


Ref.:RF302264/11

Reg. ISP N° 19852/12

**BRINAVESS CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
INFUSIÓN 500 mg/ 25 mL  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE  
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS  
LÍNEA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

12 ABR 2012

N° Ref.: RF 302264/11  
N° Registro: F-19852/12  
Firma Profesional: 

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

BRINAVESS concentrado para solución para infusión 500 mg / 25 mL

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ml de concentrado contiene 20 mg de clorhidrato de vernakalant, que es equivalente a 18,1 mg de la base libre vernakalant.

Cada vial de 10 ml de 200 mg de clorhidrato de vernakalant es equivalente a 181 mg de la base libre vernakalant.

Cada vial de 25 ml de 500 mg de clorhidrato de vernakalant es equivalente a 452,5 mg de la base libre vernakalant.

Después de la dilución, la concentración de la solución es de 4 mg/mL de clorhidrato de vernakalant.

Excipiente: 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 mililitro administrado 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 (glucosa para inyección al 5%) o 3,2 mg de sodio (solución inyectable Ringer lactato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para solución para infusión (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

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**BRINAVESS CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
INFUSIÓN 500 mg/ 25 mL  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

#### 4.2 Posología y forma de administración

BRINAVESS debe administrarse mediante perfusión intravenosa, por personal médico cualificado en un contexto clínico monitorizado adecuado para la cardioversión. **Mientras y al menos durante 15 minutos después de finalizar la perfusión, un profesional sanitario bien calificado debe vigilar frecuentemente al paciente.**

##### 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 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 exceder la segunda infusión 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 hay datos clínicos sobre la administración repetida después de las infusiones inicial y segunda. A las 24 horas, parece haber niveles insignificantes de vernakalant.

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).

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

No lo administre como bolo o inyección rápida.

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

Lea todos los pasos antes de la administración.

##### Preparación de BRINAVESS para la infusión

Paso 1: Antes de la administración, inspeccione visualmente los viales de BRINAVESS por si presentan partículas o cambio de color. No utilice ningún vial que

**Ref.:RF302264/11**

**Reg.ISP N°:F-19352/12**

**BRINAVESS CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
INFUSIÓN 500 mg/ 25 mL  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

muestre partículas o cambio de color. Nota: BRINAVESS concentrado para solución para infusión va desde incoloro a amarillo pálido. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan a la potencia.

**Paso 2: Dilución del concentrado**

Para garantizar una administración adecuada, debe prepararse una cantidad suficiente de BRINAVESS 20 mg/mL al comienzo del tratamiento para administrar tanto la infusión inicial como la segunda. Crear 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, incolora a color amarillo pálido. Antes de la administración, vuelva a inspeccionar visualmente la solución por si hay partículas o cambio de color.

Forma de administración

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

**Paso 4: Administración de la infusión inicial**

La infusión inicial de BRINAVESS se administra como una dosis de 3 mg/kg a lo largo de 10 minutos.

**Paso 5: Observación del paciente**

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

**Paso 6: Administración de la segunda perfusión**

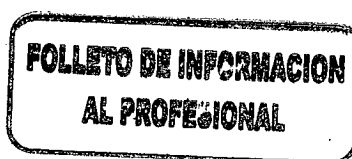
Si no se ha producido conversión al ritmo sinusal con la perfusión inicial o dentro del periodo de observación de 15 minutos, administre una segunda perfusión de 2 mg/kg a lo largo de 10 minutos.

No se han evaluado dosis acumuladas por encima de 565 mg.

*Pacientes después de cirugía cardiaca:*

No es necesario ajuste de la dosis.

*Insuficiencia renal:*



**BRINAVESS CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
INFUSIÓN 500 mg/ 25 mL  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

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

*Insuficiencia hepática:*

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

*Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años):*

No es necesario ajuste de la dosis.

*Población pediátrica:*

BRINAVESS no debe utilizarse en niños ni adolescentes menores de 18 años para la indicación actual y, por tanto, no debe utilizarse en esta población.

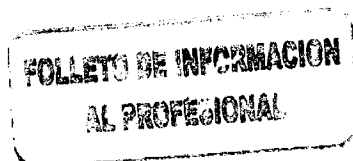
#### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).  
Pacientes con estenosis aórtica grave, pacientes con presión arterial sistólica < 100 mm Hg y pacientes con insuficiencia cardiaca de clase NYHA III y IV.
- Pacientes con intervalo QT prolongado en la situación inicial (> 440 msec no corregido) o bradicardia grave, disfunción del nodo sinusal o bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado, en ausencia de marcapasos.
- Uso de antiarrítmicos intravenosos para el control del ritmo (clase I y clase III) dentro de las 4 horas previas a la administración, 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**

Se debe observar a los pacientes con evaluación de las constantes vitales y monitorización continua del ritmo cardiaco durante la administración de BRINAVESS, hasta que los parámetros clínicos y el ECG se hayan estabilizado. **También se requiere el control frecuente de la presión arterial durante y al menos 15 minutos después de terminar la perfusión.**

Puede valorarse la cardioversión con corriente continua en pacientes que no responden al tratamiento. No hay experiencia clínica con la cardioversión con corriente continua menos de dos horas después de la administración.



**BRINAVESS CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
INFUSIÓN 500 mg/ 25 mL****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

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

Durante la perfusión de BRINAVESS, si un paciente desarrolla bradicardia clínicamente significativa, tiene una caída inesperada de la presión arterial, se vuelve hipotenso o desarrolla cambios en el ECG (como pausa sinusal clínicamente significativa, bloqueo auriculoventricular completo, nuevo bloqueo de rama, prolongación significativa del QRS o del intervalo QT, cambios compatibles con isquemia o infarto y arritmia ventricular), debe suspenderse la administración de BRINAVESS y estos pacientes deben recibir tratamiento médico adecuado. Si se producen estos acontecimientos durante la primera infusión de BRINAVESS, los pacientes no deben recibir la segunda dosis de BRINAVESS.

**Hipotensión**

Puede producirse hipotensión en un pequeño número de pacientes (vernakalant, 7,6%, placebo, 5,1%). La hipotensión típicamente se produce de manera precoz, ya sea durante la infusión o pronto después del final de la infusión y habitualmente puede corregirse mediante medidas de apoyo estándar. Se ha identificado a los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) como población con mayor riesgo de hipotensión. (Ver sección 4.8).

**Insuficiencia cardíaca congestiva**

Los pacientes con ICC mostraron una mayor incidencia global de acontecimientos de hipotensión, durante las 2 primeras horas después de la administración en pacientes tratados con vernakalant en comparación con los pacientes que recibieron placebo (16,1% frente a 4,7%, respectivamente). 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).

**BRINAVESS CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
INFUSIÓN 500 mg/ 25 mL  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

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,  $\leq 35\%$ . 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 sección 4.8). Si se observa aleteo auricular secundario al tratamiento, debe valorarse la continuación del tratamiento (ver sección 4.2).

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.

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.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**BRINAVESS CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
INFUSIÓN 500 mg/ 25 mL  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

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.

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

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

**BRINAVESS CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
INFUSIÓN 500 mg/ 25 mL  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

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 infusión, tenga interacciones significativas con medicamentos.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo No hay datos acerca del uso de clorhidrato de vernakalant en mujeres embarazadas. Después del uso oral repetido, los estudios en animales han demostrado malformaciones (ver 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**

No se han realizado estudios de los efectos de BRINAVESS sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, debe tenerse en cuenta que se han comunicado mareos dentro de las dos primeras horas después de recibir BRINAVESS. (Ver sección 4.8).

#### **4.8 Reacciones adversas**

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

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



**BRINAVESS CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
INFUSIÓN 500 mg/ 25 mL  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

raras (< 1/10.000) y 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, alteraciones visuales
Trastornos cardiacos	<i>Frecuentes:</i> Bradicardia**, aleteo auricular** <i>Poco frecuentes:</i> Parada sinusal, bloqueo AV completo, bloqueo AV de primer grado, bloqueo de rama izquierda, extrasístoles ventriculares, palpitaciones, bradicardia sinusal, taquicardia ventricular, prolongación del complejo QRS del ECG, prolongación del QT del ECG, <b>shock cardiogéno ***</b>
Trastornos vasculares	<i>Frecuentes:</i> Hipotensión <i>Poco frecuentes:</i> Rubor, sofocos, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Muy frecuentes:</i> Estornudos <i>Frecuentes:</i> Tos, molestias nasales <i>Poco frecuentes:</i> Disnea, sensación de asfixia, rinorrea, irritación de la garganta
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> Náuseas, vómitos, sequedad de boca <i>Poco frecuentes:</i> Diarrea, sensación de urgencia para defecar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuentes:</i> Prurito, hiperhidrosis <i>Poco frecuentes:</i> Prurito generalizado, sudor frío
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Poco frecuentes:</i> Dolor en la extremidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Frecuentes:</i> Dolor en el lugar de la perfusión, parestesia en el lugar de la perfusión, sensación de calor, cansancio <i>Poco frecuentes:</i> Irritación en el lugar de la perfusión, hipersensibilidad en el lugar de la perfusión, malestar, molestias torácicas

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

\*\* Ver la sección siguiente.

**\*\*\*Frecuencia estimada incluyendo acontecimientos observado en un ensayo clínico en curso.**

**BRINAVESS CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
INFUSIÓN 500 mg/ 25 mL  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas:

Entre las reacciones adversas clínicamente significativas observadas en ensayos clínicos estuvieron hipotensión y arritmia ventricular. (Ver secciones 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.

Estudio AVRO

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

#### **4.9 Sobredosis**

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

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

**Ref.:RF302264/11**

**Reg.ISP N°:F-19352/12**

**BRINAVESS CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
INFUSIÓN 500 mg/ 25 mL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

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.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**BRINAVESS CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
INFUSIÓN 500 mg/ 25 mL  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Eficacia clínica

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 el 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 manejados por el médico mediante la asistencia habitual.

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

**BRINAVESS CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
INFUSIÓN 500 mg/ 25 mL  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

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

**BRINAVESS CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
INFUSIÓN 500 mg/ 25 mL  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

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 infusión).

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 infusión de mantenimiento de 1 hora de 50 mg). El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron el ritmo sinusal (RS) a los 90 minutos después de comenzar el tratamiento, limitando las conclusiones a los efectos observados en este intervalo de tiempo. El tratamiento con vernakalant convirtió al 51,7% de los pacientes a RS a los 90 minutos, frente al 5,2% con amiodarona, produciendo un ritmo de conversión significativamente más rápido de FA a RS en los primeros 90 minutos en comparación con la amiodarona (orden logarítmico, valor de  $P < 0,0001$ ).

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 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 clorhidrato 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

**BRINAVESS CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
INFUSIÓN 500 mg/ 25 mL  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

corporal total típico de vernakalant es de 0,41 l/h/kg. La fracción libre de vernakalant en el suero humano es de 53-63 % a un intervalo de concentración de 1-5 µg/mL.

Eliminación/excreción

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

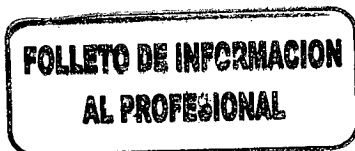
Grupos especiales de pacientes

La exposición aguda no se ve significativamente influida por el sexo, los antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva, la insuficiencia renal o la administración simultánea de betabloqueantes y otros medicamentos, como warfarina, metoprolol, furosemida y digoxina. En 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 partido, inclinación del radio, inclinación de la escápula/escápula deforme, tráquea constreñida, ausencia de tiroides, criptorquidia) en ratas y, en conejos con la dosis más alta estudiada, se observó un aumento de la letalidad embrionaria, aumento del número de fetos con esterilidad fusionada y/o adicional.



**BRINAVESS CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
INFUSIÓN 500 mg/ 25 mL  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**6. DATOS FARMACÉUTICOS**

**6.1 Lista de excipientes**

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

**6.2 Incompatibilidades**

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

**6.3 Precauciones especiales de conservación**

~~Este medicamento no requiere precauciones especiales de conservación.~~  
Almacenar a no más de 25°C.

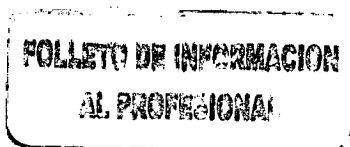
El concentrado estéril diluido es química y físicamente estable durante 12 horas ~~a e~~ por debajo de 25°C, para la solución diluida en cloruro de sodio 0,9%, suero ringer lactato ó suero glucosado 5%.

~~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 tonido lugar en condiciones acópticas controladas y validadas.~~

**6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ver la sección 4.2 para la Preparación de BRINAVESS para la infusión.

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. BRINAVESS no contiene conservantes.





**Ref.:RF302264/11**

**Reg.ISP N°:F-19352/12**

**BRINAVESS CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
INFUSIÓN 500 mg/ 25 mL  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Fabricado por: HAMELN PHARMACEUTICALS GmbH

**Langes Feld 13, D-31789**

Hamel, Alemania.

Envasado por: MERCK SHARP & DOHME B.V.

Haarlem, Holanda.

Importado por:

MERCK SHARP & DOHME (I.A.) CORP.

Av. Mariano Sánchez Fontecilla N°310, Piso 8,

Las Condes, Santiago

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

