

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BRINAVESS 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от концентрата съдържа 20 mg вернакалантов хидрохлорид (*vernakalant hydrochloride*), еквивалентни на 18,1 mg вернакалант(*vernakalant*).

Всеки флакон от 10 ml съдържа 200 mg вернакалантов хидрохлорид, еквивалентни на 181 mg вернакалант.

Всеки флакон от 25 ml съдържа 500 mg вернакалантов хидрохлорид, еквивалентни на 452,5 mg вернакалант.

След разреждане концентрацията на разтвора е 4 mg/ml вернакалантов хидрохлорид.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон от 200 mg съдържа приблизително 1,4 mmol (32 mg) натрий.

Всеки флакон от 500 mg съдържа приблизително 3,5 mmol (80 mg) натрий.

Всеки ml от разредения разтвор съдържа приблизително 3,5 mg натрий (9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор на натриев хлорид), 0,64 mg натрий (5 % инжекционен разтвор на глюкоза) или 3,2 mg натрий (инжекционен разтвор на Рингер-лактат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър и безцветен до бледожълт разтвор с pH приблизително 5,5.

Осмолалитетът на лекарствения продукт се поддържа в следните граници:
270-320 mOsmol/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

BRINAVESS е показан при възрастни за бързо възстановяване на синусов ритъм след наскоро настъпило предсърдно мъждене.

- За нехирургични пациенти: предсърдно мъждене с давност ≤ 7 дни.
- За пациенти след сърдечни операции: предсърдно мъждене с давност ≤ 3 дни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Вернакалант трябва да се прилага в условията на мониторирана клинична среда, подходяща за кардиоверзио. Само добре квалифициран медицински специалист трябва да го прилага

Дозировка

Вернакалант се дозира въз основа на телесното тегло на пациента, като максималната доза се изчислява за 113 kg.

Препоръчителната начална доза е 3 mg/kg, които следва да се вляят за 10-минутен период с максимална начална доза от 339 mg (84,7 ml от разтвора с концентрация 4 mg/ml). Ако до 15 минути след края на инфузията синусовият ритъм не се възстанови, може да се направи втора 10-минутна инфузия с доза 2 mg/kg (максимална доза за втора инфузия 226 mg (56,5 ml от разтвора с концентрация 4 mg/ml)). В рамките на 24 часа не трябва да се прилага кумулативна доза, надвишаваща 5 mg/kg.

Първоначалната инфузия се прилага в доза 3 mg/kg в продължение на 10 минути. По време на този период пациентът трябва да бъде внимателно проследяван за някакви признаци или симптоми на внезапно понижаване на кръвното налягане или сърдечната честота. Ако се развият такива признаци, със или без симптоматична хипотония или брадикардия, инфузията трябва да бъде спряна незабавно.

Ако не настъпи възстановяване на синусовия ритъм, наблюдавайте жизнените показатели на пациента и сърдечния му ритъм в продължение на още 15 минути.

Ако по време на първоначалната инфузия или в рамките на 15-минутния период на наблюдение не настъпи възстановяване на синусовия ритъм, приложете втора инфузия в доза 2 mg/kg в продължение на 10 минути.

Ако синусовият ритъм се възстанови по време на първоначалната или втората инфузия, инфузията трябва да се довърши. Ако след първоначалната инфузия се установи хемодинамично стабилно предсърдно трептене, може да се направи втора инфузия, тъй като пациентът може да възстанови синусов ритъм (вж. точки 4.4 и 4.8).

Пациенти с телесно тегло > 113 kg

При пациенти над 113 kg, вернакалант има фиксирана доза. Началната доза е 339 mg (84,7 ml от разтвора с концентрация 4 mg/ml). Ако синусовият ритъм не се възстанови в рамките на 15 минути след края на първоначалната инфузия, може да се приложи втора 10-минутна инфузия от 226 mg (56,5 ml от разтвора с концентрация 4 mg/ml). Кумулативни дози над 565 mg не са оценявани.

След сърдечна операция

Не е необходима корекция на дозата.

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2).

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходима корекция на дозата.

Педиатрична популация:

Няма съответна употреба на вернакалант при деца и юноши < 18-годишна възраст за бързо възстановяване на синусов ритъм след наскоро настъпило предсърдно мъждене и следователно той не трябва да се използва при тази популация.

Начин на приложение

За интравенозно приложение

Вернакалант не трябва да се прилага като бърза интравенозна или болус инжекция.

Флаконите са само за еднократна употреба и трябва да се разреждат преди приложението.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка б.1.
- Пациенти с тежка аортна стеноза, пациенти със систолно артериално налягане < 100 mm Hg и пациенти със сърдечна недостатъчност функционален клас III и IV по NYHA.
- Пациенти с изходно удължен QT-интервал (некоригиран > 440 ms) или тежка брадикардия, дисфункция на синусовия възел или втора и трета степен сърдечен блок без пейсмейкър.
- Употреба на интравенозни антиаритмични лекарства (от клас I и III) в рамките на 4 часа преди, както и в първите 4 часа след приложението на вернакалант.
- Остър коронарен синдром (включително инфаркт на миокарда) през последните 30 дни.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Наблюдение на пациентите

Съобщавани са случаи на сериозна хипотония по време на и веднага след инфузия на вернакалант. Пациентите трябва внимателно да се наблюдават, докато трае цялата инфузия и в продължение на поне 15 минути след приключване на инфузията с оценка на жизнените показатели и постоянно мониториране на сърдечния ритъм.

Ако се появи някой от следните признаци или симптоми, приложението на вернакалант трябва да бъде преустановено и тези пациенти трябва да получат съответно подходяща медицинска помощ:

- внезапно спадане на кръвното налягане или сърдечната честота със или без симптоматична хипотония или брадикардия;
- хипотония;
- брадикардия;
- ЕКГ-промени (като клинично значима синусова пауза, пълен сърдечен блок, нов бедрен блок, значимо удължаване на QRS или QT-интервала, промени, съответстващи на исхемия или инфаркт, или камерна аритмия).

Ако такива събития се появят по време на първата инфузия на вернакалант, пациентите не трябва да получат втора доза.

Пациентът трябва да бъде допълнително наблюдаван в продължение на 2 часа след започване на инфузията и докато клиничните и ЕКГ-параметрите се стабилизират.

Предпазни мерки преди инфузия

Преди да се направи опит за фармакологично кардиоверзио, пациентите следва да са адекватно хидратирани и в оптимално хемодинамично състояние, както и че е започнато антикоагулантно лечение, ако това е необходимо според терапевтичните препоръки. При пациенти с некоригирана хипокалиемия (серумен калий под 3,5 mmol/l), нивата на калия трябва да бъдат коригирани преди употребата на вернакалант.

Лекарственият продукт се предоставя с контролен въпросник, който да се използва преди инфузията. Преди приложение се изисква предписващият лекар да определи чрез използването на предоставения контролен въпросник дали пациентът е подходящ за това лечение. Контролният въпросник трябва да се залепи върху опаковката на инфузионния разтвор, за да бъде прочетен от медицинския специалист, който ще го прилага.

Хипотония

При малък брой от пациентите може да се развие хипотония (вернакалант 5,7 %, плацебо 5,5 % през първите 2 часа след приложение на дозата). Хипотонията обикновено се развива рано, или по време на инфузията, или скоро след края на инфузията, като обикновено може да се коригира със стандартни поддържащи мерки. Нечесто са били наблюдавани случаи на тежка хипотония. Пациентите със застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) са определени като популация с повишен риск за развитие на хипотония (вж. точка 4.8).

Пациентът трябва задължително да бъде наблюдаван за признаци и симптоми на внезапно понижаване на кръвното налягане или сърдечната честота, докато трае инфузията и в продължение на поне 15 минути след приключване на инфузията.

Застойна сърдечна недостатъчност

Пациентите със ЗСН, лекувани с вернакалант, показват по-висока обща честота на развитие на хипотония по време на първите 2 часа след инфузията, в сравнение с тези, получили плацебо (съответно 13,4 % спрямо 4,7%). Хипотония, съобщена като сериозна нежелана лекарствена реакция или водеща до спиране на лекарствения продукт, се е появила при пациенти със ЗСН, след експозиция на вернакалант при 1,8 % от тези пациенти в сравнение с 0,3 % при плацебо.

Пациентите с анамнеза за ЗСН показват по-висока честота на развитие на камерна аритмия през първите 2 часа след инфузията (6,4 % за вернакалант и 1,6 % за плацебо). Тези аритмии обикновено са представени като асимптомни, мономорфни, кратки (средно 3-4 удара) камерни тахикардии.

Вернакалант трябва да се използва с повишено внимание при хемодинамично стабилни пациенти със ЗСН клас I до II по NYHA, поради високата честота на развитие на нежелани реакции на хипотония и камерна аритмия при пациенти със ЗСН. Опитът от употребата на вернакалант при пациенти с установена преди това $LVEF \leq 35\%$ е ограничен. Употребата му при тези пациенти не се препоръчва. Употребата при пациенти със ЗСН клас III или IV по NYHA е противопоказана (вж. точка 4.3).

Клапна болест на сърцето

При пациенти с клапна болест на сърцето е установена по-висока честота на развитие на камерни аритмии до 24 часа след приложение на вернакалант. В рамките на първите 2 часа камерна аритмия се наблюдава при 6,4 % от пациентите, лекувани с вернакалант спрямо нито един след плацебо. Тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Предсърдно трептене

При типично първично предсърдно трептене, вернакалант не показва ефикасност по отношение на възстановяване на синусов ритъм. Пациентите на вернакалант са с висока честота на възстановяване на предсърдното трептене през първите 2 часа след инфузията. Рискът е по-висок при пациенти, които използват антиаритмични лекарства от клас I (вж. точка 4.8). Ако като следствие от лечението се наблюдава предсърдно трептене, трябва да се обсъди продължаване на инфузията (вж. точка 4.2). При постмаркетинговия опит се наблюдават редки случаи на предсърдно трептене с атриовентрикуларно провеждане 1:1.

Други заболявания и състояния, които не са проучвани

Вернакалант е прилаган при пациенти с некоригиран QT под 440 msec без повишаване на риска за развитие на torsade de pointes.

Освен това той не е оценяван при пациенти с клинично значими клапни стенози, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, рестриктивна кардиомиопатия или

констриктивен перикардит и не могат да се направят препоръки за приложението му при такива пациенти. Опитът от приложение на вернакалант при пациенти с пейсмейкър е ограничен.

Тъй като опитът от клинични изпитвания при пациенти с напреднало чернодробно увреждане е ограничен, приложението на вернакалант при такива пациенти не се препоръчва.

Липсват клинични данни за повторно приложение след първоначалната и втората инфузия.

Електрокардиоверзио

Кардиоверзио с прав ток може да се обсъди при пациенти, които не отговорят на лечението. Липсва клиничен опит с кардиоверзио с прав ток по-малко от 2 часа след приложение на дозата.

Използване на ААЛ (антиаритмични лекарства) преди или след вернакалант

Поради липса на данни, вернакалант не може да се препоръча при пациенти, на които 4 до 24 часа преди приложението му са прилагани интравенозни ААЛ (от клас I и III). Той не трябва да се прилага при пациенти, на които до 4 часа преди приложението на вернакалант са прилагани интравенозни ААЛ (от клас I и III) (вж. точка 4.3).

Поради ограничения опит, вернакалант трябва да се използва с повишено внимание при пациенти на лечение с перорални ААЛ (от клас I и III). При пациенти, получаващи ААЛ от клас I, рискът за развитие на предсърдно трептене може да е повишен (вж. по-горе).

Опитът от приложението на интравенозни антиаритмични лекарства (от клас I и клас III) през първите 4 часа след приложение на вернакалант е ограничен, ето защо през този период те не трябва да се използват (вж. точка 4.3).

Възобновяване или започване на перорално поддържащо антиаритмично лечение може да се предприеме най-малко 2 часа след приложението на вернакалант. Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 32 mg натрий на флакон от 200 mg, които са еквивалентни на 1,6 % от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен на СЗО. Този лекарствен продукт съдържа 80 mg натрий на флакон от 500 mg, които са еквивалентни на 4 % от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен на СЗО.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия.

Вернакалант не трябва да се прилага при пациенти, които са получили интравенозно ААЛ (клас I и III) в рамките на 4 часа преди вернакалант (вж. точка 4.3).

В рамките на програмата за клинично развитие, пероралното поддържащо лечение с антиаритмични лекарства е било спряно в продължение на минимум 2 часа след приложението на вернакалант. След изтичане на този период може да се обсъди възобновяване или започване на перорално поддържащо лечение с антиаритмични лекарства (вж. точки 4.3 и 4.4).

Въпреки че вернакалант е субстрат на CYP2D6, популационните фармакокинетични (ФК) анализи не показват наличие на значими разлики в експозицията на вернакалант след приложение на натоварваща доза (C_{max} и $AUC_{0-90 \text{ мин}}$) при приложение на слаби или мощни инхибитори на CYP2D6 в рамките на 1 ден преди инфузията на вернакалант в сравнение с пациенти, които не са на съпътстващо лечение с инхибитори на CYP2D6. В допълнение, експозицията на вернакалант след приложение на натоварваща доза при бавни метаболитатори на CYP2D6 се различава минимално от тази при бързи метаболитатори. Не се

налага корекция на дозата вернакалант, нито въз основа на метаболитния статус по CYP2D6, нито при приложение на вернакалант с инхибитори на 2D6.

Вернакалант е умерено силен конкурентен инхибитор на CYP2D6. Въпреки това, вследствие на краткия полуживот и преходния характер на инхибирането на 2D6, не се очаква интравенозното приложение на вернакалант с натоварваща доза да повлияе значимо ФК на хронично прилагани субстрати на 2D6. В резултат на бързото разпределение и преходната експозиция, ниската степен на свързване с плазмените протеини, липсата на инхибиращ ефект по отношение на други изследвани ензими от фамилията на CYP P450 (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 или 2E1) и липсата на инхибиращ ефект върху Р-гликопротеина в теста за дигоксинов транспорт, не се очаква приложеният като инфузия вернакалант да предизвика значими лекарствени взаимодействия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на вернакалант при бременни жени. Проучванията при животни показват развитие на малформации при многократно перорална експозиция (вж. точка 5.3). За предпочитане е, като предпазна мярка, да се избягва употребата на вернакалант по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали вернакалант/метаболитите му се екскретират в кърмата. Няма информация за екскрецията на вернакалант/метаболитите му в млякото на животни. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

При употреба от кърмещи жени, трябва да се подхожда с повишено внимание.

Фертилитет

В проучванията при животни не е установено вернакалант да повлиява фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Вернакалант повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за замаяване през първите 2 часа след приложението му (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции (> 5 %), наблюдавани през първите 24 часа след приложение на вернакалант са дисгеузия (нарушение на вкуса) (17,9 %), кихане (12,5 %) и парестезия (6,9 %). Тези реакции са се появили около времето на инфузията, като са били преходни и рядко са ограничавали лечението.

Табличен списък на нежеланите реакции

Профилът на нежеланите реакции, представен по-долу, се основава на анализа на сборни клинични изпитвания, клинично изпитване за безопасност след разрешаване за употреба и на спонтанни съобщения. Честотите се определени като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Таблица 1: Нежелани реакции^a

Нарушения на нервната система	<p><i>Много често:</i> Дисгеузия</p> <p><i>Често:</i> Парестезия; замайване</p> <p><i>Нечесто:</i> Хипоестезия; чувство за парене; паросмия; синкоп; сомнолентност</p>
Нарушения на очите	<p><i>Нечесто:</i> Повишено съзене; възпаление на очите; увреждане на зрението</p>
Сърдечни нарушения	<p><i>Често:</i> Брадикардия^б; предсърдно трептене^б</p> <p><i>Нечесто:</i> Синусов арест; камерна тахикардия; палпитации; ляв бедрен блок; камерни екстрасистоли; AV-блок I степен; пълен AV-блок; десен бедрен блок; синусова брадикардия; удължаване на QRS-комплекса на ЕКГ; кардиогенен шок, повишено диастолно кръвно налягане</p> <p><i>Редки:</i> Предсърдно трептене с атриовентрикуларно провеждане 1:1^{б, в}</p>
Съдови нарушения	<p><i>Често:</i> Хипотония</p> <p><i>Нечесто:</i> Зачервяване на лицето; топли вълни; бледност</p>
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<p><i>Много често:</i> Кихане</p> <p><i>Често:</i> Кашлица; дискомфорт в носа</p> <p><i>Нечесто:</i> Диспнея; дразнене на гърлото; орофарингеална болка; запушване на носа; чувство на задушаване; задух; ринорея</p>
Стомашно-чревни нарушения	<p><i>Често:</i> Гадене; орална парестезия; повръщане</p> <p><i>Нечесто:</i> Сухота в устата; диария; орална хипоестезия; позиви за дефекация</p>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<p><i>Често:</i> Пруритус; хиперхидроза</p> <p><i>Нечесто:</i> Генерализиран пруритус; студена пот</p>
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<p><i>Нечесто:</i> Болки в крайниците</p>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<p><i>Често:</i> Болка на мястото на инфузия; усещане за парене; парестезия на мястото на инфузия</p> <p><i>Нечесто:</i> Умора, дразнене на мястото на инфузия, свръхчувствителност на мястото на инфузия, пруритус на мястото на инфузия; неразположение</p>

^a Включените в таблицата нежелани реакции са се появили в рамките на 24 часа от приложението на вернакалант (вж. точки 4.2 и 5.2) с честота > 0,1 % при пациенти на вернакалант и по-висока от плацебо.

^b Вижте точки предсърдно трептене, брадикардия по-долу

^b Установени при постмаркетинговия опит

Описание на избрани нежелани реакции:

Клинично значимите нежелани реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания, включват хипотония и камерна аритмия (вж. точка 4.4).

Брадикардия

Брадикардия е наблюдавана главно по време на възстановяване на синусовия ритъм. При значително по-висок процент на възстановяване на синусовия ритъм при пациентите, лекувани с вернакалант, честотата на случаите на развитие на брадикардия през първите 2 часа след приложението е по-висока при пациентите на вернакалант, отколкото при пациентите на плацебо (съответно 1,6 % *спрямо* 0 %). При пациентите, при които синусовият ритъм не е възстановен, честотата на случаите на развитие на брадикардия през първите 2 часа след приложението е сходна в групите на плацебо и вернакалант (съответно 4,0 % и 3,8 %). Като цяло брадикардията се повлиява добре от спирането на лечението и/или приложението на атропин.

Предсърдно трептене

При пациентите с предсърдно мъждене, при които се прилага вернакалант, се наблюдава по-висока честота на развитие на предсърдно трептене през първите 2 часа след приложението (1,2 % *спрямо* 0 % при пациентите на плацебо). При продължаване на инфузията на лекарството според дадените по-горе препоръки, при по-голяма част от тези пациенти се възстановява синусовият ритъм. При останалите пациенти може да се препоръча електрокардиоверзио. В проведените до момента клинични проучвания, пациентите, развили предсърдно трептене след приложение на вернакалант, не са развивали атриовентрикуларно провеждане 1:1. Въпреки това при постмаркетинговия опит се наблюдават редки случаи на предсърдно трептене с атриовентрикуларно провеждане 1:1.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Един пациент, получил 3 mg/kg вернакалант за 5 минути (вместо за препоръчаните 10 минути), е развил хемодинамично стабилна тахикардия с широк комплекс, която е отзвучала без последствия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лечение на сърдечните заболявания, други антиаритмични средства, клас I и III; АТС код: C01BG11.

Механизъм на действие

Вернакалант е антиаритмично лекарство, което действа главно на ниво предсърдие, като удължава предсърдния рефрактерен период и забавя провеждането на импулса в зависимост от сърдечната честота. Смята се, че тези анти-фибрилаторни действия върху удължаване на рефрактерния период и забавяне на провеждането, потискат re-entry механизма и при предсърдно мъждене се потенцират. Предполага се, че относителната селективност на вернакалант по отношение на предсърдния рефрактерен период *в сравнение* с камерния се дължи на блокирането на потоци, регулирани от йонните канали, които се експресират в предсърдията, но не и в камерите, както и на уникалното електрофизиологично състояние на предсърдията при мъждене. Все пак е документирана блокада на катионни потоци, включително и на hERG-каналите и на волтаж-зависимите натриеви канали, които се намират и в камерите.

Фармакодинамични ефекти

В предклиничните проучвания е установено, че вернакалант блокира йонни потоци във всички фази на предсърдния акционен потенциал, включително и че блокира калиеви потоци, които се експресират специфично в предсърдията (напр. свръх-бързия късно-делоляризиращ калиев канал и ацетилхолин-зависимия калиев поток). Честотно- и волтажно-зависимото блокиране на натриевите канали при предсърдно мъждене пренасочва ефекта на лекарствата към бързо активиращите се и частично деполяризиран предсърдни клетки, вместо към нормално поляризираната камерна мускулатура, която се съкращава с по-ниска честота. В допълнение способността на вернакалант да блокира късния компонент на натриевия ток ограничава ефектите му върху камерната реполяризация, индуцирана от блокирането на калиевия ток в камерата. Таргетните ефекти върху предсърдните клетки, наред с блокадата на късния натриев ток говорят, че вернакалант има нисък проаритмичен потенциал. Като цяло комбинацията от ефектите на вернакалант върху калиевия и натриевия ток осигурява значим антиаритмичен ефект, който е концентриран главно в предсърдията.

В електрофизиологично проучване при пациенти вернакалант показва значимо доза-зависимо удължаване на ефективния предсърден рефрактерен период, което не е свързано със значимо удължаване на ефективния камерен рефрактерен период. В сравнение с пациентите на плацебо, пациентите на вернакалант от проучванията във фаза III показват удължаване на коригирания според сърдечната честота QT-интервал (корекция по Fridericia, QTcF) (пикове спрямо плацебо след първата и втората инфузия съответно 22,1 ms и 18,8 ms). 90 минути след началото на инфузията тази разлика намалява до 8,1 ms.

Клинична ефикасност и безопасност

Дизайн на клиничното изпитване: Клиничната ефикасност на вернакалант при лечение на пациенти с предсърдно мъждене е оценена в три рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (ACT I, ACT II и ACT III) и в проучване с активен сравнителен продукт *спрямо* интравенозен амиодарон (AVRO). В ACT II и ACT III са включени някои пациенти с типично предсърдно трептене, като не е установено вернакалант да е ефикасен по отношение на подтискане на предсърдното трептене. В клиничните проучвания необходимостта от антикоагулантна терапия преди приложението на вернакалант е оценена в зависимост от клиничната практика на лекуващия лекар. При предсърдно мъждене с давност под 48 часа се допуска възстановяването на синусовия ритъм да се направи веднага. При предсърдно мъждене с давност над 48 часа се изисква антикоагулантно лечение според терапевтичните препоръки.

В ACT I и ACT III се проучва ефекта на вернакалант при лечение на пациенти с продължително предсърдно мъждене > 3 часа, но с давност не повече от 45 дни. В ACT II се проучва ефектът на вернакалант при лечение на пациенти, развили предсърдно мъждене с давност < 3 дни, скоро след аорто-коронарен байпас (CABG) и/или клапна операция (предсърдно мъждене, развило се над 1 и под 7 дни след операцията). В AVRO се сравнява ефектът на вернакалант с този на интравенозен амиодарон при пациенти с наскоро развило се предсърдно мъждене (3 до

48 часа). Във всички проучвания на пациентите са правени 10-минутни инфузии с BRINAVESS 3,0 mg/kg (или съответно плацебо), последвани от 15-минутен период на наблюдение. Ако в края на 15-минутния период на наблюдение пациентът е в предсърдно мъждене или предсърдно трептене, се прави втора 10-минутна инфузия на BRINAVESS 2,0 mg/kg (или съответно плацебо). Терапевтичният успех (отговор) се дефинира като възстановяване на синусовия ритъм в рамките на 90 минути. При пациентите, неотговорили на лечението, лекуващият лекар прилага стандартните мерки за лечение.

Ефикасност при пациенти с продължително предсърдно мъждене (ACT I и ACT III)

Първичната крайна точка за ефикасност е процентът пациенти с предсърдно мъждене с малка давност (3 часа до 7 дни), при които се постига индуцирано от терапията възстановяване на синусовия ритъм с продължителност минимум една минута в рамките на 90 минути след първото приложение на лекарството. Ефикасността е проучена при общо 390 хемодинамично стабилни възрастни пациенти с предсърдно мъждене с малка давност, включително и пациенти с артериална хипертония (40,5 %), исхемична болест на сърцето (12,8 %), клапна болест на сърцето (9,2 %) и ЗСН (10,8 %). В тези проучвания, в сравнение с плацебо, приложението на вернакалант показва ефикасност по отношение на възстановяването на синусовия ритъм при пациенти с предсърдно мъждене (вж. Таблица 2). Възстановяването на синусов ритъм настъпва бързо (при отговорилите на лечението средното време до възстановяването на синусовия ритъм е 10 минути от началото на първата инфузия), като синусовият ритъм се поддържа напълно 24 часа (97 %). Препоръчителната доза на вернакалант представлява терапевтична схема с титриране на дозата в 2 възможни стъпки. В проведените клинични проучвания адитивният ефект на втората доза, ако има такъв, не може да се установи самостоятелно.

Таблица 2: Възстановяване на синусов ритъм при пациенти с предсърдно мъждене в ACT I и ACT III

Давност на предсърдното мъждене	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	Плацебо	P-стойност †	BRINAVESS	Плацебо	P-стойност †
> 3 часа до ≤ 7 дни	74/145 (51,0 %)	3/75 (4,0 %)	< 0,0001	44/86 (51,2 %)	3/84 (3,6 %)	< 0,0001

†Тест на Cochran-Mantel-Haenszel

При предсърдно мъждене вернакалант осигурява облекчаване на симптоматиката, съответстващо на възстановяване на синусовия ритъм.

Не са наблюдавани значими разлики в безопасността и ефикасността в зависимост от възрастта, пола, използването на лекарствени продукти за контрол на сърдечната честота, използването на антиаритмични лекарствени продукти, използването на варфарин, анамнезата за исхемична болест на сърцето, наличието на бъбречно увреждане или експресията на цитохром P450 2D6 ензима.

Лечението с вернакалант не повлиява процента на успех на електрокардиоверзиото (включително и на средния брой разряди или джаули, необходими за успешно кардиоверзио), когато опитът за кардиоверзио е направен от 2 до 24 часа след приложението на проучвания лекарствен продукт.

Възстановяването на синусовия ритъм при пациенти с предсърдно мъждене с по-голяма давност (> 7 дни и ≤ 45 дни) е оценено като вторична крайна точка за ефикасност при общо 185 пациенти и не показва статистически значима разлика между вернакалант и плацебо.

Ефикасност при пациенти, развили предсърдно мъждене след сърдечна операция (ACT II)

Ефикасността е проучена при пациенти с предсърдно мъждене след сърдечна операция в ACT II – двойносляпо, плацебо-контролирано, проучване с успоредни групи фаза III (ACT II), включващо 150 пациенти с продължително предсърдно мъждене (с продължителност от 3 до 72 часа), появило се между 24 часа и 7 дни след аорто-коронарен байпас и/или клапна

операция. Лечението с вернакалант показва ефикасност по отношение на възстановяване на синусовия ритъм (47,0 % за вернакалант, 14,0 % за плацебо; P-стойност = 0,0001).

Възстановяването на синусовия ритъм настъпва бързо (средно време до възстановяването 12 минути след началото на инфузията).

Ефикасност в сравнение с амиодарон (AVRO)

Вернакалант е проучен при 116 пациенти с предсърдно мъждене (3 до 48 часа), сред които пациенти с артериална хипертония (74,1 %), ИБС (19 %), клапна болест на сърцето (3,4 %) и ЗСН (17,2 %). В проучването не са включени пациенти от III/IV ФК по NYHA. В AVRO инфузията с амиодарон е с продължителност 2 часа (т.е. натоварваща доза от 5 mg/kg за 1 час, последвана от поддържаща инфузия на 50 mg с продължителност 1 час). Първичната крайна точка е процентът пациенти, при които се постига възстановяване на синусовия ритъм (CP) 90 минути след започването на лечението, което ограничава заключенията до ефектите, наблюдавани в този времеви прозорец. Лечението с вернакалант показва възстановяване на CP в рамките на 90 минути при 51,7 % от пациентите, докато лечението с амиодарон – при 5,2 %, което говори за много по-бързо възстановяване на CP през първите 90 минути с вернакалант, отколкото с амиодарон (log-rank P-стойност < 0,0001).

Ефикасност от постмаркетингово наблюдационно проучване

В проучване за безопасност след разрешаването за употреба SPECTRUM, в което са били включени 1 778 пациенти с 2 099 епизода на лечение с BRINAVESS, ефективността е била оценена като съотношение на пациентите, преминали в синусов ритъм за поне една (1) минута в рамките на 90 минути от началото на инфузията, спрямо общия им брой, с изключение на пациентите, които са получили електрическо кардиоверзио или интравенозно антиаритмични средства от клас I/III за кардиоверзио в рамките на 90 минути. Като цяло, BRINAVESS е бил ефективен при 70,2% (1,359/1,936) от тези пациенти. Медианата на времето за преминаване в синусов ритъм, както се съобщава при всички пациенти, които, според преценката на изследователя, са преминали в синусов ритъм, е 12 минути като в повечето от епизодите на лечение (60,4%) е приложена само една инфузия. По-високата честота на кардиоверзио в проучването SPECTRUM в сравнение с клиничните изпитвания III фаза (70,2% спрямо 47% до 51%) е свързана с по-кратка продължителност на периода на предсърдно мъждене (средна продължителност от 11,1 часа в проучването SPECTRUM спрямо 17,7 до 28,2 часа в клиничните изпитвания).

Ако пациентите, които са получили електрическо кардиоверзио, венозни антиаритмични средства или перорален пропafenон/флекаинид в рамките на 90 минути от началото на инфузията, се считат за неуспех на лечението в допълнение към пациентите, които не са преминали към синусов ритъм за една минута в рамките на 90 минути, степента на конверсия при 2 009 пациенти, получили BRINAVESS, е 67,3% (1 352 / 2 009). Няма значима разлика при стратифициране на анализа по терапевтична индикация (т.е. пациенти без операция и пациенти след сърдечна операция).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с вернакалант във всички подгрупи на педиатричната популация при предсърдно мъждене (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При пациенти средният пик на плазмената концентрация на вернакалант е 3,9 µg/ml след единична инфузия на 3 mg/kg вернакалант хидрохлорид в продължение на 10 минути и 4,3 µg/ml след втора инфузия в доза 2 mg/kg, с 15-минутен интервал между инфузиите.

Разпределение

Вернакалант показва екстензивно и бързо разпределение в организма, с обем на разпределение приблизително 2 l/kg. При дози от 0,5 mg/kg до 5 mg/kg C_{max} и AUC са пропорционални на дозата. При пациенти обичайният тотален клирънс на вернакалант се оценява на 0,41 l/hr/kg. Свободната фракция на вернакалант в човешки серум е 53-63 % при концентрации от 1 до 5 µg/ml.

Елиминиране

При екстензивни метаболитатори по CYP2D6 вернакалант се елиминира главно чрез метирирано от CYP2D6 O-деметириране. При бавни метаболитатори по CYP2D6 основните механизми за елиминиране са глюкуронирането и бъбречната екскреция. Средният елиминационен полуживот на вернакалант при пациенти е приблизително 3 часа при екстензивни метаболитатори по CYP2D6 и приблизително 5,5 часа при бавни метаболитатори. След 24 часа, изглежда че концентрацията на вернакалант е незначителна.

Специални групи пациенти

Фармакокинетиката на вернакалант при приложение с натоварваща доза при приложение с натоварваща доза не се повлиява значимо от пола, анамнезата за застойна сърдечна недостатъчност, наличието на бъбречно увреждане или едновременния прием на бета-блокери и други лекарствени продукти, включително варфарин, метопролол, фуросемид и дигоксин. При пациенти с чернодробно увреждане експозицията се повишава с 9 до 25 %. В тези случаи не се налага корекция на дозата – нито въз основа на възрастта, нито въз основа на серумния креатинин, нито въз основа на метаболитаторния статус по CYP2D6.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане и генотоксичност.

По отношение на репродуктивната токсичност – след интравенозно приложение на вернакалант при нива на експозиция (AUC), сходни със или по-ниски от нивата на експозиция при хора (AUC), постигани след еднократно венозно приложение на вернакалант, не са установявани данни за ефекти върху бременността, ембриофеталното развитие, раждането или постнаталното развитие. В проучванията за ембриофетална токсичност с перорално приложение на вернакалант 2 пъти дневно, което води до нива на експозиция (AUC), които като цяло са по-високи от постиганите при хора след еднократно интравенозно приложение на вернакалант, при плъхове са установени малформации (деформации/липса/сравнение на черепните кости, палатосхизис, огънат радиус, деформация на скапулата, стриктура на трахеята, липса на щитовидната жлеза, задържане на тестисите), а при зайци при най-високите изследвани дози - повишена ембриофетална смъртност, повишен брой фетуси със сраснали и/или допълнителни части на стернума.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина (E330)

Натриев хлорид

Вода за инжекции

Натриев хидроксид (E524) (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

5 години

Доказана е химическа и физическа стабилност на разреждения стерилен концентрат в продължение на 12 часа при или под 25 °C.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при температура от 2 до 8 °C, освен ако разреждането не е направено в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Стъклени флакони (тип 1) за еднократна употреба със запушалка от хлоробутилова гума и алуминиева обкатка.

Опаковката с 1 флакон включва или 10 ml, или 25 ml концентрат.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди да започнете приложението, прочетете всички стъпки.

За предпочитане е инфузията да се направи с перфузор. Приемливо е и използването на спринцовкова инфузионна помпа с висока прецизност, ако изчисленото количество може да се приложи точно за указаното време за инфузия.

Приготвяне на BRINAVESS за инфузия

Стъпка 1:

Преди приложение флаконите BRINAVESS трябва да се проверят визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета. Да не се използват флакони, в които има видими частици или които са с променен цвят.

Забележка: цветът на BRINAVESS концентрат за инфузионен разтвор варира от безцветен до бледожълт. Вариациите между тези два цвята не се отразяват върху неговата активност.

Стъпка 2: Разреждане на концентрата

За да се осигури правилно приложение, в началото на лечението трябва да се приготви достатъчно количество BRINAVESS 20 mg/ml, за да се направи първата и втора инфузия, ако такава се окаже необходима.

Направете разтвор с концентрация 4 mg/ml, като следвате дадените по-долу указания:

Пациенти с телесно тегло ≤ 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml се добавят към 100 ml разредител.

Пациенти с телесно тегло > 100 kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml се добавят към 120 ml разредител.

Препоръчителните разредители са инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), инжекционен разтвор на Рингер-лактат, 5 % инжекционен разтвор на глюкоза.

Стъпка 3: Оглед на разтвора

Разреденият стерил разтвор трябва да е бистър, безцветен до бледожълт. Преди приложението разтворът трябва отново да се провери визуално за наличие на видими частици и промяна в цвета.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Франция

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/645/001
EU/1/10/645/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01 септември 2010 г.
Дата на последно подновяване: 06 септември 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Geodis CL Netherlands B.V.
Columbusweg 16
5928 LC Venlo
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107 в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да осигури контролен въпросник във всяка опаковка, текстът на който е включен в Приложение ША. Компанията ще започне да включва контролния въпросник преди инфузия в опаковките, пакетирани в обекта за опаковане, колкото е възможно по-скоро, но не по-късно от 15 ноември 2012 г.. Контролният въпросник ще бъде предоставян с лепило, за да се залепи върху опаковката на инфузионния разтвор.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да гарантира, че всички медицински специалисти (МС), участващи в приложението на BRINAVESS, са получили информационния пакет за медицински специалисти, включващ следното:

Обучителни материали за медицински специалисти

Кратка характеристика на продукта, Листовка за потребителя и Данни върху опаковката.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали, заедно с плана за комуникация, с националния компетентен орган преди разпространението.

Ключовите елементи, които трябва да бъдат включени в материалите за обучение, са:

1. BRINAVESS трябва да се прилага като интравенозна инфузия в условията на мониторирана клинична среда, подходяща за кардиоверзия. Само добре квалифициран медицински специалист трябва да прилага BRINAVESS и трябва често да мониторира пациента, докато трае инфузията и в продължение на поне 15 минути след приключване на инфузията за признаци и симптоми на внезапно понижаване на кръвното налягане или сърдечната честота (вж. точка 4.4).

2. Необходими мерки за управление и свеждане на риска до минимум, включително необходимостта от внимателно мониториране по време на и след приложението на BRINAVESS.

3. Критерии за подбор на пациентите, включително противопоказания, специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и информация за популациите от пациенти, за които има ограничена информация от клиничните изпитвания:

- МС трябва да бъдат предупреждени за противопоказанията за приложение на BRINAVESS:

- Свръхчувствителност към активното вещество или към което и да е от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с изходно удължен QT-интервал (некоригиран > 440 msec) или тежка брадикардия, дисфункция на синусовия възел или втора и трета степен сърдечен блок без пейсмейкър.
- Употреба на интравенозни антиаритмични лекарства (от клас I и III) в рамките на 4 часа преди, както и в първите 4 часа след приложението на BRINAVESS.
- Остър коронарен синдром (включително инфаркт на миокарда) през последните 30 дни.
- Пациенти с тежка аортна стеноза, пациенти със систолно артериално налягане < 100 mm Hg и пациенти със сърдечна недостатъчност функционален клас III и IV по NYHA.

- МС трябва да бъдат предупреждени за наличието на специални предупреждения и предпазни мерки, касаещи BRINAVESS, при пациенти с клинично значими клапни стенози, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, рестриктивна кардиомиопатия, констриктивен перикардит или документирана LVEF \leq 35 %, напреднало чернодробно увреждане.

- МС трябва да бъдат предупреждени за необходимостта от взимане на предпазни мерки при използване на BRINAVESS при хемодинамично стабилни пациенти със застойна сърдечна недостатъчност функционален клас I и II по NYHA и необходимостта от внимателно наблюдение на пациентите с клапна болест на сърцето.

- МС трябва да бъдат предупреждени за нежеланите реакции, които биха могли да се развият след приложение на BRINAVESS, включително хипотония, брадикардия, предсърдно трептене или камерна аритмия.

- МС трябва да бъдат предупреждени за употребата на антиаритмични лекарства (ААЛ) преди или след приложението на BRINAVESS.

- Поради липса на данни BRINAVESS не може да се препоръча при пациенти, на които 4 до 24 часа преди приложението на вернакалант са прилагани интравенозни ААЛ (от клас I и III).
- Поради ограничен опит BRINAVESS трябва да се използва с повишено внимание при пациенти на перорални ААЛ (от клас I и III). Рискът за развитие на предсърдно трептене може да е повишен при пациентите, приемащи ААЛ от клас I.
- Продължаване или започване на перорално поддържащо антиаритмично лечение може да се предприеме 2 часа след приложението на BRINAVESS.
- През първите 4 часа след приложението на BRINAVESS интравенозните ААЛ за контрол на сърдечния ритъм не трябва да се използват.

4. Инструкции за изчисляване на дозата, приготвяне на разтвора за инфузия и начин на приложение.

5. BRINAVESS може да се предлага в различни видове флакони (наличните видове флакони да се добавят локално).

Броят флакони BRINAVESS концентрат, необходим за приготвяне на необходимото количество разтвор за лечение на даден пациент, зависи от телесното тегло на пациента и обема на флакона.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BRINAVESS 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
вернакалантов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон съдържа 200 mg вернакалантов хидрохлорид, еквивалентни на 181 mg
вернакалант.

Всеки флакон съдържа 500 mg вернакалантов хидрохлорид, еквивалентни на 452,5 mg
вернакалант.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лимонена киселина, натриев хлорид, вода за инжекции, натриев хидроксид (E524).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон
200 mg/10 ml

1 флакон
500 mg/25 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след разреждане.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Разреден разтвор: да се използва в рамките на 12 часа и да се съхранява при или под 25 °C.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10 ml:
EU/1/10/645/001

25 ml:
EU/1/10/645/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

BRINAVESS 20 mg/ml стерилен концентрат
вернакалантов хидрохлорид
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Разредете преди употреба.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 ml:
200 mg/10 ml

25 ml:
500 mg/25 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА (КАРТОНЕНА КУТИЯ)

Контролен въпросник преди инфузия

Важни инструкции при използване на BRINAVESS

Преди приложение се изисква предписващият лекар да определи чрез използването на предоставеният контролен въпросник дали при пациента може да се проведе лечение. Контролният въпросник трябва да се залепи върху опаковката на инфузионния разтвор, за да бъде прочетен от медицинския специалист, който ще прилага BRINAVESS.

BRINAVESS трябва да се прилага в условията на мониторирана клинична среда, подходяща за кардиоверзио от добре квалифициран медицински специалист. Пациентите трябва често да бъдат наблюдавани, докато трае инфузията и в продължение на поне 15 минути след приключване на инфузията, за признаци и симптоми на внезапно понижаване на кръвното налягане или сърдечната честота.

Прочетете внимателно Кратката характеристика на продукта и Информационната карта за медицински специалисти преди прилагането на BRINAVESS

BRINAVESS НЕ трябва да бъде прилаган на пациенти, отговорили „ДА” на въпросите по-долу:

Има ли пациентът сърдечна недостатъчност функционален клас III или IV по NYHA?	ДА НЕ
Има ли е пациентът остър коронарен синдром (включително инфаркт на миокарда) през последните 30 дни?	ДА НЕ
Има ли пациентът тежка аортна стеноза?	ДА НЕ
Има ли пациентът систолно артериално налягане < 100 mmHg?	ДА НЕ
Има ли пациентът изходно удължен QT-интервал (некоригиран > 440 ms)?	ДА НЕ
Има ли пациентът тежка брадикардия, дисфункция на синусовия възел или втора и трета степен сърдечен блок без пейсмейкър?	ДА НЕ
Получил ли е пациентът интравенозно антиаритмично лекарство (клас I и/или клас III) в рамките на 4 часа преди времето, когато ще бъде прилаган BRINAVESS?	ДА НЕ
Има ли пациентът свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества?	ДА НЕ

Не прилагайте други интравенозни антиаритмични лекарства (клас I и/или клас III) поне 4 часа след инфузията на BRINAVESS.

Когато прилагате BRINAVESS, следвайте тези инструкции:

- Пациентът трябва да бъде адекватно хидратиран и в оптимално хемодинамично състояние, и адекватно антикоагулиран (ако е необходимо) преди прилагането на BRINAVESS
- Наблюдавайте често и внимателно пациента, докато трае цялата инфузия и в продължение на поне 15 минути след приключване на инфузията, за:
 - Всякакви признаци или симптоми на внезапно понижаване на кръвното налягане или сърдечната честота, със или без симптоматична хипотония или брадикардия
 - Брадикардия
 - Хипотония
 - Неочаквани ЕКГ-промени (вж. КХП)Ако се развият подобни признаци, незабавно прекратете прилагането на BRINAVESS и осигурете съответно лечение. Не започвайте повторно BRINAVESS.
- Продължавайте да мониторирайте пациента в продължение на 2 часа след започване на инфузията и докато клиничните и ЕКГ параметрите се стабилизират.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

BRINAVESS 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор вернакалантов хидрохлорид (vernakalant hydrochloride)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява BRINAVESS и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате BRINAVESS
3. Как да използвате BRINAVESS
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате BRINAVESS
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява BRINAVESS и за какво се използва

BRINAVESS съдържа активното вещество вернакалантов хидрохлорид. BRINAVESS действа като потиска Вашата неритмична или ускорена сърдечна дейност и възстановява нормалната сърдечна дейност.

При възрастни се използва при ускорена, неритмична сърдечна дейност, наречена „предсърдно мъждене“, възникнало наскоро, 7 или по-малко дни, при пациенти, които не са претърпели операция, и 3 или по-малко дни при пациенти след сърдечна операция.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате BRINAVESS

Не използвайте BRINAVESS

- ако сте алергични към вернакалантов хидрохлорид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако сте имали новопоявила се или влошаваща се болка в гърдите (стенокардия), диагностицирана от Вашия лекар като остър коронарен синдром през последните 30 дни или ако сте преживели инфаркт през последните 30 дни.
- ако имате силно стеснена сърдечна клапа, систолно кръвно налягане под 100 mm Hg или напреднала сърдечна недостатъчност със симптоми при минимално усилие или в покой.
- ако имате необичайно бавен сърдечен ритъм или ако сърцето Ви пропуска удари, а нямате пейсмейкър, или ако имате нарушение на проводимостта, наречено „удължаване на QT-интервала“, което може да бъде забелязано от Вашия лекар на ЕКГ.
- ако 4 часа преди използването на BRINAVESS сте приемали определени интравенозни лекарства (антиаритмични лекарства от клас I и III), използвани за възстановяване на нормален сърдечен ритъм.

Ако нещо от изброеното по-горе важи за Вас, не трябва да използвате BRINAVESS. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате BRINAVESS ако имате:

- сърдечна недостатъчност

- определени сърдечни заболявания, засягащи сърдечния мускул, обвивката на сърцето и тежка стеноза на някоя сърдечна клапа
- заболяване на сърдечните клапи
- проблеми с черния дроб
- приемате други лекарства за нормализиране на сърдечния ритъм

Ако по време на приложението на това лекарство сте с много ниско кръвно налягане или много бавен сърдечен ритъм, както и с определени промени в ЕКГ, Вашият лекар ще спре лечението Ви.

Вашият лекар ще прецени дали имате нужда от допълнително лекарство за контрол на сърдечния ритъм 4 часа след използването на BRINAVESS.

Възможно е BRINAVESS да не е ефикасен за лечение на някои други видове нарушения на сърдечния ритъм, но Вашият лекар ще знае това.

Уведомете Вашия лекар, ако имате пейсмейкър.

Ако нещо от изброеното по-горе важи за Вас (или ако не сте сигурни), обсъдете това с Вашия лекар. В раздел 4 е представена подробна информация за предупрежденията и предпазните мерки във връзка с нежелани реакции, които могат да се появят.

Кръвни изследвания

Преди да Ви бъде приложено това лекарство, Вашият лекар ще реши дали да Ви направи изследвания на кръвта, за да провери дали тя се съсирва добре, както и да провери нивото на калия Ви.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като няма опит от употребата му при тази популация.

Други лекарства и BRINAVESS

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Не използвайте BRINAVESS, ако 4 часа преди употребата на BRINAVESS сте получавали някои други интравенозни лекарства (антиаритмични лекарства от клас I и III), използвани за нормализиране на нарушен сърдечен ритъм.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди употребата на това лекарство.

По време на бременност е за предпочитане да се избягва използването на BRINAVESS.

Не е известно дали BRINAVESS преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Трябва да се има предвид, че след приложение на BRINAVESS някои хора могат да почувстват замаяване, обикновено през първите 2 часа (вижте точка „Възможни нежелани реакции“). Ако се появи замаяване, след приложението на BRINAVESS трябва да избягвате шофирането и работата с машини.

BRINAVESS съдържа натрий

Това лекарство съдържа 32 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон от 200 mg. Това количество е еквивалентно на 1,6 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Това лекарство съдържа 80 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон от 500 mg. Това количество е еквивалентно на 4 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как да използвате BRINAVESS

BRINAVESS ще Ви бъде прилаган от медицински специалист. BRINAVESS ще бъде разреден, преди да Ви се приложи. В края на листовката има информация за това, как се приготвя разтворът.

Ще Ви бъде прилаган интравенозно в продължение на 10 минути. Количеството BRINAVESS, което ще Ви бъде приложено, зависи от Вашето телесно тегло. Препоръчителната начална доза е 3 mg/kg, с максимална изчислена доза на базата на 113 kg телесно тегло. Ако тежите повече от 113 kg, ще получите фиксирана доза 339 mg. Докато Ви се прилага BRINAVESS, Вашето дишане, сърдечна дейност, кръвно налягане и електрическа активност на сърцето ще бъдат проследявани.

Ако сърдечната Ви дейност не се нормализира до 15 минути след края на приложението на първата доза, може да Ви бъде приложена втора доза. Тя ще бъде малко по-ниска - 2 mg/kg, с максимална изчислена доза на базата на 113 kg телесно тегло. Ако тежите повече от 113 kg, ще получите фиксирана доза 226 mg.

В рамките на 24 часа не трябва да Ви бъде прилагана обща доза, надвишаваща 5 mg/kg.

BRINAVESS ще Ви бъде прилаган от медицински специалист. BRINAVESS ще бъде разреден, преди да Ви се приложи. В края на листовката има информация за това, как се приготвя разтворът.

Ще Ви бъде прилаган интравенозно в продължение на 10 минути.

Ако Ви бъде приложена по-висока от необходимата доза BRINAVESS

Ако смятате, че е възможно да Ви е приложена твърде висока доза BRINAVESS, незабавно съобщете това на Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вашият лекар може да реши да спре инфузията, ако забележи която и да е от следните необичайни промени в:

- сърдечната Ви дейност (като много бързо (нечести) или много бавно биене на сърцето (чести), пропуснат удар (нечести) или кратка пауза в нормалната активност на Вашето сърце (нечести))
- кръвното Ви налягане (като много ниско кръвно налягане, причиняващо сериозно сърдечно състояние) (нечести)
- електрическата активност на сърцето Ви (нечести)

Други нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- нарушения на вкуса
- кихане

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- учестен пулс

- болка или изтръпване на мястото на инжектиране, изтръпване, намалена кожна сетивност или чувство за „мравучкане“
- гадене и повръщане
- чувство за топлина
- понижаване на кръвното налягане, бавна сърдечна дейност, замайване
- кашлица, възпаление на носа
- прекомерно потене, сърбеж
- изтръпване или мравучкане, което се появява в лигавицата или тъканите на устната кухина

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- определени видове проблеми със сърдечната дейност (като усещане за сърцебиене (палпитации) или неравномерен сърдечен пулс)
- намалено усещане или чувствителност
- дразнене на очите, сълзене на очите или промени в зрението;
- промяна в обонянието
- болка в пръстите на ръцете и краката, чувство на парене
- студена пот; топли вълни
- силни позиви за дефекация; диария
- задух или стягане в гърдите
- чувство на задушаване
- болка в устата или гърлото
- дразнене, сърбеж на мястото на инжектиране
- високо кръвно налягане
- чувство на прималяване, общо неразположение, сънливост
- хрема, възпалено гърло
- запушен нос
- сухота в устата
- бледа кожа
- сърбеж по цялото тяло
- умора
- намалено усещане или чувствителност на устните

Тези ефекти, наблюдавани в рамките на 24 часа след приложението на BRINAVESS, би трябвало да отзвучат бързо, но ако това не се случи, трябва да се консултирате с Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате BRINAVESS

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и върху етикета на флакона след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Преди употреба BRINAVESS трябва да се разрежи. Доказана е химическа и физическа стабилност на разрежения стерилен концентрат в продължение на 12 часа при или под 25 °С.

От микробиологична гледна точка лекарството трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при температура от 2 до 8 °С, освен ако разреждането не е направено в контролирани и валидирани асептични условия.

Не използвайте това лекарство, ако забележите частици или промяна на цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа BRINAVESS

- Активното вещество е вернакалантов хидрохлорид. Всеки милилитър от концентрата съдържа 20 mg вернакалантов хидрохлорид, еквивалентни на 18,1 mg вернакалант. Всеки флакон с 200 mg вернакалантов хидрохлорид е еквивалентен на 181 mg вернакалант. Всеки флакон от 500 mg вернакалантов хидрохлорид е еквивалентен на 452,5 mg вернакалант.
- Другите съставки са лимонена киселина, натриев хлорид, натриев хидроксид (E524) и вода за инжекции (вж. точка 2 “BRINAVESS съдържа натрий”).

Как изглежда BRINAVESS и какво съдържа опаковката

BRINAVESS е концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат), който е бистър и безцветен до бледожълт.

BRINAVESS е наличен в опаковки от 1 флакон, съдържащи 200 mg или 500 mg вернакалантов хидрохлорид.

Притежател на разрешението за употреба:

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Франция

Производител:

Geodis CL Netherlands B.V.
Columbusweg 16
5928 LC Venlo
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Correvio
Tél/Tel: +32 (0)800 78 941
medicalinformation@advanzpharma.com

Lietuva

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

България

Correvio
Тел.: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Correvio
Tél/Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Česká republika

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Danmark**

Correvio

Tlf: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Deutschland**

Correvio

Tel: +49 (0)800 180 20 91

medicalinformation@advanzpharma.com**Eesti**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Ελλάδα**

Correvio

Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**España**

Advanz Pharma Spain S.L.U

Tel: +34 900 834 889

medicalinformation@advanzpharma.com**France**

Correvio

Tél: +33 1 77 68 89 17

medicalinformation@advanzpharma.com**Hrvatska**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Ireland**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Ísland**

Correvio

Sími: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Italia**

Correvio

Tel: +39 800 909 792

medicalinformation@advanzpharma.com**Magyarország**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Malta**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Nederland**

Correvio

Tel: +31 (0)800 022 93 82

medicalinformation@advanzpharma.com**Norge**

Correvio

Tlf: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Österreich**

Correvio

Tel: +43 (0)800 298 022

medicalinformation@advanzpharma.com**Polska**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Portugal**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**România**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Slovenija**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Slovenská republika**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Suomi/Finland**

Correvio

Puh/Tel: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com

Κύπρος
Correvio
Τηλ: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Sverige
Correvio
Tel: +46 (0)20 088 02 36
medicalinformation@advanzpharma.com

Latvija
Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Моля, обърнете се към Кратката характеристика на продукта и материалите за обучение за допълнителна информация преди употреба на BRINAVESS.

КЛИНИЧНИ ДАННИ

Терапевтични показания

BRINAVESS е показан при възрастни за бързо възстановяване на синусов ритъм след наскоро настъпило предсърдно мъждене.

- За нехирургични пациенти: предсърдно мъждене с давност ≤ 7 дни.
- За пациенти след сърдечни операции: предсърдно мъждене с давност ≤ 3 дни.

Дозировка и начин на приложение

Вернакалант трябва да се прилага в условията на мониторирана клинична среда, подходяща за кардиоверзио. Само добре квалифициран медицински специалист трябва да го прилага .

Дозировка

Вернакалант се дозира въз основа на телесното тегло на пациента, като максималната доза се изчислява за 113 kg. Препоръчителната начална доза е 3 mg/kg, които следва да се вляят за 10-минутен период с максимална начална доза от 339 mg (84,7 ml от разтвора с концентрация 4 mg/ml). Ако до 15 минути след края на инфузията синусовият ритъм не се възстанови, може да се направи втора 10-минутна инфузия с доза 2 mg/kg с максимална доза за втора инфузия от 226 mg (56,5 ml от разтвора с концентрация 4 mg/ml). В рамките на 24 часа не трябва да се прилага кумулативна доза, надвишаваща 5 mg/kg.

Първоначалната инфузия се прилага в доза 3 mg/kg за 10 минути. По време на този период пациентът трябва да бъде внимателно проследяван за някакви признаци или симптоми на внезапно понижаване на кръвното налягане или сърдечната честота. Ако се развият такива признаци, със или без симптоматична хипотония или брадикардия, инфузията трябва да бъде спряна незабавно.

Ако не настъпи възстановяване на синусовия ритъм, наблюдавайте жизнените показатели на пациента и сърдечния му ритъм в продължение на още 15 минути.

Ако по време на първоначалната инфузия или в рамките на 15-минутния период на наблюдение не настъпи възстановяване на синусовия ритъм, приложете втора инфузия в доза 2 mg/kg в продължение на 10 минути.

Ако синусовият ритъм се възстанови по време на първоначалната или втората инфузия, инфузията трябва да се довърши. Ако след първоначалната инфузия се установи хемодинамично стабилно предсърдно трептене, може да се направи втора инфузия, тъй като пациентът може да възстанови синусов ритъм (вж. „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“ и „Нежелани лекарствени реакции“).

Пациенти с телесно тегло > 113 kg

При пациенти над 113 kg, вернакалант има фиксирана доза. Началната доза е 339 mg (84,7 ml от разтвора с концентрация 4 mg/ml). Ако синусовият ритъм не се възстанови в рамките на 15 минути след края на първоначалната инфузия, може да се приложи втора 10-минутна инфузия от 226 mg (56,5 ml от разтвора с концентрация 4 mg/ml). Кумулативни дози над 565 mg не са оценявани.

След сърдечна операция

Не е необходима корекция на дозата.

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата (вж. точка “Фармакокинетични свойства“).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата (вж. точки „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“ и “Фармакокинетични свойства“).

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходима корекция на дозата.

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на вернакалант при деца и юноши < 18-годишна възраст за бързо възстановяване на синусов ритъм след наскоро настъпило предсърдно мъждене и следователно той не трябва да се използва при тази популация.

Начин на приложение

За интравенозно приложение

Вернакалант не трябва да се прилага като бърза интравенозна или болус инжекция.

Флаконите са само за еднократна употреба и трябва да се разреждат преди приложението.

За инструкции относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте “Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа“.

Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в “Списък на помощните вещества”.
- Пациенти с тежка аортна стеноза, пациенти със систолно артериално налягане < 100 mm Hg и пациенти със сърдечна недостатъчност функционален клас III и IV по NYHA.
- Пациенти с изходно удължен QT-интервал (некоригиран > 440 msec) или тежка брадикардия, дисфункция на синусовия възел или втора и трета степен сърдечен блок без пейсмейкър.

- Употреба на интравенозни антиаритмични лекарства (от клас I и III) в рамките на 4 часа преди, както и в първите 4 часа след приложението на вернакалант.
- Остър коронарен синдром (включително инфаркт на миокарда) през последните 30 дни.

Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Наблюдение на пациентите

Съобщавани са случаи на сериозна хипотония по време на и веднага след инфузия на вернакалант. Пациентите трябва внимателно да се наблюдават, докато трае цялата инфузия и в продължение на поне 15 минути след приключване на инфузията с оценка на жизнените показатели и постоянно мониториране на сърдечния ритъм.

Ако се появи някой от следните признаци или симптоми, приложението на вернакалант трябва да бъде преустановено и тези пациенти трябва да получат съответно подходяща медицинска помощ:

- внезапно спадане на кръвното налягане или сърдечната честота със или без симптоматична хипотония или брадикардия;
- хипотония;
- брадикардия;
- ЕКГ-промени (като клинично значима синусова пауза, пълен сърдечен блок, нов бедрен блок, значимо удължаване на QRS или QT-интервала, промени, съответстващи на исхемия или инфаркт, или камерна аритмия).

Ако такива събития се появят по време на първата инфузия на вернакалант, пациентите не трябва да получат втора доза.

Пациентът трябва да бъде допълнително наблюдаван в продължение на 2 часа след започване на инфузията и докато клиничните и ЕКГ-параметрите се стабилизират.

Предпазни мерки преди инфузия

Преди да се направи опит за фармакологично кардиоверзия, пациентите следва да са адекватно хидратирани и в оптимално хемодинамично състояние, както и че е започнато антикоагулантно лечение, ако това е необходимо според терапевтичните препоръки. При пациенти с некоригирана хипокалиемия (серумен калий под 3,5 mmol/l), нивата на калия трябва да бъдат коригирани преди употребата на вернакалант.

Лекарственият продукт се предоставя с контролен въпросник, който да се използва преди инфузията. Преди приложение се изисква предписващият лекар да определи чрез използването на предоставения контролен въпросник дали пациентът е подходящ за това лечение.

Контролният въпросник трябва да се залепи върху опаковката на инфузионния разтвор, за да бъде прочетен от медицинския специалист, който ще го прилага.

Хипотония

При малък брой от пациентите може да се развие хипотония (вернакалант 5,7 %, плацебо 5,5 % в първите 2 часа след приложение на дозата). Хипотонията обикновено се развива рано, или по време на инфузията, или скоро след края на инфузията, като обикновено може да се коригира със стандартни поддържащи мерки. Нечесто са били наблюдавани случаи на тежка хипотония. Пациентите със застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) са определени като популация с повишен риск за развитие на хипотония (вж. „Нежелани лекарствени реакции“).

Пациентът трябва задължително да бъде наблюдаван за признаци и симптоми на внезапно понижаване на кръвното налягане или сърдечната честота, докато трае инфузията и в продължение на поне 15 минути след приключване на инфузията.

Застойна сърдечна недостатъчност

Пациентите със ЗСН, лекувани с вернакалант, показват по-висока обща честота на развитие на хипотония по време на първите 2 часа след инфузията, в сравнение с тези, получили плацебо (съответно 13,4 % спрямо 4,7 %). Хипотония, съобщена като сериозна нежелана лекарствена реакция или водеща до спиране на лекарствения продукт, се е появила при пациенти със ЗСН, след експозиция на вернакалант при 1,8 % от тези пациенти в сравнение с 0,3 % при плацебо.

Пациентите с анамнеза за ЗСН показват по-висока честота на развитие на камерна аритмия през първите 2 часа след инфузията (6,4% за вернакалант и 1,6% за плацебо). Тези аритмии обикновено са представени като асимптомни, мономорфни, кратки (средно 3-4 удара) камерни тахикардии.

Вернакалант трябва да се използва с повишено внимание при хемодинамично стабилни пациенти със ЗСН клас I до II по NYHA, поради високата честота на развитие на хипотония и камерна аритмия при пациенти със ЗСН. Опитът от употребата на вернакалант при пациенти с установена преди това $LVEF \leq 35\%$ е ограничен. Употребата му при тези пациенти не се препоръчва. Употребата при пациенти със ЗСН клас III или IV по NYHA е противопоказана (вж. „Противопоказания“).

Клапна болест на сърцето

При пациенти с клапна болест на сърцето е установена по-висока честота на развитие на камерни аритмии при приложение на вернакалант до 24 часа след приложение. В рамките на първите 2 часа камерна аритмия се наблюдава при 6,4 % от пациентите, лекувани с вернакалант спрямо нито един след приложение на плацебо. Тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Предсърдно трептене

При типично първично предсърдно трептене, вернакалант не показва ефикасност по отношение на възстановяване на синусов ритъм. Пациентите на вернакалант са с висока честота на възстановяване на предсърдното трептене през първите 2 часа след инфузията. Рискът е по-висок при пациенти, които използват антиаритмични лекарства от клас I (вж. „Нежелани лекарствени реакции»). Ако като следствие от лечението се наблюдава предсърдно трептене, трябва да се обсъди продължаване на инфузията (вж. „Дозировка и начин на приложение“). При постмаркетинговият опит се наблюдават редки случаи на предсърдно трептене с атриовентрикуларно провеждане 1:1.

Други заболявания и състояния, които не са проучвани

Вернакалант е прилаган при пациенти с некоригиран QT под 440 msec без повишаване на риска за развитие на torsade de pointes.

Освен това, той не е оценяван при пациенти с клинично значими клапни стенози, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, рестриктивна кардиомиопатия или констриктивен перикардит и не могат да се направят препоръки за приложението му при такива пациенти. Опитът от приложение на вернакалант при пациенти с пейсмейкър е ограничен.

Тъй като опитът от клинични изпитвания при пациенти с напреднало чернодробно увреждане е ограничен, приложението на вернакалант при такива пациенти не се препоръчва.

Липсват клинични данни за повторно приложение след първоначалната и втората инфузия.

Електрокардиоверзио

Кардиоверзио с прав ток може да се обсъди при пациенти, които не отговорят на лечението. Липсва клиничен опит с кардиоверзио с прав ток по-малко от 2 часа след приложение на дозата.

Използване на ААЛ (антиаритмични лекарства) преди или след вернакалант

Поради липса на данни, вернакалант не може да се препоръча при пациенти, на които 4 до 24 часа преди приложението на вернакалант са прилагани интравенозни ААЛ (от клас I и III). Той не трябва да се прилага при пациенти, на които до 4 часа преди приложението на вернакалант са прилагани интравенозни ААЛ (от клас I и III) (вж. “Противопоказания“).

Поради ограничения опит, вернакалант трябва да се използва с повишено внимание при пациенти на лечение с перорални ААЛ (от клас I и III). При пациенти, получаващи ААЛ от клас I, рискът за развитие на предсърдно трептене може да е повишен (вж. по-горе).

Опитът от приложението на интравенозни антиаритмични лекарства (от клас I и клас III) през първите 4 часа след приложение на вернакалант е ограничен, ето защо през този период те не трябва да се използват (вж. “Противопоказания“).

Възобновяване или започване на перорално поддържащо антиаритмично лечение може да се предприеме най-малко 2 часа след приложението на вернакалант.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 32 mg натрий на флакон от 200 mg, които са еквивалентни на 1,6 % от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен на СЗО.

Този лекарствен продукт съдържа 80 mg натрий на флакон от 500 mg, които са еквивалентни на 4 % от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен на СЗО.

Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия.

Вернакалант не трябва да се прилага при пациенти, които са получили интравенозно ААЛ (клас I и III) в рамките на 4 часа преди вернакалант (вж. “Противопоказания“).

В рамките на програмата за клинично развитие, пероралното поддържащо лечение с антиаритмични лекарства е било спряно в продължение на минимум 2 часа след приложението на вернакалант. След изтичане на този период може да се обсъди възобновяване или започване на перорално поддържащо лечение с антиаритмични лекарства (вж. “Противопоказания“ и „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

Въпреки че вернакалант е субстрат на CYP2D6, популационните фармакокинетични (ФК) анализи не показват наличие на значими разлики в експозицията на вернакалант след приложение на натоварваща доза (C_{max} и $AUC_{0-90 \text{ мин}}$) при приложение на слаби или мощни инхибитори на CYP2D6 в рамките на 1 ден преди инфузията на вернакалант в сравнение с пациенти, които не са на съпътстващо лечение с инхибитори на CYP2D6. В допълнение, експозицията на вернакалант след приложение на натоварваща доза при бавни метаболитатори на CYP2D6 се различава минимално от тази при бързи метаболитатори. Не се налага корекция на дозата вернакалант, нито въз основа на метаболитаторния статус по CYP2D6, нито при приложение на вернакалант с инхибитори на 2D6.

Вернакалант е умерено силен конкурентен инхибитор на CYP2D6. Въпреки това, вследствие на краткия полуживот и преходния характер на инхибирането на 2D6, не се очаква експозицията на вернакалант след приложение на натоварваща доза да повлияе значимо ФК на хронично прилагани субстрати на 2D6. В резултат на бързото разпределение и преходната експозиция, ниската степен на свързване с плазмените протеини, липсата на инхибиращ ефект по отношение на други изследвани ензими от фамилията на CYP P450 (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19

или 2E1) и липсата на инхибиращ ефект върху Р-гликопротеина в теста за дигоксинов транспорт, не се очаква приложението като инфузия вернакалант да предизвика значими лекарствени взаимодействия.

Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди да започнете приложението, прочетете всички стъпки.

За предпочитане е инфузията да се направи с перфузор. Приемливо е и използването на спринцовкова инфузионна помпа с висока прецизност, ако изчисленото количество може да се приложи точно за указаното време за инфузия.

Приготвяне на BRINAVESS за инфузия

Стъпка 1:

Преди приложение флаконите BRINAVESS трябва да се проверят визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета. Да не се използват флакони, в които има видими частици или които са с променен цвят.

Забележка: цветът на BRINAVESS концентрат за инфузионен разтвор варира от безцветен до бледожълт. Вариациите между тези два цвята не се отразяват върху неговата активност.

Стъпка 2: Разреждане на концентрата

За да се осигури правилно приложение, в началото на лечението трябва да се приготви достатъчно количество BRINAVESS 20 mg/ml, за да се направи първата и втора инфузия, ако такава се окаже необходима.

Направете разтвор с концентрация 4 mg/ml като следвате дадените по-долу указания:

Пациенти с телесно тегло ≤ 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml се добавят към 100 ml разредител.

Пациенти с телесно тегло > 100 kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml се добавят към 120 ml разредител.

Препоръчителните разредители са инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), инжекционен разтвор на Рингер-лактат, 5 % инжекционен разтвор на глюкоза.

Стъпка 3: Оглед на разтвора

Разреденият стерилен разтвор трябва да е бистър, безцветен до бледожълт. Преди приложението разтворът трябва отново да се провери визуално за наличие на видими частици и промяна в цвета.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.