

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BRINAVESS 20 mg/ml, concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contiene 20 mg de hidrocloreuro de vernakalant, que es equivalente a 18,1 mg de vernakalant.

Cada vial de 10 ml contiene 200 mg de hidrocloreuro de vernakalant, equivalente a 181 mg de vernakalant.

Cada vial de 25 ml contiene 500 mg de hidrocloreuro de vernakalant, equivalente a 452,5 mg de vernakalant.

Después de la dilución, la concentración de la solución es de 4 mg/ml de hidrocloreuro de vernakalant.

Excipiente con efecto conocido:

Cada vial de 200 mg contiene aproximadamente 1,4 mmol (32 mg) de sodio.

Cada vial de 500 mg contiene aproximadamente 3,5 mmol (80 mg) de sodio.

Cada ml de la solución diluida contiene aproximadamente 3,5 mg de sodio (9 mg/ml de cloruro sódico solución para inyección (0,9 %)), 0,64 mg de sodio (5 % solución de glucosa inyectable) o 3,2 mg de sodio (solución inyectable Ringer lactato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución transparente de incolora a amarillo pálido, con un pH de aproximadamente 5,5.

La osmolalidad del medicamento está controlada dentro del intervalo siguiente: 270-320 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- En pacientes después de cirugía cardíaca: fibrilación auricular \leq 3 días de duración

4.2 Posología y forma de administración

BRINAVESS debe administrarse mediante perfusión intravenosa en un contexto clínico monitorizado adecuado para la cardioversión. Únicamente un profesional sanitario bien cualificado debe administrar BRINAVESS y debe vigilar frecuentemente al paciente mientras dure la perfusión y al menos durante 15 minutos después de finalizar la perfusión por si aparecen signos y síntomas de una disminución súbita de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca (ver la sección 4.4). Con el medicamento se proporciona una lista de comprobación antes de la perfusión. Antes de la administración, mediante el uso de la lista de comprobación proporcionada, se pide al prescriptor que determine la idoneidad del paciente. La lista de comprobación debe colocarse en el envase de perfusión para que sea leída por el profesional sanitario que administrará BRINAVESS.

Posología

BRINAVESS se dosifica de acuerdo con el peso corporal del paciente, con una dosis máxima calculada basada en 113 kg. La perfusión inicial recomendada es de 3 mg/kg a perfundir durante un periodo de 10 minutos. Para pacientes que pesen ≥ 113 kg, no debe excederse 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 perfusión inicial, puede administrarse una segunda perfusión de 10 minutos de 2 mg/kg. Para pacientes que pesen ≥ 113 kg, no se debe 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. No se han evaluado dosis acumuladas por encima de 565 mg.

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.

La perfusión inicial de BRINAVESS se administra en una dosis de 3 mg/kg a lo largo de 10 minutos. Durante este periodo, se debe vigilar al paciente con precaución por si aparecen signos o síntomas de una disminución súbita de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca. Si aparecen estos signos, con o sin hipotensión o bradicardia sintomáticas, la perfusión se debe suspender inmediatamente.

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

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

Si se produce la conversión a ritmo sinusal durante la perfusión inicial o la segunda perfusión, debe continuarse dicha perfusión hasta su terminación. Si se observa aleteo auricular hemodinámicamente estable después de la perfusión inicial, puede administrarse la segunda perfusión de BRINAVESS porque los pacientes pueden convertir a ritmo sinusal (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Pacientes después de cirugía cardíaca:

No es necesario ajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajuste de la dosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

No es necesario ajuste de la dosis.

Población pediátrica:

No existe una recomendación de uso específica de BRINAVESS en niños y adolescentes menores de 18 años para la indicación actual y, por tanto, BRINAVESS no se debe utilizar en esta población.

Forma de administración

Vía intravenosa.

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 no se debe administrar como bolo o inyección rápida.

Los viales de BRINAVESS son para uso único y se deben diluir antes de la administración.

Se recomiendan como diluyentes cloruro sódico al 0,9 % para inyectables, solución inyectable Ringer lactato o suero glucosado al 5 % para inyectables.

Para ver las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, consulte la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- 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 ms 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, así como en las 4 primeras horas después de la administración, de BRINAVESS.
- Síndrome coronario agudo (incluido infarto de miocardio) dentro de los últimos 30 días.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Durante e inmediatamente después de la perfusión de BRINAVESS se han comunicado casos de hipotensión grave. Se debe observar a los pacientes con precaución durante la duración completa de la perfusión y al menos durante 15 minutos después de finalizar la perfusión, con evaluación de las constantes vitales y monitorización continua del ritmo cardíaco.

Si aparecen cualquiera de los siguientes signos o síntomas, debe suspenderse la perfusión de BRINAVESS y estos pacientes deben recibir tratamiento médico adecuado:

- Una caída súbita de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca, con o sin hipotensión o bradicardia sintomáticas
- Hipotensión
- Bradicardia
- 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)

Si se producen estos acontecimientos durante la primera perfusión de BRINAVESS, los pacientes no deben recibir la segunda dosis de BRINAVESS.

Además, el paciente debe ser vigilado durante 2 horas después de empezar la perfusión y hasta que los parámetros clínicos y el 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 en las dos horas siguientes a la administración.

Antes de intentar la cardioversión farmacológica, los pacientes deben estar 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.

Hipotensión

Puede producirse hipotensión en un pequeño número de pacientes (vernakalant, 7,6 %, placebo, 5,1 %). La hipotensión típicamente se produce de manera precoz, ya sea durante la perfusión o poco después del final de la perfusión 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 (ver sección 4.8).

Se requiere que se vigile al paciente por si aparecen signos y síntomas de una disminución súbita de la presión arterial o de la frecuencia cardiaca durante la perfusión y al menos durante 15 minutos después de finalizar la perfusión.

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). En pacientes sin ICC la incidencia de hipotensión no fue significativamente diferente durante las 2 primeras horas después de la administración en pacientes tratados con vernakalant en comparación con los pacientes que recibieron placebo (5,7 % frente a 5,2 %, 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 las reacciones adversas de hipotensión y arritmia ventricular en los pacientes con ICC, vernakalant debe usarse con precaución en pacientes hemodinámicamente estables con ICC de clases funcionales I a II de la NYHA. Hay limitada experiencia con el uso de vernakalant en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo, previamente documentada, ≤ 35 %. No se recomienda su uso en estos pacientes. Está contraindicado el uso en pacientes con ICC correspondiente a NYHA III o IV (ver la sección 4.3).

Aleteo auricular

BRINAVESS no resultó eficaz para convertir el aleteo auricular primario típico a ritmo sinusal. Los pacientes que reciben BRINAVESS tienen una mayor incidencia de conversión a aleteo auricular durante las 2 primeras horas después de la dosis. Este riesgo es mayor en los pacientes que usan antiarrítmicos de clase I (ver la sección 4.8). Si se observa aleteo auricular secundario al tratamiento, debe valorarse la continuación del tratamiento (ver la sección 4.2). En la experiencia post-comercialización, se han observado casos muy raros de aleteo auricular con 1:1 conducción auriculoventricular.

Uso de fármacos antiarrítmicos antes o después de la administración de BRINAVESS

Debido a la falta de datos, no se recomienda BRINAVESS en pacientes a los que 4-24 horas antes de administrar vernakalant se les han administrado previamente fármacos antiarrítmicos intravenosos (clase I y III). No debe administrarse BRINAVESS a pacientes que, unas 4 horas antes de vernakalant, recibieron fármacos antiarrítmicos intravenosos (clase I y III) (ver sección 4.3).

Debido a la limitada experiencia, BRINAVESS debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con fármacos antiarrítmicos orales (clase I y III). El riesgo de aleteo auricular puede aumentar en pacientes que reciben fármacos antiarrítmicos de clase I (ver más arriba).

Hay limitada experiencia con el uso de antiarrítmicos intravenosos de control del ritmo (clase I y III) en las 4 primeras horas después de la administración de BRINAVESS; por lo tanto, estos medicamentos no deben usarse en este periodo (ver sección 4.3).

Puede valorarse que la reanudación o el inicio del tratamiento antiarrítmico oral de mantenimiento empiece 2 horas después de la administración de vernakalant.

Valvulopatía

En pacientes con valvulopatía, hay una mayor incidencia de acontecimientos de arritmia ventricular en los pacientes tratados con vernakalant. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes.

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 y su uso no puede recomendarse en estos casos. Hay poca experiencia con BRINAVESS en pacientes con marcapasos.

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

Contenido de sodio

Este medicamento contiene aproximadamente 1,4 mmol (32 mg) de sodio en cada vial de 200 mg. Cada vial de 500 mg contiene aproximadamente 3,5 mmol (80 mg) de sodio. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con una dieta controlada de sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones con vernakalant inyectable.

BRINAVESS no se debe administrar en pacientes que han recibido antiarrítmicos (clase I y III) intravenosos en las 4 horas previas a la administración de vernakalant (ver sección 4.3).

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 periodo de tiempo (ver secciones 4.3 y 4.4).

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 ($C_{\text{máx}}$ y $AUC_{0-90 \text{ min}}$) cuando se administraron inhibidores débiles o potentes de CYP2D6 en el plazo de 1 día antes de la perfusión 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 solo es mínimamente diferente en comparación con la de metabolizadores extensos. No se necesita ajuste de la dosis de vernakalant en función del estado de metabolización por CYP2D6 ni cuando se administra vernakalant simultáneamente con inhibidores de 2D6.

Vernakalant es un inhibidor moderado, competitivo de CYP2D6. Sin embargo, como consecuencia de la corta semivida de vernakalant y la consiguiente naturaleza transitoria de la inhibición de 2D6, no se espera que la administración intravenosa aguda de vernakalant tenga un impacto notable sobre la FC de los sustratos de 2D6 administrados de forma crónica. Debido a la rápida distribución y a la efímera exposición, a la baja unión a proteínas, a la falta de inhibición de otras enzimas CYP P450 estudiadas (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 o 2E1) y a la no inhibición de la glucoproteína P en un ensayo de transporte de digoxina, no se espera que vernakalant, administrado mediante perfusión, tenga interacciones significativas con medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos acerca del uso de hidrocloreuro de vernakalant en mujeres embarazadas. Después del uso oral repetido, los estudios en animales han demostrado malformaciones (ver la sección 5.3). 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.

Fertilidad

En estudios en animales, vernakalant no ha demostrado modificar la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de BRINAVESS sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es de pequeña a moderada. Se han notificado mareos dentro de las dos primeras horas después de recibir BRINAVESS (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de BRINAVESS en ensayos clínicos con 1.148 sujetos (pacientes y voluntarios sanos) que recibieron tratamiento con BRINAVESS. De acuerdo con los datos de 1.018 pacientes en ocho ensayos de fase 2 y fase 3, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (> 5 %) observadas en las primeras 24 horas después de recibir BRINAVESS fueron disgeusia (alteración del gusto) (16,0 %), estornudos (12,5 %) y parestesia (6,9 %). Estas reacciones se produjeron alrededor del momento de perfusión, fueron transitorias y rara vez fueron limitantes del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias se definen como: 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 de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1:
Reacciones adversas con BRINAVESS *

| | |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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; alteración visual |
| 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; bloqueo de rama derecha; extrasístoles ventriculares; palpitaciones; bradicardia sinusal; taquicardia ventricular; prolongación del complejo QRS del ECG; prolongación del QT del ECG; shock cardiogénico |
| Trastornos vasculares | <i>Frecuentes:</i> hipotensión <i>Poco frecuentes:</i> rubor; sofocos; palidez |

Reacciones adversas con BRINAVESS *

| | |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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; sensación de ahogo; congestión nasal |
| Trastornos gastrointestinales | <i>Frecuentes:</i> náuseas; vómitos; parestesia oral <i>Poco frecuentes:</i> diarrea; sensación de urgencia para defecar; sequedad de boca; hipoestesia oral |
| 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 perfusión; sensación de calor <i>Poco frecuentes:</i> irritación en el lugar de la perfusión; hipersensibilidad en el lugar de la perfusión; parestesia en el lugar de la perfusión; malestar; molestias torácicas; fatiga |

* Las reacciones adversas incluidas en la tabla se produjeron durante las 24 horas siguientes a la administración de BRINAVESS (ver las secciones 4.2 y 5.2).

** Ver la sección siguiente

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas:

Entre las reacciones adversas clínicamente significativas observadas en ensayos clínicos estuvieron hipotensión y arritmia ventricular (ver sección 4.4 Hipotensión, Insuficiencia cardiaca 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). Si se mantiene la perfusión 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. Sin embargo, en la experiencia post-comercialización se han observado casos muy raros de aleteo auricular con 1:1 conducción auriculoventricular.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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. Sin embargo, se ha documentado el bloqueo de las corrientes catiónicas, incluyendo los canales hERG y los canales cardiacos de sodio dependientes de voltaje que están presentes en los ventrículos.

Efectos farmacodinámicos

En estudios preclínicos, 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 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 tiene un bajo potencial proarrítmico. 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.

En un estudio electrofisiológico realizado en pacientes, vernakalant prolongó significativamente el periodo refractario auricular efectivo de forma dependiente de la dosis, lo que no se asoció a un aumento significativo del periodo refractario ventricular efectivo. 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 perfusiones, respectivamente). A los 90 minutos después del comienzo de la perfusión, esta diferencia se redujo a 8,1 ms.

Eficacia clínica y seguridad

Diseño del ensayo clínico: se ha evaluado el efecto clínico de BRINAVESS en el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular en tres estudios aleatorizados, a doble ciego, controlados con

placebo (ACT I, ACT II y ACT III) y en un ensayo con comparador activo frente a amiodarona intravenosa (AVRO). Se incluyó a algunos pacientes con aleteo auricular típico en los ensayos ACT II y ACT III y no se observó que BRINAVESS fuera eficaz para convertir el aleteo auricular. En estudios clínicos, se evaluó la necesidad de anticoagulación antes de la administración de vernakalant según la práctica clínica del médico responsable. Para la fibrilación auricular de menos de 48 horas de duración, se permitía la cardioversión inmediata. Para la fibrilación auricular de más de 48 horas de duración era necesaria la anticoagulación de acuerdo con las directrices de tratamiento.

En el ACT I y el ACT III se estudiaron los efectos de BRINAVESS en el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular mantenida > 3 horas pero de no más de 45 días de duración. En el ACT II se examinaron los efectos de BRINAVESS sobre pacientes que desarrollaron fibrilación auricular de < 3 días de duración después de someterse recientemente a injerto de derivación de arterias coronarias (IDAC) y/o cirugía valvular (la fibrilación auricular se produjo más de 1 día pero menos de 7 días después de la cirugía). 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). En todos los estudios, los pacientes recibieron una perfusión de 10 minutos de 3,0 mg/kg de BRINAVESS (o placebo equivalente) seguida por un periodo de observación de 15 minutos. Si el paciente estaba en fibrilación auricular o en aleteo auricular al final del periodo de observación de 15 minutos, se administraba una segunda perfusión de 10 minutos de 2,0 mg/kg de BRINAVESS (o placebo equivalente). El éxito del tratamiento (paciente con respuesta) se definió como la conversión de fibrilación auricular a ritmo sinusal en el plazo de 90 minutos. Los pacientes que no respondieron al tratamiento fueron tratados por el médico siguiendo las pautas habituales.

Eficacia en pacientes con fibrilación auricular mantenida (ACT I y ACT III)

El criterio de valoración principal de la eficacia fue la proporción de sujetos con fibrilación auricular de corta duración (3 horas a 7 días) que tuvieron una conversión de la fibrilación auricular a ritmo sinusal inducida por el tratamiento durante una duración mínima de un minuto dentro de los 90 minutos después de la primera exposición al fármaco del estudio. Se estudió la eficacia en un total de 390 pacientes adultos hemodinámicamente estables con fibrilación auricular de corta duración, incluidos pacientes con hipertensión (40,5 %), cardiopatía isquémica (12,8 %), valvulopatía (9,2 %) e ICC (10,8 %). En estos estudios, el tratamiento con BRINAVESS convirtió eficazmente la fibrilación auricular a ritmo sinusal en comparación con placebo (ver la Tabla 2). La conversión de fibrilación auricular a ritmo sinusal se produjo rápidamente (en pacientes con respuesta, la mediana de tiempo hasta la conversión fue de 10 minutos después del comienzo de la primera perfusión) y el ritmo sinusal se mantuvo durante 24 horas (97 %). La recomendación en la dosis de vernakalant es un tratamiento de ajuste de dosis con dos posibles pasos de dosificación. En los estudios clínicos realizados, el efecto aditivo de la segunda dosis, si se produce, no puede establecerse independientemente.

Tabla 2: conversión de la fibrilación auricular a ritmo sinusal en el ACT I y el ACT III

| Duración de la fibrilación auricular | ACT I | | | ACT III | | |
|--------------------------------------|--------------------|-----------------|-------------|-------------------|-----------------|-------------|
| | BRINAVESS | Placebo | Valor de P† | BRINAVESS | Placebo | Valor de P† |
| > 3 horas a ≤ 7 días | 74/145 (51,0 %) | 3/75 (4,0 %) | < 0,0001 | 44/86 (51,2 %) | 3/84 (3,6 %) | < 0,0001 |

†Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel

Se demostró que BRINAVESS proporciona alivio de los síntomas de fibrilación auricular coherente con la conversión a ritmo sinusal.

No se observaron diferencias significativas en la seguridad o la eficacia de acuerdo con la edad, el sexo, el uso de medicamentos de control de la frecuencia, el uso de medicamentos antiarrítmicos, el uso de warfarina, los antecedentes de cardiopatía isquémica, la insuficiencia renal o la expresión de la enzima del citocromo P450 2D6.

El tratamiento con BRINAVESS no afectó a la tasa de respuesta a la cardioversión eléctrica (incluida la mediana del número de descargas o julios necesarios para una cardioversión satisfactoria) en casos

en los que se intentó en el plazo de 2 a 24 horas después de la administración del medicamento del estudio.

La conversión de la fibrilación auricular en pacientes con fibrilación auricular de mayor duración (> 7 días y ≤ 45 días) evaluada como criterio de valoración secundario de la eficacia en un total de 185 pacientes no mostró diferencias estadísticamente significativas entre BRINAVESS y placebo.

Eficacia en pacientes que desarrollaron fibrilación auricular después de cirugía cardíaca (ACT II)

Se estudió la eficacia en pacientes con fibrilación auricular después de cirugía cardíaca en el ACT II, un estudio de fase 3, a doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos (ACT II) en 150 pacientes con fibrilación auricular mantenida (de 3 a 72 horas de duración) que se produjo entre 24 horas y 7 días después de la colocación de un injerto de derivación de arterias coronarias y/o de la realización de cirugía valvular. El tratamiento con BRINAVESS convirtió eficazmente la fibrilación auricular a ritmo sinusal (47,0 % con BRINAVESS, 14,0 % con placebo; valor de P = 0,0001). La conversión de fibrilación auricular a ritmo sinusal se produjo rápidamente (mediana de tiempo hasta la conversión de 12 minutos desde el comienzo de la perfusión).

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, lo que produjo 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).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con BRINAVESS en los diferentes grupos de la población pediátrica en fibrilación auricular (ver la sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En pacientes, el promedio de concentraciones plasmáticas máximas de vernakalant fue de 3,9 µg/ml después de una única perfusión de 10 minutos de 3 mg/kg de hidrocloreto de vernakalant y 4,3 µg/ml después de una segunda perfusión 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 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y repetidas y genotoxicidad.

Con respecto a la reproducción, después de la administración intravenosa de vernakalant, a niveles de exposición (AUC) similares o inferiores a los niveles de exposición humana (AUC) alcanzados después de una dosis única intravenosa de vernakalant, no se observaron efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario, el parto o el desarrollo postnatal. En estudios de desarrollo embrionario, la administración oral de vernakalant dos veces al día originó niveles de exposición (AUC) por lo general superiores a los alcanzados en humanos con la dosis intravenosa única de vernakalant. Se produjeron malformaciones (huesos del cráneo deformes/ausentes/fundidos, incluyendo paladar hendido, radio torcido, escápula torcida/escápula deforme, tráquea estenosada, ausencia de tiroides, criptorquidia) en ratas y, en conejos con las dosis más altas estudiadas, se observó un aumento de la letalidad embrionaria, aumento del número de fetos con esternebra fusionada y/o adicional.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico (E330)
Cloruro sódico
Agua para inyectables
Hidróxido sódico (E524) (para ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 4.2.

6.3 Periodo de validez

4 años.

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 medicamento 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 una temperatura de 2 a 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere precauciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio de uso único (Tipo 1) con tapón de goma de clorobutilo y un sello exterior de aluminio. El tamaño de envase de 1 vial contiene 10 ml o 25 ml de concentrado.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Lea todos los pasos antes de la administración.

Preparación de BRINAVESS para la perfusión

Paso 1: antes de la administración, debe inspeccionar visualmente los viales de BRINAVESS por si presentan partículas o cambio de color. No debe utilizar ningún vial que muestre partículas o cambio de color. Nota: BRINAVESS concentrado para solución para perfusión va desde incoloro a amarillo pálido. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan a la potencia.

Paso 2: dilución del concentrado

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

Hacer una solución con una concentración de 4 mg/ml 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.

Paso 3: inspeccione la solución

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cardiome UK Limited
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BD
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/645/001

EU/1/10/645/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 01/septiembre/2010

Fecha de la última renovación: 06/septiembre/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Geodis Logistics Netherlands B.V.
Columbusweg 16
5928 LC Venlo
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107c(7), párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El Titular de la Autorización de Comercialización proporcionará una lista de comprobación en cada envase; el texto de la lista está incluido en el Anexo IIIA. La compañía empezará a incluir la lista de comprobación antes de la perfusión en los envases empaquetados en la planta de acondicionamiento tan pronto como sea posible, pero como muy tarde el 15 de noviembre de 2012. La lista de comprobación se proporcionará con un adhesivo para que sea colocada en el envase de perfusión.

El Titular de la Autorización de Comercialización se asegurará de que se proporcione a todos los profesionales sanitarios implicados en la administración de BRINAVESS un paquete de información para el profesional sanitario que contendrá lo siguiente:

Material educativo para los profesionales sanitarios
Resumen de Características del Producto, Prospecto y Etiquetado

Antes de la distribución, el Titular de la Autorización de Comercialización debe acordar con la autoridad nacional competente el contenido y formato del material educativo, así como un plan de comunicación.

Elementos clave que se deben incluir en el material educativo:

1. BRINAVESS debe administrarse mediante perfusión intravenosa en un contexto clínico monitorizado adecuado para la cardioversión. Únicamente un profesional sanitario bien cualificado debe administrar BRINAVESS y debe vigilar frecuentemente al paciente mientras dure la perfusión y al menos durante 15 minutos después de finalizar la perfusión por si aparecen signos y síntomas de una disminución súbita de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca (ver la sección 4.4).

2. Medidas adecuadas para manejar y minimizar los riesgos, incluyendo la necesidad de una estrecha vigilancia durante y después de la administración de BRINAVESS.

3. Criterio de selección de pacientes, incluyendo contraindicaciones, advertencias y precauciones especiales de empleo e información sobre poblaciones de pacientes con limitada información en los ensayos clínicos.

- Alertar a los profesionales sanitarios sobre las contraindicaciones de BRINAVESS:
 - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
 - Pacientes con intervalo QT prolongado en la situación inicial (> 440 ms 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 (clases I y III) dentro de las 4 horas previas a la administración, así como en las 4 primeras horas después de la administración de BRINAVESS.
 - Síndrome coronario agudo (incluido infarto de miocardio) dentro de los últimos 30 días.
 - Pacientes con estenosis aórtica grave, pacientes con presión arterial sistólica < 100 mm Hg y pacientes con insuficiencia cardíaca de clase NYHA III y IV.
- Alertar a los profesionales sanitarios sobre las advertencias y precauciones especiales de BRINAVESS en pacientes con estenosis valvular clínicamente significativa, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, miocardiopatía restrictiva o pericarditis constrictiva, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, previamente documentada, $\leq 35\%$, insuficiencia hepática avanzada.
- Alertar a los profesionales sanitarios sobre la necesidad de tomar precauciones cuando BRINAVESS se utiliza en pacientes hemodinámicamente estables con insuficiencia cardíaca congestiva de clase NYHA I y II, y la necesidad de vigilar estrechamente a los pacientes con valvulopatía.
- Alertar a los profesionales sanitarios sobre las reacciones adversas que se pueden producir después de la administración de BRINAVESS, incluyendo hipotensión, bradicardia, aleteo auricular o arritmia ventricular.
- Alertar a los profesionales sanitarios sobre el uso de fármacos antiarrítmicos antes o después de la administración de BRINAVESS.
 - Debido a la falta de datos, no se recomienda BRINAVESS en pacientes a los que, 4-24 horas antes de administrar vernakalant, se les han administrado previamente fármacos antiarrítmicos intravenosos (clases I y III).
 - Debido a la limitada experiencia, BRINAVESS debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con fármacos antiarrítmicos orales (clases I y III). El riesgo de aleteo auricular puede aumentar en pacientes que reciben fármacos antiarrítmicos de clase I.

- Puede valorarse que la reanudación o el inicio del tratamiento antiarrítmico oral de mantenimiento empiece 2 horas después de la administración de BRINAVESS.
- Los fármacos antiarrítmicos intravenosos de control del ritmo no deben usarse en las 4 primeras horas después de la administración de BRINAVESS.

4. Instrucciones sobre el cálculo de la dosis, preparación de la solución para perfusión y forma de administración.

5. BRINAVESS puede estar disponible en diferentes tamaños de envase (el tamaño de envase de 1 vial contiene una solución de 10 ml de 200 mg o una solución de 25 ml de 500 mg). El número de viales del concentrado de BRINAVESS requerido para preparar la cantidad adecuada de solución para el tratamiento de un paciente individual dependerá del peso del paciente y del tamaño del vial.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA EL VIAL DE 10 ML

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BRINAVESS 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión
hidrocloruro de vernakalant

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada vial contiene 200 mg de hidrocloruro de vernakalant, equivalente a 181 mg de vernakalant.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene ácido cítrico, cloruro sódico, agua para preparaciones inyectables, hidróxido sódico (E524).
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
200 mg/10 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Diluir antes de usar.
Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Solución diluida: usar en 12 horas y no conservar a temperatura superior a 25 °C.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cardiome UK Limited
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BD
Reino Unido

12. NÚMEROS(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/645/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA EL VIAL DE 25 ML

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BRINAVESS 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión
hidrocloruro de vernakalant

2. PRINCIPIOACTIVO

Cada vial de 25 ml contiene 500 mg de hidrocloruro de vernakalant, equivalente a 452,5 mg vernakalant.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene ácido cítrico, cloruro sódico, agua para preparaciones inyectables, hidróxido sódico.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
500 mg/25 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Diluir antes de usar.
Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Solución diluida: usar en 12 horas y no conservar a temperatura superior a 25 °C.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cardiome UK Limited
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BD
Reino Unido

12. NÚMEROS(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/645/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA PARA EL VIAL DE 10 ML

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

BRINAVESS 20 mg/ml concentrado estéril
hidrocloruro de vernakalant

IV2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Diluir antes de usar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

200 mg/10 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA PARA EL VIAL DE 25 ML

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

BRINAVESS 20 mg/ml concentrado estéril
hidrocloruro de vernakalant
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Diluir antes de usar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

500 mg/25 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL INTERIOR DEL EMBALAJE EXTERIOR (CAJA)

Lista de comprobación antes de la perfusión

Instrucciones importantes al usar BRINAVESS

Antes de la administración, mediante el uso de la lista de comprobación proporcionada, se pide al prescriptor que determine la idoneidad del paciente. La lista de comprobación debe colocarse en el envase de perfusión para que sea leída por el profesional sanitario que administrará BRINAVESS. BRINAVESS debe ser administrado por un profesional sanitario cualificado y en un contexto clínico monitorizado adecuado para la cardioversión. Se debe vigilar frecuentemente a los pacientes mientras dure la perfusión y al menos durante los 15 minutos después de que esta haya finalizado por si aparecen signos y síntomas de una disminución súbita de la presión arterial o de la frecuencia cardiaca.

Antes de la administración de BRINAVESS, lea atentamente la Ficha Técnica del medicamento y la Tarjeta de Información para el Profesional Sanitario

BRINAVESS NO debe administrarse a ningún paciente si se responde “SÍ” a alguna de las siguientes preguntas:

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| ¿Padece el paciente insuficiencia cardiaca de clase NYHA III o IV? | SÍ NO |
| ¿Ha presentado el paciente un síndrome coronario agudo (incluido infarto de miocardio) en los últimos 30 días? | SÍ NO |
| ¿Presenta el paciente estenosis aórtica grave? | SÍ NO |
| ¿Presenta el paciente una presión arterial sistólica < 100 mm Hg? | SÍ NO |
| ¿Presenta el paciente un intervalo QT prolongado en la situación basal (> 440 ms no corregido)? | SÍ NO |
| ¿Tiene el paciente bradicardia grave, disfunción del nodo sinusal o bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado, en ausencia de marcapasos? | SÍ NO |
| ¿Ha recibido el paciente algún fármaco antiarrítmico intravenoso para el control del ritmo (clase I y/o clase III) dentro de las 4 horas anteriores a la administración de BRINAVESS? | SÍ NO |
| ¿Tiene el paciente hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes? | SÍ NO |

NO administrar otros medicamentos antiarrítmicos (clase I y/o clase III) intravenosos, al menos durante las 4 horas posteriores a la perfusión de BRINAVESS.

Al administrar BRINAVESS, síganse estas instrucciones:

- Antes de administrar BRINAVESS, el paciente debe estar adecuadamente hidratado y hemodinámicamente optimizado y (si fuera necesario) adecuadamente anticoagulado
- Se mantendrá al paciente bajo atenta y frecuente observación durante todo el tiempo que dure la perfusión y hasta al menos 15 minutos después de que esta haya finalizado, por si apareciesen:
 - Cualquier signo o síntoma de una disminución súbita de la presión arterial o de la frecuencia cardiaca, con o sin hipotensión o bradicardia sintomáticas
 - Bradicardia
 - Hipotensión
 - Cambios inesperados en el ECG (ver la Ficha Técnica)Si aparecen estos signos, interrumpa inmediatamente el tratamiento con BRINAVESS y proporcione tratamiento médico adecuado. No reinicie el tratamiento con BRINAVESS.
- Continúe vigilando al paciente durante 2 h después de empezar la perfusión y hasta que los parámetros clínicos y el ECG se hayan estabilizado.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

BRINAVERS 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión hidrocloruro de vernakalant

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es BRINAVERS y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de usar BRINAVERS
3. Cómo usar BRINAVERS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de BRINAVERS
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es BRINAVERS y para qué se utiliza

BRINAVERS contiene el principio activo hidrocloruro de vernakalant. BRINAVERS actúa cambiando su latido cardiaco irregular o rápido a un latido cardiaco normal.

En adultos, se utiliza si usted tiene un latido cardiaco rápido o irregular llamado fibrilación auricular que ha comenzado recientemente (en 7 días o menos) para pacientes no quirúrgicos y en 3 días o menos para pacientes después de cirugía cardiaca.

2. Qué necesita saber antes de usar BRINAVERS

No use BRINAVERS si:

- es alérgico al hidrocloruro de vernakalant o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- tiene un dolor torácico (angina) nuevo o que está empeorando diagnosticado por su médico como síndrome coronario agudo en los últimos 30 días o ha tenido un ataque al corazón en los últimos 30 días
- tiene una válvula cardiaca muy estrecha, una presión sanguínea sistólica de menos de 100 mm Hg o insuficiencia cardiaca avanzada con síntomas tras un mínimo esfuerzo o en reposo
- tiene una frecuencia cardiaca anormalmente lenta o se salta algunos latidos y no tiene un marcapasos o tiene una alteración de la conducción llamada prolongación QT, que puede verse en un electrocardiograma realizado por su médico
- toma determinados medicamentos intravenosos (antiarrítmicos de clase I y III) empleados para normalizar un ritmo cardiaco anormal en las 4 horas anteriores al uso de BRINAVERS

No debe usar BRINAVERS si se le aplica cualquiera de los apartados anteriores. Si no está seguro, hable con su médico antes de usar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar BRINAVERS:

- si tiene alguno de los siguientes problemas:
 - insuficiencia cardiaca
 - ciertas enfermedades del corazón incluyendo el músculo cardiaco, la capa que rodea al corazón y un estrechamiento grave de las válvulas del corazón

- una enfermedad de las válvulas del corazón
- problemas de hígado
- está tomando otros medicamentos para el control del ritmo de su corazón

Si tiene la presión arterial muy baja, el ritmo del corazón lento o ciertos cambios en su electrocardiograma mientras utiliza este medicamento, su médico interrumpirá su tratamiento. Su médico considerará si necesita medicación adicional para el control del ritmo 4 horas después de BRINAVESS.

BRINAVESS puede no funcionar para tratar algunos otros tipos de ritmos anómalos del corazón; sin embargo, su médico puede estar familiarizado con ellos. Informe a su médico si tiene un marcapasos.

Si se le aplica cualquiera de las circunstancias anteriores (o no está seguro), hable con su médico. En la sección 4 se presenta información detallada sobre las advertencias y precauciones relacionadas con los efectos adversos que podrían ocurrir.

Análisis de sangre

Antes de administrarle este medicamento, su médico decidirá si le hace análisis de sangre para ver cómo coagula y también para ver su nivel de potasio.

Niños y adolescentes

No hay experiencia sobre el uso de BRINAVESS en niños y adolescentes menores de 18 años de edad; por tanto, no se recomienda su uso.

Uso de BRINAVESS con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No utilice BRINAVESS si toma otros medicamentos intravenosos (antiarrítmicos de clase I y III) usados para normalizar un ritmo cardíaco anómalo 4 horas antes de usar BRINAVESS.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

Es preferible evitar el uso de BRINAVESS durante el embarazo. Se desconoce si BRINAVESS pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Debe tenerse en cuenta que algunas personas pueden marearse después de recibir BRINAVESS, habitualmente en las dos primeras horas (ver la sección “Posibles efectos adversos”). Si se marea, debe evitar conducir o utilizar máquinas después de recibir BRINAVESS.

BRINAVESS contiene sodio

Este medicamento contiene aproximadamente 1,4 mmol (32 mg) de sodio en cada vial de 200 mg. Cada vial de 500 mg contiene aproximadamente 3,5 mmol (80 mg) de sodio. Tenga estas cantidades en cuenta si sigue una dieta controlada de sodio.

3. Cómo usar BRINAVESS

- Le administrará BRINAVESS un profesional sanitario. BRINAVESS se diluirá antes de administrársele. La información sobre cómo preparar la solución está disponible al final de este prospecto.
- Se le administrará en una vena a lo largo de 10 minutos.

- La cantidad de BRINAVESS que le pueden administrar dependerá de su peso. La dosis inicial recomendada es de 3 mg/kg. Mientras reciba BRINAVESS, se le comprobarán la respiración, el latido cardiaco, la presión arterial y la actividad eléctrica de su corazón.
- Si su latido cardiaco no ha vuelto a la normalidad 15 minutos después del final de su primera dosis, se le podría dar una segunda dosis. Esta será una dosis ligeramente inferior, de 2 mg/kg. No deben administrarse dosis totales de más de 5 mg/kg en el plazo de 24 horas.

Si recibe más BRINAVESS del que debe

Si piensa que le pueden haber administrado demasiado BRINAVESS, informe inmediatamente a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Su médico puede decidir detener la perfusión si observa alguno de los siguientes cambios anormales de

- su latido cardiaco (como latido irregular o muy rápido (frecuente), omisión de un latido (poco frecuente), o una pausa corta en la actividad del corazón (poco frecuente))
- su presión arterial (como presión arterial muy baja que cause una afección cardiaca grave) (poco frecuente)
- la actividad eléctrica de su corazón (poco frecuente)

Otros efectos adversos:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- alteraciones del gusto
- estornudos

Estos efectos, observados dentro de las 24 horas posteriores a la administración de BRINAVESS, deberían desaparecer rápidamente. No obstante, si no lo hacen, debe consultar con su médico.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- dolor en el lugar de perfusión, entumecimiento o disminución de la sensación cutánea, sensación de hormigueo o entumecimiento
- náuseas y vómitos
- sensación de calor
- presión arterial baja, latido cardiaco lento, sensación de mareo
- dolor de cabeza
- tos, dolor en la nariz
- sudoración, picor
- entumecimiento o sensación de hormigueo que se produce en la mucosa o en los tejidos de la cavidad bucal

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- ciertos tipos de problemas en los latidos del corazón (como conciencia del propio latido cardiaco (palpitaciones))
- irritación o lagrimeo en los ojos o cambios en la visión
- cambio en el sentido del olfato
- dolor en los dedos de las manos y de los pies, sensación de quemazón
- sudores fríos, sofocos
- necesidad urgente de defecar, diarrea

- falta de aliento o sensación de tensión en el tórax
- sensación de ahogo
- entumecimiento en el lugar de perfusión
- irritación en el lugar de la perfusión
- sentirse aturdido o desmayarse, generalmente sentirse mal, sentirse somnoliento
- secreciones nasales muy líquidas, dolor de garganta
- congestión de nariz
- sequedad de boca
- palidez de piel
- fatiga
- disminución de la sensibilidad en la boca

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de BRINAVESS

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere precauciones especiales de conservación.

BRINAVESS debe diluirse antes de usarse. El concentrado estéril diluido es química y físicamente estable durante 12 horas a 25 °C o por debajo.

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.

No administre BRINAVESS si observa partículas o cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de BRINAVESS

- El principio activo es hidrocloreto de vernakalant. Cada ml de concentrado contiene 20 mg de hidrocloreto de vernakalant, equivalente a 18,1 mg de vernakalant.
Cada vial de 200 mg de hidrocloreto de vernakalant es equivalente a 181 mg de vernakalant.
Cada vial de 500 mg de hidrocloreto de vernakalant es equivalente a 452,5 mg de vernakalant.
- Los demás componentes son ácido cítrico, cloruro sódico, hidróxido sódico (E524) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

BRINAVESS es un concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril) que es transparente, incoloro a amarillo pálido.

Tamaño de envase de 1 vial disponible en dos presentaciones que contienen bien 200 mg o bien 500 mg de hidrocloreuro de vernakalant.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Cardiome UK Limited
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BD
Reino Unido

Fabricante del producto:

Geodis Logistics Netherlands B.V.
Columbusweg 16
5928 LC Venlo
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Cardiome UK Limited
Tél/Tel: +32 28 08 86 20

Lietuva

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

България

Cardiome UK Limited
Тел.: +41 848 00 79 70

Luxembourg/Luxemburg

Cardiome UK Limited
Tél/Tel: +41 848 00 79 70

Česká republika

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Magyarország

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Danmark

Cardiome UK Limited
Tlf: +45 8082 6022

Malta

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Deutschland

Cardiome UK Limited
Tel: +49 69 33 29 62 76

Nederland

Cardiome UK Limited
Tel: +31 20 808 32 06

Eesti

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Norge

Cardiome UK Limited
Tlf: +41 848 00 79 70

Ελλάδα

Cardiome UK Limited
Τηλ: +41 848 00 79 70

Österreich

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

España

Cardiome UK Limited
Tel: +34 93 179 05 36

Polska

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

France
CORREVIO
Tél: +33 1 77 68 89 17

Hrvatska
Cardiome UK Limited
Tél/Tel: +41 848 00 79 70

Ireland
Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Ísland
Cardiome UK Limited
Sími: +41 848 00 79 70

Italia
Cardiome UK Limited
Tel: +39 02 600 63037

Κύπρος
Cardiome UK Limited
Τηλ: +41 848 00 79 70

Latvija
Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Portugal
Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

România
Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Slovenija
Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Slovenská republika
Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Suomi/Finland
Cardiome UK Limited
Puh/Tel: +41 848 00 79 70

Sverige
Cardiome UK Limited
Tel: +46 8 408 38440

United Kingdom
Cardiome UK Limited
Tel: +44 203 002 8114

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Por favor, antes de usar BRINAVESS, consulte el Resumen de Características del Producto y el material educativo para información adicional.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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 cardíaca: fibrilación auricular ≤ 3 días de duración

4.2 Posología y forma de administración

BRINAVESS debe administrarse mediante perfusión intravenosa en un contexto clínico monitorizado adecuado para la cardioversión. Únicamente un profesional sanitario bien cualificado debe administrar BRINAVESS y debe vigilar frecuentemente al paciente mientras dure la perfusión y al menos durante 15 minutos después de finalizar la perfusión por si aparecen signos y síntomas de una disminución súbita de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca (ver sección 4.4). Con el medicamento se

proporciona una lista de comprobación antes de la perfusión. Antes de la administración, mediante el uso de la lista de comprobación proporcionada, se pide al prescriptor que determine la idoneidad del paciente. La lista de comprobación debe colocarse en el envase de perfusión para que sea leída por el profesional sanitario que administrará BRINAVESS.

Posología

BRINAVESS se dosifica de acuerdo con el peso corporal del paciente, con una dosis máxima calculada basada en 113 kg. La perfusión inicial recomendada es de 3 mg/kg a perfundir durante un periodo de 10 minutos. Para pacientes que pesen ≥ 113 kg, no se debe 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 perfusión inicial, puede administrarse una segunda perfusión de 10 minutos de 2 mg/kg. Para pacientes que pesen ≥ 113 kg, no se debe 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. No se han evaluado dosis acumuladas por encima de 565 mg.

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.

La perfusión inicial de BRINAVESS se administra en una dosis de 3 mg/kg a lo largo de 10 minutos. Durante este periodo, se debe vigilar al paciente cuidadosamente por si aparecen signos o síntomas de una disminución súbita de la presión arterial o de la frecuencia cardiaca. Si aparecen estos signos, con o sin hipotensión o bradicardia sintomáticas, la perfusión se debe suspender inmediatamente.

Si no se ha producido conversión a ritmo sinusal, se deben observar las constantes vitales y el ritmo cardiaco del paciente durante otros 15 minutos.

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

Si se produce la conversión a ritmo sinusal durante la perfusión inicial o la segunda perfusión, debe continuarse dicha perfusión hasta su terminación. Si se observa aleteo auricular hemodinámicamente estable después de la perfusión inicial, puede administrarse la segunda perfusión de BRINAVESS porque los pacientes pueden convertir a ritmo sinusal (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Pacientes después de cirugía cardiaca:

No es necesario ajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajuste de la dosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

No es necesario ajuste de la dosis.

Población pediátrica:

No existe una recomendación de uso específica de BRINAVESS en niños y adolescentes menores de 18 años para la indicación actual y, por tanto, BRINAVESS no se debe utilizar en esta población.

Forma de administración

Vía intravenosa.

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

BRIVANESS no se debe administrar como bolo o inyección rápida.

Los viales de BRINAVESS son para uso único y se deben diluir antes de la administración. Se recomiendan como diluyentes cloruro sódico al 0,9 % para inyectables, solución inyectable Ringer lactato o suero glucosado al 5 % para inyectables. Para ver las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, consulte la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- 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 ms 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 (clases I y III) dentro de las 4 horas previas a la administración, así como en las 4 primeras horas después de la administración, de BRINAVESS.
- Síndrome coronario agudo (incluido infarto de miocardio) dentro de los últimos 30 días.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Durante e inmediatamente después de la perfusión de BRINAVESS, se han comunicado casos de hipotensión grave. Se debe observar a los pacientes con precaución durante la duración completa de la perfusión y al menos durante 15 minutos después de finalizar la perfusión, con evaluación de las constantes vitales y monitorización continua del ritmo cardíaco.

Si aparecen cualquiera de los siguientes signos o síntomas, debe suspenderse la perfusión de BRINAVESS y estos pacientes deben recibir tratamiento médico adecuado:

- Una caída súbita de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca, con o sin hipotensión o bradicardia sintomáticas
- Hipotensión
- Bradicardia
- 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)

Si se producen estos acontecimientos durante la primera perfusión de BRINAVESS, los pacientes no deben recibir la segunda dosis de BRINAVESS.

Además, el paciente debe ser vigilado durante 2 horas después de empezar la perfusión y hasta que los parámetros clínicos y el 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 en las dos horas siguientes a la administración.

Antes de intentar la cardioversión farmacológica, los pacientes deben estar 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.

Hipotensión

Puede producirse hipotensión en un pequeño número de pacientes (vernakalant, 7,6 %, placebo, 5,1 %). La hipotensión típicamente se produce de manera precoz, ya sea durante la perfusión o poco después del final de la perfusión 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 (ver sección 4.8).

Se requiere que se vigile al paciente por si aparecen signos y síntomas de una disminución súbita de la presión arterial o de la frecuencia cardiaca durante la perfusión y al menos durante 15 minutos después de finalizar la perfusión.

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). En pacientes sin ICC la incidencia de hipotensión no fue significativamente diferente durante las 2 primeras horas después de la administración en pacientes tratados con vernakalant en comparación con los pacientes que recibieron placebo (5,7 % frente a 5,2 %, 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 los pacientes con ICC, vernakalant debe usarse con precaución en pacientes hemodinámicamente estables con ICC de clases funcionales I a II de la NYHA. Hay limitada experiencia con el uso de vernakalant en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo, previamente documentada, ≤ 35 %. No se recomienda su uso en estos pacientes. Está contraindicado el uso en pacientes con ICC correspondiente a NYHA III o IV (ver sección 4.3).

Aleteo auricular

BRINAVESS no resultó eficaz para convertir el aleteo auricular primario típico a ritmo sinusal. Los pacientes que reciben BRINAVESS tienen una mayor incidencia de convertir a aleteo auricular durante las 2 primeras horas después de la dosis. Este riesgo es mayor en los pacientes que usan antiarrítmicos de clase I (ver la sección 4.8). Si se observa aleteo auricular secundario al tratamiento, debe valorarse la continuación del tratamiento (ver sección 4.2). En la experiencia post-comercialización, se han observado casos muy raros de aleteo auricular con 1:1 conducción auriculoventricular.

Uso de fármacos antiarrítmicos antes o después de la administración de BRINAVESS

Debido a la falta de datos, no se recomienda BRINAVESS en pacientes a los que, 4-24 horas antes de administrar vernakalant, se les han administrado previamente fármacos antiarrítmicos intravenosos (clases I y III). No debe administrarse BRINAVESS a pacientes que, unas 4 horas antes de vernakalant, recibieron fármacos antiarrítmicos intravenosos (clases I y III) (ver sección 4.3).

Debido a la limitada experiencia, BRINAVESS debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con fármacos antiarrítmicos orales (clases I y III). El riesgo de aleteo auricular puede aumentar en pacientes que reciben fármacos antiarrítmicos de clase I (ver más arriba).

Hay limitada experiencia con el uso de antiarrítmicos intravenosos de control del ritmo (clases I y III) en las 4 primeras horas después de la administración de BRINAVESS; por lo tanto, estos medicamentos no deben usarse en este periodo (ver sección 4.3).

Puede valorarse que la reanudación o el inicio del tratamiento antiarrítmico oral de mantenimiento empiece 2 horas después de la administración de vernakalant.

Valvulopatía

En pacientes con valvulopatía, hay una mayor incidencia de acontecimientos de arritmia ventricular en los pacientes tratados con vernakalant. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes.

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 y su uso no puede recomendarse en estos casos. Hay poca experiencia con BRINAVESS en pacientes con marcapasos.

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

Contenido de sodio

Este medicamento contiene aproximadamente 1,4 mmol (32 mg) de sodio en cada vial de 200 mg. Cada vial de 500 mg contiene aproximadamente 3,5 mmol (80 mg) de sodio. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con una dieta controlada de sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones con vernakalant inyectable.

BRINAVESS no se debe administrar en pacientes que han recibido antiarrítmicos (clase I y III) intravenosos en las 4 horas previas a la administración de vernakalant (ver sección 4.3).

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 periodo de tiempo (ver secciones 4.3 y 4.4).

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 ($C_{\text{máx}}$ y $AUC_{0-90 \text{ min}}$) cuando se administraron inhibidores débiles o potentes de CYP2D6 en el plazo de 1 día antes de la perfusión 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 solo 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.

Vernakalant es un inhibidor moderado, competitivo de CYP2D6. Sin embargo, como consecuencia de la corta semivida de vernakalant y la consiguiente naturaleza transitoria de la inhibición de 2D6, no se espera que la administración intravenosa aguda de vernakalant tenga un impacto notable sobre la FC de los sustratos de 2D6 administrados de forma crónica. Debido a la rápida distribución y a la efímera exposición, a la baja unión a proteínas, a la falta de inhibición de otras enzimas CYP P450 estudiadas (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 o 2E1) y a la no inhibición de la glucoproteína P en un ensayo de transporte de digoxina, no se espera que vernakalant, administrado mediante perfusión, tenga interacciones significativas con medicamentos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Lea todos los pasos antes de la administración.

Preparación de BRINAVESS para la perfusión

Paso 1: antes de la administración, debe inspeccionar visualmente los viales de BRINAVESS por si presentan partículas o cambio de color. No debe utilizar ningún vial que muestre partículas o cambio de color. Nota: BRINAVESS concentrado para solución para perfusión va desde incoloro a amarillo pálido. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan a la potencia.

Paso 2: dilución del concentrado

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

Hacer una solución con una concentración de 4 mg/ml siguiendo las siguientes directrices de dilución:

Pacientes \leq 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.

Paso 3: inspeccione la solución

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.