

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BRINAVESS 20 mg/ml, koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje vernakalanti hydrochloridum 20 mg , což odpovídá vernakalantum 18,1 mg .

Jedna 10 ml injekční lahvička obsahuje vernakalanti hydrochloridum 200 mg , což odpovídá vernakalantum 181 mg .

Jedna 25 ml injekční lahvička obsahuje vernakalanti hydrochloridum 500 mg , což odpovídá vernakalantum 452,5 mg .

Po naředění je koncentrace roztoku 4 mg/ml vernakalant–hydrochloridu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička s 200 mg obsahuje přibližně 1,4 mmol (32 mg) sodíku.

Jedna injekční lahvička s 500 mg obsahuje přibližně 3,5 mmol (80 mg) sodíku.

Každý ml naředěného roztoku obsahuje přibližně 3,5 mg sodíku (injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)), 0,64 mg sodíku (5% roztok glukózy na injekci) nebo 3,2 mg sodíku (Ringerův laktátový injekční roztok).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý a bezbarvý až světle žlutý roztok s hodnotou pH přibližně 5,5.

Osmolalita léčivého přípravku je nastavena do následujícího rozmezí: 270 až 320 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rychlá konverze čerstvě vzniklé fibrilace síní na sinusový rytmus u dospělých

- U pacientů nepodstupujících chirurgický zákrok: fibrilace síní trvající ≤ 7 dní

- U pacientů po chirurgickém zákroku na srdci: fibrilace síní trvající ≤ 3 dny

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek BRINAVESS se musí podávat ve formě intravenózní infuze na monitorovacím klinickém pracovišti vhodném pro kardioverze. Přípravek BRINAVESS smí podávat pouze vyškolený zdravotnický pracovník, který musí během trvání infuze a nejméně 15 minut po jejím dokončení pacienta často kontrolovat s ohledem na projevy a příznaky náhlého poklesu krevního tlaku nebo tepové frekvence (viz bod 4.4). K léčivému přípravku je poskytnut předinfuzní kontrolní seznam. Před podáním se předepisující lékař žádá, aby pomocí dodaného kontrolního seznamu určil, zda je pacientovi léčbu možno podat. Tento kontrolní seznam se musí umístit na infuzní nádobu, aby si jej zdravotník, který bude přípravek BRINAVESS podávat, mohl přečíst.

Dávkování

Přípravek BRINAVESS se dává na základě tělesné hmotnosti pacienta, přičemž maximální

počítaná dávka je založena na hmotnosti 113 kg. Doporučená první infuze je 3 mg/kg, která se má podat během 10 minut. U pacientů vážících ≥ 113 kg nesmí být překročena maximální zahajovací dávka 339 mg (84,7 ml roztoku o koncentraci 4 mg/ml). Pokud ke konverzi na sinusový rytmus nedojde během 15 minut po ukončení infuze, lze podat druhou 10 minutovou infuzi 2 mg/kg. U pacientů vážících ≥ 113 kg nesmí být překročena maximální dávka 226 mg v druhé infuzi (56,5 ml roztoku o koncentraci 4 mg/ml). Během 24 hodin se nesmí podat kumulativní dávka přesahující 5 mg/kg. Kumulativní dávky přesahující 565 mg nebyly hodnoceny.

Žádné klinické údaje týkající se opakovaných dávek po první a druhé infuzi nejsou k dispozici. Zdá se, že po uplynutí 24 hodin jsou hladiny vernakalantu nevýznamné.

Zahajovací infuze přípravku BRINAVESS se podává v dávce 3 mg/kg po dobu 10 minut. Během té doby je třeba pacienta bedlivě sledovat, zda se u něj neprojeví nějaké známky či příznaky náhlého poklesu krevního tlaku nebo zpomalení tepové frekvence. Pokud se takové známky začnou projevovat, je třeba infuzi ihned ukončit bez ohledu na to, zda jsou provázeny symptomatickým poklesem krevního tlaku nebo bradykardií, či nikoli.

Nedojde-li ke konverzi na sinusový rytmus, je nutné sledovat pacientovy základní životní funkce a jeho srdeční rytmus po dobu dalších 15 minut.

Dojde-li ke konverzi na sinusový rytmus po zahajovací infuzi nebo během 15 minut pozorování, je třeba podat druhou infuzi v dávce 2 mg/kg po dobu 10 minut.

Pokud ke konverzi na sinusový rytmus dojde buď během první nebo během druhé infuze, je nutno danou infuzi dokončit. Pokud se po první infuzi zjistí hemodynamicky stabilní flutter síní, lze druhou infuzi přípravku BRINAVESS podat, protože pacienta lze konvertovat na sinusový rytmus (viz body 4.4 a 4.8).

Pacienti po operaci srdce:

Dávku není nutné nijak upravovat.

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

Dávku není nutné nijak upravovat (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater:

Dávku není nutné nijak upravovat (viz bod 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (≥ 65 let):

Dávku není nutné nijak upravovat.

Pediatriká populace:

V této indikaci neexistuje žádné relevantní použití přípravku BRINAVESS u dětí a dospívajících ve věku do 18 let, a proto přípravek BRINAVESS nesmí být u této populace používán.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Jako prostředek k podání léčiva je zvláště vhodná infuzní pumpa. Za předpokladu, že vypočítaný objem lze přesně podat během dané infuzní doby, je však přijatelná i stříkačková pumpa.

Přípravek BRINAVESS nesmí být podáván ve formě kontinuální intravenózní infuze („push“) ani ve formě bolusu.

Injekční lahvičky přípravku BRINAVESS jsou pouze na jedno použití a před podáním je třeba obsah naředit.

Doporučenými rozpouštědly jsou 0,9% roztok chloridu sodného na injekci, laktátový Ringerův roztok na injekci nebo 5% roztok glukózy na injekci.

Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (uvedenou v bodě 6.1).
- Pacienti se závažnou stenózou aorty, pacienti se systolickým krevním tlakem < 100 mm Hg a pacienti se srdečním selháním třídy NYHA III a NYHA IV.
- Pacienti s prodlouženým intervalem QT jako výchozím stavem (nekorigovaný > 440 ms) nebo závažnou bradykardií, dysfunkcí sinusového uzlu nebo s blokádou vedení vzruchu v srdci druhého a třetího stupně bez kardiostimulátoru.
- Použití intravenózních antiarytmik (třídy I a třídy III) během 4 hodin před a během prvních 4 hodin po podání přípravku BRINAVESS.
- Akutní koronární syndrom (včetně infarktu myokardu) v posledních 30 dnech.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Během infuze přípravku BRINAVESS a bezprostředně po ní byly hlášeny případy závažné hypotenze. Pacienty je nutno po celou dobu trvání infuze a nejméně 15 minut po jejím ukončení pečlivě sledovat, přičemž se sledují životní funkce a kontinuálně se monitoruje srdeční rytmus.

Pokud se objeví kterýkoli z následujících projevů nebo příznaků, musí se podávání přípravku BRINAVESS ukončit a postižení pacienti musí být náležitě ošetřeni:

- náhlý pokles krevního tlaku nebo tepové frekvence, se symptomatickou hypotenzí či bradykardií nebo bez nich
- hypotenze
- bradykardie
- změny na EKG (jako je klinicky významná sinusová pauza, úplná srdeční blokáda, nová blokáda Tawarova raménka, významné prodloužení intervalu QRS nebo QT, změny odpovídající ischemii nebo infarktu myokardu a komorové arytmií).

Pokud k těmto příhodám dojde během první infuze přípravku BRINAVESS, pacienti nesmějí druhou dávku přípravku BRINAVESS dostat.

Pacienta je nutno i nadále sledovat po dobu dvou hodin po zahájení infuze až do stabilizace klinického obrazu a parametrů EKG.

U pacientů, kteří nereagují na léčbu, je možno zvážit elektrokardioverzi stejnosměrným proudem. S elektrokardioverzí stejnosměrným proudem provedenou do 2 hodin po podání dávky nejsou žádné klinické zkušenosti.

Před pokusem o farmakologickou kardioverzi musejí být pacienti dostatečně hydratováni a hemodynamicky optimalizováni, přičemž v případě potřeby je nutno pacientům podat antikoagulační podléhání podle terapeutických pokynů. U pacientů s neupravenou hypokalémií (sérový draslík nižší než 3,5 mmol/l) je nutno před podáním přípravku BRINAVESS hladiny draslíku upravit.

Hypotenze

U malého počtu pacientů se může objevit hypotenze (vernakalant 7,6 %, placebo 5,1 %). Hypotenze se obvykle objevuje časně, buď během podávání infuze nebo časně po jejím ukončení, přičemž obvykle ji lze korigovat standardními podpůrnými opatřeními. Případy těžké hypotenze byly pozorovány s frekvencí označovanou jako méně časté. Jako populace s vyšším rizikem hypotenze byli identifikováni pacienti s městnavým srdečním selháním. (viz bod 4.8).

Během trvání infuze a nejméně 15 minut po jejím dokončení je nutno pacienta sledovat s ohledem na projevy a příznaky náhlého poklesu krevního tlaku nebo tepové frekvence.

Městnavé srdeční selhání

Pacienti s městnavým srdečním selháním vykazovali vyšší celkovou incidenci hypotenzních příhod, a to během prvních 2 hodin po podání dávky pacientům léčeným vernakalantem v porovnání s pacienty léčenými placebem (16,1 % versus 4,7 %, v uvedeném pořadí). U pacientů bez městnavého srdečního selhání se incidence hypotenze během prvních 2 hodin po podání dávky u pacientů léčených vernakalantem v porovnání s pacienty léčenými placebem významně nelišila (5,7 % versus 5,2 %, v uvedeném pořadí). Hypotenze hlášená jako závažná nežádoucí příhoda nebo vedoucí k vysazení léčivého přípravku se u pacientů s městnavým srdečním selháním po expozici přípravku BRINAVESS vyskytla u 2,9 % z nich, v porovnání s 0 % u pacientů léčených placebem.

Pacienti s městnavým srdečním selháním v anamnéze vykazovali během prvních dvou hodin po dávce vyšší incidenci komorových arytmií (7,3 % u přípravku BRINAVESS v porovnání s 1,6 % u placeba). Tyto arytmie byly obvykle asymptomatickými, monomorfními, nepřetrvávajícími (v průměru 3 až 4 tepy) komorovými tachykardiemi. Naproti tomu byly u pacientů bez městnavého srdečního selhání v anamnéze komorové arytmie hlášeny s podobnou četností jak u pacientů léčených přípravkem BRINAVESS, tak placebem (3,2 % u přípravku BRINAVESS versus 3,6 % u placeba).

V důsledku vyšší incidence nežádoucích účinků hypotenze a komorové arytmie u pacientů s městnavým srdečním selháním musí být vernakalant u hemodynamicky stabilních pacientů s městnavým srdečním selháním funkčních tříd NYHA I až II používán opatrně. Zkušenosti s používáním vernakalantu u pacientů s dokumentovanou ejekční frakcí levé komory (LVEF) ≤ 35 % jsou omezené. Jeho používání u těchto pacientů se nedoporučuje. Používání u pacientů s městnavým srdečním selháním s NYHA III nebo NYHA IV je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Flutter síní

Bylo zjištěno, že přípravek BRINAVESS není účinný při konverzi typického primárního flutteru síní na sinusový rytmus. Pacienti léčení přípravkem BRINAVESS mají během prvních 2 hodin po dávce vyšší incidenci konverze na flutter síní. Toto riziko je vyšší u pacientů, kteří užívají antiarytmika třídy I (viz bod 4.8). Pokud se flutter síní zjistí jako sekundární k léčbě, je nutno pokračování infuze zvážit (viz bod 4.2). Při post-marketingových sledováních jsou velmi vzácně pozorovány případy flutteru síní s poměrem převodu atrioventrikulárního vedení 1: 1.

Používání antiarytmik před podáním přípravku BRINAVESS nebo po něm

Přípravek BRINAVESS nelze doporučit u pacientů, kterým byla podána intravenózně antiarytmika (třídy I a III) 4 až 24 hodin před podáním vernakalantu, a to kvůli nedostatku údajů. Přípravek BRINAVESS se nesmí podávat pacientům, kterým byla podána intravenózní antiarytmika (třídy I a III) během 4 hodin před podáním vernakalantu (viz bod 4.3).

Přípravek BRINAVESS se musí u pacientů léčených perorálními antiarytmiky (třídy I a III) používat opatrně, a to v důsledku nedostatku zkušeností. U pacientů léčených antiarytmiky třídy I je zvýšeno riziko flutteru síní (viz výše).

S používáním intravenózních antiarytmik (třídy I a třídy III) během prvních 4 hodin po podání přípravku BRINAVESS jsou jen omezené zkušenosti, proto se tyto látky během tohoto období nesmějí používat (viz bod 4.3).

Obnovení nebo zahájení perorální udržovací antiarytmické léčby lze zvážit po uplynutí 2 hodin od podání vernakalantu.

Choroba srdečních chlopní

U pacientů s onemocněním srdečních chlopní léčených vernakalantem byla vyšší incidence příhod komorových arytmií. Tyto pacienty je nutno pečlivě sledovat.

Další choroby a stavy, které nebyly hodnoceny

Přípravek BRINAVESS byl podáván pacientům s neupraveným QT kratším než 440 ms bez zvýšeného rizika vzniku torsade de pointes.

Přípravek BRINAVESS nebyl dále hodnocen u pacientů s klinicky významnou stenózou chlopní,

hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií, restriktivní kardiomyopatií a konstriční perikarditidou, a jeho používání nelze v takových případech doporučit. S použitím přípravku BRINAVESS u pacientů s kardiostimulátorem jsou jen omezené zkušenosti.

Jelikož zkušenosti z klinických hodnocení u pacientů s pokročilou poruchou funkce jater jsou omezené, vernakalant se u nich nedoporučuje.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné 200mg injekční lahvičce přibližně 1,4 mmol (32 mg) sodíku. Jedna injekční lahvička s obsahem 500 mg obsahuje přibližně 3,5 mmol (80 mg) sodíku. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S injekcemi vernakalantu nebyly provedeny žádné formální interakční studie.

Přípravek BRINAVESS nesmí být podáván pacientům, kteří v posledních 4 hodinách před užitím vernakalantu (viz bod 4.3) dostali intravenózně antiarytmika (třídy I a III).

V rámci programu klinického vývoje byla perorální udržovací antiarytmická léčba zastavena alespoň po dobu 2 hodin po podání přípravku BRINAVESS. Po této době lze zvážit obnovení či zahájení perorální udržovací antiarytmické léčby (viz body 4.3 a 4.4).

I když je vernakalant substrátem CYP2D6, populační farmakokinetické analýzy prokázaly, že nebyly pozorovány žádné podstatné rozdíly v akutní expozici vernakalantu (C_{max} a AUC 0 až 90 min), pokud byly během 1 dne před infuzí vernakalantu podány slabé nebo silné inhibitory CYP2D6 v porovnání s pacienty, kteří současně nebyli léčeni žádným inhibitorem CYP2D6. Kromě toho akutní expozice vernakalantu u slabých metabolizátorů ohledně enzymu CYP2D6 je pouze minimálně odlišná při porovnání s expozicí u silných metabolizátorů. Na základě metabolizačního statutu CYP2D6 není potřebná žádná úprava dávky vernakalantu, úprava dávky není potřebná ani při současném podání vernakalantu spolu s inhibitory 2D6.

Vernakalant je středně silným kompetitivním inhibitorem CYP2D6. U akutního intravenózního podání vernakalantu se však nepředpokládá, že by mělo výrazný vliv na farmakokinetiku chronicky podávaných substrátů 2D6, a to v důsledku krátkého biologického poločasu vernakalantu a z něho vyplývající přechodné inhibice 2D6. Nepředpokládá se, že by vernakalant podávaný v infuzi vedl k významným lékovým interakcím, a to v důsledku rychlé distribuce a přechodné expozice, nízké vazby na proteiny, nepřítomnosti inhibice jiných testovaných enzymů CYP P450 (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 nebo 2E1) a nepřítomnosti inhibice P–glykoproteinu při stanovení transportu digoxinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání vernakalant–hydrochloridu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly malformace po opakované perorální expozici (viz bod 5.3). Jako opatření předběžné opatrnosti je vhodné se používání vernakalantu během těhotenství vyhnout.

Kojení

Není známo, zda se vernakalant/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. O vylučování vernakalantu/metabolitů do mateřského mléka zvířat nejsou žádné informace. Riziko pro kojence nelze vyloučit. Při používání u kojících žen je nutná opatrnost.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebylo prokázáno, že by vernakalant narušoval fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek BRINAVESS má malý až mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během prvních dvou hodin po podání přípravku BRINAVESS bylo hlášeno točení hlavy (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku BRINAVESS byla hodnocena v klinických studiích zahrnujících 1148 subjektů hodnocení (pacienti a zdraví dobrovolníci), kterým byl podáván přípravek BRINAVESS. Na základě údajů získaných na 1018 pacientech v osmi studiích fáze 2 a fáze 3 byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (> 5 %) pozorovanými během prvních 24 hodin po podání přípravku BRINAVESS poruchy vnímání chuti (16,0 %), kýčání (12,5 %) a parestezie (6,9 %). Tyto účinky se vyskytovaly v době okolo infuze, byly přechodné a vzácně omezovaly léčbu.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Četnosti jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 1:
Nežádoucí účinky přípravku BRINAVESS*

Poruchy nervového systému	<i>Velmi časté:</i> poruchy vnímání chuti <i>Časté:</i> parestezie; závrať; bolesti hlavy; hypoestezie <i>Méně časté:</i> pocit pálení; poruchy čichu; somnolence; vasovagální synkopa
Poruchy oka	<i>Méně časté:</i> podráždění oka; zvýšené slzení; poruchy vidění
Srdeční poruchy	<i>Časté:</i> bradykardie**, flutter síní** <i>Méně časté:</i> sinusová zástava; úplná AV blokáda; AV blokáda prvního stupně; blokáda levého Tawarova raménka; blokáda pravého Tawarova raménka; komorové extrasystoly; palpitace; sinusová bradykardie; komorová tachykardie; prodloužení komplexu QRS na EKG; prodloužení QT na EKG; kardiogenní šok
Cévní poruchy	<i>Časté:</i> hypotenze <i>Méně časté:</i> zarudnutí; nával horka; bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Velmi časté:</i> kýčání <i>Časté:</i> kašel; nepříjemný pocit v nose <i>Méně časté:</i> dušnost; pocit dušení; výtok z nosu; podráždění hrdla; pocit škrcení; překrvení nosní sliznice
Gastrointestinální poruchy	<i>Časté:</i> nauzea; zvracení; orální parestezie <i>Méně časté:</i> průjem; naléhavý pocit nutkání na stolici; sucho v ústech; orální hypoestezie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<i>Časté:</i> svědění; hyperhidróza <i>Méně časté:</i> generalizované svědění; studený pot
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<i>Méně časté:</i> bolest v končetinách
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Časté:</i> bolest v místě infuze; pocit horka <i>Méně časté:</i> podráždění v místě infuze; hypersenzitivita v místě infuze; parestezie v místě infuze; celkový pocit nevolnosti; pocit nepohody na hrudi; únava

* Nežádoucí účinky uvedené v tabulce se objevily do 24 hodin po podání přípravku BRINAVESS (viz body 4.2 a 5.2)

**viz bod níže

Popis vybraných nežádoucích účinků:

Klinicky významné nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních zahrnovaly hypotenzi a komorové arytmie (viz body 4.4 Hypotenze, Městnavé srdeční selhání).

Bradykardie byla pozorována hlavně v době konverze na sinusový rytmus. Při významně vyšší míře konverze u pacientů léčených přípravkem BRINAVESS byla incidence bradykardických příhod vyšší během prvních 2 hodin u pacientů léčených vernakalantem, než u pacientů léčených placebem (5,4 % versus 3,8 %, v uvedeném pořadí). Z pacientů, u kterých nedošlo ke konverzi na sinusový rytmus, byla incidence bradykardických příhod během prvních 2 hodin po dávce u skupin léčených placebem a vernakalantem podobná (4,0 % a 3,8 %, v uvedeném pořadí). Obecně platí, že bradykardie dobře reagovala na vysazení přípravku BRINAVESS a/nebo podání atropinu.

Flutter síní

Pacienti s fibrilací síní léčení přípravkem BRINAVESS měli vyšší incidenci konverze na flutter síní během prvních 2 hodin po dávce (10 % versus 2,5 % u placebo). Při pokračování v infuzi léku podle doporučení uvedeného výše došlo u většiny pacientů dále ke konverzi na sinusový rytmus. U zbývajících pacientů lze doporučit elektrokardioverzi. V dosavadních klinických studiích se

u pacientů stížených po léčbě přípravkem BRINAVESS flutterem síní nevyvinulo atrioventrikulární vedení v poměru 1:1. Nicméně, při post-marketingových sledováních jsou velmi vzácně pozorovány případy flutteru síní s poměrem převodu atrioventrikulárního vedení 1: 1.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#)

4.9 Předávkování

Jeden pacient, který dostal dávku přípravku BRINAVESS 3 mg/kg během 5 minut (místo doporučených 10 minut), byl stížen hemodynamicky stabilní tachykardií se širokými komplexy, která vymizela bez následků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčba srdce, jiná antiarytmika třídy I a III, ATC kód: C01BG11.

Mechanismus účinku

Vernakalant je antiarytmikum, které působí převážně v síních tak, že prodlužuje refrakternost síní a zpomaluje vedení vzruchu v závislosti na rychlosti jeho vedení. Má se za to, že tyto antifibrilační účinky na refrakternost a vedení potlačují reentry vzruchu, přičemž jsou v síních během fibrilace síní potencovány. Má se za to, že relativní selektivita vernakalantu vůči síňové refrakternosti v porovnání s komorovou refrakterností je výsledkem blokády proudů, které vznikají v síních, nikoli však v komorách, stejně jako jedinečným elektrofyziologickým stavem fibrilujících síní. Byla však dokumentována blokáda kationtových proudů, včetně kanálů hERG a srdečních napěťově řízených sodíkových kanálů, které jsou přítomny v komorách.

Farmakodynamické účinky

V preklinických studiích blokuje vernakalant proudy ve všech fázích síňového akčního potenciálu, včetně draslíkových proudů, které vznikají specificky v síních (např. ultrarychlý opožděný vyrovnávací draslíkový proud a na acetylcholinu závislý draslíkový proud). Při fibrilaci síní blokáda sodíkových kanálů závislá na frekvenci a napětí dále koncentruje účinek léčiva na rychle se aktivující a částečně depolarizovanou tkáň síní spíše než na normálně polarizovanou komoru tepající v pomalejším rytmu. Navíc schopnost vernakalantu blokovat pozdní složku sodíkového proudu omezuje účinky na repolarizaci komor indukovanou blokádu draslíkových proudů v komoře. Cílené účinky na tkáň síní spojené s blokádu pozdního sodíkového proudu naznačují, že vernakalant má nízký proarytmický potenciál. Celkově kombinace účinků vernakalantu na srdeční draslíkové a sodíkové proudy vede k podstatným antiarytmickým účinkům, které se soustředí hlavně v síních.

V elektrofyziologické studii na pacientech vernakalant významně prodlužoval efektivní refrakterní periody síní, a to způsobem závislým na dávce, což nebylo spojeno s významným prodloužením efektivní refrakterní periody komor. Napříč populací fáze 3 došlo u pacientů léčených vernakalantem v porovnání s placebem k prodloužení QT korigovaného dle srdečního tepu (pomocí Fridericiovy korekce, QTcF) (píky po odečtení placebo 22,1 ms po první infuzi a 18,8 ms po druhé infuzi). 90 minut po zahájení infuze se tento rozdíl snížil na 8,1 ms.

Klinická účinnost a bezpečnost

Uspořádání klinických studií: klinický účinek přípravku BRINAVESS při léčení pacientů s fibrilací síní byl hodnocen ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (ACT I, ACT II a ACT III) a ve studii s aktivním komparátorem intravenózním amiodaronem (AVRO). Do studií ACT II a ACT III byli zahrnuti někteří pacienti s typickým flutterem síní, přičemž

nebylo zjištěno, že by přípravek BRINAVESS byl při konverzi flutteru síní účinný. V klinických hodnoceních byla potřeba antikoagulace před podáním vernakalantu vyhodnocena podle klinické praxe ošetřujícího lékaře. Při fibrilaci síní trvající méně než 48 hodin byla umožněna okamžitá kardioverze. Při fibrilaci síní trvající déle než 48 hodin byla vyžadována antikoagulace podle terapeutických pokynů.

Studie ACT I a ACT III hodnotily účinky přípravku BRINAVESS při léčení pacientů s fibrilací síní trvající > 3 hodiny, ale ne více než 45 dní. Studie ACT II hodnotila účinky přípravku BRINAVESS na pacienty, u kterých se po zavedení koronárního bypassu (CABG) a/nebo zákroku na chlopních vyvinula fibrilace síní trvající < 3 dny (fibrilace síní se objevila více než 1 den, ale méně než 7 dní po zákroku). Studie AVRO hodnotila účinky vernakalantu v porovnání s intravenózním amiodaronem u pacientů s nedávným vznikem fibrilace síní (3 až 48 hodin). Ve všech studiích byla pacientům podána 10minutová infuze 3,0 mg/kg přípravku BRINAVESS (nebo odpovídajícího placebo), následovaná 15minutovou dobou pozorování. Pokud měl pacient na konci 15minutové doby pozorování fibrilaci síní nebo flutter síní, byla mu podána druhá 10minutová infuze 2,0 mg/kg přípravku BRINAVESS (nebo odpovídajícího placebo). Léčebný úspěch (respondér) byl definován jako konverze fibrilace síní na sinusový rytmus do 90 minut. Pacienti, kteří na léčbu nereagovali, byli ošetřeni standardními metodami.

Účinnost u pacientů s přetrvávající fibrilací síní, (ACT I a ACT III)

Primárním kritériem účinnosti byl podíl subjektů hodnocení s krátkým trváním fibrilace síní (3 hodiny až 7 dní), u kterých došlo ke konverzi fibrilace síní na sinusový rytmus indukované léčbou na dobu minimálně 1 minuty během 90 minut od první expozice hodnocenému léčivu. Účinnost byla hodnocena na celkem 390 hemodynamicky stabilních dospělých pacientech s krátkým trváním fibrilace síní včetně pacientů s hypertenzí (40,5 %), ischemickou chorobou srdeční (12,8 %), chorobou srdečních chlopní (9,2 %) a městnavým srdečním selháním (10,8 %). V těchto studiích léčba přípravkem BRINAVESS v porovnání s placebem účinně konvergovala fibrilace síní na sinusový rytmus (viz tabulka 2). Konverze fibrilace síní na sinusový rytmus nastala rychle (u respondérů byl medián času do konverze 10 minut od začátku první infuze) a sinusový rytmus se udržel 24 hodin (97 %). Dávkovacím doporučením pro vernakalant je titrační léčba se dvěma možnými dávkovacími kroky. V uskutečněných klinických hodnoceních nelze aditivní účinek druhé dávky, pokud nějaký je, nezávisle vyhodnotit.

Tabulka 2: Konverze fibrilace síní na sinusový rytmus ve studiích ACT I a ACT III

Trvání fibrilace síní	ACT I			ACT III		
	Přípravek BRINAVESS	Placebo	Hodnota p †	Přípravek BRINAVESS	Placebo	Hodnota p †
> 3 hodiny až ≤ 7 dní	74/145 (51,0 %)	3/75 (4,0 %)	< 0,0001	44/86 (51,2 %)	3/84 (3,6 %)	< 0,0001

†Cochran-Mantel-Haenszelův test

Bylo prokázáno, že přípravek BRINAVESS poskytuje úlevu od symptomů fibrilace síní konverzí na sinusový rytmus.

S ohledem na věk, pohlaví, užívání léčiv kontrolujících srdeční tep, užívání antiarytmik, užívání warfarinu, anamnézu ischemické choroby srdeční, poruchu funkce ledvin nebo expresi enzymu 2D6 cytochromu P450 nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti.

Léčba přípravkem BRINAVESS neměla vliv na míru odpovědi na elektrokardioverzi (včetně mediánu počtu šoků nebo joulů potřebných k úspěšné kardioverzi) v případech, kdy k ní došlo během 2 až 24 hodin po podání hodnoceného léčiva.

Konverze fibrilace síní u pacientů s fibrilací síní delšího trvání (> 7 dní a ≤ 45 dní) hodnocená jako druhotné kritérium hodnocení na celkem 185 pacientech nevykázala statisticky významné rozdíly mezi přípravkem BRINAVESS a placebem.

Účinnost u pacientů, u kterých došlo k fibrilaci síní po zákroku na srdci (ACT II)

Účinnost byla hodnocena na pacientech s fibrilací síní po chirurgickém zákroku na srdci ve studii ACT II, což byla studie fáze 3, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, s paralelní skupinou (ACT II) provedená na 150 pacientech s přetrvávající fibrilací síní (trvání 3 až 72 hodin), která se objevila v rozmezí 24 hodin až 7 dní po zavedení koronárního bypassu a/nebo zákroku na chlopních. Léčba přípravkem BRINAVESS účinně konvergovala fibrilaci síní na sinusový rytmus (47,0 % přípravek BRINAVESS, 14,0 % placebo; hodnota $p = 0,0001$). Konverze fibrilace síní na sinusový rytmus nastala rychle (medián doby do konverze 12 minut od zahájení infuze).

Účinnost v porovnání s amiodaronem (AVRO):

Vernakalant byl hodnocen na 116 pacientech s fibrilací síní (3 až 48 hodin), včetně pacientů s hypertenzí (74,1 %), ischemickou chorobou srdeční (19 %), chorobou srdečních chlopní (3,4 %) a městnavým srdečním selháním (17,2 %). Do studie nebyli zařazeni žádní pacienti s NYHA III/IV. Ve studii AVRO byla infuze amiodaronu podávána po dobu 2 hodin (tj. 1 hodina nasycovací dávky 5 mg/kg, následovaná 1 hodinou udržovací infuze 50 mg). Primárním kritériem hodnocení byl podíl pacientů, u kterých se dosáhlo sinusového rytmu 90 minut po zahájení léčby, což omezuje závěry na účinky pozorované v tomto časovém okně. Léčba vernakalantem vedla ke konverzi u 51,7 % pacientů na sinusový rytmus v porovnání s 5,2 % u amiodaronu, to vedlo v porovnání s amiodaronem k významně rychlejší konverzi z fibrilace síní na sinusový rytmus během prvních 90 minut (hodnota $p \log\text{-rank} < 0,0001$).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem BRINAVESS u všech podskupin pediatrické populace ohledně fibrilace síní (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U pacientů byly po jediné 10minutové infuzi dávky 3 mg/kg vernakalant–hydrochloridu průměrně maximální plasmatické koncentrace vernakalantu 3,9 $\mu\text{g/ml}$ a po druhé infuzi v dávce 2 mg/kg po 15minutové přestávce byly 4,3 $\mu\text{g/ml}$.

Distribuce

Vernakalant se v těle rozsáhle a rychle distribuuje, distribuční objem je přibližně 2 l/kg. Hodnoty C_{max} a AUC byly v dávkách od 0,5 mg/kg do 5 mg/kg na dávce závislé. U pacientů byla obvyklá celková tělesná clearance vernakalantu odhadnuta na 0,41 l/hod/kg. Volná frakce vernakalantu v lidském séru v rozmezí koncentrací 1 až 5 $\mu\text{g/ml}$ je 53 až 63 %.

Eliminace

Vernakalant se u rychlých metabolizátorů na CYP2D6 eliminuje převážně O–demethylací zprostředkovanou CYP2D6. U pomalých metabolizátorů na CYP2D6 jsou hlavními mechanismy eliminace glukuronidace a vylučování ledvinami. Průměrná hodnota poločasu eliminace vernakalantu u pacientů byla přibližně 3 hodiny u rychlých metabolizátorů na CYP2D6 a přibližně 5,5 hodiny u pomalých metabolizátorů.

Zvláštní skupiny pacientů

Akutní expozice není významně ovlivněna pohlavím, městnavým srdečním selháním v anamnéze, poruchou funkce ledvin ani současným podáváním betablokátorů a jiných léků, včetně warfarinu, metoprololu, furosemidu a digoxinu. U pacientů s poruchou funkce jater byly expozice zvýšeny o 9 až 25 %. Při těchto stavech není žádná úprava dávkování přípravku BRINAVESS potřebná, a to ani na základě věku, sérového kreatininu či statutu ohledně metabolizace na CYP2D6.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií bezpečnosti, toxicity při jedné a opakovaných dávkách a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Pokud jde o reprodukci, nebyly po intravenózním podání vernakalantu při hladinách expozice (AUC) podobných nebo nižších, než jsou hladiny expozice (AUC) u lidí, jichž se dosahuje po jediné intravenózní dávce vernakalantu, pozorovány žádné účinky na březost, embryofetální vývoj, porod ani postnatální vývoj. Ve studiích embryofetálního vývoje při perorálním podávání vernakalantu dvakrát denně, které vedlo k obecně vyšším hladinám expozice (AUC), než jakých se dosahuje u lidí po jediné intravenózní dávce vernakalantu, se u potkanů objevily malformace (špatně tvarované/chybějící/srostlé lebeční kosti, včetně rozštěpů patra, ohnutý radius, ohnutá/špatně tvarovaná lopatka, zúžená trachea, chybějící štítná žláza, nesestouplá varlata), přičemž u králíků byla při nejvyšších testovaných dávkách pozorována zvýšená embryofetální letalita, zvýšený počet plodů se srostlými a/nebo nadbytečnými sternebry.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina citrónová (E330)
Chlorid sodný
Voda na injekce
Hydroxid sodný (E524) (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 4.2.

6.3 Doba použitelnosti

5 roky.

Naředěný sterilní koncentrát je při teplotě 25 °C nebo nižší chemicky a fyzikálně stabilní po dobu 12 hodin.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud se nepoužije ihned, jsou doby a podmínky uchovávání před použitím na odpovědnosti uživatele a obvykle by neměly být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud k naředění nedošlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednorázové skleněné (typ I) injekční lahvičky s chlorbutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým krytem.

Velikost balení s 1 injekční lahvičkou obsahuje buď 10 ml, nebo 25 ml koncentrátu.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před podáním si přečtěte všechny kroky.

Příprava přípravku BRINAVESS na infuzi

1. krok: Před podáním přípravku BRINAVESS pohledem zkontrolujte injekční lahvičky, zda v nich nejsou nějaké částečky a zda se nezměnila jejich barva. Injekční lahvičky obsahující částečky nebo se zbarveným obsahem nepoužívejte. Poznámka: Barva koncentráту BRINAVESS pro přípravu infuzního roztoku je od bezbarvé až po světle žlutou. Změny barvy v tomto rozmezí nemají vliv na sílu přípravku.

2. krok: Naředění koncentráту

Aby bylo zaručeno řádné podání, je třeba ještě před začátkem léčby připravit dostatečné množství přípravku BRINAVESS 20 mg/ml na podání počáteční a v případě nutnosti i druhé infuze.

Připravte roztok s koncentrací 4 mg/ml podle následujících pokynů pro naředění:

Pacienti ≤ 100 kg: Do 100 ml rozpouštědla přidejte 25 ml přípravku BRINAVESS 20 mg/ml.

Pacienti > 100 kg: Do 120 ml rozpouštědla přidejte 30 ml přípravku BRINAVESS 20 mg/ml.

3. krok: Zkontrolujte roztok.

Naředěný sterilní roztok musí být čirý a bezbarvý až světle žlutý. Před podáním pohledem znovu zkontrolujte, zda v roztoku nejsou nějaké částečky a zda se nezměnila jeho barva.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cardiome UK Limited
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BD
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/10/645/001

EU/1/10/645/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1.9.2010

Datum posledního prodloužení registrace: 1.9.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Geodis Logistics Netherlands B.V.
Columbusweg 16
5928 LC Venlo
Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci poskytne ke každému balení kontrolní seznam, jehož text je zahrnut v příloze IIIA. Společnost začne předinfuzní kontrolní seznamy do balení balených v místě balení vkládat co nejdříve, nejpozději však 15. listopadu 2012. Tento kontrolní seznam bude vybaven lepicí páskou, aby mohl být umístěn na infuzní nádobu.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že všem zdravotníkům podílejícím se na podávání přípravku BRINAVESS bude poskytnut informační balíček pro zdravotníky, který bude obsahovat následující položky:

Edukační materiál pro zdravotníky

Souhrn údajů o přípravku, příbalovou informaci a označení na obalu

Držitel rozhodnutí o registraci se musí s kompetentním národním úřadem před distribucí přípravku dohodnout na obsahu a formátu edukačního materiálu, spolu s komunikačním plánem.

Klíčové prvky, které musí být zahrnuty v edukačním materiálu:

1. Přípravek BRINAVESS se musí podávat ve formě intravenózní infuze na monitorovacím klinickém pracovišti vhodném pro kardioverze. Přípravek BRINAVESS smí podávat pouze vyškolený zdravotnický pracovník, který musí během trvání infuze a nejméně 15 minut po jejím dokončení pacienta pravidelně kontrolovat s ohledem na projevy a příznaky náhlého poklesu krevního tlaku nebo tepové frekvence (viz bod 4.4).

2. Vhodná opatření ke zvládnutí a minimalizaci rizik, včetně potřeby pečlivého monitorování během podání a po podání přípravku BRINAVESS.

3. Selekční kritéria volby pacienta, včetně kontraindikací, zvláštních upozornění a opatření pro použití a informací o skupinách pacientů s omezenými informacemi z klinických hodnocení.

- Upozornit zdravotníky na kontraindikace přípravku BRINAVESS:
 - hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
 - pacienti s prodlouženým intervalem QT jako výchozím stavem (nekorigovaný > 440 ms) nebo těžkou bradykardií, dysfunkcí sinusového uzlu nebo s bloádou vedení vzruchu v srdci druhého a třetího stupně bez kardiostimulátoru,
 - použití intravenózních antiarytmik (třídy I a třídy III) během 4 hodin před podáním přípravku BRINAVESS i během prvních 4 hodin po jeho podání,
 - akutní koronární syndrom (včetně infarktu myokardu) v posledních 30 dnech,
 - pacienti se závažnou stenózou aorty, pacienti se systolickým krevním tlakem < 100 mm Hg a pacienti se srdečním selháním třídy NYHA III a NYHA IV.
- Upozornit zdravotníky na zvláštní upozornění a opatření ohledně přípravku Brinavess u pacientů s klinicky významnou stenózou chlopní, hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií, restriktivní kardiomyopatií nebo konstriktivní perikarditidou, dokumentovanou ejekční frakcí levé komory $\leq 35\%$, pokročilou poruchou funkce jater.
- Upozornit zdravotníky na potřebu opatrnosti při používání přípravku BRINAVESS u hemodynamicky stabilních pacientů s městnavým srdečním selháním NYHA I a NYHA II a na potřebu pečlivě sledovat pacienty s chorobou srdečních chlopní.
- Upozornit zdravotníky na nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout po podání přípravku BRINAVESS, včetně hypotenze, bradykardie, flutteru síní nebo komorových arytmií.
- Upozornit zdravotníky ohledně používání antiarytmik před použitím přípravku BRINAVESS nebo po něm.
 - Přípravek BRINAVESS nelze vzhledem k nedostatku údajů doporučit u pacientů, kterým bylo 4 až 24 hodin před vernakalantem podáno intravenózní antiarytmikum (třídy I a III).
 - Přípravek BRINAVESS se musí vzhledem k nedostatku zkušeností používat opatrně u pacientů léčených perorálními antiarytmiky (třídy I a III). U pacientů léčených antiarytmiky třídy I je zvýšeno riziko flutteru síní.
 - Obnovení nebo zahájení perorální antiarytmické udržovací léčby lze zvážit po uplynutí 2 hodin po podání vernakalantu.
 - Intravenózní antiarytmika se nesmějí používat během prvních 4 hodin po podání přípravku BRINAVESS.

4. Pokyny k výpočtu dávky, přípravě infuzního roztoku a způsobu podání.

5. Přípravek BRINAVESS může být k dispozici v různých velikostech injekčních lahviček (vloží se místní údaje pro velikosti injekčních lahviček, které jsou k dispozici). Počet injekčních lahviček koncentrátu přípravku BRINAVESS potřebných k přípravě příslušného množství roztoku k léčbě individuálního pacienta bude záviset na hmotnosti pacienta a velikosti injekční lahvičky.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABIČKA 10ML INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

BRINAVESS 20 mg/ml, koncentrát pro infuzní roztok
vernakalanti hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna injekční lahvička obsahuje vernakalanti hydrochloridum 200 mg , což odpovídá vernakalantum 181 mg .

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje kyselinu citrónovou, chlorid sodný, vodu na injekci, hydroxid sodný (E524).
Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
200 mg/10 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím nařed'te.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Naředěný roztok: spotřebujte do 12 hodin a uchovávejte při teplotě 25 °C nebo nižší.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cardiome UK Limited
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BD
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/645/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**PAPÍROVÁ KRABÍČKA 25ML INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

BRINAVESS 20 mg/ml, koncentrát pro infuzní roztok
vernakalanti hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna injekční lahvička obsahuje vernakalanti hydrochloridum 500 mg , což odpovídá vernakalantum 452,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje kyselinu citrónovou, chlorid sodný, vodu na injekci, hydroxid sodný.
Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok.

500 mg/25 ml

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání
Před použitím nařed'te.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

Naředěný roztok: spotřebujte do 12 hodin a uchovávejte při teplotě 25 °C nebo nižší.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ**

NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cardiome UK Limited
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BD
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/645/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek 10ml injekční lahvičky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

BRINAVESS 20 mg/ml sterilní koncentrát
vernakalanti hydrochloridum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím nařed'te.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

200 mg/10 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek 25ml injekční lahvičky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

BRINAVESS 20 mg/ml sterilní koncentrát
vernakalanti hydrochloridum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím nařed'te.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

500 mg/25 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU (KRABIČKA)

Předinfuzní kontrolní seznam

Důležité pokyny k používání přípravku BRINAVESS

Před podáním je od předepisujícího lékaře požádováno, aby pomocí dodaného kontrolního seznamu určil, zda je pacientovi léčbu možno podat. Tento kontrolní seznam se musí umístit na infuzní nádobu, aby si jej zdravotnický pracovník, který bude přípravek BRINAVESS podávat, mohl přečíst.

Přípravek BRINAVESS se musí podávat na monitorovacím klinickém pracovišti vhodném pro kardioverze vyškoleným zdravotnickým pracovníkem. Pacienty je nutno během trvání infuze a nejméně 15 minut po jejím dokončení často kontrolovat s ohledem na projevy a příznaky náhlého poklesu krevního tlaku nebo tepové frekvence.

Před podáním přípravku BRINAVESS si pečlivě přečtěte souhrn údajů o přípravku a informační kartu pro zdravotníky.

Přípravek BRINAVESS se NESMÍ podávat žádnému pacientovi, u kterého je na některou z níže uvedených otázek odpověď „ANO“:

Má pacient srdeční selhání třídy NYHA III nebo NYHA IV?	ANO NE
Měl pacient v posledních 30 dnech akutní koronární syndrom (včetně infarktu myokardu)?	ANO NE
Má pacient závažnou stenózu aorty?	ANO NE
Má pacient systolický krevní tlak < 100 mm Hg?	ANO NE
Má pacient prodloužený interval QT jako výchozí stav (nekorigovaný > 440 ms)?	ANO NE
Má pacient, který je bez kardiostimulátoru, závažnou bradykardii, dysfunkci sinusového uzlu nebo blokádu vedení	
vzruchu v srdci druhého a třetího stupně?	ANO NE
Dostal pacient během 4 hodin předtím, než mu bude infundován přípravek BRINAVESS, intravenózní antiarytmikum (třídy I a/nebo třídy III)?	ANO NE
Je pacient precitlivělý na léčivou látku nebo na kteroukoli z pomocných látek?	ANO NE

Po dobu nejméně 4 hodin po infuzi přípravku BRINAVESS NEPODÁVEJTE jiná intravenózní antiarytmika (třídy I a/nebo třídy III).

Při podávání přípravku BRINAVESS dodržujte následující pokyny:

- Pacient musí být před podáním přípravku BRINAVESS odpovídajícím způsobem hydratován a hemodynamicky optimalizován a přiměřeně snížena jeho krevní srážlivost (pokud je to potřeba).
 - Po celou dobu trvání infuze a nejméně 15 minut po jejím dokončení pacienta často a pečlivě sledujte s ohledem na:
 - jakékoli projevy či příznaky náhlého poklesu krevního tlaku nebo srdeční frekvence, se symptomatickou hypotenzí nebo bradykardií nebo bez nich
 - bradykardii
 - hypotenzi
 - neočekávané změny EKG (viz souhrn údajů o přípravku)
- Pokud se takové příznaky vyvinou, ihned podávání přípravku BRINAVESS ukončete a pacienta vhodným způsobem ošetřete. Přípravek BRINAVESS znovu nepodávejte.
- Pacienta sledujte další 2 hodiny po začátku infuze a do stabilizace klinických parametrů a parametrů EKG.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

BRINAVESS 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok vernakalanti hydrochloridum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek BRINAVESS a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek BRINAVESS podán
3. Jak se přípravek BRINAVESS podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek BRINAVESS uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek BRINAVESS a k čemu se používá

Přípravek BRINAVESS obsahuje léčivou látku vernakalant–hydrochlorid. Přípravek BRINAVESS působí tak, že mění nepravidelný nebo zrychlený srdeční tep na srdeční tep normální.

U dospělých se používá, pokud máte zrychlený, nepravidelný srdeční tep nazývaný fibrilace síní, který nastal v nedávné době (v posledních maximálně 7 dnech) u pacientů, kteří nepodstoupili chirurgický zákrok, a v posledních maximálně 3 dnech u pacientů, kteří podstoupili chirurgický zákrok na srdci.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek BRINAVESS podán

Přípravek BRINAVESS Vám nesmí být podán jestliže:

- jste alergický(á) na vernakalant–hydrochlorid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- během posledních 30 dní máte nově diagnostikovanou nebo zhoršující se bolest na hrudi (angina pectoris) diagnostikovanou Vaším lékařem jako akutní koronární syndrom nebo pokud jste v posledních 30 dnech prodělal(a) infarkt myokardu,
- máte velmi zúženou srdeční chlopeň, máte systolický krevní tlak nižší než 100 mm Hg nebo máte pokročilé srdeční selhání s příznaky při minimální zátěži nebo v klidu,
- máte abnormálně pomalý srdeční tep nebo vynechávající srdeční tep a nemáte kardiostimulátor, nebo máte poruchu vedení nazývanou prodloužení intervalu QT – tu může Váš lékař pozorovat na EKG,
- Vám byly 4 hodiny předtím, než Vám má být podán přípravek BRINAVESS, jisté další léky podávané do žíly (antiarytmika třídy I a III), které se používají k normalizaci abnormálního srdečního rytmu.

Pokud se Vás týká kterákoli z výše uvedených záležitostí, přípravek BRINAVESS Vám nesmí být podán. Jestliže si nejste jistý(á), poraďte se předtím, než Vám bude tento léčivý přípravek podán, se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku BRINAVESS se poraďte se svým lékařem:

- Zda nemáte některý z následujících problémů:
 - srdeční selhání

- jisté choroby srdce postihující srdeční sval, osrdečník a závažné zúžení srdečních chlopní
- chorobu srdečních chlopní
- problémy s játry
- užíváte jiné léky ke kontrole srdečního rytmu

Jestliže se u Vás během užívání tohoto léku objeví velmi nízký krevní tlak nebo pomalý srdeční tep nebo jisté změny EKG, Váš lékař léčbu ukončí.

Váš lékař zváží, zda budete 4 hodiny po podání přípravku BRINAVESS potřebovat další lék na kontrolu srdečního rytmu. Přípravek BRINAVESS nemusí fungovat při léčbě některých druhů abnormálního srdečního rytmu, nicméně Váš lékař je s nimi obeznámen.

Pokud máte kardiostimulátor, řekněte to svému lékaři.

Pokud se Vás týká kterákoli z výše uvedených záležitostí (nebo si nejste jistý(á)), poradte se se svým lékařem. Podrobné informace o varováních a upozorněních týkajících se nežádoucích účinků, k nimž by mohlo dojít, jsou uvedeny v bodě 4.

Krevní testy

Předtím, než Vám bude tento lék podán, Váš lékař rozhodne, zda se mají provést krevní testy, aby se zjistilo, jak dobře se krev sráží, a také aby se zjistily hladiny draslíku.

Děti a dospívající

S používáním přípravku BRINAVESS u dětí a dospívajících mladších 18 let nejsou žádné zkušenosti; proto se jeho užívání nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek BRINAVESS

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek BRINAVESS neužívejte, jestliže si 4 hodiny předtím, než ho máte užít, užijete jisté další léky podávané do žíly (antiarytmika třídy I a III), které se používají k odstranění poruch srdečního rytmu.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Je lepší se v těhotenství užití přípravku BRINAVESS vyhnout.

Není známo, zda přípravek BRINAVESS prostupuje do lidského mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nutno vzít v úvahu, že u některých lidí se může poté, co dostanou přípravek BRINAVESS, objevit točení hlavy, obvykle během prvních 2 hodin (viz bod „Možné nežádoucí účinky“). Pokud se Vám začne točit hlava, nesmíte po podání přípravku BRINAVESS řídit ani obsluhovat stroje.

Přípravek BRINAVESS obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné 200mg injekční lahvičce přibližně 1,4 mmol (32 mg) sodíku. Jedna injekční lahvička s 500 mg obsahuje přibližně 3,5 mmol (80 mg) sodíku.

Tato množství mějte prosím na paměti, pokud jste na řízené sodíkové dietě.

3. Jak se přípravek BRINAVESS podává

- Přípravek BRINAVESS Vám podá zdravotník. Před podáním bude přípravek BRINAVESS naředěn. Informace o tom, jak se roztok připravuje, najdete na konci této příbalové informace.
- Podává se do žíly po dobu 10 minut.
- Množství přípravku BRINAVESS, které můžete dostat, bude záviset na Vaší hmotnosti. Doporučená zahajovací dávka je 3 mg/kg. Během podávání přípravku BRINAVESS bude kontrolován Váš dech, srdeční tep, krevní tlak a elektrická aktivita srdce.

- Pokud se Váš srdeční tep nevrátí do 15 minut po ukončení první dávky k normálu, může Vám být podána druhá dávka. Půjde o mírně nižší dávku 2 mg/kg. Během 24 hodin se nesmějí podat celkové dávky přesahující 5 mg/kg.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku BRINAVESS, než jste měl(a) dostat

Pokud máte za to, že jste mohl(a) dostat příliš velkou dávku přípravku BRINAVESS, ihned to sdělte svému lékaři.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Váš lékař může rozhodnout o zastavení infuze, pokud zjistí jakékoli z níže uvedených abnormálních změn:

- srdečního tepu (například nepravidelný nebo velmi zrychlený srdeční tep (časté), vynechávání srdečního tepu (méně časté) nebo krátké přerušení normální činnosti srdce (méně časté)),
- krevního tlaku (například velmi nízký krevní tlak způsobující závažnou srdeční poruchu) (méně časté),
- elektrické aktivity srdce (méně časté).

Další nežádoucí účinky

Velmi časté: mohou postihovat více než 1 z 10 osob

- poruchy vnímání chutí
- kýčání

Tyto účinky, pozorované během 24 hodin po podání přípravku BRINAVESS, by měly rychle vymizet. Pokud však neodezní, poraďte se se svým lékařem.

Časté: mohou postihovat až 1 z 10 osob

- bolest v místě infuze, necitlivost kůže nebo snížené kožní cití, pocit lechtání nebo necitlivost
- pocit nevolnosti a zvracení
- pocit horka
- nízký krevní tlak, pomalý tep, pocit závratě
- bolest hlavy
- kašel, bolavý nos
- pocení, svědění
- necitlivost nebo brnění, které se objevuje ve sliznici nebo tkáních dutiny ústní

Méně časté: mohou postihovat až 1 ze 100 osob

- jisté druhy problémů se srdcem (jako je uvědomování si tepu srdce (palpitace))
- podráždění očí nebo slzící oči nebo změny vidění
- změna čichu, bolest v prstech na ruku a nohu, pocit pálení
- studený pot, návaly horka
- silné nutkání na stolici, průjem
- dušnost a tíseň na hrudi
- pocit škrcení
- necitlivost v místě infuze
- podráždění v místě infuze
- pocit točení hlavy nebo mdloby, celkový pocit nepohody, pocit malátnosti nebo ospalost
- výtok z nosu, bolest v krku
- ucpaný nos
- sucho v ústech
- bledá kůže

- únava
- snížená vnímavost nebo citlivost v ústech

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek BRINAVESS uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Přípravek BRINAVESS je nutno před použitím naředit. Naředěný sterilní koncentrát je při teplotě 25 °C nebo nižší chemicky a fyzikálně stabilní po dobu 12 hodin.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud se nepoužije ihned, je odpovědnost za dobu a podmínky uchovávání po naředění před použitím přípravku na uživateli, přičemž obvykle nesmí přesáhnout 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud se naředění neprovádělo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Přípravek BRINAVESS nepoužívejte, pokud si všimnete částic nebo změny barvy.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek BRINAVESS obsahuje

- Léčivou látkou je vernakalanti hydrochloridum. Jeden ml koncentrátu obsahuje vernakalanti hydrochloridum 20 mg, což odpovídá vernakalantum 18,1 mg.
Jedna injekční lahvička s vernakalanti hydrochloridum 200 mg odpovídá vernakalantum 181 mg.
Jedna injekční lahvička s vernakalanti hydrochloridum 500 mg odpovídá vernakalantum 452,5 mg.
- Pomocnými látkami jsou kyselina citrónová, chlorid sodný, hydroxid sodný (E524) a voda na injekce.

Jak přípravek BRINAVESS vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek BRINAVESS je koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát), který je čirý a bezbarvý až světle žlutý.

Velikost balení po 1 injekční lahvičce dostupná ve dvou variantách s 200 mg, nebo s 500 mg vernakalant-hydrochloridu.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Cardiome UK Limited
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BD
Velká Británie

Výrobce léčivého přípravku:

Geodis Logistics Netherlands B.V.
Columbusweg 16
5928 LC Venlo
Nizozemí

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Danmark

Cardiome UK Limited
Tlf: +45 8082 6022

Deutschland

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

Eesti

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Ελλάδα

Cardiome UK Limited
Τηλ: +41 848 00 79 70

España

Cardiome UK Limited
Tel: +34 93 179 05 36

France

CORREVIO
Tél: +33 1 77 68 89 17

Lietuva

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Malta

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Nederland

Cardiome UK Limited
Tel: +31 20 808 32 06

Norge

Cardiome UK Limited
Tlf: +41 848 00 79 70

Österreich

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Polska

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Portugal

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu/>.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Před použitím přípravku BRINAVESS si prosím přečtěte další informace v souhrnu údajů o přípravku a v edukačním materiálu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE**4.1 Terapeutické indikace**

Rychlá konverze čerstvě vzniklé fibrilace síní na sinusový rytmus u dospělých
- U pacientů nepodstupujících chirurgický zákrok: fibrilace síní trvající ≤ 7 dní
- U pacientů po chirurgickém zákroku na srdci: fibrilace síní trvající ≤ 3 dny

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek BRINAVESS se musí podávat ve formě intravenózní infuze na monitorovacím klinickém pracovišti vhodném pro kardioverze. Přípravek BRINAVESS smí podávat pouze vyškolený zdravotnický pracovník, který musí během trvání infuze a nejméně 15 minut po jejím dokončení pacienta často kontrolovat s ohledem na projevy a příznaky náhlého poklesu krevního tlaku nebo tepové frekvence (viz bod 4.4). K léčivému přípravku je poskytnut předinfuzní kontrolní seznam. Před podáním se předepisující lékař žádá, aby pomocí dodaného kontrolního seznamu určil, zda je pacientovi léčbu možno podat. Tento kontrolní seznam se musí umístit na infuzní nádobu, aby si jej zdravotník, který bude přípravek BRINAVESS podávat, mohl přečíst.

Dávkování

Přípravek BRINAVESS se dává na základě tělesné hmotnosti pacienta, přičemž maximální počítaná dávka je založena na hmotnosti 113 kg. Doporučená první infuze je 3 mg/kg, která se má podat během 10 minut. U pacientů vážících ≥ 113 kg nesmí být překročena maximální zahajovací dávka 339 mg (84,7 ml roztoku o koncentraci 4 mg/ml). Pokud ke konverzi na sinusový rytmus nedojde během 15 minut po ukončení infuze, lze podat druhou 10minutovou infuzi 2 mg/kg. U pacientů vážících ≥ 113 kg nesmí být překročena maximální dávka 226 mg v druhé infuzi (56,5 ml roztoku o koncentraci 4 mg/ml). Během 24 hodin se nesmí podat kumulativní dávka přesahující 5 mg/kg. Kumulativní dávky překračující 565 mg nebyly hodnoceny.

Žádné klinické údaje týkající se opakovaných dávek po první a druhé infuzi nejsou k dispozici. Zdá se, že po uplynutí 24 hodin jsou hladiny vernakalantu nevýznamné.

Počáteční infuze přípravku BRINAVESS se podává v dávce 3 mg/kg po dobu 10 minut. Během té doby je třeba pacienta bedlivě sledovat, zda se u něj neprojeví nějaké známky či příznaky náhlého poklesu krevního tlaku nebo zpomalení tepové frekvence. Pokud se takové známky začnou projevovat, je třeba infuzi ihned ukončit bez ohledu na to, zda jsou provázeny symptomatickým poklesem krevního tlaku nebo bradykardií, či nikoli.

Nedojde-li ke konverzi na sinusový rytmus, je nutné sledovat pacientovy základní životní funkce a jeho srdeční rytmus po dobu dalších 15 minut.

Dojde-li ke konverzi na sinusový rytmus po počáteční infuzi nebo během 15 minut pozorování, podejte druhou infuzi v dávce 2 mg/kg po dobu 10 minut.

Pokud ke konverzi na sinusový rytmus dojde buď během první nebo během druhé infuze, je nutno danou infuzi dokončit. Pokud se po první infuzi zjistí hemodynamicky stabilní flutter síní, lze druhou infuzi přípravku BRINAVESS podat, protože pacienta lze konvertovat na sinusový rytmus (viz body 4.4 a 4.8).

Pacienti po operaci srdce:

Dávku není nutné nijak upravovat.

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

Dávku není nutné nijak upravovat (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater:

Dávku není nutné nijak upravovat (viz bod 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (≥ 65 let):

Dávku není nutné nijak upravovat.

Pediatrická populace:

V této indikaci neexistuje žádné relevantní použití přípravku BRINAVESS u dětí a dospívajících ve věku do 18 let, a proto přípravek BRINAVESS nesmí být u této populace používán.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Jako prostředek k podání léčiva je zvláště vhodná infuzní pumpa. Za předpokladu, že vypočítaný objem lze přesně podat během dané infuzní doby, je však přijatelná i stříkačková pumpa.

BRINAVESS by neměl být podáván ve formě kontinuální intravenózní infuze („push“) ani ve formě bolusu.

Injekční lahvičky přípravku BRINAVESS jsou pouze na jedno použití a před podáním je třeba obsah naředit.

Doporučenými rozpouštědly jsou 0,9% roztok chloridu sodného na injekci, laktátový Ringerův roztok na injekci nebo 5% roztok glukózy na injekci.

Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (uvedenou v bodě 6.1).
- Pacienti se závažnou stenózou aorty, pacienti se systolickým krevním tlakem < 100 mm Hg a pacienti se srdečním selháním třídy NYHA III a NYHA IV.
- Pacienti s prodlouženým intervalem QT jako výchozím stavem (nekorigovaný > 440 ms) nebo závažnou bradykardií, dysfunkcí sinusového uzlu nebo s blokádou vedení vzruchu v srdci druhého a třetího stupně bez kardiostimulátoru.
- Použití intravenózních antiarytmik (třídy I a třídy III) během 4 hodin před a během prvních 4 hodin po podání přípravku BRINAVESS.
- Akutní koronární syndrom (včetně infarktu myokardu) v posledních 30 dnech.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Během infuze přípravku BRINAVESS a bezprostředně po ní byly hlášeny případy závažné hypotenze. Pacienty je nutno po celou dobu trvání infuze přípravku BRINAVESS a nejméně 15 minut po jejím ukončení pečlivě sledovat, přičemž se sledují životní funkce a kontinuálně se monitoruje srdeční rytmus.

Pokud se objeví kterýkoli z následujících projevů nebo příznaků, musí se podávání přípravku BRINAVESS ukončit a postižení pacienti musí být náležitě ošetřeni:

- náhlý pokles krevního tlaku nebo tepové frekvence, se symptomatickou hypotenzí či bradykardií nebo bez nich
- hypotenze
- bradykardie
- změny na EKG (jako je klinicky významná sinusová pauza, úplná srdeční blokáda, nová blokáda Tawarova raménka, významné prodloužení intervalu QRS nebo QT, změny odpovídající ischemii nebo infarktu myokardu a komorové arytmií).

Pokud k těmto příhodám dojde během první infuze přípravku BRINAVESS, pacienti nesmějí druhou dávku přípravku BRINAVESS dostat.

Pacienta je nutno i nadále sledovat po dobu dvou hodin po zahájení infuze až do stabilizace klinického obrazu a parametrů EKG.

U pacientů, kteří nereagují na léčbu, je možno zvážit elektrokardioverzi stejnosměrným proudem. S elektrokardioverzí stejnosměrným proudem provedenou do 2 hodin po podání dávky nejsou žádné klinické zkušenosti.

Před pokusem o farmakologickou kardioverzi musejí být pacienti dostatečně hydratováni a hemodynamicky optimalizováni, přičemž v případě potřeby je nutno pacientům podat antikoagulantia podle terapeutických pokynů. U pacientů s neupravenou hypokalémií (sérový draslík nižší než 3,5 mmol/l) je nutno před podáním přípravku BRINAVESS hladiny draslíku upravit.

Hypotenze

U malého počtu pacientů se může objevit hypotenze (vernakalant 7,6 %, placebo 5,1 %). Hypotenze se obvykle objevuje časně, buď během podávání infuze nebo časně po jejím ukončení, přičemž obvykle ji lze korigovat standardními podpůrnými opatřeními. Případy těžké hypotenze byly pozorovány s frekvencí označovanou jako méně časté. Jako populace s vyšším rizikem hypotenze byli identifikováni pacienti s městnavým srdečním selháním (viz bod 4.8).

Během trvání infuze a nejméně 15 minut po jejím dokončení je nutno pacienta sledovat s ohledem na

projevy a příznaky náhlého poklesu krevního tlaku nebo tepové frekvence.

Městnavé srdeční selhání

Pacienti s městnavým srdečním selháním vykazovali vyšší celkovou incidenci hypotenzních příhod, a to během prvních 2 hodin po podání dávky pacientům léčeným vernakalantem v porovnání s pacienty léčenými placebem (16,1 % versus 4,7 %, v uvedeném pořadí). U pacientů bez městnavého srdečního selhání se incidence hypotenze během prvních 2 hodin po podání dávky u pacientů léčených vernakalantem v porovnání s pacienty léčenými placebem významně nelišila (5,7 % versus 5,2 %, v uvedeném pořadí). Hypotenze hlášená jako závažná nežádoucí příhoda nebo vedoucí k vysazení léčiva se u pacientů s městnavým srdečním selháním po expozici přípravku BRINAVESS vyskytla u 2,9 % z nich, v porovnání s 0 % u pacientů léčených placebem.

Pacienti s městnavým srdečním selháním v anamnéze vykazovali během prvních dvou hodin po dávce vyšší incidenci komorových arytmií (7,3 % u přípravku BRINAVESS v porovnání s 1,6 % u placeba). Tyto arytmie byly obvykle asymptomatickými, monomorfními, nepřetrvávajícími (v průměru 3 až 4 tehy) komorovými tachykardiemi. Naproti tomu byly u pacientů bez městnavého srdečního selhání v anamnéze komorové arytmie hlášeny s podobnou četností jak u pacientů léčených přípravkem BRINAVESS, tak placebem (3,2 % u přípravku BRINAVESS versus 3,6 % u placeba).

V důsledku vyšší incidence nežádoucích příhod hypotenze a komorové arytmie u pacientů s městnavým srdečním selháním musí být vernakalant u hemodynamicky stabilních pacientů s městnavým srdečním selháním funkčních tříd NYHA I až II používán opatrně. Zkušenosti s používáním vernakalantu u pacientů s dokumentovanou ejekční frakcí levé komory (LVEF) ≤ 35 % jsou omezené. Jeho používání u těchto pacientů se nedoporučuje. Používání u pacientů s městnavým srdečním selháním s NYHA III nebo NYHA IV je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Flutter síní

Bylo zjištěno, že přípravek BRINAVESS není účinný při konverzi typického primárního flutteru síní na sinusový rytmus. Pacienti léčení přípravkem BRINAVESS mají během prvních 2 hodin po dávce vyšší incidenci konverze na flutter síní. Toto riziko je vyšší u pacientů, kteří užívají antiarytmika třídy I (viz bod 4.8). Pokud se flutter síní zjistí jako sekundární k léčbě, je nutno pokračování infuze zvážit (viz bod 4.2). Při post-marketingových sledováních jsou velmi vzácně pozorovány případy flutteru síní s poměrem převodu atrioventrikulárního vedení 1: 1.

Používání antiarytmik před podáním přípravku BRINAVESS nebo po něm

Přípravek BRINAVESS nelze doporučit u pacientů, kterým byla podána intravenózně antiarytmika (třídy I a III) 4 až 24 hodin před podáním vernakalantu, a to kvůli nedostatku údajů. Přípravek BRINAVESS se nesmí podávat pacientům, kterým byla podána intravenózní antiarytmika (třídy I a III) během 4 hodin před podáním vernakalantu (viz bod 4.3).

Přípravek BRINAVESS se musí u pacientů léčených perorálními antiarytmiky (třídy I a III) používat opatrně, a to v důsledku nedostatku zkušeností. U pacientů léčených antiarytmiky třídy I je zvýšeno riziko flutteru síní (viz výše).

S používáním intravenózních antiarytmik (třídy I a třídy III) během prvních 4 hodin po podání přípravku BRINAVESS jsou jen omezené zkušenosti, proto se tyto látky během tohoto období nesmějí používat (viz bod 4.3).

Obnovení nebo zahájení perorální udržovací antiarytmické léčby lze zvážit po uplynutí 2 hodin od podání vernakalantu.

Choroba srdečních chlopní

U pacientů s onemocněním srdečních chlopní léčených vernakalantem byla vyšší incidence příhod komorových arytmií. Tyto pacienti je nutno pečlivě sledovat.

Další choroby a stavy, které nebyly hodnoceny

Přípravek BRINAVESS byl podáván pacientům s neupraveným QT kratším než 440 ms bez

zvýšeného rizika vzniku torsade de pointes.

Přípravek BRINAVESS nebyl dále hodnocen u pacientů s klinicky významnou stenózou chlopní, hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií, restriktivní kardiomyopatií a konstriktivní perikarditidou, a jeho používání nelze v takových případech doporučit. S použitím přípravku BRINAVESS u pacientů s kardiostimulátorem jsou jen omezené zkušenosti.

Jelikož zkušenosti z klinických hodnocení u pacientů s pokročilou poruchou funkce jater jsou omezené, vernakalant se u nich nedoporučuje.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné 200mg injekční lahvičce přibližně 1,4 mmol (32 mg) sodíku. Jedna injekční lahvička s obsahem 500 mg obsahuje přibližně 3,5 mmol (80 mg) sodíku. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S injekcemi vernakalantu nebyly provedeny žádné formální interakční studie.

Přípravek BRINAVESS nesmí být podáván pacientům, kteří v posledních 4 hodinách před užitím vernakalantu (viz bod 4.3) dostali intravenózně antiarytmika (třídy I a III).

V rámci programu klinického vývoje byla perorální udržovací antiarytmická léčba zastavena alespoň po dobu 2 hodin po podání přípravku BRINAVESS. Po této době lze zvážit obnovení či zahájení perorální udržovací antiarytmické léčby (viz body 4.3 a 4.4).

I když je vernakalant substrátem CYP2D6, populační farmakokinetické analýzy prokázaly, že nebyly pozorovány žádné podstatné rozdíly v akutní expozici vernakalantu (C_{\max} a AUC 0 až 90 min), pokud byly během 1 dne před infuzí vernakalantu podány slabé nebo silné inhibitory CYP2D6 v porovnání s pacienty, kteří současně nebyli léčeni žádným inhibitorem CYP2D6. Kromě toho akutní expozice vernakalantu u slabých metabolizátorů ohledně enzymu CYP2D6 je pouze minimálně odlišná při porovnání s expozicí u silných metabolizátorů. Na základě metabolizačního statutu CYP2D6 není potřebná žádná úprava dávky vernakalantu, úprava dávky není potřebná ani při současném podání vernakalantu spolu s inhibitory 2D6.

Vernakalant je středně silným kompetitivním inhibitorem CYP2D6. U akutního intravenózního podání vernakalantu se však nepředpokládá, že by mělo výrazný vliv na farmakokinetiku chronicky podávaných substrátů 2D6, a to v důsledku krátkého biologického poločasu vernakalantu a z něho vyplývající přechodné inhibice 2D6. Nepředpokládá se, že by vernakalant podávaný v infuzi vedl k významným lékovým interakcím, a to v důsledku rychlé distribuce a přechodné expozice, nízké vazby na proteiny, nepřítomnosti inhibice jiných testovaných enzymů CYP P450 (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 nebo 2E1) a nepřítomnosti inhibice P-glykoproteinu při stanovení transportu digoxinu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před podáním si přečtěte všechny kroky.

Příprava přípravku BRINAVESS na infuzi

1. krok: Před podáním přípravku BRINAVESS pohledem zkontrolujte injekční lahvičky, zda v nich nejsou nějaké částičky a zda se nezměnila jejich barva. Injekční lahvičky obsahující částičky nebo se zbarveným obsahem nepoužívejte. Poznámka: Barva koncentráту BRINAVESS pro přípravu infuzního roztoku je od bezbarvé až po světle žlutou. Změny barvy v tomto rozmezí nemají vliv na sílu přípravku.

2. krok: Naředění koncentráту

Aby bylo zaručeno řádné podání, je třeba ještě před začátkem léčby připravit dostatečné množství přípravku BRINAVESS 20 mg/ml na podání počáteční a v případě nutnosti i druhé infuze.

Připravte roztok s koncentrací 4 mg/ml podle následujících pokynů pro naředění:

Pacienti \leq 100 kg: Do 100 ml rozpouštědla přidejte 25 ml přípravku BRINAVESS 20 mg/ml.

Pacienti $>$ 100 kg: Do 120 ml rozpouštědla přidejte 30 ml přípravku BRINAVESS 20 mg/ml.

3. krok: Zkontrolujte roztok.

Naředěný sterilní roztok musí být čirý a bezbarvý až světle žlutý. Před podáním pohledem znovu zkontrolujte, zda v roztoku nejsou nějaké částičky a zda se nezměnila jeho barva.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.