con Capacidad Reproductiva
3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES
4 CONTRAINDICACIONES
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Toxicidad Embriofetal
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos
7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
7.1 Otros Estimuladores de la Guanilato Ciclasa Soluble
7.2 Inhibidores de la PDE5
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1 Embarazo
8.2 Lactancia
8.3 Hombres y Mujeres con Capacidad Reproductiva
8.4 Uso Pediátrico
8.5 Uso Geriátrico
8.6 Insuficiencia Renal
8.7 Insuficiencia Hepática
10 SOBREDOSIS
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de Acción
12.2 Farmacodinámica
12.3 Farmacocinética
13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad
13.2 Toxicología o Farmacología Animal
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
16.1 Presentación
16.2 Almacenamiento y Manipulación
17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

***No se mencionan las secciones ni las subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.**

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: TOXICIDAD EMBRIOFETAL

Mujeres con capacidad reproductiva: Descartar la posibilidad de embarazo antes de iniciar el tratamiento. Para prevenir el embarazo, las mujeres con capacidad reproductiva deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante un mes después de interrumpir el tratamiento. No administrar VERQUVO a una mujer embarazada porque puede causar daño fetal *[consulte Posología y Administración (2.2), Advertencias y Precauciones (5.1) y Uso en Poblaciones Específicas (8.3)]*.

1 INDICACIONES Y USO

VERQUVO® está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) después de una hospitalización por insuficiencia cardíaca o la necesidad de diuréticos intravenosos (IV) para pacientes ambulatorios, en adultos con IC crónica sintomática y con fracción de eyección menor al 45 % *[consulte Estudios Clínicos (14)]*.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología Recomendada

La dosis inicial recomendada de VERQUVO es de 2.5 mg por vía oral una vez al día con alimentos.

Duplique la dosis de VERQUVO aproximadamente cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento establecida de 10 mg una vez al día, según la tolerancia del paciente.

Para los pacientes que no puedan tragar comprimidos enteros, VERQUVO puede triturarse y mezclarse con agua, inmediatamente antes de la administración *[consulte Farmacología Clínica (12.3)]*.

2.2 Prueba para la Detección del Embarazo en Mujeres con Capacidad Reproductiva

Obtenga una prueba para la detección del embarazo de mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con VERQUVO *[consulte Advertencias y Precauciones (5.1) y Uso en Poblaciones Específicas (8.3)].*

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

- VERQUVO 2.5 mg (vericiguat 2.5 mg) son comprimidos recubiertos, de color blanco, redondos, biconvexos, con “2.5” grabado de un lado y “VC” del otro lado.
- VERQUVO 5 mg (vericiguat 5 mg) son comprimidos recubiertos de color marrón rojizo, redondos, biconvexos, con “5” grabado de un lado y “VC” del otro lado.
- VERQUVO 10 mg (vericiguat 10 mg) son comprimidos recubiertos de color amarillo anaranjado, redondos, biconvexos, con “10” grabado de un lado y “VC” del otro lado.

4 CONTRAINDICACIONES

VERQUVO está contraindicado en pacientes que usan de manera concomitante otros estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (GCs) *[consulte Interacciones Farmacológicas (7.1)]*.

VERQUVO está contraindicado en el embarazo *[consulte Advertencias y Precauciones (5.1) y Uso en Poblaciones Específicas (8.1)].*

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Toxicidad Embriofetal

Según los datos de los estudios de reproducción en animales, VERQUVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Advierta a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto. Hágase una prueba para la detección del embarazo antes del inicio del tratamiento. Recomiende a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con VERQUVO y por lo menos un mes después de la dosis final. *[consulte Posología y Administración (2.2) y Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3)].*

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en diversas condiciones, las tasas de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

VERQUVO se evaluó en VICTORIA, que incluyó 2,519 pacientes tratados con VERQUVO (hasta 10 mg una vez al día). La duración media de la exposición a VERQUVO fue de 1 año, y la duración máxima fue de 2.6 años *[consulte Estudios Clínicos (14)]*. La Tabla 1 enumera las reacciones adversas al fármaco que ocurrieron más frecuentemente con VERQUVO que con el placebo y en ≥5 % de los pacientes tratados con VERQUVO en VICTORIA.

Tabla 1: Reacciones adversas al fármaco que ocurrieron con VERQUVO en VICTORIA

Reacción adversa al fármaco	% de VERQUVO n = 2,519	% de Placebo n = 2,515
Hipotensión	16	15
Anemia	10	7

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Otros Estimuladores de la Guanilato Ciclasa Soluble

VERQUVO está contraindicado en pacientes que usan de manera concomitante otros estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (GCs) *[consulte Contraindicaciones (4)]*.

7.2 Inhibidores de la PDE5

No se recomienda el uso concomitante de VERQUVO con inhibidores de la PDE5 debido al potencial de hipotensión *[consulte Farmacología clínica (12.2)]*.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Programa de vigilancia del embarazo

Existe un programa de vigilancia del embarazo cuyo objetivo es controlar los resultados del embarazo en las mujeres que están expuestas a VERQUVO durante el embarazo. Los proveedores de atención médica deben llamar al 1-877-888-4231 o visitar https://pregnancyreporting.verquvo-us.com para informar todo tipo de exposición prenatal a VERQUVO.

Resumen de Riesgos

Según los datos de los estudios de reproducción en animales, VERQUVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada y está contraindicado durante el embarazo *[consulte Contraindicaciones (4)]*. No hay datos disponibles del uso de VERQUVO en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de vericiguat a conejas preñadas durante la organogénesis, a ≥4 veces a la exposición humana media (AUC total) con la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) de 10 mg, provocó malformaciones del corazón y los vasos principales, así como un mayor número de abortos y reabsorciones (*consulte Datos en Animales*). En un estudio de toxicidad pre/posnatal, el vericiguat administrado por vía oral a ratas durante la gestación hasta la lactancia produjo toxicidad materna, lo que provocó una disminución del aumento de peso corporal de las crías (≥10 veces la MRHD) y aumento de la mortalidad de las crías (24 veces la MRHD) durante el período previo al destete *(consulte Datos en Animales)*.

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

Datos

Datos en Animales

En un estudio de desarrollo embriofetal en conejos, se administró vericiguat por vía oral a conejas preñadas durante el período de organogénesis desde el día de gestación (DG) 6 al 20 en dosis de 0.75, 2.5 o 7,5 mg/kg/día. Se observó un aumento en la incidencia de defectos del tabique ventricular cardíaco, junto con tronco arterial común con una dosis de ≥2.5 mg/kg/día, lo cual es ≥4 veces la exposición humana a la MRHD. Se observó toxicidad materna (disminución del consumo de alimentos y pérdida de peso corporal), lo que puede haber producido las reabsorciones y abortos espontáneos tardíos con dosis de ≥2.5 mg/kg/día (≥4 veces la exposición humana a la MRHD). No hubo toxicidad materna o abortos/reabsorciones, ni malformaciones del corazón y los vasos principales en conejos con una exposición aproximadamente equivalente a la exposición humana a la MRHD.

En un estudio de toxicidad del desarrollo prenatal en ratas, se administró vericiguat por vía oral a ratas preñadas durante el período de organogénesis desde el DG 6 al 17 en dosis de 5, 15 o 50 mg/kg/día. No se observó toxicidad en el desarrollo hasta la dosis más alta (36 veces la exposición humana [AUC total] en la MRHD). Se observó toxicidad materna (disminución del aumento del peso corporal y el consumo de alimentos) con una dosis de ≥15 mg/kg/día (≥10 veces la exposición humana a la MRHD). No hubo toxicidad materna con dosis de 5 mg/kg/día (4 veces la exposición humana a la MRHD).

En un estudio del desarrollo prenatal y posnatal en ratas, se administró vericiguat por vía oral en dosis de 7.5, 15 o 30 mg/kg/día desde el DG 6 hasta el día 21 de lactancia. Se observó toxicidad materna (disminución en el consumo de alimentos y del aumento de peso corporal) en todos los niveles de dosis ≥6 veces la exposición humana media (AUC total) en la MRHD y esto provocó una disminución del aumento de peso corporal de las crías de ≥15 mg/kg/día (≥10 veces la exposición humana a la MRHD) y la mortalidad de las crías con dosis de 30 mg/kg/día (24 veces la MRHD).

Se administró [^{14}C]-vericiguat por vía oral a ratas preñadas con una dosis de 3 mg/kg. El material relacionado con vericiguat se transfirió a través de la placenta, con concentraciones plasmáticas fetales de aproximadamente el 67 % de las concentraciones maternas al DG 19.

8.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

No existen datos sobre la presencia de vericiguat en la leche humana, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. Vericiguat está presente en la leche de ratas lactantes, y es probable que vericiguat o sus metabolitos estén presentes en la leche humana *(consulte Datos).* Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes de VERQUVO, advierta a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con VERQUVO.

Datos

Se administró [^{14}C]-vericiguat por vía intravenosa a ratas en período de lactancia con una dosis de 1 mg/kg. El material relacionado con vericiguat fue excretado en la leche en concentraciones plasmáticas maternas de aproximadamente el 12 % en el Día de Lactancia (LD) 8.

8.3 Hombres y Mujeres con Capacidad Reproductiva

Prueba para la Detección del Embarazo

Verifique el estado de embarazo en las mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar VERQUVO *[consulte Posología y Administración (2.2), Advertencias y Precauciones (5.1) y Uso en Poblaciones Específicas (8.1)].*

Métodos Anticonceptivos

Mujeres

VERQUVO puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Aconseje a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante un mes después de la dosis final *[consulte Advertencias y Precauciones (5.1)].*

8.4 Uso Pediátrico
No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de VERQUVO en pacientes pediátricos.

8.5 Uso Geriátrico
No se exige ningún ajuste de dosis de VERQUVO en pacientes geriátricos. En VICTORIA, un total de 1,596 (63 %) pacientes tratados con VERQUVO tenían 65 años de edad o más y 783 (31 %) pacientes tratados con VERQUVO tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia de VERQUVO entre pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas de edad avanzada *[consulte Farmacología Clínica (12.3) y Estudios Clínicos (14)]*.

8.6 Insuficiencia Renal
No se recomienda ningún ajuste de dosis de VERQUVO en pacientes con tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥15 ml/min/1.73m^2 no sometidos a diálisis. VERQUVO no ha sido estudiado en pacientes con TFGe <15 ml/min/1.73m^2 al inicio del tratamiento o en diálisis *[consulte Farmacología Clínica (12.3) y Estudios Clínicos (14)]*.

8.7 Insuficiencia Hepática
No se recomienda ningún ajuste de la dosificación de VERQUVO en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (p. ej., Child-Pugh A o B). VERQUVO no ha sido estudiado en pacientes con deterioro grave de la función hepática (p. ej., Child-Pugh C) *[consulte Farmacología Clínica (12.3)]*.

10 SOBREDOSIS

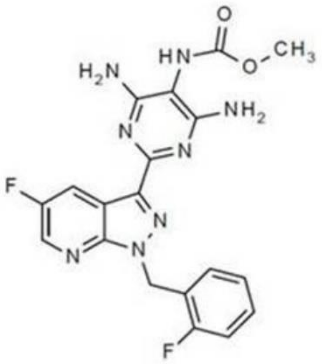
Se dispone de datos limitados con respecto a sobredosis en pacientes humanos tratados con VERQUVO. En VICTORIA, se han estudiado dosis de hasta 10 mg. En un estudio de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≥45 %), se han estudiado dosis múltiples de VERQUVO 15 mg y, en general, fueron bien toleradas. En el caso de una sobredosis, podría ocurrir hipotensión. Se debe proporcionar tratamiento sintomático. No es probable que VERQUVO sea eliminado mediante hemodiálisis debido a la alta unión a las proteínas.

11 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de VERQUVO contienen vericiguat, un estimulador de la guanilato ciclasa soluble.

El nombre químico de vericiguat es carbamato de metil {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-3-yl] pirimidin-5-yl}. Su fórmula molecular es $C_{19}H_{16}F_2N_8O_2$ y su peso molecular es 426.39 g/mol.

La estructura química es:



Vericiguat es un polvo de color blanco a amarillento que es fácilmente soluble en sulfóxido dimetilo; levemente soluble en acetona; muy ligeramente soluble en etanol, acetonitrilo, metanol y acetato de etilo; y prácticamente insoluble en 2-propanol.

VERQUVO® se encuentra disponible como comprimidos recubiertos para administración oral, que contienen 2.5 mg de vericiguat, 5 mg de vericiguat o 10 mg de vericiguat.

Los ingredientes inactivos del comprimido son croscarmelosa sódica, hipromelosa, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y laurilsulfato de sodio.

El recubrimiento con película contiene hipromelosa, talco y dióxido de titanio. El recubrimiento con película del comprimido de 5 mg de VERQUVO también contiene óxido férrico rojo. El recubrimiento con película para el comprimido de 10 mg de VERQUVO también contiene óxido férrico amarillo.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

Vericiguat es un estimulador de la guanilato ciclasa soluble (GCs), una importante enzima en la vía de señalización del óxido nítrico (NO). Cuando el NO se une a la GCs, la enzima cataliza la síntesis de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) intracelular, un mensajero secundario que desempeña un papel en la regulación del tono vascular, la contractilidad cardíaca y la remodelación cardíaca. La insuficiencia cardíaca se asocia con el deterioro de la síntesis del NO y la disminución de la actividad de la GCs lo que puede contribuir a la disfunción miocárdica y vascular. Al estimular directamente la GCs, de forma independiente y sinérgica con el NO, vericiguat aumenta los niveles de GMPc intracelular, lo que conduce a la relajación y vasodilatación del músculo liso.

12.2 Farmacodinámica

La reducción media en la presión arterial sistólica fue de aproximadamente 1 a 2 mm Hg mayor en los pacientes que recibieron VERQUVO en comparación con el placebo.

VERQUVO demostró una reducción dependiente de la dosis en el valor de NT-proBNP, un biomarcador en la insuficiencia cardíaca, a las 12 semanas en comparación con el placebo cuando se agrega al estándar de atención. La reducción estimada desde el NT-proBNP inicial en la semana 32 fue mayor en los pacientes que recibieron VERQUVO en comparación con el placebo *[consulte Estudios Clínicos (14)]*.

<u>Electrofisiología Cardíaca</u>

No hubo evidencia de riesgo proarrítmico en una evaluación *in vitro* de vericiguat o su principal metabolito N-glucurónico. No se observó inhibición de los canales iónicos cardíacos (hERG, hNav1.5 o hKvLQT1/mink) en múltiplos considerables de sus valores de $C_{máx}$ no unidos en la dosis establecida recomendada de 10 mg.

La evaluación de riesgo integrado de los datos clínicos y no clínicos respalda la idea de que la administración de vericiguat 10 mg no está asociada con una prolongación clínicamente significativa del QTc.

<u>Estudios sobre las Interacciones Farmacológicas</u>

No se observaron diferencias clínicamente significativas en el tiempo de sangrado o la agregación plaquetaria cuando se utilizó una dosis única de 15 mg de vericiguat en forma concomitante con 500 mg de aspirina.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en el tiempo de protrombina o las actividades de los Factores II, VII y X cuando se utilizaron dosis múltiples de 10 mg de VERQUVO una vez al día en forma concomitante con una dosis única de 25 mg de warfarina.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la presión arterial (PA) en posición sentada cuando se utilizaron dosis múltiples de 2.5 mg de VERQUVO en forma concomitante con sacubitril/valsartán en sujetos sanos.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la PA en posición sentada cuando se utilizaron dosis múltiples de 10 mg de VERQUVO en forma concomitante con nitratos de acción rápida y de acción prolongada (nitroglicerina en aerosol y mononitrato de isosorbida [ISMN] de 60 mg de liberación modificada) en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias. En pacientes con insuficiencia cardíaca, el uso concomitante con nitratos de efecto de corta duración fue bien tolerado, pero existe poca experiencia con nitratos de acción prolongada.

El uso concomitante de 10 mg de VERQUVO con dosis únicas de sildenafilo (25, 50 o 100 mg) se asoció con la reducción adicional de la PA en posición sentada de hasta 5,4 mm Hg (sistólica/diastólica PA, PAM), en comparación con la administración de VERQUVO sola. Existe experiencia limitada con el uso concomitante de inhibidores de PDE5 y VERQUVO en pacientes con insuficiencia cardíaca.

12.3 Farmacocinética

La media de la $C_{máx}$ del equilibrio estacionario de vericiguat (% de coeficiente de variación) es 350 µg/l (29 %) y el AUC es 6,680 mcg•h/L (33.9 %) después de la administración de 10 mg de VERQUVO en pacientes con insuficiencia cardíaca. La farmacocinética de vericiguat aumenta en forma levemente inferior a lo proporcional a la dosis. Vericiguat se acumula en el plasma hasta 155-171 % y alcanza el equilibrio estacionario después de aproximadamente 6 días.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de vericiguat es del 93 % cuando se toma con alimentos. Los resultados fueron similares cuando se administró VERQUVO por vía oral como comprimido entero o como un comprimido triturado en agua.

Efecto de los Alimentos

La administración de 10 mg de VERQUVO con alimentos con alto contenido graso y calórico aumenta el $T_{máx}$ de aproximadamente 1 hora (en ayunas) a alrededor de 4 horas (con alimentos), reduce la variabilidad de la farmacocinética y aumenta el AUC de vericiguat en 44 % y la $C_{máx}$ en 41 % en comparación con la administración en ayunas. Se obtuvieron resultados similares cuando se administró VERQUVO con una comida con bajo contenido graso y calórico cuando se comparó con la administración con una comida con alto contenido graso y calórico.

Distribución

La media del volumen de distribución en equilibrio estacionario de vericiguat es de aproximadamente 44 L en sujetos sanos. La unión a proteínas (principalmente a la albúmina sérica) de vericiguat es de aproximadamente 98 %.

Eliminación

La semivida de vericiguat es de 30 horas en pacientes con insuficiencia cardíaca. La depuración en sujetos sanos es de 1.6 L/h.

Metabolismo

Vericiguat se somete principalmente a glucuronidación por UGT1A9 y, en menor medida, por UGT1A1 para formar un metabolito N-glucurónido inactivo. El metabolismo mediado por el CYP es una vía de depuración menor (<5 %).

Excreción

Después de la administración oral de vericiguat radiomarcado a sujetos sanos, aproximadamente el 53 % de la dosis se excretó en la orina (principalmente como metabolito inactivo) y el 45 % en las heces (principalmente como fármaco inalterado).

Poblaciones Específicas

Insuficiencia Renal

En pacientes que padecen insuficiencia cardíaca con insuficiencia renal leve, moderada y grave que no requieren diálisis, la exposición media (AUC) de vericiguat aumentó en un 5 %, 13 % y 20 %, respectivamente, en comparación con pacientes con función renal normal. Estas diferencias en la

exposición no se consideran clínicamente relevantes. La farmacocinética de vericiguat no ha sido estudiada en pacientes con TFGe <15 mL/min/1.73m^2 al inicio del tratamiento o en diálisis *[consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.6)]*.

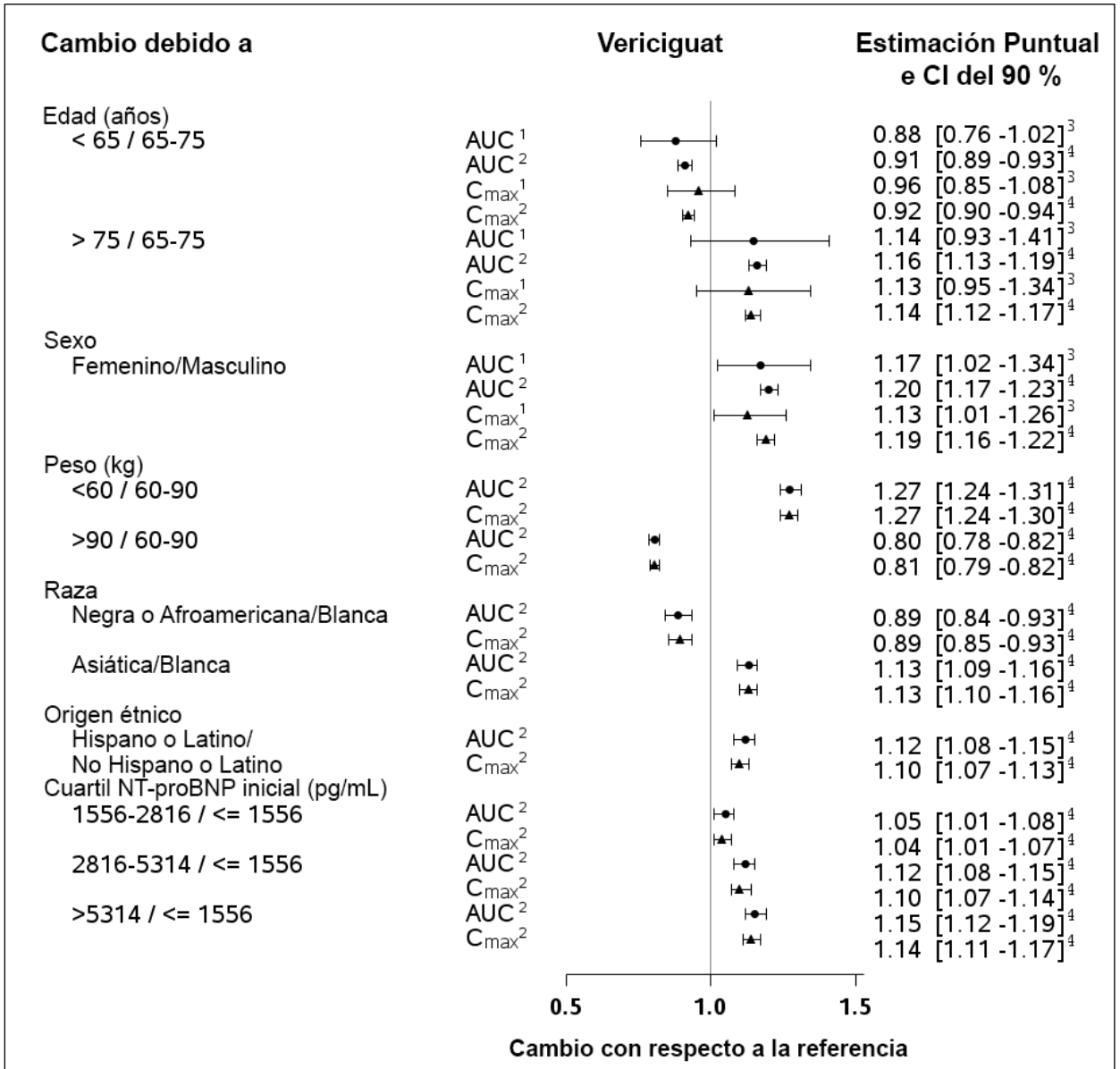
En un estudio dedicado de farmacología clínica, los participantes por lo demás sanos con insuficiencia renal leve, moderada y grave tuvieron un 8 %, 73 % y 143 % respectivamente de aumento de la media de la exposición a vericiguat (AUC no unida normalizada por peso corporal) después de una dosis única en comparación con los controles sanos.

La discrepancia aparente del efecto de la insuficiencia renal en la exposición a vericiguat entre el estudio de farmacología clínica dedicado y el análisis en pacientes con insuficiencia cardíaca puede ser atribuida a las diferencias en el diseño y el tamaño del estudio.

Insuficiencia hepática
No se observaron aumentos clínicamente relevantes en la exposición (AUC libre normalizada para el peso corporal) en personas con insuficiencia hepática leve y moderada (Child-Pugh A y B). Las exposiciones medias de vericiguat fueron 21 % y 47 % más altas, respectivamente, en comparación con las personas con función hepática normal. La farmacocinética de vericiguat no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (p. ej., Child-Pugh C) *[consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.7)]*.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de vericiguat según la edad, el sexo, la raza/el origen étnico (negro, blanco, asiático, hispano, latino), el peso corporal o el inicio de NT-proBNP. Los efectos de las poblaciones específicas en la farmacocinética de vericiguat se muestran en la Figura 1.

Figura 1: Farmacocinética de Vericiguat en Poblaciones Específicas



CI: Intervalo de Confianza.

1. La dosis y el peso corporal normalizaron el AUC y la dosis y el peso corporal normalizaron la $C_{máx}$ después de la administración de una dosis única.
2. AUC durante el intervalo de administración de la dosis después de la administración de dosis múltiples. $C_{máx}$ después de la administración de dosis múltiples.
3. Según los datos de sujetos sanos (ensayo de fase I).
4. En función del modelado de la farmacocinética poblacional (POP-PK) de VICTORIA y SOCRATES-REDUCED.

Estudios sobre las Interacciones Farmacológicas

Estudios Clínicos

Efectos de Otros Fármacos en la Farmacocinética de Vericiguat

Vericiguat es menos soluble en pH neutro que en pH ácido. El tratamiento previo y conjunto con fármacos que aumentan el pH gástrico, tales como los inhibidores de la bomba de protones o antiácidos, disminuyen la exposición a vericiguat (AUC) en aproximadamente 30 % después de la administración en ayunas. Sin embargo, el tratamiento conjunto con fármacos que aumentan el pH gástrico no afectó la exposición a vericiguat en pacientes con insuficiencia cardíaca cuando vericiguat se tomó según las indicaciones con alimentos.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de vericiguat con la coadministración de ácido mefenámico (un inhibidor de UGT1A9), ketoconazol (inhibidor del transportador y CYP de vías múltiples), rifampina (inductor), digoxina (sustrato de la P-gp), warfarina, aspirina, sildenafil, o la combinación de sacubitril/valsartán en sujetos sanos. No se prevén diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de vericiguat con la coadministración de atazanavir (inhibidor de UGT1A1).

Efectos de Vericiguat en la Farmacocinética de Otros Fármacos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de midazolam (sustrato de CYP3A), digoxina (sustrato de la P-gp), warfarina, sildenafil, o la combinación de sacubitril (incluido el metabolito LBQ657)/valsartán cuando se coadministró con VERQUVO en sujetos sanos.

Estudios in Vitro

Enzimas citocromo P450 (CYP): vericiguat no es inhibidor de CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 o 2D6, 3A4 y no es inductor de CYP1A2, 2B6 o 3A4.

Enzimas uridina difosfato (UDP) glucuronosiltransferasa (UGT): vericiguat no es un inhibidor de UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B4, o 2B7.

Sistemas de transportadores: vericiguat es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés), pero no es un sustrato del transportador de cationes orgánicos (OCT1) o polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3). Vericiguat no es un inhibidor de la P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1/1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 o MATE2K.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

La carcinogenicidad se evaluó en estudios de 2 años realizados en ratones CD1 y ratas Wistar. Vericiguat no mostró un efecto carcinogénico en ratones que recibieron dosis de hasta 150 mg/kg/día (machos) o hasta 250 mg/kg/día (hembras). Estas dosis se asociaron con exposiciones 41 veces (machos) o 78 veces (hembras) la exposición humana (AUC total) según la MRHD de 10 mg/día.

En el estudio de carcinogenicidad en ratas, no se observaron hallazgos de tumores o hiperplasia relacionados con vericiguat en dosis de hasta 20 mg/kg/día, con exposiciones de 16 (machos) y 21 veces (hembras) la exposición humana según la MRHD.

Mutagénesis

Vericiguat no fue genotóxico en el análisis *in vitro* de mutagenicidad microbiana (Ames), el análisis *in vitro* de linfoma de ratón y el análisis *in vivo* de micronúcleo en ratas y ratones.

Deterioro de la Fertilidad

No hubo efectos sobre la fertilidad, el desempeño en el apareamiento ni en el desarrollo embrionario temprano cuando vericiguat se administró a ratas en dosis de hasta 32 veces la exposición humana (AUC total) según la MRHD.

13.2 Toxicología o Farmacología Animal

En ratas en crecimiento, se observaron efectos reversibles en la formación ósea, que consistieron en hipertrofia de la placa de crecimiento e hiperostosis y remodelación de los huesos metafisario y diafisario. Estos efectos no se observaron después de la administración crónica de vericiguat en dosis de hasta 22 veces (ratas macho adultas), 25 veces (ratas hembras adultas) y de 2.4 veces (perros adultos) la exposición humana (AUC total) según la MRHD *[consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.4)]*.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

VICTORIA fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego, determinado por eventos, que comparó VERQUVO y placebo en 5,050 pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática (New York Heart Association [NYHA] clase II-IV) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de menos del 45 % después de un evento de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Un episodio de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca se definió como la hospitalización por insuficiencia cardíaca dentro de los 6 meses anteriores a la aleatorización o el uso de diuréticos intravenosos en pacientes ambulatorios para la insuficiencia cardíaca dentro de los 3 meses anteriores a la aleatorización.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 10 mg de VERQUVO o el placebo equivalente. VERQUVO se inició en dosis de 2.5 mg una vez al día y aumentó, aproximadamente, a intervalos de 2 semanas a 5 mg una vez al día y la dosis establecida de 10 mg una vez al día, según fue tolerado. Las dosis de placebo se adaptaron de manera similar. Después de aproximadamente 1 año, el 90 % de los pacientes en ambos grupos de tratamiento fueron tratados con la dosis establecida de 10 mg.

El criterio de valoración principal fue una combinación del tiempo transcurrido hasta el primer evento de muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca. La mediana de seguimiento para el criterio de valoración principal fue de 11 meses.

La población era 64 % caucásica, 22 % asiática y 5 % negra. La edad media fue de 67 años, y el 76 % eran hombres. En la aleatorización, el 59 % de los pacientes era de clase II según la NYHA, el 40 % era de clase III según la NYHA y un 1 % era de clase IV según la NYHA. La media de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) fue del 29 %. Aproximadamente la mitad de todos los pacientes tuvo una FE <30 %, y el 14 % tuvo una FE entre 40 % y 45 %. Los antecedentes médicos informados con más frecuencia, además de la insuficiencia cardíaca, incluyeron hipertensión (79 %), enfermedad de las arterias coronarias (58 %), hiperlipidemia (57 %), diabetes mellitus (47 %), fibrilación auricular (45 %) e infarto de miocardio (42 %). En la aleatorización, la media de la TFGe fue de 62 mL/min/1.73 m^2; la mayoría de los pacientes (88 %) tenía una TFGe >30 mL/min/1.73 m^2. El 67 % de los pacientes se inscribió en el plazo de 3 meses de un evento inicial de hospitalización por IC; el 17 % se inscribió en un plazo de 3 a 6 meses de una hospitalización por IC y el 16 % se inscribió en un plazo de 3 meses de tratamiento ambulatorio con diuréticos intravenosos para el empeoramiento de la IC. La mediana del nivel de NT-proBNP fue 2800 pg/mL en la aleatorización.

Al inicio del estudio, el 93 % de los pacientes tomaba un betabloqueante, el 73 % de los pacientes tomaba un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o un bloqueador del receptor de angiotensina II (BRA), el 70 % de los pacientes tomaba un antagonista del receptor de mineralocorticoides (ARM), el 15 % de los pacientes recibía una combinación de un receptor de angiotensina y un inhibidor de neprilisina (ARNI), el 28 % de los pacientes tenía un desfibrilador cardíaco implantable y el 15 % un marcapasos biventricular. El 91 % de los pacientes fueron tratados con 2 o más medicamentos para la insuficiencia cardíaca (betabloqueantes, cualquier inhibidor del sistema renina-angiotensina [RAS] o ARM) y el 60 % de los pacientes fueron tratados con los 3. Al inicio, el 6 % de los pacientes recibía ivabradina y el 3 % de los pacientes recibía un inhibidor del cotransportador 2 de glucosa y sodio (SGLT2).

En VICTORIA, VERQUVO fue superior al placebo en la reducción del riesgo de muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca según un análisis de tiempo hasta el evento (índice de riesgos [HR]: 0.90, intervalo de confianza [CI] del 95 %, 0,82-0,98; p=0.019). Durante el transcurso del estudio, hubo una reducción absoluta del riesgo (RAR) anualizada de 4.2 % con VERQUVO en comparación con placebo. El efecto del tratamiento reflejó una reducción tanto en la muerte cardiovascular como en la hospitalización por insuficiencia cardíaca (ver Tabla 2).

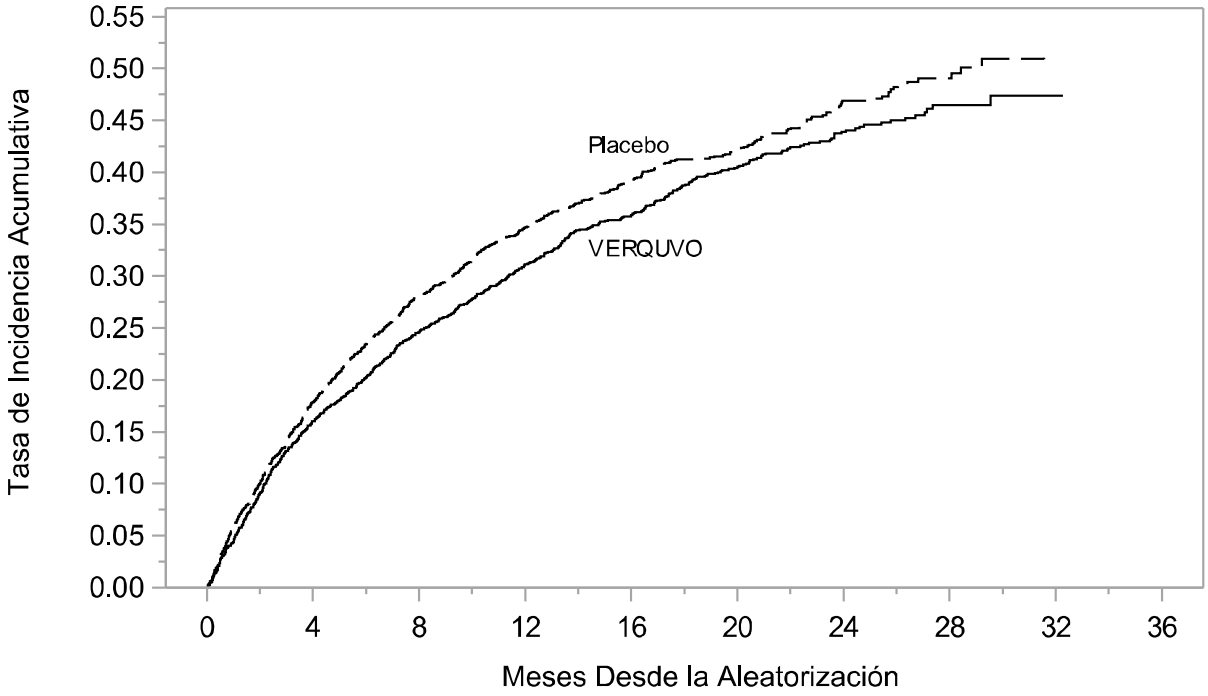
Tabla 2: Efecto del tratamiento para el criterio de valoración principal compuesto y los criterios de valoración secundarios de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca

	VERQUVO N=2,526		Placebo N=2,524		Comparación de tratamientos		
	n (%)	Tasa de eventos: % de pacientes por año*	n (%)	Tasa de eventos: % de pacientes por año*	Índice de riesgos (CI del 95 %)†	Valor de p‡	ARR§
Criterio de valoración principal							
Compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca¶	897 (35.5)	33.6	972 (38.5)	37.8	0.90 (0.82, 0.98)	0.019	4.2
Criterios de valoración secundarios							
Muerte cardiovascular	414 (16.4)	12.9	441 (17.5)	13.9	0.93 (0.81,1.06)		
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	691 (27.4)	25.9	747 (29.6)	29.1	0.90 (0.81,1.00)		

* Total de pacientes con un evento por cada 100 años-paciente en riesgo.
† Índice de riesgos (VERQUVO sobre placebo) e intervalo de confianza de un modelo de riesgos proporcionales de Cox.
‡ A partir de la prueba del orden logarítmico.
§ Reducción absoluta del riesgo, calculada como diferencia (Placebo-VERQUVO) en la tasa de eventos por cada 100 años-paciente.
¶ En el caso de pacientes con múltiples eventos, solo se cuenta el primer evento que contribuye al criterio de valoración compuesto.
N=Número de pacientes en la población con intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés); n=Número de pacientes con un evento.

La curva de Kaplan-Meier (Figura 2) muestra el tiempo hasta la primera aparición del criterio de valoración principal compuesto de muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para el criterio de valoración compuesto principal



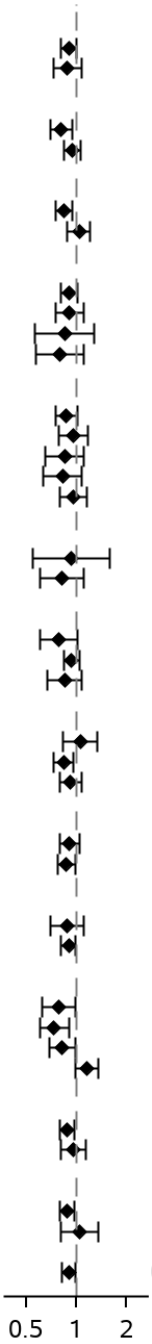
Cantidad de sujetos en riesgo

VERQUVO	2526	2099	1621	1154	826	577	348	125	1	0
Placebo	2524	2053	1555	1097	772	559	324	110	0	0

Se examinó un amplio rango de características demográficas, características iniciales de la enfermedad y medicamentos concomitantes iniciales para determinar su influencia en los resultados. Los resultados de los análisis de subgrupos previamente especificados para el criterio de valoración compuesto principal se muestran en la Figura 3.

Figura 3: Criterio de valoración compuesto principal (muerte cv u hospitalización por IC) – Análisis de subgrupos

		% de la población total	Vericiguat n (%)	Placebo n (%)	Índice de Riesgos (95% CI)
Sexo					
	Masculino	76.1	704 (36.6)	762 (39.7)	0.90 (0.81,1.00)
	Femenino	23.9	193 (31.9)	210 (34.8)	0.88 (0.73,1.08)
Grupo Etario 1 (años)					
	< 65	37.1	290 (31.3)	348 (36.7)	0.81 (0.70,0.95)
	≥ 65	62.9	607 (37.9)	624 (39.6)	0.94 (0.84,1.06)
Grupo Etario 2 (años)					
	< 75	69.0	579 (33.3)	669 (38.4)	0.84 (0.75,0.94)
	≥ 75	31.0	318 (40.5)	303 (38.7)	1.04 (0.88,1.21)
Raza					
	Blanca	64.1	593 (36.6)	635 (39.2)	0.91 (0.81,1.02)
	Asiática	22.4	199 (34.9)	207 (36.9)	0.91 (0.75,1.11)
	Negra	4.9	41 (33.3)	50 (39.7)	0.85 (0.56,1.28)
	Otros	8.5	64 (30.5)	80 (36.5)	0.80 (0.57,1.11)
Región Geográfica					
	Europa Oriental	33.5	310 (36.6)	345 (40.8)	0.87 (0.75,1.01)
	Europa Occidental	17.6	173 (39.1)	178 (39.9)	0.96 (0.78,1.18)
	América del Norte	11.1	103 (36.7)	117 (41.9)	0.85 (0.65,1.10)
	América Latina y América del Sur	14.3	100 (27.6)	116 (32.0)	0.83 (0.63,1.08)
	Asia Pacífico	23.4	211 (35.6)	216 (36.5)	0.96 (0.79,1.16)
Raza en América del Norte					
	Negra	2.4	26 (41.9)	29 (47.5)	0.93 (0.55,1.58)
	No negra	8.7	77 (35.2)	88 (40.4)	0.82 (0.60,1.11)
Evento Inicial					
	Diuréticos intravenosos <3 meses	15.9	96 (24.1)	120 (29.9)	0.78 (0.60,1.02)
	Hospitalización <3 meses	66.9	660 (39.5)	701 (41.1)	0.93 (0.84,1.04)
	Hospitalización 3-6 meses	17.2	141 (31.1)	151 (36.2)	0.85 (0.67,1.07)
TFGe al inicio (mL/min/1.73 m^2)					
	≤30	10.0	143 (55.2)	128 (51.8)	1.06 (0.83,1.34)
	>30 a ≤60	41.9	392 (37.2)	455 (42.8)	0.84 (0.73,0.96)
	>60	46.2	346 (29.8)	372 (31.7)	0.92 (0.80,1.07)
Clase según la NYHA al inicio					
	Clase I/II	59.0	445 (30.1)	484 (32.3)	0.91 (0.80,1.04)
	Clase III/IV	41.0	451 (43.2)	487 (47.6)	0.87 (0.77,0.99)
Uso de Sacubitrilo/Valsartán al Inicio					
	Sí	14.5	134 (37.2)	153 (41.2)	0.88 (0.70,1.11)
	No	85.3	760 (35.2)	818 (38.1)	0.90 (0.81,0.99)
NT-proBNP al Inicio por Cuartiles (pg/mL)					
	Q1 (≤1556)	23.8	128 (21.4)	161 (26.7)	0.78 (0.62,0.99)
	Q2 (>1556 - ≤2816)	23.8	165 (26.9)	201 (34.1)	0.73 (0.60,0.90)
	Q3 (>2816 - ≤5314)	23.7	213 (36.3)	257 (41.9)	0.82 (0.69,0.99)
	Q4 (>5314)	23.8	355 (57.6)	302 (51.6)	1.16 (0.99,1.35)
Fracción de Eyección en el Grupo de Selección 1					
	<35%	68.6	637 (36.9)	703 (40.4)	0.88 (0.79,0.97)
	≥35%	31.1	255 (32.2)	265 (34.0)	0.96 (0.81,1.14)
Fracción de Eyección en el Grupo de Selección 2					
	<40%	85.5	773 (35.8)	851 (39.4)	0.88 (0.80,0.97)
	≥40%	14.3	119 (33.2)	117 (32.3)	1.05 (0.81,1.36)
Total		100.0	897 (35.5)	972 (38.5)	0.90 (0.82, 0.98)



Vericiguat ← Favor → Placebo

Tal como se muestra anteriormente en la Figura 3, los resultados del criterio de valoración compuesto principal fueron generalmente coherentes en los subgrupos. Sin embargo, entre los pacientes en el cuartil de NT-proBNP inicial más alto, los índices de riesgos (HR) estimados tanto para muerte CV (HR: 1.16; CI, del 95 %: [0.95, 1.43]) como para la primera hospitalización por IC (HR:1.19; CI del 95 %: [0.9,1.44]) fueron desfavorables, en contraste con los HR estimados para los pacientes en los tres cuartiles con niveles más bajos de NT-proBNP.

Los criterios de valoración secundarios distintos de los componentes del criterio de valoración principal se evaluaron de acuerdo con un procedimiento de prueba jerárquico para controlar la tasa de error de tipo I familiar. VERQUVO fue superior al placebo en la reducción del riesgo de eventos totales (primeros y recurrentes) de hospitalización por IC y el primer caso de mortalidad por cualquier causa o de hospitalización por IC (consulte la Tabla 3).

Tabla 3: Efecto del Tratamiento para la Mortalidad por Cualquier Causa o la Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca

	VERQUVO N=2,526		**Placebo N=2,524**		**Índice de Riesgos (CI del 95 %)**
	n (%)	**Tasa**	**n (%)**	**Tasa**	
Total de eventos de hospitalización por insuficiencia cardíaca	1,223	38.3*	1,336	42.4*	0.91† (0.84, 0.99)
Compuesto de mortalidad por cualquier causa u hospitalización por insuficiencia cardíaca‡	957 (37.9)	35.9§	1,032 (40.9)	40.1§	0.90¶ (0.83, 0.98)
- Mortalidad por cualquier causa	266 (10.5)		285 (11.3)		
- Hospitalización por insuficiencia cardíaca	691 (27.4)		747 (29.6)		

* Tasa de eventos (total de eventos, incluidos los eventos recurrentes en el mismo paciente, por cada 100 años-paciente en riesgo).

† Índice de riesgos (VERQUVO sobre Placebo), según un modelo de Andersen-Gill.

‡ En el caso de pacientes con múltiples eventos, solo se cuenta el primer evento que contribuye al criterio de valoración compuesto en esta fila y las siguientes filas correspondientes. Por lo tanto, las muertes que se produzcan después de una hospitalización por insuficiencia cardíaca no se cuentan.

§ La tasa de incidencia (total de pacientes con ≥1 evento por cada 100 años-paciente en riesgo).

¶ Índice de riesgos (VERQUVO sobre placebo), según un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

N = cantidad de pacientes en la población ITT; n = cantidad total de eventos de hospitalización por insuficiencia cardíaca, o cantidad de pacientes con ≥1 evento para todas las demás filas.

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

VERQUVO (vericiguat) está disponible en comprimidos redondos, recubiertos, biconvexos en las siguientes configuraciones:

Concentración	**Color**	**Marcas (grabado) Anverso/Reverso**	**N.º de Código Nacional del Medicamento (NDC)**			
			Frasco de 14 unidades	**Frasco de 30 unidades**	**Frasco de 90 unidades**	**Caja/100 ***
2.5 mg	Blanca	“2.5”/“VC”	0006-5028-01	0006-5028-02	-	0006-5028-04
5 mg	Marrón rojizo	“5”/“VC”	0006-5029-01	0006-5029-02	-	0006-5029-04
10 mg	Amarillo anaranjado	“10”/“VC”	-	0006-5030-01	0006-5030-02	0006-5030-04

* 10 blísteres de 10 comprimidos

16.2 Almacenamiento y Manipulación

Almacene VERQUVO a una temperatura de entre 20 y 25 °C (entre 68 y 77 °F); la temperatura puede oscilar entre 15 y 30 °C (entre 59 y 86 °F). Consulte la definición de Temperatura Ambiente Controlada de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP).

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del Medicamento).

Instrucciones de administración

Si se omite una dosis, debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde el mismo día de la dosis omitida. Los pacientes no deben tomar dos dosis de VERQUVO el mismo día.

Toxicidad Embriofetal

Aconseje a las mujeres con capacidad reproductiva acerca del riesgo potencial para el feto y recomiéndeles que informen a su proveedor de atención médica sobre un embarazo conocido o sospechado. Aconseje a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con VERQUVO y durante un mes después de la dosis final *[consulte Contraindicaciones (4), Advertencias y Precauciones (5.1), Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3)].*

Embarazo

Aconseje a mujeres que están expuestas a VERQUVO durante el embarazo a que informen su embarazo a su proveedor de atención médica. Los proveedores de atención médica deben llamar al 1-877-888-4231 o visitar https://pregnancyreporting.verquvo-us.com para informar todo tipo de exposición prenatal a VERQUVO. *[Consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.1)].*

Lactancia

Aconseje a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con VERQUVO *[consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.2)]*.

Fabricado para: Merck Sharp & Dohme LLC
Rahway, NJ 07065, EE. UU.

Para obtener información de patentes: www.msd.com/research/patent

Copyright © 2021-2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EE. UU. y sus afiliadas.
Todos los derechos reservados.

uspi-mk1242-t-2307r004

US-VER-03060