

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

BRINAVESS 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 20 mg vernakalantijevega klorida, kar ustreza 18,1 mg vernakalanta.

Ena 10 ml viala vsebuje 200 mg vernakalantijevega klorida, kar ustreza 181 mg vernakalanta.

Ena 25 ml viala vsebuje 500 mg vernakalantijevega klorida, kar ustreza 452,5 mg vernakalanta.

Po redčenju je koncentracija raztopine 4 mg/ml vernakalantijevega klorida.

### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala z 200 mg vsebuje približno 1,4 mmol (32 mg) natrija.

Ena viala s 500 mg vsebuje približno 3,5 mmol (80 mg) natrija.

En ml razredčene raztopine vsebuje približno 3,5 mg natrija (9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje), 0,64 mg natrija (5 % raztopina glukoze za injiciranje) ali 3,2 mg natrija (raztopina Ringerjevega laktata za injiciranje).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat)

bistra in brezbarvna do bledorumena raztopina s pH približno 5,5

Osmolalnost zdravila je kontrolirana v območju 270–320 mOsmol/kg.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo BRINAVESS je indicirano pri odraslih za hitro konverzijo nedavno nastale atrijske fibrilacije v sinusni ritem

- za nekirurške bolnike: atrijska fibrilacija, ki traja  $\leq 7$  dni

- za bolnike po kardiokirurškem posegu: atrijska fibrilacija, ki traja  $\leq 3$  dni

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Vernakalant je treba dati v nadzorovanem okolju, primernem za kardioverzijo. Lahko ga da samo dobro usposobljeno zdravstveno osebje.

#### Odmerjanje

Vernakalant se odmerja glede na bolnikovo telesno maso, z največjim izračunanim odmerkom na podlagi mase 113 kg.

Priporočena začetna infuzija je 3 mg/kg in jo je treba dati v teku 10 minut z največjim začetnim odmerkom 339 mg (84,7 ml raztopine s koncentracijo 4 mg/ml). Če bolnik v 15 minutah po koncu začetne infuzije ne preide v sinusni ritem, je mogoče uporabiti drugo 10-minutno infuzijo 2 mg/kg z največjim odmerekom za drugo infuzijo 226 mg (56,5 ml raztopine s koncentracijo 4 mg/ml). V 24 urah se ne sme aplicirati kumulativnega odmerka, večjega od 5 mg/kg.

Začetna infuzija je 3 mg/kg in jo je treba dati v teku 10 minut. V tem obdobju je treba pri bolnikih skrbno spremljati morebiten pojav kakršnih koli znakov ali simptomov nenadnega znižanja krvnega tlaka ali srčnega utripa. Če se taki znaki pojavijo, s simptomatsko hipotenzijo ali bradikardijo ali brez nje, je treba z infundiranjem takoj prenehati.

Če bolnik ne preide v sinusni ritem, morate še 15 minut spremljati njegove vitalne znake in srčni ritem.

Če bolnik po začetni infuziji ali v 15 minutnem obdobju spremljanja ne preide v sinusni ritem, uporabite drugo infuzijo 2 mg/kg v teku 10 minut.

Če bolnik med začetno ali med drugo infuzijo preide v sinusni ritem, je treba infuzijo dokončati. Če se po začetni infuziji pojavi hemodinamsko stabilna atrijska undulacija, je mogoče uporabiti drugo infuzijo, kajti bolnik lahko preide v sinusni ritem (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

#### *Bolniki s telesno maso > 113 kg*

Za bolnike s telesno maso nad 113 kg ima vernakalant fiksen odmerek. Začetni odmerek je 339 mg (84,7 ml 4 mg/ml raztopine). Če v 15 minutah po koncu začetne infuzije ne pride do konverzije v sinusni ritem, je mogoče uporabiti drugo 10-minutno infuzijo 226 mg (56,5 ml 4 mg/ml raztopine). Kumulativni odmerki, večji od 565 mg, niso bili ovrednoteni.

#### *Po kardiokirurški operaciji*

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

#### *Okvara ledvic*

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Starejši (≥ 65 let)*

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

#### *Pediatrična populacija*

Vernakalant ni namenjen za uporabo pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, za hitro konverzijo nedavno nastale atrijske fibrilacije v sinusni ritem, zato se ga pri tej populaciji ne sme uporabljati.

### Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Vernakalant se ne sme injicirati z intravenskim vbrizganjem oz. kot bolus.

Viale so samo za enkratno uporabo in jih je pred dajanjem treba razredčiti.

Za navodilo v zvezi z redčenjem zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki s hudo aortno stenozo, bolniki s sistoličnim krvnim tlakom < 100 mm Hg in bolniki s srčnim popuščanjem v razredu NYHA III ali NYHA IV.
- Bolniki z izhodiščnim podaljšanjem QT (nekorigirani QT > 440 ms) ali s hudo bradikardijo, disfunkcijo sinusnega vozla ali srčnim blokom 2. ali 3. stopnje brez srčnega spodbujevalnika.
- Uporaba intravenskih antiaritmikov za kontrolo srčnega ritma (skupine I in III) v 4 urah pred uporabo in prve 4 ure po uporabi vernakalanta.
- Akutni koronarni sindrom (vključno z miokardnim infarktom) v zadnjih 30 dneh.

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

### Spremljanje bolnikov

Med infundiranjem in takoj po infundiranju vernakalanta so poročali o primerih resne hipotenzije. Ves čas infundiranja ter še vsaj 15 minut po zaključku infundiranja je treba pri bolnikih skrbno spremljati vitalne znake in ves čas nadzorovati srčni ritem.

Če se pojavi kateri koli od naslednjih znakov ali simptomov, je treba z dajanjem vernakalanta prenehati, bolniki pa morajo biti deležni ustrezne terapevtske obravnave:

- nenaden padec krvnega tlaka ali srčne frekvence, z ali brez simptomatske hipotenzije ali bradikardije
- hipotenzija
- bradikardija
- spremembe EKG (npr. klinično pomembna sinusna pavza, kompletni srčni blok, nov kračni blok, pomembna razširitev kompleksa QRS ali podaljšanje intervala QT, spremembe, ki ustrezajo ishemiji ali infarktu, ali prekatne motnje srčnega ritma)

Če se takšni dogodki pojavijo med prvo infuzijo vernakalanta, bolniki ne smejo dobiti drugega odmerka tega zdravila.

Bolnike je treba še naprej nadzorovati 2 uri po začetku infundiranja ter dokler se klinični in elektrokardiografski parametri ne stabilizirajo.

### Previdnostni ukrepi pred infundiranjem

Pred poskusom farmakološke kardioverzije morajo biti bolniki ustrezno hidrirani in hemodinamsko optimizirani. Če je potrebno, morajo biti na antikoagulantnem zdravljenju v skladu s terapevtskimi smernicami. Bolnikom z nekorrigirano hipokaliemijo (koncentracija kalija v serumu manj kot 3,5 mmol/l) je treba pred uporabo vernakalanta korigirati koncentracijo kalija.

K zdravilu je priložen kontrolni seznam, s katerim mora predpisovalec pred uporabo zdravila preveriti, če je bolnik primeren za zdravljenje s tem zdravilom. Kontrolni seznam je treba namestiti na vsebnik infuzije z namenom, da ga prebere zdravstveni delavec, ki bo dal zdravilo.

### Hipotenzija

Pri maloštevilnih bolnikih se lahko pojavi hipotenzija (vernakalant 5,7 %, placebo 5,5 % v prvih dveh urah po odmerku). Hipotenzija se praviloma pojavi zgodaj, bodisi med infundiranjem bodisi kmalu po koncu infundiranja. Po navadi jo je mogoče odpraviti s standardnimi podpornimi ukrepi. Občasno so opazili primere hude hipotenzije. Ugotovili so, da je pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem tveganje za hipotenzijo večje (glejte poglavje 4.8).

Bolnika je treba med infundiranjem ter še vsaj 15 minut po zaključku infundiranja spremljati glede znakov in simptomov nenadnega znižanja krvnega tlaka ali srčne frekvence.

### Kongestivno srčno popuščanje

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bila celotna pojavnost hipotenzivnih dogodkov v prvih 2 urah po odmerku zdravila večja med bolniki, ki so prejeli vernakalant (13,4 %), kot med bolniki, ki so prejeli placebo (4,7 %). Hipotenzija, ki so jo opisali kot resen neželen učinek ali je povzročila prenehanje uporabe zdravila, se je pojavila pri 1,8 % bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki so prejeli vernakalant, in pri 0,3 % tistih, ki so prejeli placebo.

Pri bolnikih z anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja je bila v prvih dveh urah po odmerku pojavnost prekatnih motenj srčnega ritma večja (6,4 % z vernakalantom in 1,6 % s placebom). Te motnje srčnega ritma so se praviloma pojavljale kot asimptomatske, monomorfne, neobstoje (povprečno 3–4 utripi) prekatne tahikardije.

Zaradi večje pojavnosti teh neželenih učinkov (hipotenzije in prekatnih motenj srčnega ritma) pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost pri uporabi vernakalanta pri hemodinamsko stabilnih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem v funkcijskih razredih NYHA I in II. Izkušenj z uporabo vernakalanta pri bolnikih s predhodno dokumentiranim iztisnim deležem levega prekata (LVEF)  $\leq 35\%$  je malo, zato njegove uporabe pri takšnih bolnikih ne priporočamo. Uporaba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem v razredu NYHA III ali NYHA IV je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### Bolezen srčnih zaklopk

Pri bolnikih z boleznijo srčnih zaklopk je bila pojavnost prekatnih motenj srčnega ritma večja pri tistih, ki so dobivali vernakalant, do 24 ur po odmerjanju. V prvih dveh urah se je pojavila ventrikularna aritmija pri 6,4% bolnikov, zdravljenih z vernakalantom, v primerjavi z nobenim po placebu. Takšne bolnike je treba skrbno nadzorovati.

### Atrijska undulacija

Za vernakalant ni ugotovljeno, da bi učinkovito doseglo prehod tipične primarne atrijske undulacije v sinusni ritem. Med bolniki, ki prejmejo vernakalant, je večja pojavnost prehoda v atrijsko undulacijo v prvih 2 urah po odmerku. Tveganje je večje pri bolnikih, ki prejmejo antiaritmike iz I. skupine (glejte poglavje 4.8). Če se sekundarno po uporabi zdravila pojavi atrijska undulacija, pride v poštev nadaljevanje infuzije (glejte poglavje 4.2). V obdobju po začetku trženja zdravila so v redkih primerih opazili atrijsko undulacijo z atrioventrikularnim prevajanjem 1:1.

### Druge bolezni in neraziskana stanja

Vernakalant so dajali bolnikom z nekorigiranim QT manj kot 440 ms brez večjega tveganja za pojav *torsade de pointes*.

Poleg tega zdravilo ni bilo ovrednoteno pri bolnikih s klinično pomembno stenozo zaklopk, hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo, restriktivno kardiomiopatijo ali konstriktivnim perikarditisom. Zato pri bolnikih s temi boleznimi njegove uporabe ni mogoče priporočiti. Izkušenj z vernakalantom pri bolnikih s srčnim spodbujevalnikom je malo.

Izkušenj pri bolnikih z napredovalo okvaro jeter iz kliničnih preskušanj je malo, zato vernakalanta pri takšnih bolnikih ne priporočamo.

Kliničnih podatkov o ponovni uporabi po začetni in drugi infuziji ni.

### Električna kardioverzija

Za bolnike, ki se na zdravljenje ne odzovejo, pride v poštev kardioverzija z enosmernim tokom. Kliničnih izkušenj s kardioverzijo z enosmernim tokom manj kot dve uri po odmerku ni.

### Uporaba antiaritmikov pred vernakalantom ali po njem

Zaradi pomanjkanja podatkov vernakalant ne moremo priporočiti bolnikom, ki so 4–24 ur pred vernakalantom prejeli intravenske antiaritmike (skupine I in III). Ne sme se aplicirati bolnikom, ki so v 4 urah pred vernakalantom prejeli intravenske antiaritmike (skupine I in III) (glejte poglavje 4.3).

Vernakalant je treba pri bolnikih, ki prejmejo peroralne antiaritmike (skupine I in III), zaradi pomanjkanja izkušenj uporabljati previdno. Tveganje za atrijsko undulacijo je lahko pri bolnikih, ki prejmejo antiaritmike skupine I, povečano (glejte zgoraj).

Z uporabo intravenskih antiaritmikov za kontrolo srčnega ritma (skupini I in III) v prvih 4 urah po uporabi vernakalanta je malo izkušenj, zato se jih med tem obdobjem ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Ponoven začetek ali uvedba peroralnega vzdrževalnega antiaritmičnega zdravljenja pride v poštev 2 uri po uporabi vernakalanta.

#### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 32 mg natrija v eni viali z 200 mg, kar je enako 1,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča WHO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 80 mg natrija v eni viali s 500 mg, kar je enako 4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča WHO in znaša 2 g.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Vernakalant se ne sme aplicirati bolnikom, ki so v 4 urah pred vernakalantom prejeli intravenske antiaritmike (skupine I in III) (glejte poglavje 4.3).

V programu kliničnega razvoja so peroralno vzdrževalno zdravljenje z antiaritmiki prekinili za vsaj 2 uri po dajanju vernakalant. Ponoven začetek ali uvedba peroralnega vzdrževalnega antiaritmičnega zdravljenja pride v poštev po tem obdobju (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Vernakalant je substrat za CYP2D6, toda populacijske farmakokinetične analize niso pokazale bistvene razlike v akutni izpostavljenosti vernakalantu ( $C_{max}$  in  $AUC_{0-90min}$ ), če so bili v 1 dnevu pred infuzijo vernakalanta uporabljeni šibki ali močni zaviralci CYP2D6, kot če je bil vernakalant uporabljen pri bolnikih, ki sočasno niso prejeli zaviralcev CYP2D6. Poleg tega je akutna izpostavljenost vernakalantu pri osebah s slabo funkcijo CYP2D6 le minimalno drugačna kot pri osebah z dobro funkcijo CYP2D6. Odmerka vernakalanta ni treba prilagoditi glede na funkcijo CYP2D6, ali če je vernakalant uporabljen sočasno z zaviralci 2D6.

Vernakalant zmerno, kompetitivno zavira CYP2D6. Vendar ni pričakovati, da bi akutno intravensko dajanje vernakalanta izrazito vplivalo na farmakokinetiko kronično uporabljenih substratov 2D6, ker je razpolovni čas vernakalanta kratek in zato inhibicija 2D6 prehodna. Ni pričakovati, da bi infundirani vernakalant povzročil pomembna medsebojna delovanja zdravil, ker se hitro porazdeli in je izpostavljenost prehodna, vezava na beljakovine majhna, ne zavira drugih testiranih encimov CYP P450 (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 ali 2E1) in v preizkusu transporta digoksina ne zavre P-glikoproteina.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi vernakalantijevega klorida pri nosečnicah ni. Študije na živalih so po ponavljajoči peroralni izpostavljenosti pokazale malformacije (glejte poglavje 5.3). Iz previdnosti se je uporabi vernakalanta med nosečnostjo bolje izogniti.

#### Dojenje

Ni znano, ali se vernakalant oz. njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Informacij o izločanju vernakalanta oz. njegovih presnovkov v mleko pri živalih ni. Tveganja za novorojenčka/dojenčka ni mogoče izključiti. Uporaba pri doječih ženskah zahteva previdnost.

#### Plodnost

V študijah na živalih vernakalant ni spremenil plodnosti.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Vernakalant ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev. V prvih dveh urah po uporabi vernakalanta so poročali o omotici (glejte poglavje 4.8).

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročani neželeni učinki (> 5 %), ki so se pojavili v prvih 24 urah po uporabi vernakalanta, so bili disgevizija (motnja okušanja) (17,9 %), kihanje (12,5 %) in parestezije (6,9 %). Ti učinki so se pojavili okrog časa infundiranja, bili so prehodni in so redko omejili zdravljenje.

##### Seznam neželenih učinkov

Spodaj predstavljeni profil neželenih učinkov temelji na analizi združenih kliničnih preskušanj, študiji o varnosti zdravila po njegovem prihodu na trg in spontanem poročanju. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ).

##### **Preglednica 1: Neželeni učinki<sup>a</sup>**

Bolezni živčevja	<i>Zelo pogosti:</i> disgevizija <i>Pogosti:</i> parestezije, omotica <i>Občasni:</i> hipestezije, pekoč občutek, parozmija, sinkopa, zaspanost
Očesne bolezni	<i>Občasni:</i> močnejše solzenje, draženje oči, okvara vida
Srčne bolezni	<i>Pogosti:</i> bradikardija <sup>b</sup> , atrijska undulacija <sup>b</sup> <i>Občasni:</i> sinusni zastoj, prekatna tahikardija, palpitacije, levokračni blok, prekatne ekstrasistole, AV blok prve stopnje, popolni AV blok, desnokračni blok, sinusna bradikardija, razširitev kompleksa QRS na EKG, kardiogeni šok, zvišanje diastoličnega krvnega tlaka <i>Redki:</i> atrijska undulacija z atrioventrikularno prevodnostjo 1:1 <sup>b, c</sup>
Žilne bolezni	<i>Pogosti:</i> hipotenzija <i>Občasni:</i> zardevanje, vročinski oblivi, bledica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>Zelo pogosti:</i> kihanje <i>Pogosti:</i> kašelj, nelagodje v nosu <i>Občasni:</i> dispneja, draženje žrela, orofaringealna bolečina, zamašen nos, občutek zadušitve, občutek dušenja, rinoreja
Bolezni prebavil	<i>Pogosti:</i> navzea, parestezija v ustih, bruhanje <i>Občasni:</i> suha usta, driska, hipestezija v ustih, nuja po defekaciji

Bolezni kože in podkožja	<i>Pogosti:</i> srbenje, hiperhidroza <i>Občasni:</i> generalizirano srbenje, hladen znoj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>Občasni:</i> bolečina v okončini
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>Pogosti:</i> bolečine na mestu infundiranja, občutek vročine, parestezije na mestu infundiranja <i>Občasni:</i> utrujenost, draženje na mestu infundiranja, preobčutljivost na mestu infundiranja, srbenje na mestu infundiranja, splošno slabo počutje

<sup>a</sup>V preglednico vključeni neželeni učinki so se pojavili v 24 urah po uporabi vernakalanta (glejte poglavji 4.2 in 5.2) s pojavnostjo pri > 0,1 % bolnikov z vernakalantom in večjo kot pri placebo

<sup>b</sup>Glejte spodnji podpoglavji atrijska undulacija in bradikardija

<sup>c</sup>Identificirani po prihodu zdravila na trg

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Med klinično pomembnimi neželenimi učinki v kliničnih preskušanjih so bile hipotenzija in prekatne motnje srčnega ritma (glejte poglavje 4.4).

#### Bradikardija

Bradikardijo so opazili predvsem v času prehoda v sinusni ritem. Zaradi pomembno večjega deleža konverzij med bolniki, zdravljenimi z vernakalantom, je bila pojavnost dogodkov bradikardije v prvih 2 urah večja pri bolnikih, ki so prejeli vernakalant (1,6 %), kot med tistimi, ki so prejeli placebo (0 %). Med bolniki, ki niso prešli v sinusni ritem, je bila pojavnost dogodkov bradikardije v prvih 2 urah po odmerku v skupini s placebom podobna (4,0 %) kot v skupini z vernakalantom (3,8 %). Na splošno so se bolniki, pri katerih se je pojavila bradikardija, dobro odzvali na prenehanje zdravljenja in/ali uporabo atropina.

#### Atrijska undulacija

Bolniki z atrijsko fibrilacijo, ki prejemajo vernakalant, imajo v prvih 2 urah po odmerku večjo pojavnost prehoda v atrijsko undulacijo (1,2 % v primerjavi z 0 % pri placebo). Z nadaljevanjem infundiranja zdravila, kot je priporočeno zgoraj, večina teh bolnikov preide v sinusni ritem. Za preostale bolnike je mogoče priporočiti elektrokonverzijo. V kliničnih študijah do danes se po zdravljenju z vernakalantom nobenemu bolniku, pri katerem se je pojavila atrijska undulacija, ni pojavilo atrioventrikularno prevajanje 1:1. Vendar pa so v obdobju po začetku trženja zdravila v redkih primerih opazili atrijsko undulacijo z atrioventrikularnim prevajanjem 1:1.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Enemu bolniku, ki je prejel 3 mg/kg vernakalanta v 5 minutah (namesto v priporočenih 10 minutah), se je pojavila hemodinamsko stabilna tahikardija s širokimi kompleksi, ki je minila brez posledic.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni srca, drugi antiaritmiki skupine I in III; oznaka ATC: C01BG11.

#### Mehanizem delovanja

Vernakalant je antiaritmično zdravilo, ki prednostno deluje v preddvorih, tako da podaljša njihovo refraktarnost in od frekvence odvisno upočasni prevajanje impulzov. Domnevno ta antifibrilacijska učinka na refraktarnost in prevajanje zavreta kroženje in sta v preddvorih med atrijsko fibrilacijo izrazitejša. Sorazmerna selektivnost vernakalanta za refraktarnost preddvorov v primerjavi s prekati naj bi bila posledica blokade tokov reguliranih z ionskimi kanali, ki so izraženi v preddvorih, ne pa v prekatih, pa tudi edinstvenega elektrofiziološkega stanja v preddvorih med fibrilacijo. Dokumentirana pa je bila blokada kationskih tokov, vključno s kanali hERG in napetostno odvisnimi srčnimi natrijevimi kanali, ki so prisotni v prekatih.

#### Farmakodinamični učinki

Predklinične študije so pokazale, da vernakalant blokira tokove v vseh fazah preddvornega akcijskega potenciala, vključno s kalijevimi tokovi, ki so specifično izraženi v preddvorih (tj. ultrahitri odloženi izravnalni in od acetilholina odvisni kalijevi tokovi). Med atrijsko fibrilacijo od frekvence in napetosti odvisna blokada natrijevih kanalov dodatno osredotoči delovanje zdravila na hitro aktivirajoče se in delno depolarizirano tkivo preddvorov, ne pa na normalno polarizirane prekate, ki utripajo z manjšo srčno frekvenco. Zmožnost vernakalanta za blokada pozne komponente natrijevega toka poleg tega omeji učinek na repolarizacijo prekatov, ki jo izzove blokada kalijevih tokov v prekatu. Usmerjeni učinki na tkivo preddvorov v povezavi z blokado poznega toka natrija kažejo, da je proaritmični potencial vernakalanta majhen. Skupaj tako kombinirani učinki vernakalanta na kalijeve in natrijeve tokove v srcu povzročijo izrazite antiaritmične učinke, ki so v glavnem osredotočeni na preddvore.

V elektrofiziološki študiji pri bolnikih je vernakalant bistveno in od odmerka odvisno podaljšal efektivno refraktarno obdobje preddvorov, to pa ni bilo povezano z bistvenim podaljšanjem efektivnega refraktarnega obdobja prekatov. V populacijah 3. faze so pri bolnikih, ki so prejeli vernakalant, ugotovili podaljšanje za srčno frekvenco korigiranega intervala QT (z uporabo Fridericieve korekcije, QTcF) v primerjavi s placebom (22,1 ms oz. 18,8 ms za vrhova z odštetim placebom po prvi oz. drugi infuziji). Do 90. minute po začetku infundiranja se je ta razlika zmanjšala na 8,1 ms.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Načrt kliničnih preskušanj: Klinični učinek vernakalanta pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo so ocenili v treh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah (ACT I, ACT II in ACT III) ter v preskušanju AVRO z aktivnim primerjalnim zdravilom (intravenski amjodaron). V študiji ACT II in ACT III je bilo vključenih nekaj bolnikov z značilno atrijsko undulacijo in za vernakalanta ni bilo ugotovljeno, da bi učinkovito konvertiralo atrijsko undulacijo. V kliničnih študijah je bila potreba po antikoagulantnem zdravljenju pred dajanjem vernakalanta določena glede na klinično prakso lečečega zdravnika. Za atrijsko fibrilacijo, ki je trajala manj kot 48 ur, je bila dovoljena takojšnja kardioverzija. Za atrijsko fibrilacijo, ki je trajala več kot 48 ur, je bilo zahtevano antikoagulantno zdravljenje v skladu s terapevtskimi smernicami.

Študiji ACT I in ACT III sta preučevali učinek vernakalanta pri bolnikih z obstojno atrijsko fibrilacijo, ki je trajala > 3 ure in ne več kot 45 dni. Študija ACT II je preučevala učinek vernakalanta pri bolnikih, ki se jim je pojavila < 3 dni trajajoča atrijska fibrilacija po nedavni obvodni koronarni operaciji (CABG) in/ali operaciji zaklop (atrijska fibrilacija se je pojavila več kot 1 dan, a manj kot 7 dni po operaciji). Študija AVRO je primerjala učinek vernakalanta in intravenskega amjodarona pri bolnikih s pred kratkim nastalo atrijsko fibrilacijo (od 3 ure do 48 ur). V vseh študijah so bolniki dobili

10-minutno infuzijo 3,0 mg/kg zdravila BRINAVESS (ali ujemajoč se placebo), temu pa je sledilo 15-minutno obdobje opazovanja. Če je imel bolnik na koncu 15-minutnega obdobja opazovanja atrijsko fibrilacijo ali atrijsko undulacijo, je bila uporabljena druga 10-minutna infuzija 2,0 mg/kg zdravila BRINAVESS (ali ujemajočega se placebo). Uspeh zdravljenja (odzivni bolnik) je bil opredeljen kot prehod iz atrijske fibrilacije v sinusni ritem v 90 minutah. Bolnike, ki se na zdravljenje niso odzvali, je zdravnik obravnaval v skladu s standardno oskrbo.

#### Učinkovitost pri bolnikih z obstojno atrijsko fibrilacijo (ACT I in ACT III)

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež preiskovancev s kratkotrajno atrijsko fibrilacijo (od 3 ure do 7 dni), pri katerih je bil z zdravilom dosežen prehod iz atrijske fibrilacije v sinusni ritem za vsaj eno minuto in v 90 minutah od prve izpostavljenosti raziskovanemu zdravilu. Učinkovitost so raziskali pri skupaj 390 hemodinamsko stabilnih odraslih bolnikih s kratkotrajno atrijsko fibrilacijo; med njimi so bili bolniki s hipertenzijo (40,5 %), ishemično boleznijo srca (12,8 %), boleznijo srčnih zaklopk (9,2 %) in kongestivnim srčnim popuščanjem (10,8 %). V teh študijah je vernakalant učinkovito dosegel prehod iz atrijske fibrilacije v sinusni ritem v primerjavi s placebom (glejte preglednico 2). Prehod iz atrijske fibrilacije v sinusni ritem se je pojavil hitro (pri odzivnih bolnikih je bil mediani čas do prehoda 10 minut od začetka prve infuzije) in sinusni ritem se je ohranil v obdobju 24 ur (97 %). Za odmerjanje vernakalanta je priporočljivo titrirano zdravljenje z dvema možnima korakoma odmerjanja. Na podlagi opravljenih kliničnih študij ni mogoče neodvisno ugotoviti, kolikšen je prispevek uporabe drugega odmerka, če sploh je kakšen.

**Preglednica 2: Prehod iz atrijske fibrilacije v sinusni ritem v študijah ACT I in ACT III**

Trajanje atrijske fibrilacije	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	placebo	vrednost p†	BRINAVESS	placebo	vrednost p†
> 3 ure do ≤ 7 dni	74/145 (51,0 %)	3/75 (4,0 %)	< 0,0001	44/86 (51,2 %)	3/84 (3,6 %)	< 0,0001

† Cochran-Mantel-Haenszlov test

Ugotovljeno je bilo, da vernakalant olajša simptome atrijske fibrilacije, skladno s prehodom v sinusni ritem.

Opazili niso nobenih pomembnih razlik v varnosti in učinkovitosti glede na starost, spol, uporabo zdravil za uravnavanje frekvence, uporabo antiaritmčnih zdravil, uporabo varfarina, anamnezo ishemične boleznijo srca, okvaro ledvic ali ekspresijo encima 2D6 citokroma P450.

Zdravljenje z vernakalantom ni vplivalo na delež odziva na elektrokonverzijo (vključno z medianim številom šokov ali joulov, potrebnih za ustrezno kardioverzijo) v primerih, ko je bila ta poskušana v 2 do 24 urah po uporabi raziskovanega zdravila.

Prehod iz atrijske fibrilacije pri bolnikih z dolgotrajnejšo atrijsko fibrilacijo (> 7 dni in ≤ 45 dni), ocenjen kot sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti pri skupaj 185 bolnikih, se ni statistično značilno razlikoval med vernakalantom in placebom.

#### Učinkovitost pri bolnikih, ki se jim je atrijska fibrilacija pojavila po kardiokirurškem posegu (ACT II)

Učinkovitost pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo po kardiokirurškem posegu so raziskali v študiji ACT II. To je bila dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija vzporednih skupin 3. faze. Zajela je 150 bolnikov z obstojno atrijsko fibrilacijo (trajanje od 3 ure do 72 ur), ki se je pojavila od 24 ur do 7 dni po obvodni operaciji koronarnih arterij in/ali operaciji zaklopk. Vernakalant je učinkovito dosegel prehod iz atrijske fibrilacije v sinusni ritem (vernakalant 47,0 %, placebo 14,0 %, vrednost p = 0,0001). Prehod iz atrijske fibrilacije v sinusni ritem se je pojavil hitro (mediani čas do prehoda 12 minut od začetka infuzije).

#### Učinkovitost v primerjavi z amiodaronom (AVRO)

Vernakalant so raziskali pri 116 bolnikih z atrijsko fibrilacijo (trajanje od 3 ure do 48 ur), med njimi so bili bolniki s hipertenzijo (74,1 %), ishemično boleznijo srca (19 %), boleznijo srčnih zaklopk (3,4 %) in kongestivnim srčnim popuščanjem (17,2 %). V študijo niso bili vključeni bolniki z

NYHA III/IV. V študiji AVRO so infuzijo amjodaronu dali v 2 urah (tj. 1-urni polnilni odmerek 5 mg/kg, nato 1-urna vzdrževalna infuzija 50 mg). Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so dosegli sinusni ritem v 90 minutah po uvedbi zdravljenja, pri čemer so zaključki omejeni na učinke, ki so bili vidni v tem časovnem okvirju. Pri zdravljenju z vernakalantom je prehod v sinusni ritem v obdobju do 90 minut doseglo 51,7 % bolnikov, z amjodaronom pa 5,2 %, pri čemer je pri zdravljenju z vernakalantom značilno hitreje prišlo do prehoda iz atrijske fibrilacije v sinusni ritem v prvih 90 minutah kot pri zdravljenju z amjodaronom (vrednost p z log-rang testom < 0,0001).

#### Učinkovitost iz postmarketinške opazovalne študije

V študiji varnosti SPECTRUM po odobritvi zdravila, ki je vključevala 1.778 bolnikov z 2.009 epizodami zdravljenja z zdravilom BRINAVESS, je bila učinkovitost ocenjena kot delež bolnikov, ki so v 90 minutah od začetka infuzije prešli v sinusni ritem vsaj eno (1) minuto, razen bolniki, ki so v 90-minutnem oknu prejeli električno kardioverzijo ali intravenske antiaritmike razreda I/III zaradi kardioverzije. V celoti gledano je bil BRINAVESS učinkovit pri 70,2% (1.359/1.936) teh bolnikov. Mediani čas do pretvorbe v sinusni ritem 12 minut je bil naveden med vsemi bolniki, ki so po presoji preiskovalca prešli na sinusni ritem, v večini primerov zdravljenja (60,4%) pa je bila uporabljena le ena infuzija. Višja stopnja kardioverzije v študiji SPECTRUM v primerjavi s kliničnimi študijami faze 3 (70,2% v primerjavi z 47% do 51%) je povezana s krajšim trajanjem obdobja indeksne atrijske fibrilacije (mediana trajanja 11,1 ure v študiji SPECTRUM v primerjavi s 17,7 do 28,2 ure v kliničnih študijah).

Če štejemo za neuspeh zdravljenja bolnike, ki so prejeli električno kardioverzijo, intravenske antiaritmike ali peroralni propafenon/flekainid v 90 minutah od začetka infuzije, poleg bolnikov, ki v 90 minutah niso pretvorili niti ene minute, je bila stopnja konverzije 67,3% (1.352/2.009) med 2.009 bolniki, ki so prejeli zdravilo BRINAVESS. Pri stratifikaciji analize po terapevtski indikaciji (tj. pri bolnikih brez kirurškega posega in po srčnem kirurškem posegu) ni bilo pomembne razlike.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z vernakalantom za vse podskupine pediatrične populacije za atrijsko fibrilacijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Pri bolnikih je bila povprečna največja koncentracija vernakalanta v serumu 3,9 µg/ml po eni 10-minutni infuziji 3 mg/kg vernakalantijevega klorida ter 4,3 µg/ml po drugi infuziji 2 mg/kg s 15-minutnim presledkom med odmerkoma.

#### Porazdelitev

Vernakalant se v telesu hitro in obsežno porazdeli; volumen porazdelitve je približno 2 l/kg.  $C_{max}$  in AUC sta bila v območju od 0,5 mg/kg in 5 mg/kg sorazmerni odmerku. Pri bolnikih je ocenjeni značilni celotni telesni očistek vernakalanta 0,41 l/h/kg. V območju koncentracij od 1 do 5 µg/ml je delež prostega vernakalanta v serumu pri človeku od 53 do 63 %.

#### Odstranjevanje

Vernakalant se pri dobrih metabolizatorjih s CYP2D6 v glavnem odstrani z O-demetilacijo, ki poteka s CYP2D6. Pri slabih metabolizatorjih s CYP2D6 sta glavna mehanizma odstranjevanja glukuronidacija in izločanje skozi ledvice. Povprečni eliminacijski razpolovni čas vernakalanta pri bolnikih je približno 3 ure pri dobrih metabolizatorjih s CYP2D6 in približno 5,5 ure pri slabih metabolizatorjih. Kot kaže, je koncentracija vernakalanta po 24 urah zanemarljiva.

## Posebne skupine bolnikov

Spol, anamneza kongestivnega srčnega popuščanja, okvara ledvic ali sočasno prejetje blokatorjev beta in drugih zdravil (vključno z varfarinom, metoprololom, furosemidom in digoksinom) ne vpliva pomembno na akutno farmakokinetiko vernakalanta. Pri bolnikih z okvaro jeter je bila izpostavljenost za 9 do 25 % večja. Ta stanja ne zahtevajo prilagoditve odmerka. Prav tako odmerka ni treba prilagoditi glede na starost, serumski kreatinin ali metabolno stanje s CYP2D6.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti enega in ponavljajočih se odmerkov in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Kar zadeva sposobnost razmnoževanja, ni bilo ugotovljenih učinkov na nosečnost, embriofetalni razvoj, porod ali postnatalni razvoj po intravenski uporabi vernakalanta ob izpostavljenosti (AUC), podobni ali manjši od izpostavljenosti (AUC), dosežene pri človeku po enem samem intravenskem odmerku vernakalanta. V študijah embriofetalnega razvoja so s peroralno uporabo vernakalanta dvakrat na dan dosegli izpostavljenost (AUC), ki je bila na splošno večja kot je dosežena pri človeku po enem intravenskem odmerku vernakalanta; pri največjih testiranih odmerkih so ugotovili malformacije (napačno oblikovane/odsotne/združene lobanjske kosti, vključno s palatoshizo, upognjeno koželjnico, upognjeno/napačno oblikovano lopatico, zožen sapnik, odsotnost ščitnice, nespuščena moda) pri podganah ter večjo embriofetalno umrljivost in večje število plodov z združenimi in/ali dodatnimi segmenti prsnice (*sternebrae*) pri kuncih.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

citronska kislina (E330)  
natrijev klorid  
voda za injekcije  
natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

Razredčeni sterilni koncentrat je kemično in fizikalno stabilen 12 ur pri temperaturi do vključno 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za shranjevanje po pripravi in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; čas shranjevanja pri temperaturi od 2 °C do 8 °C običajno ne sme presežati 24 ur, razen če je priprava potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viale iz stekla (tipa 1) za enkratno uporabo s klorobutilnim gumijastim zamaškom in aluminjsko prekrivno zaporko.

Velikost pakiranja z 1 vialo obsega ali 10 ml ali 25 ml koncentrata.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in drugo ravnanje

Pred dajanjem zdravila preberite vse korake.

Zdravilo je treba po možnosti dati z infuzijsko črpalko. Sprejemljiva pa je tudi injekcijska črpalka, če je izračunana količina lahko natančno aplicirana v določenem času za infundiranje.

### Priprava zdravila BRINAVESS za infundiranje

#### 1. korak:

Pred uporabo morate vialo zdravila BRINAVESS pregledati in se prepričati, da ne vsebujejo delcev in da vsebina ni spremenila barve. Vial, ki vsebujejo delce ali imajo spremenjeno barvo vsebine, ne smete uporabiti. Opomba: Zdravilo BRINAVESS koncentrat za raztopino za infundiranje je brezbarvno do bledorumenno. Sprememba barve v tem razponu ne vpliva na učinek.

#### 2. korak: Redčenje koncentrata

Za zagotovitev pravilnega dajanja je treba že na začetku zdravljenja pripraviti dovolj zdravila BRINAVESS 20 mg/ml, da je mogoče dati začetno infuzijo in drugo infuzijo, če se ta izkaže za potrebno.

Pripravite raztopino s koncentracijo 4 mg/ml z upoštevanjem naslednjih navodil za redčenje:

Bolniki s telesno maso  $\leq$  100 kg: 25 ml zdravila BRINAVESS 20 mg/ml dodajte 100 ml vehikla.

Bolniki s telesno maso  $>$  100 kg: 30 ml zdravila BRINAVESS 20 mg/ml dodajte 120 ml vehikla.

Priporočena sredstva za redčenje so 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje, raztopina Ringerjevega laktata za injiciranje in 5 % raztopina glukoze za injiciranje.

#### 3. korak: Raztopino preglejte

Razredčena sterilna raztopina mora biti bistra in brezbarvna do bledorumenena. Pred uporabo morate raztopino pregledati, da ne vsebuje delcev in da ni spremenila barve.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Correvio  
15 rue du Bicentenaire  
92800 Puteaux  
Francija

## 8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/10/645/001

EU/1/10/645/002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 01. september 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 01. september 2015

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita istočasno.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora vsakemu pakiranju priložiti kontrolni seznam, katerega besedilo se nahaja v Prilogi IIIA. Kontrolni seznam bo s strani podjetja vključen v pakiranja zdravila na mestu, kjer poteka pakiranje, in sicer čim prej, vendar najkasneje do 15. novembra 2012. Kontrolni seznam bo opremljen z lepilom, da se ga lahko pritrdi na vsebnik infuzije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da vsi zdravstveni delavci, vključeni pri uporabi zdravila BRINAVESS, dobijo komplet z informacijami za zdravstveno osebje, ki vsebuje naslednje:

Izobraževalno gradivo za zdravstveno osebje

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, navodilo za uporabo, ovojnina

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora pred razdeljevanjem doseči dogovor s pristojnim nacionalnim organom glede vsebine in oblike izobraževalnega gradiva, skupaj s sredstvi obveščanja.

Ključni elementi, ki morajo biti vključeni v izobraževalnem gradivu:

1. Zdravilo BRINAVESS je treba dati v intravenski infuziji v nadzorovanem okolju, primernem za kardioverzijo. Zdravilo BRINAVESS lahko da samo dobro usposobljeno zdravstveno osebje, ki mora pri bolniku med infundiranjem in še vsaj 15 minut po zaključku infundiranja pogosto preveriti, če ima znake in simptome nenadnega znižanja krvnega tlaka ali srčne frekvence (glejte poglavje 4.4).

2. Ustrezni ukrepi za obvladovanje in zmanjševanje tveganja, vključno s potrebo po natančnem spremljanju med uporabo zdravila BRINAVESS in po njej.

3. Kriteriji za izbiro bolnika, vključno s kontraindikacijami, posebnimi opozorili in previdnostnimi ukrepi ter podatki o populacijah bolnikov, za katere je na voljo malo podatkov iz kliničnih študij.

- Opozorilo za zdravstveno osebje glede kontraindikacij za zdravilo BRINAVESS:
  - Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
  - Bolniki z izhodiščnim podaljšanjem QT (nekorigirani QT > 440 ms) ali s hudo bradikardijo, disfunkcijo sinusnega vozla ali srčnim blokom 2. ali 3. stopnje brez srčnega spodbujevalnika.
  - Uporaba intravenskih antiaritmikov za kontrolo srčnega ritma (skupine I in III) v 4 urah pred uporabo in prve 4 ure po uporabi zdravila BRINAVESS.
  - Akutni koronarni sindrom (vključno z miokardnim infarktom) v zadnjih 30 dneh.
  - Bolniki s hudo aortno stenozo, bolniki s sistoličnim krvnim tlakom < 100 mm Hg in bolniki s srčnim popuščanjem v razredu NYHA III ali NYHA IV.
- Opozorilo za zdravstveno osebje glede posebnih opozoril in previdnostnih ukrepov za zdravilo BRINAVESS pri bolnikih s klinično pomembno stenozo zaklopk, hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo, restriktivno kardiomiopatijo ali konstrikivnim perikarditisom, predhodno dokumentiranim iztisnim deležem levega prekata (LVEF)  $\leq 35\%$ , z napredovalo okvaro jeter.
- Opozorilo za zdravstveno osebje, da je pri uporabi zdravila BRINAVESS pri hemodinamsko stabilnih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem v razredih NYHA I in II potrebna previdnost ter da je treba bolnike z boleznijo srčnih zaklopk skrbno spremljati.
- Opozorilo za zdravstveno osebje glede neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo po uporabi zdravila BRINAVESS, vključno s hipotenzijo, bradikardijo, atrijsko undulacijo ali prekatno motnjo srčnega ritma.
- Opozorilo za zdravstveno osebje glede uporabe antiaritmikov (AAD- antiarrhythmic drugs) pred uporabo zdravila BRINAVESS in po njej.
  - Zdravila BRINAVESS zaradi pomanjkanja podatkov ne moremo priporočiti bolnikom, ki so 4–24 ur pred vernakalantom prejeli intravenski antiaritmik (skupine I in III).
  - Zdravilo BRINAVESS je treba pri bolnikih, ki prejemajo peroralne antiaritmike (skupine I in III), zaradi pomanjkanja izkušenj uporabljati previdno. Tveganje za atrijsko undulacijo je lahko pri bolnikih, ki prejemajo antiaritmike skupine I, povečano.
  - Ponoven začetek ali uvedba peroralnega vzdrževalnega antiaritmičnega zdravljenja pride v poštev 2 uri po uporabi zdravila BRINAVESS.
  - Intravenskih antiaritmikov za kontrolo srčnega ritma se v prvih 4 urah po uporabi zdravila BRINAVESS ne sme uporabljati.

4. Navodila za izračun odmerka, pripravo raztopine za infundiranje in način uporabe.

5. Zdravilo BRINAVESS je lahko na voljo v vialah različnih velikosti (velikosti vial, ki so na voljo, vstavi država članica). Število vial s koncentratom zdravila BRINAVESS, potrebnih za pripravo ustrezne količine raztopine za zdravljenje posameznega bolnika, je odvisno od mase bolnika in velikosti viale.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### ŠKATLA

#### 1. IME ZDRAVILA

BRINAVESS 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
vernakalantijev klorid

#### 2. NAVEDBA ZDRAVILNE UČINKOVINE

Ena viala vsebuje 200 mg vernakalantijevega klorida, kar ustreza 181 mg vernakalanta.  
Ena viala vsebuje 500 mg vernakalantijevega klorida, kar ustreza 452,5 mg vernakalanta.

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje citronsko kislino, natrijev klorid, vodo za injekcije, natrijev hidroksid (E524).

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala  
200 mg/10 ml

1 viala  
500 mg/25 ml

#### 5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za intravensko uporabo po redčenju.

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

#### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Razredčena raztopina: uporabite v 12 urah in shranjujte pri temperaturi do vključno 25 °C.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Correvio  
15 rue du Bicentenaire  
92800 Puteaux  
Francija

**12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

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

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA ZA VIALO**

**1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE**

BRINAVESS 20 mg/ml sterilni koncentrat  
vernakalantijev klorid  
i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo razredčite.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

10 ml:  
200 mg/10 ml

25 ml:  
500 mg/25 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI (ŠKATLA)

### KONTROLNI SEZNAM PRED INFUNDIRANJEM ZDRAVILA

#### Pomembna navodila pri uporabi zdravila BRINAVESS

**Pred uporabo zdravila mora predpisovalec s pomočjo priloženega kontrolnega seznama preveriti, če je bolnik primeren za zdravljenje s tem zdravilom. Kontrolni seznam je treba namestiti na vsebnik infuzije z namenom, da ga prebere zdravstveni delavec, ki bo dal zdravilo BRINAVESS.**

Zdravilo mora dati dobro usposobljen zdravstveni delavec v nadzorovanem okolju, primernem za kardioverzijo. Pri bolniku je treba med infundiranjem in še vsaj 15 minut po zaključku infundiranja pogosto preveriti, če ima znake in simptome nenadnega znižanja krvnega tlaka ali srčne frekvence.

**Pred uporabo zdravila pozorno preberite Povzetek glavnih značilnosti zdravila in kartico z informacijami za zdravstvene delavce.**

**Zdravila BRINAVESS NE smete dati nobenemu bolniku, pri katerem je vsaj en odgovor na spodnja vprašanja pritrdilen:**

Ali ima bolnik srčno popuščanje v razredu NYHA III ali NYHA IV?	DA NE
Ali je bolnik imel akutni koronarni sindrom (vključno z miokardnim infarktom) v zadnjih 30 dneh?	DA NE
Ali ima bolnik hudo aortno stenozo?	DA NE
Ali ima bolnik sistolični krvni tlak < 100 mm Hg?	DA NE
Ali ima bolnik izhodiščno podaljšanje QT intervala (nekorigirani > 440 ms)?	DA NE
Ali ima bolnik hudo bradikardijo, disfunkcijo sinusnega vozla ali srčni blok 2. ali 3. stopnje brez srčnega spodbujevalnika?	DA NE
Ali je bolnik prejel intravenski antiaritmik za kontrolo srčnega ritma (skupine I in/ali III) v 4 urah pred načrtovano infuzijo zdravila BRINAVESS?	DA NE
Ali je bolnik preobčutljiv na učinkovino ali katero koli pomožno snov?	DA NE

**Vsaj 4 ure po infuziji zdravila BRINAVESS NE smete dati drugih intravenskih antiaritmikov (skupine I in/ali III).**

**Pri dajanju zdravila upoštevajte naslednja navodila:**

- Pred dajanjem zdravila BRINAVESS morajo biti bolniki ustrezno hidrirani in hemodinamsko optimizirani ter (po potrebi) na ustreznem antikoagulantnem zdravljenju.
- Pri bolniku je treba med infundiranjem in še vsaj 15 minut po zaključku infundiranja pogosto in skrbno preveriti, če ima:
  - znake ali simptome nenadnega znižanja krvnega tlaka ali srčne frekvence z ali brez simptomatske hipotenzije ali bradikardije
  - bradikardijo
  - hipotenzijo
  - nepredvidene spremembe na EKG (glejte SmPC)Če se ti znaki pojavijo, takoj prenehajte z dajanjem zdravila BRINAVESS, bolniki pa morajo biti deležni ustrezne terapevtske obravnave. Zdravila ne smete dati ponovno.
- Bolnike je treba še naprej nadzorovati 2 uri po začetku infundiranja ter dokler se klinični in EKG parametri ne stabilizirajo.

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### BRINAVESS 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vernakalantijev klorid

**Preden začnete uporabljati to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo BRINAVESS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden začnete uporabljati zdravilo BRINAVESS
3. Kako se uporablja zdravilo BRINAVESS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila BRINAVESS
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo BRINAVESS in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo BRINAVESS vsebuje učinkovino vernakalantijev klorid. Zdravilo BRINAVESS deluje tako, da spremeni nereden ali hiter srčni utrip v normalnega.

Pri odraslih se to zdravilo uporablja, če imate hiter, nereden srčni utrip, imenovan atrijska fibrilacija, ki se vam je pojavil pred kratkim, pred 7 dnevi ali manj, za nekirurške bolnike in 3 dnevi ali manj za bolnike po kardiokirurškem posegu.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden začnete uporabljati zdravilo BRINAVESS**

##### **Ne uporabljajte zdravila BRINAVESS:**

- če ste alergični na vernakalantijev klorid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če se vam je v zadnjih 30 dneh na novo pojavila bolečina v prsih (angina pectoris), ali se vam je takšna bolečina poslabšala, kar je zdravnik diagnosticiral kot akutni koronarni sindrom, ali če ste v zadnjih 30 dneh imeli srčni napad.
- če imate zelo zoženo katero od srčnih zaklopk, sistolični krvni tlak manj kot 100 mm Hg ali napredovalo srčno popuščanje s simptomi že ob minimalnem naporu ali v mirovanju.
- če imate nenormalno počasen srčni utrip ali izpuščene srčne utripe, pa nimate srčnega spodbujevalnika, ali če imate prevodno motnjo, imenovano podaljšanje QT; to motnjo lahko zdravnik vidi na posnetku EKG.
- če ste v 4 urah pred tem, ko naj bi vzeli zdravilo BRINAVESS, vzeli določena druga intravenska zdravila (antiaritmike skupine I in III), ki se uporabljajo za ureditev nepravilnega srčnega ritma.

Če kaj od navedenega velja za vas, ne smete vzeti zdravila BRINAVESS. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila BRINAVESS se posvetujte z zdravnikom, če imate:

- srčno popuščanje
- določene bolezni srca, ki prizadenejo srčno mišico, srčno ovojnico in hudo zoženje srčnih zaklopk
- bolezen srčnih zaklopk

- težave z jetri
- če jemljete druga zdravila za urejanje srčnega ritma

Če imate med prejetjem tega zdravila zelo nizek krvni tlak, zelo počasen srčni utrip ali določene spremembe na EKG, bo zdravnik zdravljenje prekinil.

Zdravnik bo presodil, če 4 ure po uporabi zdravila BRINAVESS potrebujete dodatno zdravilo za urejanje srčnega ritma.

Zdravilo BRINAVESS lahko ne deluje na določene vrste motenj srčnega ritma, s katerimi pa je vaš zdravnik seznanjen.

Zdravniku morate povedati, če imate srčni spodbujevalnik.

Če kaj od navedenega velja za vas (ali če niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom. Podrobne informacije o opozorilih in previdnostnih ukrepih v zvezi z neželenimi učinki, ki se lahko pojavijo, so predstavljene v poglavju 4.

### **Preiskave krvi**

Preden boste dobili to zdravilo, bo zdravnik presodil, ali vam je treba narediti preiskavo krvi, da bi ugotovili, kako dobro se strjuje in kakšna je koncentracija kalija.

### **Otroci in mladostniki**

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom pod 18 let, ker pri tej populaciji ni izkušenj o njegovi uporabi.

### **Druga zdravila in zdravilo BRINAVESS**

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila BRINAVESS ne jemljite, če ste 4 ure pred uporabo zdravila BRINAVESS uporabili nekatera druga zdravila za urejanje nenormalnega srčnega ritma (intravenske antiaritmike skupine I in III).

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Uporabi zdravila BRINAVESS se je namreč med nosečnostjo bolje izogniti.

Ni znano, ali zdravilo BRINAVESS prehaja v materino mleko.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Upoštevati je treba, da se lahko pri nekaterih osebah po prejetju zdravila BRINAVESS pojavi omotica, običajno se pojavi v prvih 2 urah (glejte poglavje "Možni neželeni učinki"). Če se pri vas pojavi omotica, po prejetju zdravila BRINAVESS ne upravljajte vozil ali strojev.

### **Zdravilo BRINAVESS vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje 32 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske/namizne soli) v eni viali z 200 mg. To je enako 1,6 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle.

To zdravilo vsebuje 80 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske/namizne soli) v eni viali s 500 mg. To je enako 4 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle.

## **3. Kako se uporablja zdravilo BRINAVESS**

Količina zdravila BRINAVESS, ki jo boste dobili, je odvisna od vaše telesne mase. Priporočeni začetni odmerek je 3 mg/kg, z največjim izračunanim odmerkom za 113 kg. Če tehtate več kot 113 kg, boste prejeli fiksni odmerek 339 mg. Medtem ko boste dobivali zdravilo BRINAVESS, vam bodo nadzirali dihanje, srčni utrip, krvni tlak in električno delovanje srca.

Če se vam srčni utrip ne normalizira v 15 minutah po koncu prvega odmerka, lahko dobite drugi odmerek. Ta odmerek bo nekoliko manjši, 2 mg/kg, z največjim izračunanim odmerkom za 113 kg. Če tehtate več kot 113 kg, boste prejeli fiksni odmerek 226 mg. Celotni odmerek, uporabljen v 24 urah, ne sme biti večji od 5 mg/kg.

Zdravilo BRINAVESS vam bo dal zdravstveni delavec. Pred tem bo zdravilo BRINAVESS razredčil. Informacije o pripravi raztopine so na voljo na koncu tega navodila za uporabo.

Dobili ga boste v veno v teku 10 minut.

#### **Če ste dobili večji odmerek zdravila BRINAVESS, kot bi smeli**

Če menite, da ste dobili preveč zdravila BRINAVESS, to nemudoma povejte zdravniku.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravnik se lahko odloči za prenehanje infundiranja zdravila, če opazi naslednje nenormalne spremembe:

- srčnega utripa (zelo hiter utrip (občasni) ali zelo počasen utrip (pogosti), preskok srčnega utripa (občasni), kratki premori med normalnim delovanjem srca (občasni))
- krvnega tlaka (kot zelo nizek krvni tlak, ki povzroči nevarno stanje srca) (občasni)
- električnega delovanja srca (občasni)

### **Drugi neželeni učinki**

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- motnje okušanja
- kihanje

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- hiter srčni utrip
- bolečina na mestu infundiranja, otrplost, zmanjšana občutljivost kože alimravljninčenje
- siljenje na bruhanje in bruhanje
- občutek vročine
- nizek krvni tlak, počasen srčni utrip, omotica
- kašelj, vnet nos
- prekomerno znojenje, srbenje
- otrplost ali mravljninčenje, ki se pojavita v ustni sluznici ali ustnem tkivu

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- določene vrste težav s srčnim utripom (npr. izpuščeni utripi, zavedanje bitja srca (palpitacije) ali dodaten srčni utrip)
- zmanjšan občutek za občutljivost
- draženje očesa, solzenje ali spremembe vida
- sprememba voha
- bolečine v prstih rok in nog, pekoč občutek
- hladen znoj, vročinski oblivi
- nujno siljenje na blato, driska
- kratka sapa ali tiščanje v prsih
- občutek dušenja
- bolečina v ustih ali grlu
- draženje, srbenje na mestu infundiranja
- povišan krvni tlak

- občutek vrtoglavosti ali omedlevica, splošno slabo počutje, občutek dremavosti ali zaspanosti
- izcedek iz nosu, vnetje žrela
- zamašen nos
- suha usta
- bleda koža
- splošno srbenje
- utrujenost
- zmanjšan občutek ali občutljivost v ustih

Ti neželeni učinki, ki se opazijo v 24 urah po dajanju zdravila BRINAVESS, naj bi minili hitro. Če ni tako, se posvetujte z zdravnikom.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila BRINAVESS**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Posebna navodila za shranjevanje tega zdravila niso potrebna.

Zdravilo BRINAVESS je treba pred uporabo razredčiti. Razredčeni sterilni koncentrat je kemično in fizikalno stabilen 12 ur pri temperaturi do vključno 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za shranjevanje po pripravi in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; čas na temperaturi od 2 °C do 8 °C običajno ne sme presegati 24 ur, razen če je priprava potekala v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Tega zdravila ne uporabite, če v njem opazite delce ali če je obarvano.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo BRINAVESS**

- Učinkovina je vernakalantijev klorid. En ml koncentrata vsebuje 20 mg vernakalantijevega klorida, kar ustreza 18,1 mg vernakalanta.  
Ena viala z 200 mg vernakalantijevega klorida ustreza 181 mg vernakalanta.  
Ena viala s 500 mg vernakalantijevega klorida ustreza 452,5 mg vernakalanta.
- Pomožne snovi so citronska kislina, natrijev klorid, natrijev hidroksid (E524) in voda za injekcije (glejte poglavje 2 »Zdravilo BRINAVESS vsebuje natrij«).

## **Izgled zdravila BRINAVESS in vsebina pakiranja**

Zdravilo BRINAVESS je bister, brezbarven do bledorumen koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat).

Zdravilo BRINAVESS je na voljo v velikosti pakiranja: 1 viala z 200 mg ali 500 mg vernakalantijevega klorida.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:**

Correvio  
15 rue du Bicentenaire  
92800 Puteaux  
Francija

### **Proizvajalec:**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

Correvio  
Tlf: +44 (0) 208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### **Malta**

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

### **Deutschland**

Correvio  
Tel: +49 (0)800 180 20 91  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### **Nederland**

Correvio  
Tel: +31 (0)800 022 93 82  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### **Eesti**

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

### **Norge**

Correvio  
Tlf: +44 (0) 208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

Correvio  
Tel: +43 (0)800 298 022  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**España**

Advanz Pharma Spain S.L.U

Tel: +34 900 834 889

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**France**

Correvio

Tél: +33 1 77 68 89 17

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Hrvatska**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Ireland**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Ísland**

Correvio

Sími: +44 (0) 208 588 9131

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Italia**

Correvio

Tel: +39 800 909 792

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Κύπρος**

Correvio

Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Latvija**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Polska**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Portugal**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**România**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Slovenija**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Slovenská republika**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Suomi/Finland**

Correvio

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

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Sverige**

Correvio

Tel: +46 (0)20 088 02 36

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**United Kingdom (Northern Ireland)**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano.**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu>.

---

**Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

Pred uporabo zdravila BRINAVESS za dodatne informacije preberite Povzetek glavnih značilnosti tega zdravila in izobraževalno gradivo.

## KLINIČNI PODATKI

### Terapevtske indikacije

Zdravilo Brinavess je indicirano pri odraslih za hitro konverzijo nedavno nastale atrijske fibrilacije v sinusni ritem

- za nekirurške bolnike: atrijska fibrilacija, ki traja  $\leq 7$  dni.
- za bolnike po kardiokirurškem posegu: atrijska fibrilacija, ki traja  $\leq 3$  dni.

### Odmerjanje in način uporabe

Vernakalant je treba dati v nadzorovanem okolju, primernem za kardioverzijo. Lahko ga da samo dobro usposobljeno zdravstveno osebje.

#### Odmerjanje

Vernakalant se odmerja glede na bolnikovo telesno maso, z največjim izračunanim odmerkom na podlagi mase 113 kg.

Priporočena začetna infuzija je 3 mg/kg in jo je treba dati v teku 10 minut z največjim začetnim odmerkom 339 mg (84,7 ml raztopine s koncentracijo 4 mg/ml). Če bolnik v 15 minutah po koncu začetne infuzije ne preide v sinusni ritem, je mogoče uporabiti drugo 10-minutno infuzijo 2 mg/kg z največjim odmerkom za drugo infuzijo 226 mg (56,5 ml raztopine s koncentracijo 4 mg/ml). V 24 urah se ne sme aplicirati kumulativnega odmerka, večjega od 5 mg/kg.

Začetna infuzija je 3 mg/kg in jo je treba dati v teku 10 minut. V tem obdobju je treba pri bolnikih skrbno spremljati, ali se pojavijo kakršni koli znaki ali simptomi nenadnega znižanja krvnega tlaka ali srčnega utripa. Če se taki znaki pojavijo, s simptomatsko hipotenzijo ali bradikardijo ali brez nje, je treba z infundiranjem takoj prenehati.

Če bolnik ne preide v sinusni ritem, morate še 15 minut spremljati njegove vitalne znake in srčni ritem.

Če bolnik po začetni infuziji ali v 15 minutnem obdobju spremljanja ne preide v sinusni ritem, uporabite drugo infuzijo 2 mg/kg v teku 10 minut.

Če bolnik med začetno ali med drugo infuzijo preide v sinusni ritem, je treba infuzijo dokončati. Če se po začetni infuziji pojavi hemodinamsko stabilna atrijska undulacija, je mogoče uporabiti drugo infuzijo, kajti bolnik lahko preide v sinusni ritem (glejte poglavji »Posebna opozorila in previdnostni ukrepi« in »Neželeni učinki«).

#### *Bolniki s telesno maso > 113 kg*

Za bolnike s telesno maso nad 113 kg ima vernakalant fiksni odmerek. Začetni odmerek je 339 mg (84,7 ml 4 mg/ml raztopine). Če v 15 minutah po koncu začetne infuzije ne pride do konverzije v sinusni ritem, je mogoče uporabiti drugo 10-minutno infuzijo 226 mg (56,5 ml 4 mg/ml raztopine). Kumulativni odmerki, večji od 565 mg, niso bili ovrednoteni.

#### *Po kardiokirurški operaciji*

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

#### *Okvara ledvic*

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje »Farmakokinetične lastnosti«).

#### *Okvara jeter*

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji »Posebna opozorila in previdnostni ukrepi« in »Farmakokinetične lastnosti«).

*Starejši (≥ 65 let)*

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

*Pediatrična populacija:*

Vernakalant ni namenjen za uporabo pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, za hitro konverzijo nedavno nastale atrijske fibrilacije v sinusni ritem, zato se ga pri tej populaciji ne sme uporabljati.

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Vernakalant se ne sme injicirati z intravenskim vbrizganjem oz. kot bolus.

Viale so samo za enkratno uporabo in jih je pred dajanjem treba razredčiti.

Za navodilo v zvezi z redčenjem zdravila pred dajanjem glejte poglavje »Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in drugo ravnanje«.

### **Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju »Seznam pomožnih snovi«.
- Bolniki s hudo aortno stenozo, bolniki s sistoličnim krvnim tlakom < 100 mm Hg in bolniki s srčnim popuščanjem v razredu NYHA III ali NYHA IV.
- Bolniki z izhodiščnim podaljšanjem QT (nekorigirani QT > 440 ms) ali s hudo bradikardijo, disfunkcijo sinusnega vozla ali srčnim blokom 2. ali 3. stopnje brez srčnega spodbujevalnika.
- Uporaba intravenskih antiaritmikov za kontrolo srčnega ritma (skupine I in III) v 4 urah pred uporabo in prve 4 ure po uporabi vernakalanta.
- Akutni koronarni sindrom (vključno z miokardnim infarktom) v zadnjih 30 dneh.

### **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Spremljanje bolnikov

Med infundiranjem in takoj po infundiranju vernakalanta so poročali o primerih resne hipotenzije. Ves čas infundiranja ter še vsaj 15 minut po zaključku infundiranja je treba pri bolnikih skrbno spremljati vitalne znake in ves čas nadzorovati srčni ritem.

Če se pojavi kateri koli od naslednjih znakov ali simptomov, je treba z dajanjem vernakalanta prenehati, bolniki pa morajo biti deležni ustrezne terapevtske obravnave:

- nenaden padec krvnega tlaka ali srčne frekvence, z ali brez simptomatske hipotenzije ali bradikardije
- hipotenzija
- bradikardija
- spremembe EKG (npr. klinično pomembna sinusna pavza, kompletni srčni blok, nov kračni blok, pomembna razširitev kompleksa QRS ali podaljšanje intervala QT, spremembe, ki ustrezajo ishēmiji ali infarktu, ali prekatne motnje srčnega ritma)

Če se takšni dogodki pojavijo med prvo infuzijo vernakalanta, bolniki ne smejo dobiti drugega odmerka tega zdravila.

Bolnike je treba še naprej nadzorovati 2 uri po začetku infundiranja ter dokler se klinični in elektrokardiografski parametri ne stabilizirajo.

Previdnostni ukrepi pred infundiranjem

Pred poskusom farmakološke kardioverzije morajo biti bolniki ustrezno hidrirani in hemodinamsko optimizirani. Če je potrebno, morajo biti na antikoagulantnem zdravljenju v skladu s terapevtskimi

smernicami. Bolnikom z nekorigirano hipokaliemijo (koncentracija kalija v serumu manj kot 3,5 mmol/l) je treba pred uporabo vernakalanta korigirati koncentracijo kalija.

K zdravilu je priložen kontrolni seznam, s katerim mora predpisovalec pred uporabo zdravila preveriti, če je bolnik primeren za zdravljenje s tem zdravilom. Kontrolni seznam je treba namestiti na vsebnik infuzije z namenom, da ga prebere zdravstveni delavec, ki bo dal zdravilo BRINAVESS.

### Hipotenzija

Pri maloštevilnih bolnikih se lahko pojavi hipotenzija (vernakalant 5,7 %, placebo 5,5 % v prvih dveh urah po odmerku). Hipotenzija se praviloma pojavi zgodaj, bodisi med infundiranjem bodisi kmalu po koncu infundiranja. Po navadi jo je mogoče odpraviti s standardnimi podpornimi ukrepi. Občasno so opazili primere hude hipotenzije. Ugotovili so, da je pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem tveganje za hipotenzijo večje (glejte poglavje »Neželeni učinki«).

Bolnika je treba med infundiranjem ter še vsaj 15 minut po zaključku infundiranja spremljati glede znakov in simptomov nenadnega znižanja krvnega tlaka ali srčne frekvence.

### Kongestivno srčno popuščanje

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bila celotna pojavnost hipotenzivnih dogodkov v prvih 2 urah po odmerku zdravila večja med bolniki, ki so prejeli vernakalant (13,4 %), kot med bolniki, ki so prejeli placebo (4,7 %). Hipotenzija, ki so jo opisali kot resen neželen učinek ali je povzročila prenehanje uporabe zdravila, se je pojavila pri 1,8 % bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki so prejeli vernakalant, in pri 0,3 % tistih, ki so prejeli placebo.

Pri bolnikih z anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja je bila v prvih dveh urah po odmerku pojavnost prekatnih motenj srčnega ritma večja (6,4 % z vernakalantom in 1,6 % s placebom). Te motnje srčnega ritma so se praviloma pojavljale kot asimptomatske, monomorfne, neobstoje (povprečno 3–4 utripi) prekatne tahikardije.

Zaradi večje pojavnosti teh neželenih učinkov (hipotenzije in prekatnih motenj srčnega ritma) pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost pri uporabi vernakalanta pri hemodinamsko stabilnih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem v funkcijskih razredih NYHA I in II. Izkušenj z uporabo vernakalanta pri bolnikih s predhodno dokumentiranim iztisnim deležem levega prekata (LVEF)  $\leq 35$  % je malo, zato njegove uporabe pri takšnih bolnikih ne priporočamo. Uporaba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem v razredu NYHA III ali NYHA IV je kontraindicirana (glejte poglavje »Kontraindikacije«).

### Bolezen srčnih zaklopk

Pri bolnikih z boleznijo srčnih zaklopk je bila pojavnost prekatnih motenj srčnega ritma večja pri tistih, ki so dobivali vernakalant, do 24 ur po odmerjanju. V prvih dveh urah se je pojavila ventrikularna aritmija pri 6,4% bolnikov, zdravljenih z vernakalantom, v primerjavi z nobenim po placebo. Takšne bolnike je treba skrbno nadzorovati.

### Atrijska undulacija

Za vernakalant ni ugotovljeno, da bi učinkovito doseglo prehod tipične primarne atrijske undulacije v sinusni ritem. Med bolniki, ki prejmejo vernakalant, je večja pojavnost prehoda v atrijsko undulacijo v prvih 2 urah po odmerku. Tveganje je večje pri bolnikih, ki prejemajo antiaritmike iz I. skupine (glejte poglavje »Neželeni učinki«). Če se sekundarno po uporabi zdravila pojavi atrijska undulacija, pride v poštev nadaljevanje infuzije (glejte poglavje »Odmerjanje in način uporabe«). V obdobju po začetku trženja zdravila so v redkih primerih opazili atrijsko undulacijo z atrioventrikularnim prevajanjem 1:1.

### Druge bolezni in neraziskana stanja

Vernakalant so dajali bolnikom z nekorigiranim QT manj kot 440 ms brez večjega tveganja za pojav *torsade de pointes*.

Poleg tega zdravilo ni bilo ovrednoteno pri bolnikih s klinično pomembno stenozo zaklopk, hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo, restriktivno kardiomiopatijo ali konstriktivnim perikarditisom. Zato pri bolnikih s temi boleznimi njegove uporabe ni mogoče priporočiti. Izkušenj z vernakalantom pri bolnikih s srčnim spodbujevalnikom je malo.

Izkušenj pri bolnikih z napredovalo okvaro jeter iz kliničnih preskušanj je malo, zato vernakalanta pri takšnih bolnikih ne priporočamo.

Kliničnih podatkov o ponavljajočih odmerkih po začetni in drugi infuziji ni.

### Električna kardioverzija

Za bolnike, ki se na zdravljenje ne odzovejo, pride v poštev kardioverzija z enosmernim tokom. Kliničnih izkušenj s kardioverzijo z enosmernim tokom manj kot dve uri po odmerku ni.

### Uporaba antiaritmikov pred vernakalantom ali po njem

Zaradi pomanjkanja podatkov vernakalant ne moremo priporočiti bolnikom, ki so 4–24 ur pred vernakalantom prejeli intravenske antiaritmike (skupine I in III). Ne sme se aplicirati bolnikom, ki so v 4 urah pred vernakalantom prejeli intravenske antiaritmike (skupine I in III) (glejte poglavje »Kontraindikacije«).

Vernakalant je treba pri bolnikih, ki prejemajo peroralne antiaritmike (skupine I in III), zaradi pomanjkanja izkušenj uporabljati previdno. Tveganje za atrijsko undulacijo je lahko pri bolnikih, ki prejemajo antiaritmike skupine I, povečano (glejte zgoraj).

Z uporabo intravenskih antiaritmikov za kontrolo srčnega ritma (skupini I in III) v prvih 4 urah po uporabi vernakalanta je malo izkušenj, zato se jih med tem obdobjem ne sme uporabljati (glejte poglavje »Kontraindikacije«).

Ponoven začetek ali uvedba peroralnega vzdrževalnega antiaritmičnega zdravljenja pride v poštev 2 uri po uporabi vernakalanta.

### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 32 mg natrija v eni viali z 200 mg, kar je enako 1,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča WHO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 80 mg natrija v eni viali s 500 mg, kar je enako 4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča WHO in znaša 2 g.

### **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Vernakalant se ne sme aplicirati bolnikom, ki so v 4 urah pred vernakalantom prejeli intravenske antiaritmike (skupine I in III) (glejte poglavje »Kontraindikacije«).

V programu kliničnega razvoja so peroralno vzdrževalno zdravljenje z antiaritmiki prekinili za vsaj 2 uri po dajanju vernakalanta. Ponoven začetek ali uvedba peroralnega vzdrževalnega antiaritmičnega zdravljenja pride v poštev po tem obdobju (glejte poglavji »Kontraindikacije« in »Posebna opozorila in previdnostni ukrepi«).

Vernakalant je substrat za CYP2D6, toda populacijske farmakokinetične analize niso pokazale bistvene razlike v akutni izpostavljenosti vernakalantu ( $C_{max}$  in  $AUC_{0-90min}$ ), če so bili v 1 dnevu pred

infuzijo vernakalanta uporabljeni šibki ali močni zaviralci CYP2D6, kot če je bil vernakalant uporabljen pri bolnikih, ki sočasno niso prejeli zaviralcev CYP2D6. Poleg tega je akutna izpostavljenost vernakalantu pri osebah s slabo funkcijo CYP2D6 le minimalno drugačna kot pri osebah z dobro funkcijo CYP2D6. Odmerka vernakalanta ni treba prilagoditi glede na funkcijo CYP2D6, ali če je vernakalant uporabljen sočasno z zaviralci 2D6.

Vernakalant zmerno, kompetitivno zavira CYP2D6. Vendar ni pričakovati, da bi akutno intravensko dajanje vernakalanta izrazito vplivalo na farmakokinetiko kronično uporabljenih substratov 2D6, ker je razpolovni čas vernakalanta kratek in zato inhibicija 2D6 prehodna. Ni pričakovati, da bi infundirani vernakalant povzročil pomembna medsebojna delovanja zdravil, ker se hitro porazdeli in je izpostavljenost prehodna, vezava na beljakovine majhna, ne zavira drugih testiranih encimov CYP P450 (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 ali 2E1) in v preizkusu transporta digoksina ne zavre P-glikoproteina.

### **Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in drugo ravnanje**

Pred dajanjem zdravila preberite vse korake.

Zdravilo je treba po možnosti dati z infuzijsko črpalko. Sprejemljiva pa je tudi injekcijska črpalka, če je izračunana količina lahko natančno aplicirana v določenem času za infundiranje.

#### Priprava zdravila BRINAVESS za infundiranje

##### 1. korak:

Pred uporabo morate vialo zdravila BRINAVESS pregledati in se prepričati, da ne vsebujejo delcev in da vsebina ni spremenila barve. Vial, ki vsebujejo delce ali imajo spremenjeno barvo vsebine, ne smete uporabiti. Opomba: Zdravilo BRINAVESS koncentrat za raztopino za infundiranje je brezbarvno do bledorumenno. Sprememba barve v tem razponu ne vpliva na učinek.

##### 2. korak: Redčenje koncentrata

Za zagotovitev pravilnega dajanja je treba že na začetku zdravljenja pripraviti dovolj zdravila BRINAVESS 20 mg/ml, da je mogoče dati začetno infuzijo in drugo infuzijo, če se ta izkaže za potrebno.

Pripravite raztopino s koncentracijo 4 mg/ml z upoštevanjem naslednjih navodil za razredčenje: Bolniki s telesno maso ≤ 100 kg: 25 ml zdravila BRINAVESS 20 mg/ml dodajte 100 ml vehikla. Bolniki s telesno maso > 100 kg: 30 ml zdravila BRINAVESS 20 mg/ml dodajte 120 ml vehikla.

Priporočena sredstva za redčenje so 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje, raztopina Ringerjevega laktata za injiciranje in 5 % raztopina glukoza za injiciranje.

##### 3. korak: Raztopino preglejte

Razredčena sterilna raztopina mora biti bistra in brezbarvna do bledorumen. Pred uporabo morate raztopino pregledati, da ne vsebuje delcev in da ni spremenila barve.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.