

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BRINAVESS 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution à diluer contient 20 mg de chlorhydrate de vernakalant, correspondant à 18,1 mg de vernakalant.

Un flacon de 10 ml contient 200 mg de chlorhydrate de vernakalant équivalent à 181 mg de vernakalant.

Un flacon de 25 ml contient 500 mg de chlorhydrate de vernakalant équivalent à 452,5 mg de vernakalant.

Après dilution, la concentration de la solution est de 4 mg/ml de chlorhydrate de vernakalant.

Excipient à effet notoire

Chaque flacon de 200 mg contient environ 1,4 mmol (32 mg) de sodium.

Chaque flacon de 500 mg contient environ 3,5 mmol (80 mg) de sodium.

Chaque ml de solution diluée contient environ 3,5 mg de sodium (solution injectable à diluer de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), 0,64 mg de sodium (solution injectable de glucose à 5 %) ou 3,2 mg de sodium (solution injectable de Ringer).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).

Solution limpide, incolore à jaune clair, de pH 5,5 environ.

L'osmolalité du médicament est contrôlée dans l'intervalle de 270-320 mOsmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Brinavess est indiqué chez l'adulte pour la réduction rapide de la fibrillation auriculaire d'installation récente en rythme sinusal

- En l'absence d'intervention chirurgicale : fibrillation auriculaire d'une durée ≤ 7 jours,
- Après une chirurgie cardiaque : fibrillation auriculaire d'une durée ≤ 3 jours.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le vernakalant doit être administré dans des conditions de surveillance clinique appropriées pour la cardioversion. Seul un professionnel de santé qualifié doit l'administrer.

Posologie

La posologie du vernakalant est déterminée en fonction du poids du patient, la dose maximale correspondant à un poids de 113 kg.

La dose recommandée de la première perfusion est de 3 mg/kg, à administrer en 10 minutes avec une dose initiale maximale de 339 mg (84,7 ml de solution à 4 mg/ml). En l'absence de réduction de la fibrillation auriculaire dans les 15 minutes suivant la fin de la première perfusion, une seconde perfusion de 10 minutes à la dose de 2 mg/kg peut être administrée (dose maximale de 226 mg (56,5 ml de solution à 4 mg/ml)). Les doses cumulées administrées en 24 heures ne doivent pas dépasser 5 mg/kg.

La perfusion initiale est administrée en une dose de 3 mg/kg pendant 10 minutes. Pendant cette période, le patient doit être attentivement surveillé afin de détecter des signes ou symptômes d'une réduction soudaine de tension artérielle ou de fréquence cardiaque. En cas d'apparition de ces signes, avec ou sans hypotension ou bradycardie symptomatique, la perfusion doit être immédiatement interrompue.

Si la réduction de la fibrillation auriculaire ne s'est pas produite, les signes vitaux et le rythme cardiaque du patient doivent être observés pendant 15 minutes supplémentaires.

Si la réduction de la fibrillation auriculaire ne s'est pas produite avec la perfusion initiale ou pendant la période d'observation de 15 minutes, une deuxième perfusion de 2 mg/kg doit être administrée pendant 10 minutes.

Si la réduction de la fibrillation auriculaire se produit pendant la première ou la seconde perfusion, cette perfusion doit être administrée en totalité. Si un flutter auriculaire hémodynamiquement stable est observé après la première perfusion, la seconde perfusion peut être administrée en raison de la possibilité de rétablissement du rythme sinusal (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Patients pesant 113 kg et plus

Chez les patients pesant 113 kg et plus, le vernakalant a une dose fixe. La dose initiale est de 339 mg (84,7 ml de solution à 4 mg/ml). En l'absence de réduction de la fibrillation auriculaire dans les 15 minutes suivant la fin de la première perfusion, une seconde perfusion de 10 minutes de 226 mg (56,5 ml de solution à 4 mg/ml) peut être administrée. Les doses cumulées supérieures à 565 mg n'ont pas été évaluées.

Après une chirurgie cardiaque

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Insuffisants rénaux

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisants hépatiques

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients âgés (à partir de 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée du vernakalant chez les enfants et adolescents en dessous de 18 ans pour la réduction rapide de la fibrillation auriculaire d'installation récente en rythme sinusal. Il ne doit donc pas être utilisé dans cette population.

Mode d'administration

Par voie intraveineuse.

Le vernakalant ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.

Les flacons sont à usage unique et le contenu doit être dilué avant l'administration.

Pour obtenir des instructions sur la dilution du médicament avant l'administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients présentant une sténose aortique sévère, une pression artérielle systolique < 100 mmHg ou une insuffisance cardiaque de classe NYHA III et NYHA IV.
- Présence d'un allongement de l'intervalle QT avant traitement (non corrigé > 440 ms), bradycardie sévère, dysfonction sinusale ou blocs auriculo-ventriculaires de deuxième et de troisième degré sans pacemaker.
- Administration d'antiarythmiques par voie intraveineuse (classe I et classe III) dans les 4 heures précédant ainsi que dans les 4 heures suivant l'administration de vernakalant.
- Syndrome coronarien aigu (incluant infarctus du myocarde) au cours des 30 jours précédents.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Surveillance des patients

Des cas graves d'hypotension ont été rapportés pendant et immédiatement après la perfusion de vernakalant. Les patients doivent rester sous surveillance renforcée pendant toute la durée de la perfusion et au minimum durant les 15 minutes suivant la fin de la perfusion, avec surveillance des signes vitaux et monitoring cardiaque continu.

Si l'un des signes ou symptômes suivants survient, l'administration de vernakalant doit être arrêtée et une prise en charge médicale appropriée de ces patients doit être mise en place :

- Baisse brutale de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque, avec ou sans hypotension ou bradycardie symptomatiques
- Hypotension
- Bradycardie
- Modifications de l'ECG (par exemple pause sinusale cliniquement significative, bloc auriculo-ventriculaire complet, nouveau bloc de branche, allongement significatif de l'intervalle QRS ou QT, modifications compatibles avec une ischémie ou un infarctus et arythmie ventriculaire)

Si ces événements surviennent pendant la première perfusion de vernakalant, la seconde dose ne doit pas être administrée.

Le patient doit être surveillé de façon continue pendant les 2 heures suivant le début de la perfusion et jusqu'à la stabilisation des paramètres cliniques et électrocardiographiques.

Précautions avant la perfusion

Avant de tenter une cardioversion pharmacologique, le patient doit être correctement hydraté et son état hémodynamique doit être optimisé. Administrer si nécessaire un traitement anticoagulant conformément aux recommandations thérapeutiques. Chez les patients présentant une hypokaliémie non corrigée (kaliémie inférieure à 3,5 mmol/l), le taux de potassium doit être corrigé avant l'administration du vernakalant.

Une liste d'instructions de pré-perfusion est fournie avec le médicament. Il est demandé au prescripteur d'évaluer avec cette liste, avant administration, l'éligibilité du patient pour recevoir la perfusion de ce médicament. La liste doit être placée sur le flacon à perfuser afin d'être lue par le professionnel de santé qui l'administrera

Hypotension

Une hypotension peut survenir chez un faible nombre de patients (vernakalant 5,7 %, placebo 5,5 % dans les 2 premières heures qui suivent le début de la perfusion). En général, l'hypotension apparaît

rapidement, pendant la perfusion ou peu après celle-ci et peut généralement être corrigée par un traitement symptomatique habituel. Des cas d'hypotension sévère ont été observés de façon peu fréquente, Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ont été identifiés comme une population présentant un risque plus élevé d'hypotension (voir rubrique 4.8).

Le patient doit être surveillé à la recherche de signes ou symptômes évoquant une baisse brutale de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque, pendant la durée de la perfusion et au minimum durant les 15 minutes suivant la fin de la perfusion.

Insuffisance cardiaque congestive

Chez les patients atteints d'ICC, l'incidence globale d'événements hypotensifs a été plus élevée pendant les deux premières heures suivant la perfusion chez les patients traités par le vernakalant que chez ceux qui avaient reçu le placebo (13,4 % *versus* 4,7 % respectivement). L'incidence d'hypotension rapportée comme un événement indésirable grave ou ayant entraîné l'arrêt du traitement chez les patients atteints d'ICC après l'exposition au vernakalant a été de 1,8 % chez ces patients *versus* 0,3 % avec le placebo.

Les patients ayant des antécédents d'ICC ont présenté une incidence supérieure d'arythmies ventriculaires dans les deux premières heures suivant l'administration (6,4 % pour le vernakalant *versus* 1,6 % pour le placebo). Ces arythmies se manifestaient généralement par des tachycardies ventriculaires non soutenues (3-4 battements en moyenne) monomorphes asymptomatiques.

Du fait de l'incidence supérieure de réactions indésirables d'hypotension et d'arythmies ventriculaires chez les patients atteints d'ICC, le vernakalant doit être utilisé avec prudence chez les patients hémodynamiquement stables présentant une ICC des classes fonctionnelles I à II de la NYHA. Les données concernant l'utilisation du vernakalant chez des patients ayant des antécédents documentés de FEVG ≤ 35 % sont limitées. Son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients. BRINAVESS est contre-indiqué chez les patients présentant une ICC de classe NYHA III ou de classe NYHA IV (voir rubrique 4.3).

Valvulopathie

Chez les patients présentant une valvulopathie, une incidence plus élevée d'épisodes d'arythmies ventriculaires a été observée sous vernakalant jusqu'à 24 heures après l'administration. Durant les 2 premières heures, l'arythmie ventriculaire est apparue dans 6,4 % des patients sous vernakalant *versus* aucun chez les patients sous placebo. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Flutter auriculaire

Le vernakalant n'a pas été efficace pour convertir un flutter auriculaire primaire typique en rythme sinusal. L'incidence de transformation en flutter auriculaire dans les deux premières heures suivant l'administration est supérieure chez les patients recevant le vernakalant. Le risque est plus élevé chez les patients traités par des antiarythmiques de classe I (voir rubrique 4.8). Si un flutter auriculaire secondaire au traitement est observé, la poursuite de la perfusion doit être envisagée (voir rubrique 4.2). Dans l'expérience post-marketing, de rares cas de flutter auriculaire avec 1 :1 conduction auriculo-ventriculaire sont observés.

Autres pathologies et affections non étudiées

Le vernakalant a été administré chez des patients présentant un intervalle QT non corrigé inférieur à 440 ms sans risque accru de torsades de pointe.

Par ailleurs, le vernakalant n'a pas été évalué chez les patients présentant une sténose valvulaire cliniquement significative, une cardiomyopathie hypertrophique obstructive, une cardiomyopathie restrictive ou une péricardite constrictive et son utilisation ne peut être recommandée chez ces

patients. Les données concernant l'utilisation du vernakalant chez les patients porteurs d'un pacemaker sont limitées.

Les données des essais cliniques chez des patients atteints d'insuffisance hépatique avancée étant limitées, le vernakalant n'est pas recommandé chez ces patients.

Il n'existe pas de données cliniques concernant une administration de doses répétées après la première et la seconde perfusion.

Cardioversion électrique

La cardioversion électrique peut être envisagée chez les patients qui ne répondent pas au traitement. Il n'existe pas de donnée clinique concernant le recours à une cardioversion électrique dans les 2 heures suivant son administration.

Utilisation de médicaments antiarythmiques avant ou après l'administration du vernakalant

Le vernakalant est déconseillé chez les patients ayant reçu un médicament anti-arythmique intraveineux (Classes I et III) 4 à 24 heures avant le vernakalant du fait du manque de données. Il ne doit pas être administré chez les patients ayant reçu un médicament anti-arythmique intraveineux (Classes I et III) 4 heures avant l'administration du médicament (voir rubrique 4.3).

Le vernakalant doit être utilisé avec prudence chez les patients prenant des médicaments antiarythmiques par voie orale (Classes I et III), du fait de l'expérience limitée. Les patients recevant un médicament antiarythmique de classe I peuvent avoir un risque accru de flutter auriculaire (voir ci-dessus).

Les données concernant l'administration d'antiarythmiques intraveineux (classe I et classe III) au cours des 4 premières heures suivant la perfusion du vernakalant étant limitées, ces agents ne doivent pas être utilisés pendant cette période (voir rubrique 4.3).

La reprise ou l'instauration d'un traitement antiarythmique d'entretien par voie orale peut être envisagée deux heures après l'administration du vernakalant.

Contenu en sodium

Ce médicament contient 32 mg de sodium par flacon de 200 mg, ce qui équivaut à 1,6 % de la dose journalière maximale de 2 g de sodium pour un adulte, qui correspond à l'apport maximal recommandé par l'OMS.

Ce médicament contient 80 mg de sodium par flacon de 500 mg, ce qui équivaut à 4 % de la dose journalière maximale de 2 g de sodium pour un adulte, qui correspond à l'apport maximal recommandé par l'OMS.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Le vernakalant ne doit pas être administré aux patients qui ont reçu des médicaments antiarythmiques intraveineux (classe I et classe III) dans les 4 heures précédant l'administration du vernakalant (voir rubrique 4.3).

Au cours du programme de développement clinique, le traitement antiarythmique oral d'entretien a été interrompu pendant au moins 2 heures après l'administration du vernakalant. La reprise ou l'instauration du traitement antiarythmique oral d'entretien après ce délai peut être envisagée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Bien que le vernakalant soit un substrat du CYP2D6, les analyses de pharmacocinétique (PK) de population n'ont montré aucune différence substantielle dans l'exposition aiguë au vernakalant (C_{max} et $ASC_{0-90\ min}$) lorsque des inhibiteurs faibles ou puissants du CYP2D6 étaient administrés dans la journée précédant la perfusion de vernakalant par rapport aux patients ne recevant pas un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP2D6. De plus, l'exposition aiguë au vernakalant chez les métaboliseurs lents pour le CYP2D6 ne présente que des différences minimales avec celle observée chez les métaboliseurs rapides. Aucune adaptation posologique du vernakalant n'est nécessaire en fonction du statut de métaboliseur CYP2D6 ou lorsque le vernakalant est co-administré avec des inhibiteurs du 2D6.

Le vernakalant est un inhibiteur compétitif modéré du CYP2D6. Cependant, du fait de sa demi-vie courte et donc de la nature transitoire de l'inhibition du 2D6, il n'est pas attendu que l'administration intraveineuse aiguë de vernakalant modifie significativement la PK des substrats du 2D6 administrés de façon chronique. Le vernakalant administré en perfusion est peu susceptible d'induire des interactions médicamenteuses significatives en raison de sa distribution rapide et de l'exposition transitoire, de sa faible liaison aux protéines, de l'absence d'inhibition des autres isoenzymes du cytochrome CYP450 testées (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 ou 2E1) et de l'absence d'inhibition de la glycoprotéine P dans un essai de transport de la digoxine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du chlorhydrate de vernakalant chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des malformations après une exposition orale répétée (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du vernakalant pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le vernakalant/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du vernakalant/des métabolites dans le lait animal.

Un risque pour le nouveau-né ou le jeune enfant ne peut être exclu.

La prudence s'impose en cas d'utilisation chez une femme qui allaite.

Fertilité

Il n'a pas été montré dans les études effectuées chez l'animal que le vernakalant modifie la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le vernakalant a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des cas d'étourdissements ont été rapportés au cours des 2 premières heures suivant son administration (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (> 5 %) dans les 24 premières heures suivant l'administration du vernakalant ont été une dysgueusie (troubles du goût) (17,9 %), des éternuements (12,5 %) et des paresthésies (6,9 %). Ces réactions sont survenues pendant ou peu après la perfusion, ont été transitoires et ont rarement été un facteur limitant pour le traitement.

Tableau répertoriant les effets indésirables (Tableau 1)

Le profil des effets indésirables présenté ci-dessous est basé sur les analyses des essais cliniques, de l'étude de sécurité post-autorisation et des déclarations d'effets indésirables spontanées. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$).

Tableau 1 : Effets indésirables observés ^a

Affections du système nerveux	<p><i>Très fréquent</i> : dysgueusie</p> <p><i>Fréquent</i> : paresthésies, étourdissements</p> <p><i>Peu fréquent</i> : hypoesthésie, sensation de brûlure, parosmie, syncope, somnolence</p>
Affections oculaires	<p><i>Peu fréquent</i> : hypersécrétion lacrymale, irritation oculaire, déficience visuelle</p>
Affections cardiaques	<p><i>Fréquent</i> : bradycardie ^b, flutter auriculaire ^b</p> <p><i>Peu fréquent</i> : arrêt sinusal, tachycardie ventriculaire, palpitations, bloc de branche gauche, extrasystoles ventriculaires, bloc AV de premier degré, bloc AV complet, bloc de branche droit, bradycardie sinusale, élargissement du QRS à l'ECG, choc cardiogénique, augmentation de la pression artérielle diastolique</p> <p><i>Rare</i> : flutter auriculaire avec 1:1 conduction auriculo ventriculaire ^{b,c}</p>
Affections vasculaires	<p><i>Fréquent</i> : hypotension</p> <p><i>Peu fréquent</i> : bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, pâleur</p>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<p><i>Très fréquent</i> : éternuements</p> <p><i>Fréquent</i> : toux, gêne nasale</p> <p><i>Peu fréquent</i> : dyspnée, irritation pharyngée, douleur oropharyngée, congestion nasale sensation de suffocation, sensation d'étouffement, rhinorrhée</p>
Affections gastro-intestinales	<p><i>Fréquent</i> : nausées, paresthésies buccales, vomissements</p> <p><i>Peu fréquent</i> : sécheresse buccale, diarrhée, hypoesthésie buccale, urgence défécatoire</p>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<p><i>Fréquent</i> : prurit, hyperhidrose</p> <p><i>Peu fréquent</i> : prurit généralisé, sueurs froides</p>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<p><i>Peu fréquent</i> : douleurs dans les extrémités</p>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<p><i>Fréquent</i> : douleur au site de perfusion, sensation de chaleur, paresthésie au site de perfusion</p> <p><i>Peu fréquent</i> : fatigue, irritation au site de perfusion, hypersensibilité au site de perfusion, prurit au site de perfusion, malaise</p>

^a Les effets indésirables cités dans le tableau sont survenus dans les 24 heures suivant l'administration du vernakalant (voir rubriques 4.2 et 5.2) avec une incidence > 0,1 % des patients traités par vernakalant et supérieure au placebo.

^b Voir les sous-paragraphes flutter auriculaire et bradycardie ci-dessous

^c Identifié dans l'expérience post-marketing

Description d'effets indésirables sélectionnés

Les effets indésirables cliniquement significatifs observés dans les études cliniques incluent une hypotension et arythmies ventriculaires. (voir rubrique 4.4).

Bradycardie

Une bradycardie a été observée essentiellement au moment du retour en rythme sinusal. Avec un taux de réduction de la fibrillation auriculaire significativement supérieur chez les patients traités par le vernakalant, l'incidence de la bradycardie a été plus élevée au cours des deux premières heures chez les patients traités par le vernakalant que chez ceux qui avaient reçu le placebo (1,6 % *versus* 0 % respectivement). Chez les patients n'ayant pas présenté de retour en rythme sinusal, l'incidence de la bradycardie pendant les deux heures suivant la perfusion a été similaire dans les groupes placebo et vernakalant (4,0 % et 3,8 % respectivement). En général, la bradycardie a bien répondu à l'arrêt du traitement et/ou à l'administration d'atropine.

Flutter auriculaire

Les patients en fibrillation auriculaire qui reçoivent le vernakalant ont une incidence plus élevée de transformation en flutter auriculaire dans les deux premières heures suivant l'administration (1,2% *versus* 0 % sous placebo). Avec la poursuite de la perfusion comme recommandé ci-dessus, le retour en rythme sinusal survient chez la majorité des patients. La cardioversion électrique peut être recommandée chez les autres patients. Dans les études cliniques existantes à ce jour, les patients ayant présenté un flutter auriculaire suite au traitement par le vernakalant n'ont pas développé de conduction auriculo-ventriculaire 1 :1. Cependant, dans l'expérience post-marketing, de rares cas de flutter auriculaire avec 1: 1 conduction auriculo-ventriculaire sont observés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un patient qui avait reçu 3 mg/kg de vernakalant en 5 minutes (au lieu de la durée recommandée de 10 minutes) a développé une tachycardie à complexe large hémodynamiquement stable qui s'est résolue sans séquelles.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Thérapie cardiaque, autres antiarythmiques classes I et III ; code ATC : C01BG11.

Mécanisme d'action

Le vernakalant est un médicament antiarythmique qui agit préférentiellement au niveau des oreillettes pour prolonger la période réfractaire auriculaire et ralentir de façon fréquence-dépendante la conduction des impulsions. On pense que ces effets anti-fibrillants sur la période réfractaire et la conduction suppriment la réentrée et qu'ils sont potentialisés dans les oreillettes au cours de la fibrillation auriculaire. On estime que la relative sélectivité du vernakalant sur la période réfractaire auriculaire *versus* ventriculaire est due au blocage des courants régulés par les canaux ioniques exprimés dans les oreillettes mais pas dans les ventricules, ainsi qu'aux conditions électrophysiologiques spécifiques des oreillettes en cas de fibrillation auriculaire. Cependant, un blocage des courants cationiques, incluant les canaux hERG et les canaux sodiques cardiaques voltage-dépendants, qui sont présents dans les ventricules, a été documenté.

Effets pharmacodynamiques

Dans les études précliniques, le vernakalant bloque les courants à toutes les phases du potentiel d'action auriculaire, y compris les courants potassiques exprimés spécifiquement dans les oreillettes (par exemple, les courants I_{Kur} ultra-rapide et I_K (ACh), dépendant de l'acétylcholine). Pendant la fibrillation auriculaire, le blocage fréquence et voltage-dépendant des canaux sodiques concentre encore plus l'action du médicament sur le tissu auriculaire partiellement dépolarisé et activé rapidement plutôt que sur le ventricule polarisé normalement et battant à un rythme plus faible. De plus, la capacité du vernakalant à bloquer la dernière composante du courant sodique limite les effets sur la repolarisation ventriculaire induits par le blocage des courants potassiques dans le ventricule. Les effets ciblés sur le tissu auriculaire couplés au blocage du courant sodique tardif permettent de penser que le risque proarythmique du vernakalant est faible. Globalement, l'association des effets du vernakalant sur les courants cardiaques potassiques et sodiques a pour résultat des effets antiarythmiques substantiels qui sont concentrés principalement dans les oreillettes.

Dans une étude électrophysiologique chez des patients, le vernakalant a prolongé significativement la période réfractaire effective de l'oreillette de façon dose-dépendante, sans que cela soit associé à une augmentation significative de la période réfractaire effective du ventricule. Dans la population de phase III, les patients traités par le vernakalant ont présenté un allongement du QT corrigé pour la fréquence cardiaque (correction de Fridericia, QTcF) par rapport aux patients recevant le placebo (pics de respectivement 22,1 ms et 18,8 ms après soustraction des valeurs sous placebo après la première et la seconde perfusion). 90 minutes après le début de la perfusion, cette différence n'était plus que de 8,1 ms.

Efficacité et sécurité clinique

Plan des essais cliniques : l'effet clinique du vernakalant dans le traitement de patients présentant une fibrillation auriculaire a été évalué dans trois études randomisées en double aveugle contrôlées contre placebo (ACT I, ACT II et ACT III) et dans une étude avec comparateur actif (amiodarone intraveineuse - AVRO). Quelques patients présentant un flutter auriculaire typique ont été inclus dans les études ACT II et ACT III et le vernakalant n'a pas été efficace pour la réduction du flutter auriculaire. Dans les études cliniques, la nécessité d'une anticoagulation avant l'administration de vernakalant a été évaluée conformément à la pratique clinique du médecin traitant. Une cardioversion immédiate était autorisée en cas de fibrillation auriculaire d'une durée de moins de 48 heures. En cas de fibrillation auriculaire depuis plus de 48 heures, l'anticoagulation était obligatoire conformément aux recommandations thérapeutiques.

ACT I et ACT III visaient à étudier l'effet du vernakalant dans le traitement de patients présentant une fibrillation auriculaire soutenue d'une durée de plus de 3 heures mais de moins de 45 jours. L'objectif d'ACT II était d'examiner l'effet du vernakalant chez des patients ayant développé une fibrillation auriculaire d'une durée de moins de 3 jours et survenue après une intervention récente de pontage aorto-coronaire (PAC) et/ou de chirurgie valvulaire (fibrillation auriculaire apparue plus de 1 jour mais moins de 7 jours après la chirurgie). AVRO visait à étudier l'effet du vernakalant *versus* amiodarone intraveineuse chez des patients présentant une fibrillation auriculaire d'installation récente (3 à 48 heures). Dans toutes les études, les patients ont reçu 3,0 mg/kg de BRINAVESS (ou de placebo) en perfusion de 10 minutes, avec ensuite une période d'observation de 15 minutes. Si le patient était en fibrillation ou flutter auriculaire à la fin de la période d'observation de 15 minutes, une seconde perfusion de BRINAVESS à raison de 2,0 mg/kg (ou de placebo) était administrée en 10 minutes. Le succès du traitement (répondeurs) était défini comme la réduction de la fibrillation auriculaire avec retour en rythme sinusal dans les 90 minutes. Les patients qui n'avaient pas répondu au traitement ont été pris en charge par le médecin selon la pratique habituelle.

Efficacité chez des patients présentant une fibrillation auriculaire soutenue (ACT I et ACT III)

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients présentant une fibrillation auriculaire d'installation récente (3 heures à 7 jours) qui avaient obtenu, suite au traitement, une réduction de la fibrillation auriculaire en rythme sinusal, pendant une durée minimale d'une minute dans les

90 minutes suivant la première exposition au médicament à l'étude. L'efficacité a été étudiée chez 390 patients adultes hémodynamiquement stables présentant une fibrillation auriculaire récente, incluant des patients atteints d'hypertension (40,5 %), de cardiopathie ischémique (12,8 %), de valvulopathie (9,2 %) et d'ICC (10,8 %). Dans ces études, le traitement par le vernakalant a réduit efficacement la fibrillation auriculaire avec retour en rythme sinusal par rapport au placebo (voir tableau 2). La réduction de la fibrillation auriculaire avec retour en rythme sinusal a été rapide (chez les répondeurs, le délai médian jusqu'à la cardioversion a été de 10 minutes à partir du début de la première perfusion) et le rythme sinusal a été maintenu durant 24 heures (97 %). Le schéma posologique recommandé de vernakalant comprend une titration, avec 2 paliers possibles. Dans les études cliniques qui ont été menées, l'effet additif de la seconde dose, s'il existe, ne peut pas être établi de façon indépendante.

Tableau 2 : Réduction de la fibrillation auriculaire en rythme sinusal dans les études ACT I et ACT III

Durée de la fibrillation auriculaire	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	Placebo	Valeur P^\dagger	BRINAVESS	Placebo	Valeur P^\dagger
> 3 heures à ≤ 7 jours	74/145 (51,0 %)	3/75 (4,0 %)	< 0,0001	44/86 (51,2 %)	3/84 (3,6 %)	< 0,0001

† Test de Cochran-Mantel-Haenszel

Le vernakalant a soulagé les symptômes de la fibrillation auriculaire, et ce en adéquation avec le retour en rythme sinusal.

Il n'a pas été observé de différence significative en termes de sécurité d'emploi ou d'efficacité en fonction de l'âge, du sexe, de l'utilisation de médicaments contrôlant la fréquence cardiaque, de l'utilisation d'antiarythmiques, de l'utilisation de warfarine, des antécédents de cardiopathie ischémique, de la présence d'une insuffisance rénale ou de l'expression de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450.

Le traitement par le vernakalant n'a pas affecté le taux de réponse à la cardioversion électrique (incluant le nombre médian de chocs ou de joules nécessaires pour le rétablissement du rythme sinusal) lorsque celle-ci a été tentée dans les 2 à 24 heures suivant l'administration du médicament à l'étude.

Pour la cardioversion chez les patients présentant une fibrillation auriculaire de plus longue durée (> 7 jours et ≤ 45 jours), évaluée à titre de critère d'efficacité secondaire chez 185 patients au total, il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre le vernakalant et le placebo.

Efficacité chez les patients ayant développé une fibrillation auriculaire après une chirurgie cardiaque (ACT II)

L'efficacité a été étudiée chez des patients présentant une fibrillation auriculaire après une chirurgie cardiaque dans une étude de phase III en double aveugle contrôlée contre placebo en groupes parallèles (ACT II) menée chez 150 patients présentant une fibrillation auriculaire soutenue (durée de 3 à 72 heures) apparue 24 heures à 7 jours après un pontage aorto-coronaire et/ou une chirurgie valvulaire. Le traitement par le vernakalant a réduit efficacement la fibrillation auriculaire avec retour en rythme sinusal (47,0 % pour le vernakalant, 14,0 % pour le placebo ; valeur $P = 0,0001$). La conversion de la fibrillation auriculaire en rythme sinusal a été rapide (délai moyen jusqu'à la cardioversion : 12 minutes après le début de la perfusion).

Efficacité versus amiodarone (AVRO)

Le vernakalant a été étudié chez 116 patients en fibrillation auriculaire (durée de 3 à 48 heures), incluant des patients présentant une hypertension (74,1 %), une cardiopathie ischémique (19 %), une valvulopathie (3,4 %) et une insuffisance cardiaque congestive (17,2 %). Aucun patient atteint d'insuffisance cardiaque de classe NYHA III/IV n'a été inclus dans l'étude. Dans l'étude AVRO, la perfusion d'amiodarone a été administrée en 2 heures (dose de charge de 5 mg/kg en 1 heure, suivie d'une perfusion d'entretien de 50 mg en 1 heure). Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients ayant obtenu un rythme sinusal (RS) 90 minutes après le début du traitement, ce qui limite

les conclusions sur les effets observés à ce laps de temps. BRINAVESS a rétabli le RS chez 51,7 % des patients à 90 minutes *versus* 5,2 % avec l'amiodarone, permettant un retour en rythme sinusal significativement plus rapide que l'amiodarone, dans les 90 premières minutes (valeur $P < 0,0001$, test log-rank).

Efficacité dans l'Etude Observationnelle Post-Marketing

Dans l'étude de sécurité post-autorisation (SPECTRUM) qui incluait 1 778 patients avec 2 009 épisodes de traitement par BRINAVESS, l'efficacité a été calculée comme la proportion de patients qui ont obtenu un rythme sinusal pendant au moins une (1) minute dans les 90 minutes suivant le début du traitement en excluant les patients qui ont reçu une cardioversion électrique ou une administration intraveineuse par antiarythmiques de classe I/III pour la cardioversion dans la fenêtre de 90 minutes. Globalement, BRINAVESS a été efficace chez 70,2 % (1 359/1 936) de ces patients. Le temps médian du retour au RS reporté parmi tous les patients qui, d'après le jugement de l'investigateur, sont retournés en RS était de 12 minutes et dans la plupart des épisodes de traitement (60,4 %) seulement une perfusion a été administrée. Le taux de cardioversion plus élevé dans SPECTRUM comparé aux études cliniques de phase 3 (70,2 % contre 47 % à 51 %) est corrélé avec une durée plus courte de la durée de la période de fibrillation auriculaire indexée (durée médiane de 11,1 heures pour SPECTRUM contre 17,7 à 28,2 heures pour les études cliniques).

Si les patients qui ont reçu une cardioversion électrique, des antiarythmiques intraveineux ou du propafénone/flécaïnide par voie orale dans les 90 minutes à partir du début de la perfusion étaient comptés comme des échecs de traitement en plus des patients qui n'ont pas été convertis pendant une minute dans les 90 minutes, le taux de conversion parmi les 2 009 patients qui ont reçu BRINAVESS était de 67,3 % (1 352/2 009). Il n'a pas été trouvé de différence significative dans la stratification des analyses par indication thérapeutique (c'est-à-dire en l'absence d'intervention chirurgicale et après une chirurgie cardiaque).

Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament n'a pas requis d'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le vernakalant dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique présentant une fibrillation auriculaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Chez les patients, les concentrations plasmatiques maximales moyennes du vernakalant ont été de 3,9 µg/ml après une perfusion unique en 10 minutes de 3 mg/kg de chlorhydrate de vernakalant et de 4,3 µg/ml après une seconde perfusion de 2 mg/kg avec un intervalle de 15 minutes entre les 2.

Distribution

Le vernakalant est distribué largement et rapidement dans l'organisme, avec un volume de distribution d'environ 2 l/kg. La C_{max} et l'ASC sont proportionnelles à la dose entre 0,5 mg/kg et 5 mg/kg. Chez les patients, la clairance corporelle totale habituelle du vernakalant est estimée à 0,41 l/h/kg. La fraction libre de vernakalant dans le sérum humain est de 53-63 % dans l'intervalle de concentrations de 1-5 µg/ml.

Élimination

Le vernakalant est éliminé essentiellement par O-déméthylation par le CYP2D6 chez les métaboliseurs rapides pour le CYP2D6. La glycoconjuguaison et l'excrétion rénale sont les principaux mécanismes d'élimination chez les métaboliseurs CYP2D6 lents. Chez les patients, la demi-vie d'élimination moyenne du vernakalant est d'environ 3 heures chez les métaboliseurs CYP2D6 rapides et d'environ 5,5 heures chez les métaboliseurs lents. Les concentrations de vernakalant semblent être insignifiantes après 24 heures.

Populations particulières

La pharmacocinétique aiguë du vernakalant n'est pas influencée de façon significative par le sexe, les antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance rénale ou l'administration concomitante de bêta-bloquants ou d'autres médicaments, y compris la warfarine, le métoprolol, le furosémide et la digoxine. Les expositions sont augmentées de 9 à 25 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Aucune adaptation posologique du vernakalant n'est nécessaire chez ces patients-là, ni en fonction de l'âge, de la créatininémie ou du statut de métaboliseur CYP2D6.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie avec administration unique et répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

En ce qui concerne la reproduction, il n'a pas été observé d'effets sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la parturition ou le développement postnatal après administration intraveineuse de vernakalant à des niveaux d'exposition (ASC) similaires ou inférieurs aux niveaux d'exposition humains obtenus après une dose intraveineuse unique de vernakalant. Dans les études de développement embryo-fœtal avec administration deux fois par jour de doses orales de vernakalant entraînant des niveaux d'exposition (ASC) généralement plus élevés que ceux atteints chez l'homme après une dose intraveineuse unique, des malformations (déformation/absence/soudure des os du crâne incluant fente palatine, courbure du radius, courbure/déformation des omoplates, sténose trachéale, absence de thyroïde, testicules non descendus) ont été observées chez le rat et une augmentation de la létalité embryonnaire et fœtale et une augmentation du nombre de fœtus présentant des sternèbres soudés et/ou supplémentaires ont été observées chez le lapin aux doses testées les plus élevées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique (E330)
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables
Hydroxyde de sodium (E524) (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

La solution diluée stérile reconstituée est chimiquement et physiquement stable pendant 12 heures à ≤ 25 °C.

Du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre (type I) à usage unique avec bouchon en élastomère chlorobutyle et capsule en aluminium.

Conditionnement : 1 flacon de 10 ml ou de 25 ml de solution à diluer.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Lire toutes les étapes de préparation avant l'administration.

La pompe à perfusion est le dispositif d'administration de choix. Cependant, un pousse-seringue est acceptable sous réserve que le volume calculé exact puisse être administré sur la durée de perfusion spécifiée.

Préparation de BRINAVESS pour la perfusion

Etape 1 :

Avant l'administration, effectuer un contrôle visuel des flacons de BRINAVESS pour rechercher la présence de particules ou de couleur anormale. Ne pas utiliser un flacon présentant des particules ou une couleur anormale. Remarque : BRINAVESS, solution à diluer pour perfusion, est incolore à jaune clair. Les variations de couleur dans cette gamme n'affectent pas l'activité du produit.

Etape 2 : reconstitution de la solution à diluer

Avant de débiter la perfusion de BRINAVESS 20 mg/ml, pour garantir une administration correcte, préparer une quantité suffisante permettant d'effectuer la première et la seconde perfusion si cette dernière est nécessaire.

Préparer une solution à la concentration de 4 mg/ml en suivant les recommandations de dilution ci-dessous :

Patients pesant ≤ 100 kg : ajouter 25 ml de BRINAVESS 20 mg/ml à 100 ml de solvant.

Patients pesant > 100 kg : ajouter 30 ml de BRINAVESS 20 mg/ml à 120 ml de solvant.

Les solvants recommandés sont : les solutions injectables de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), de Ringer lactate ou de glucose à 5 %.

Etape 3 : contrôle visuel de la solution

La solution stérile diluée doit être limpide, incolore à jaune clair. Avant l'administration, vérifier à nouveau que la solution ne présente pas de particules ou de couleur anormale.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9, D09 V504
Irlande

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/10/645/001

EU/1/10/645/002

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 1^{er} septembre 2010

Date de dernier renouvellement : 2 juin 2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Geodis CL Netherlands B.V.
Columbusweg 16
5928 LC Venlo
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2. de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir une liste d'instruction dans chaque boîte, dont le texte est inclus dans l'Annexe IIIa. L'entreprise commencera à inclure cette liste d'instructions de pré-perfusion dans les boîtes conditionnées sur le site de conditionnement le plus tôt possible mais au plus tard le 15 novembre 2012. Cette liste d'instructions sera fournie avec un adhésif qui permettra sa fixation sur le flacon à perfuser.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que tous les professionnels de santé impliqués dans l'administration de BRINAVESS, reçoivent l'information contenant les éléments suivants :

Matériel pédagogique pour le Professionnel de Santé Résumé des Caractéristiques du Produit, Notice et Etiquetage

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit obtenir l'accord des autorités nationales compétentes, sur le contenu et le format du matériel pédagogique ainsi que sur le plan de communication, avant la mise sur le marché.

Eléments-clés devant être inclus dans le matériel pédagogique :

1. BRINAVESS doit être administré en perfusion intraveineuse, sous une surveillance clinique appropriée pour la cardioversion. Seul un professionnel de santé qualifié doit administrer BRINAVESS et doit surveiller fréquemment le patient pendant la durée de la perfusion et au minimum durant les 15 minutes suivant la fin de la perfusion, à la recherche de signes et symptômes d'une baisse brutale de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque (voir rubrique 4.4).
 2. Des mesures appropriées pour la gestion et la minimisation des risques, incluant une surveillance étroite pendant et après l'administration de BRINAVESS.
 3. Les critères de sélection des patients, incluant les contre-indications, mises en garde spéciales et précautions d'emploi, et l'information sur les populations de patients pour lesquelles les données cliniques sont limitées.
- Signaler les contre-indications de BRINAVESS aux Professionnels de santé :
 - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients indiqués dans la rubrique 6.1.
 - Présence d'un allongement de l'intervalle QT avant traitement (non corrigé > 440 ms), bradycardie sévère, dysfonction sinusale ou blocs auriculo-ventriculaires de deuxième et de troisième degré sans pacemaker.
 - Administration d'antiarythmiques par voie intraveineuse pour le contrôle du rythme (classe I et classe III) dans les 4 heures précédant ainsi que dans les 4 heures suivant l'administration de BRINAVESS.
 - Syndrome coronarien aigu (incluant infarctus du myocarde) au cours des 30 jours précédents.
 - Patients présentant une sténose aortique sévère, une pression artérielle systolique < 100 mmHg ou une insuffisance cardiaque de classe NYHA III et NYHA IV.
 - Signaler aux Professionnels de santé les mises en garde spéciales et précautions d'emploi chez les patients ayant, une sténose valvulaire cliniquement significative, une cardiomyopathie hypertrophique obstructive, une cardiomyopathie restrictive ou une péricardite constrictive, des antécédents documentés de FEVG ≤ 35 %, une insuffisance hépatique avancée.
 - Signaler aux Professionnels de santé les précautions à prendre chez les patients hémodynamiquement stables présentant une ICC des classes fonctionnelles I à II de la NYHA et le besoin d'une surveillance étroite des patients avec valvulopathies.
 - Signaler aux Professionnels de santé les réactions indésirables qui peuvent survenir après l'administration de BRINAVESS, incluant l'hypotension, la bradycardie, le flutter auriculaire ou l'arythmie ventriculaire.
 - Attirer l'attention des Professionnels de santé sur la prise de médicaments antiarythmiques avant ou après BRINAVESS.
 - BRINAVESS n'est pas recommandé chez les patients ayant reçu un médicament anti-arythmique intraveineux (Classes I et III) 4 à 24 heures avant le vernakalant du fait du manque de données.
 - BRINAVESS doit être administré avec prudence chez les patients prenant des médicaments antiarythmiques par voie orale (Classes I et III), du fait de l'expérience limitée. Les patients recevant un médicament antiarythmique de classe I ont un risque accru de flutter auriculaire.

- La reprise ou l'instauration d'un traitement antiarythmique d'entretien par voie orale peut être envisagée deux heures après l'administration de BRINAVESS.
 - Les antiarythmiques intraveineux ne doivent pas être utilisés au cours des quatre premières heures suivant l'administration de BRINAVESS.
4. Instructions pour le calcul de la dose, la reconstitution et la dilution, et le mode d'administration.
 5. BRINAVESS peut être disponible dans différentes tailles de flacons (Présentations disponibles à renseigner localement). Le nombre de flacons de solution de BRINAVESS nécessaire à la préparation de la quantité appropriée pour le traitement d'un patient dépendra du poids du patient et de la taille du flacon.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOITE****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

BRINAVESS 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
chlorhydrate de vernakalant

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Un flacon contient 200 mg de chlorhydrate de vernakalant, correspondant à 181 mg de vernakalant.
Un flacon contient 500 mg de chlorhydrate de vernakalant, correspondant à 452,5 mg de vernakalant.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient acide citrique, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium (E524).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

1 flacon
200 mg/10 ml

1 flacon
500 mg/25 ml

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Diluer avant utilisation.
Voie intraveineuse après dilution.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPECIALE, SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP
Solution diluée : à utiliser dans les 12 heures et conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9, D09 V504
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

BRINAVESS 20 mg/ml, solution à diluer stérile
chlorhydrate de vernakalant
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

A diluer avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

10 ml :
200 mg/10 ml

25 ml :
500 mg/25 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER A L'INTERIEUR DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR (ETUI)

LISTE D'INSTRUCTIONS AVANT PERFUSION

Instructions importantes concernant l'utilisation de BRINAVESS

Ces instructions doivent être placées à l'intérieur de l'étui contenant la perfusion, et doivent être lues par le Professionnel de Santé qui administre BRINAVESS.

BRINAVESS doit être administré dans des conditions de surveillance clinique appropriées pour la cardioversion par un professionnel de santé qualifié. Le patient doit être surveillé fréquemment pendant la durée de la perfusion et au minimum durant les 15 minutes suivant la fin de la perfusion à la recherche de signes et symptômes évoquant une baisse brutale de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque.

Lire attentivement le Résumé des Caractéristiques du Produit ainsi que le guide de bonne utilisation à l'attention des Professionnels de Santé avant l'administration de BRINAVESS.

BRINAVESS NE DOIT EN AUCUN CAS être administré à un patient pour lequel un OUI a été répondu à l'une des questions ci-dessous :

Le patient a-t-il une insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV ?	OUI	NON
Le patient a-t-il eu un syndrome coronarien aigu (incluant infarctus du myocarde) au cours des 30 jours précédents ?	OUI	NON
Le patient a-t-il une sténose aortique sévère ?	OUI	NON
Le patient a-t-il une pression artérielle systolique < 100 mm Hg ?	OUI	NON
Le patient a-t-il un allongement de l'intervalle QT avant traitement (non corrigé > 440 ms)	OUI	NON
Le patient a-t-il une bradycardie sévère, dysfonction sinusale ou blocs auriculo-ventriculaires de deuxième et troisième degré sans pacemaker ?	OUI	NON
Le patient a-t-il eu une administration d'antiarythmiques par voie intraveineuse (classes I et/ou III) dans les 4 heures précédant l'administration de BRINAVESS ?	OUI	NON
Le patient a-t-il une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ?	OUI	NON

Ne PAS administrer d'autres médicaments antiarythmiques (classes I et/ou III) intraveineux dans les 4 heures suivant l'administration de BRINAVESS.

Suivre ces instructions pour l'administration de BRINAVESS :

- Le patient doit être hydraté de manière adéquate, son état hémodynamique doit être optimisé, et il doit recevoir un traitement anticoagulant adéquat (si nécessaire), avant l'administration de BRINAVESS.
- Surveiller fréquemment et soigneusement le patient pendant la totalité de la perfusion et pendant au moins les 15 minutes la suivant, à la recherche de :
 - signes ou symptômes d'une baisse soudaine de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque, avec ou sans hypotension ou bradycardie symptomatiques,
 - bradycardie,
 - hypotension,
 - modifications inattendues de l'ECG (voir le RCP).Si l'un de ces signes survient, arrêtez immédiatement BRINAVESS et mettre en place une prise en charge médicale appropriée du patient. Ne pas réadministrer BRINAVESS.
- Continuer à surveiller le patient pendant les 2 heures après le début de la perfusion et jusqu'à la stabilisation des paramètres cliniques et électrocardiographiques.

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

BRINAVESS 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion chlorhydrate de vernakalant

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que BRINAVESS et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser BRINAVESS
3. Comment utiliser BRINAVESS
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver BRINAVESS
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que BRINAVESS et dans quel cas est-il utilisé ?

La substance active contenue dans BRINAVESS est le chlorhydrate de vernakalant. BRINAVESS agit en transformant vos battements de cœur irréguliers ou rapides en battements de cœur normaux.

Chez l'adulte, il est utilisé si vous présentez un rythme cardiaque irrégulier et rapide appelé fibrillation auriculaire qui est apparu récemment, il y a 7 jours ou moins, pour les patients sans chirurgie, et il y a 3 jours ou moins pour les patients ayant subi une chirurgie cardiaque.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser BRINAVESS ?

N'utilisez jamais BRINAVESS

- si vous êtes allergique au chlorhydrate de vernakalant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6,
- si vous avez présenté des douleurs dans la poitrine nouvelles ou plus intenses (angor, ou angine de poitrine) diagnostiquées par votre médecin comme un syndrome aigu coronarien au cours des 30 derniers jours ou si vous avez eu une crise cardiaque au cours des 30 derniers jours,
- si vous présentez un rétrécissement important d'une valve cardiaque, une pression sanguine systolique inférieure à 100 mm Hg ou si vous souffrez d'insuffisance cardiaque avancée avec des symptômes au repos ou avec peu d'exercice,
- si vous avez des battements de cœur anormalement lents ou irréguliers et que vous n'êtes pas porteur de pacemaker, ou si vous souffrez d'un trouble de la conduction appelé allongement de l'intervalle QT, qui peut être vu sur un ECG par votre médecin,
- si vous prenez 4 heures avant l'utilisation de BRINAVESS certains autres médicaments intraveineux utilisés pour normaliser un rythme cardiaque irrégulier (antiarythmiques de Classes I et III).

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne, vous ne devez pas utiliser BRINAVESS. En cas de doute, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser BRINAVESS si vous souffrez de :

- insuffisance cardiaque,

- certaines maladies de cœur impliquant le muscle cardiaque, la membrane qui entoure le cœur et un rétrécissement sévère des valves cardiaques,
- une maladie des valves cardiaques,
- des problèmes de foie,
- vous prenez d'autres médicaments antiarythmiques.

Si vous présentez une tension artérielle très basse, un rythme cardiaque lent ou certaines modifications de l'ECG pendant que vous recevez ce médicament, votre médecin arrêtera le traitement.

Votre médecin déterminera si vous devez recevoir un autre médicament antiarythmique 4 heures après l'utilisation de BRINAVESS.

BRINAVESS peut ne pas être efficace dans le traitement de certaines autres formes d'anomalies du rythme cardiaque, mais votre médecin en est informé.

Si vous êtes porteur d'un pacemaker, informez-en votre médecin.

Si l'une de ces situations vous concerne (ou en cas de doute), parlez-en à votre médecin. La rubrique 4 contient des informations détaillées sur les avertissements et les précautions se rapportant aux effets indésirables susceptibles de se produire.

Analyses de sang

Avant de vous administrer ce médicament, votre médecin déterminera si des analyses de sang sont nécessaires pour savoir si votre sang coagule correctement et déterminer votre taux de potassium.

Enfants et adolescents

Ne pas donner ce médicament aux enfants et adolescents de moins de 18 ans car il n'existe pas de données sur son utilisation dans cette population.

Autres médicaments et BRINAVESS

Informez votre médecin si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.

N'utilisez pas BRINAVESS si vous prenez certains autres médicaments intraveineux (antiarythmiques de Classes I et III) utilisés pour normaliser un rythme cardiaque irrégulier dans les 4 heures qui précèdent l'utilisation de BRINAVESS.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Il est préférable d'éviter d'utiliser BRINAVESS pendant la grossesse.

On ne sait pas si BRINAVESS passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains patients peuvent ressentir des étourdissements après avoir reçu BRINAVESS, en général au cours des 2 premières heures, et cet effet doit être pris en compte. (Voir rubrique Effets indésirables éventuels). En cas d'étourdissements, vous devez éviter de conduire ou d'utiliser des machines après avoir reçu BRINAVESS.

BRINAVESS contient du sodium

Ce médicament contient 32 mg de sodium (constituant principal du sel de cuisine/table) par flacon de 200 mg. Ceci est équivalent à 1,6 % de la dose journalière maximale recommandée de sodium pour un adulte.

Ce médicament contient 80 mg de sodium (constituant principal du sel de cuisine/table) par flacon de 500 mg. Ceci est équivalent à 4 % de la dose journalière maximale recommandée de sodium pour un adulte.

3. Comment utiliser BRINAVESS

La dose de BRINAVESS que vous pourrez recevoir dépendra de votre poids. La dose initiale recommandée est de 3 mg/kg, avec une dose maximale calculée sur un poids corporel de 113 kg. Si vous pesez plus de 113 kg, vous recevrez une dose fixe de 339 mg. Pendant l'administration de BRINAVESS, votre respiration, votre rythme cardiaque, votre tension artérielle et l'activité électrique de votre cœur seront surveillés.

Si votre rythme cardiaque n'est pas redevenu normal 15 minutes après la fin de l'administration de la première dose, vous pourrez recevoir une seconde dose. Il s'agira d'une dose un peu plus faible, de 2 mg/kg, avec une dose maximale calculée sur un poids corporel de 113 kg. Si vous pesez plus de 113 kg, vous recevrez une dose fixe de 226 mg. Les doses cumulées administrées en 24 heures ne doivent pas dépasser 5 mg/kg.

BRINAVESS vous sera administré par un professionnel de santé. BRINAVESS sera dilué avant de vous être administré. Des informations sur la préparation de la solution figurent à la fin de cette notice.

Il sera administré dans votre veine en 10 minutes.

Si vous avez reçu plus de BRINAVESS que vous n'auriez dû

Si vous pensez que vous pouvez avoir reçu une dose trop importante de BRINAVESS, informez-en immédiatement votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Votre médecin pourra décider d'arrêter la perfusion s'il observe des modifications anormales suivantes de :

- votre rythme cardiaque (comme un rythme cardiaque très rapide (peu fréquent) ou très lent (fréquent), un battement manquant (peu fréquent), ou une courte pause dans l'activité normale du cœur (peu fréquent)),
- votre tension artérielle (comme une tension artérielle très basse entraînant une affection cardiaque grave) (peu fréquent),
- l'activité électrique de votre cœur (peu fréquent).

Autres effets indésirables

Très fréquents (peuvent toucher plus d'une personne sur 10)

- troubles du goût,
- éternuements.

Fréquent (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- rythme cardiaque rapide
- douleur ou engourdissement au site de perfusion, engourdissement, diminution de la sensibilité de la peau, ou sensation de picotements,
- nausées et vomissements,
- sensation de chaleur,
- tension artérielle basse, battements de cœur lents, étourdissements,
- toux, douleur nasale,
- transpiration excessive, démangeaisons,

- engourdissement ou picotement au niveau de la muqueuse ou des tissus de la cavité buccale.

Peu fréquent (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- certains types de problèmes de rythme cardiaque (tels qu'une impression de sentir les battements de cœur (palpitations) ou un battement supplémentaire),
- diminution des sensations ou de la sensibilité
- yeux irrités, larmoyants ou modifications de la vision,
- modifications de l'odorat,
- douleur dans les doigts et les orteils, sensation de brûlure,
- sueurs froides, bouffées de chaleur,
- besoin impérieux d'aller à la selle, diarrhée,
- essoufflement ou oppression thoracique,
- sensation d'étouffement,
- douleurs dans la bouche ou la gorge
- irritation, démangeaison au site de perfusion,
- tension artérielle élevée
- sensation d'étourdissements ou évanouissement, sensation de malaise général, somnolence ou envie de dormir,
- écoulement nasal, mal de gorge,
- nez bouché,
- sécheresse buccale,
- pâleur,
- démangeaison généralisée
- fatigue,
- diminution des sensations ou de la sensibilité au niveau de la bouche.

En général, ces effets, observés dans les 24 heures qui suivent l'administration de BRINAVESS, disparaissent rapidement, cependant, dans le cas contraire, consultez votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver BRINAVESS

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Ce médicament ne requiert pas de précautions particulières de conservation. BRINAVESS doit être dilué avant d'être administré. La solution diluée stérile reconstituée est chimiquement et physiquement stable pendant 12 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les conditions d'utilisation et de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur, et le produit ne devrait pas normalement être conservé plus de 24 heures entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution ne soit effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Ne pas utiliser ce médicament si vous remarquez des particules ou une couleur anormale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient BRINAVESS

- La substance active est le chlorhydrate de vernakalant. Un ml de solution à diluer contient 20 mg de chlorhydrate de vernakalant, correspondant à 18,1 mg de vernakalant. Un flacon de 200 mg de chlorhydrate de vernakalant est équivalent à 181 mg de vernakalant. Un flacon de 500 mg de chlorhydrate de vernakalant est équivalent à 452,5 mg de vernakalant.
- Les autres composants sont : acide citrique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (E524) et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 «BRINAVESS contient du sodium ») .

Qu'est-ce que BRINAVESS et contenu de l'emballage extérieur

BRINAVESS est une solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile) limpide, incolore à jaune clair.

BRINAVESS est disponible en boîte de 1 flacon contenant 200 mg ou 500 mg de chlorhydrate de vernakalant.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9, D09 V504
Irlande

Fabricant :

Geodis CL Netherlands B.V.
Columbusweg 16
5928 LC Venlo
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

България

Advanz Pharma Limited Тел.: +32
28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Advanz Pharma Limited Tél/Tel: +32
28088620 medicalinformation@advanzpharma.com

Česká republika

Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Magyarország

Advanz Pharma Limited Tel: +32
28088620 medicalinformation@advanzpharma.com

Danmark

Abcur AB
Sverige
Tlf: +45 80 82 60
22 medicalinformation@advanzpharma.com

Malta

Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Deutschland

Advanz Pharma Limited Tel: +49 (0)800
180 20 91

medicalinformation@advanzpharma.com

Eesti

Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620

medicalinformation@advanzpharma.com

Ελλάδα

Advanz Pharma Limited Τηλ: +32
28088620

medicalinformation@advanzpharma.com

España

Advanz Pharma Spain S.L.U

Tel: +34 900 834 889

medicalinformation@advanzpharma.com

France

Advanz Pharma Limited Tél: +44 (0) 208
588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com

Hrvatska

Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620

medicalinformation@advanzpharma.com

Irlande

Advanz Pharma Limited Tel: +353 1800
851 119

medicalinformation@advanzpharma.com

Ísland

Abcur AB

Svíþjóð Sími: +46 20 088 02 36

medicalinformation@advanzpharma.com

Italia

Advanz Pharma Limited Tel: +39 800 909
792

medicalinformation@advanzpharma.com

Κύπρος

Advanz Pharma Limited Τηλ: +32
28088620

medicalinformation@advanzpharma.com

Nederland

Advanz Pharma Limited Tel: +31 (0)800
022 93 82

medicalinformation@advanzpharma.com

Norge

Abcur AB

SverigeTlf: +47 800 16 689

medicalinformation@advanzpharma.com

Österreich

Advanz Pharma Limited Tel: +43 (0)800
298 022

medicalinformation@advanzpharma.com

Polska

Advanz Pharma Limited Tel: +32

28088620medicalinformation@advanzpharma.com

Portugal

Advanz Pharma Limited Tel: +351 800 819
926

medicalinformation@advanzpharma.com

România

Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620

medicalinformation@advanzpharma.com

Slovenija

Advanz Pharma Limited Tel: +32

28088620medicalinformation@advanzpharma.com

Slovenská republika

Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620

medicalinformation@advanzpharma.com

Suomi/Finland

Abcur AB

Ruotsi

Puh/Tel: +358 800 416231

medicalinformation@advanzpharma.com

Sverige

Abcur AB

Sverige Tel: +46 (0)20 088 02 36

medicalinformation@advanzpharma.com

Latvija

Advanz Pharma Limited Tel: +32
28088620 medicalinformation@advanzpharma.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Pour des informations supplémentaires avant d'utiliser BRINAVESS, veuillez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit et au matériel de formation.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Brinavess est indiqué chez l'adulte pour la réduction rapide de la fibrillation auriculaire d'installation récente en rythme sinusal

- En l'absence d'intervention chirurgicale : fibrillation auriculaire d'une durée ≤ 7 jours,
- Après une chirurgie cardiaque : fibrillation auriculaire d'une durée ≤ 3 jours.

Posologie et mode d'administration

Levernakalant doit être administré dans des conditions de surveillance clinique appropriées pour la cardioversion. Seul un professionnel de santé qualifié doit l'administrer.

Posologie

La posologie du vernakalant est déterminée en fonction du poids du patient, la dose calculée maximale correspondant à un poids de 113 kg.

La dose recommandée de la première perfusion est de 3 mg/kg, à administrer en 10 minutes avec une dose initiale maximale de 339 mg (84,7 ml de solution à 4 mg/ml). En l'absence de réduction de la fibrillation auriculaire dans les 15 minutes suivant la fin de la première perfusion, une seconde perfusion de 10 minutes à la dose de 2 mg/kg peut être administrée (dose maximale de 226 mg (56,5 ml de solution à 4 mg/ml)). Les doses cumulées administrées en 24 heures ne doivent pas dépasser 5 mg/kg.

La perfusion initiale est administrée en une dose de 3 mg/kg pendant 10 minutes. Pendant cette période, le patient doit être attentivement surveillé afin de détecter des signes ou symptômes d'une réduction soudaine de tension artérielle ou de fréquence cardiaque. En cas d'apparition de ces signes, avec ou sans hypotension ou bradycardie symptomatique, la perfusion doit être immédiatement interrompue.

Si la réduction de la fibrillation auriculaire ne s'est pas produite, les signes vitaux et le rythme cardiaque du patient doivent être observés pendant 15 minutes supplémentaires.

Si la réduction de la fibrillation auriculaire ne s'est pas produite avec la perfusion initiale ou pendant la période d'observation de 15 minutes, une deuxième perfusion de 2 mg/kg doit être administrée pendant 10 minutes.

Si la réduction de la fibrillation auriculaire se produit pendant la première ou la seconde perfusion, cette perfusion doit être administrée en totalité. Si un flutter auriculaire hémodynamiquement stable est observé après la première perfusion, la seconde perfusion peut être administrée en raison de la possibilité de rétablissement du rythme sinusal (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8).

Patients pesant 113 kg et plus

Chez les patients pesant 113 kg et plus, le vernakalant a une dose fixe. La dose initiale est de 339 mg (84,7 ml de solution à 4 mg/ml). En l'absence de réduction de la fibrillation auriculaire dans les 15 minutes suivant la fin de la première perfusion, une seconde perfusion de 10 minutes de 226 mg (56,5 ml de solution à 4 mg/ml) peut être administrée. Les doses cumulées supérieures à 565 mg n'ont pas été évaluées.

Après une chirurgie cardiaque

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Insuffisants rénaux

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisants hépatiques

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 5.2).

Patients âgés (à partir de 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée du vernakalant chez les enfants et adolescents en dessous de 18 ans pour la réduction rapide de la fibrillation auriculaire d'installation récente en rythme sinusal. Il ne doit donc pas être utilisé dans cette population.

Mode d'administration

Par voie intraveineuse.

Le vernakalant ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.

Les flacons sont à usage unique et le contenu doit être dilué avant l'administration.

Pour obtenir des instructions sur la dilution du médicament avant l'administration, voir « Précautions particulières d'élimination et manipulation ».

Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la « Liste des excipients ».
- Patients présentant une sténose aortique sévère, une pression artérielle systolique < 100 mmHg ou une insuffisance cardiaque de classe NYHA III et NYHA IV.
- Présence d'un allongement de l'intervalle QT avant traitement (non corrigé > 440 ms), bradycardie sévère, dysfonction sinusale ou blocs auriculo-ventriculaires de deuxième et de troisième degré sans pacemaker.
- Administration d'antiarythmiques par voie intraveineuse (classe I et classe III) dans les 4 heures précédant ainsi que dans les 4 heures suivant l'administration du vernakalant.
- Syndrome coronarien aigu (incluant infarctus du myocarde) au cours des 30 jours précédents.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Surveillance des patients

Des cas graves d'hypotension ont été rapportés pendant et immédiatement après la perfusion du vernakalant. Les patients doivent rester sous surveillance renforcée pendant toute la durée de la perfusion et au minimum durant les 15 minutes suivant la fin de la perfusion, avec surveillance des signes vitaux et monitoring cardiaque continu.

Si l'un des signes ou symptômes suivants survient, l'administration du vernakalant doit être arrêtée et une prise en charge médicale appropriée de ces patients doit être mise en place :

- Baisse brutale de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque, avec ou sans hypotension ou bradycardie symptomatiques
- Hypotension
- Bradycardie
- Modifications de l'ECG (par exemple pause sinusale cliniquement significative, bloc auriculo-ventriculaire complet, nouveau bloc de branche, allongement significatif de l'intervalle QRS ou QT, modifications compatibles avec une ischémie ou un infarctus et arythmie ventriculaire)

Si ces événements surviennent pendant la première perfusion du vernakalant, la seconde dose ne doit pas être administrée.

Le patient doit être surveillé pendant les 2 heures qui suivent le début de la perfusion et jusqu'à la stabilisation des paramètres cliniques et électrocardiographiques.

Précautions avant la perfusion

Avant de tenter une cardioversion pharmacologique, le patient doit être correctement hydraté et son état hémodynamique doit être optimisé. Administrer si nécessaire un traitement anticoagulant conformément aux recommandations thérapeutiques. Chez les patients présentant une hypokaliémie non corrigée (kaliémie inférieure à 3,5 mmol/l), le taux de potassium doit être corrigé avant l'administration du vernakalant.

Une liste d'instructions de pré-perfusion est fournie avec le médicament. Il est demandé au prescripteur d'évaluer avec cette liste, avant administration, l'éligibilité du patient pour recevoir la perfusion de ce médicament. La liste doit être placée sur le flacon à perfuser afin d'être lue par le professionnel de santé qui l'administrera

Hypotension

Une hypotension peut survenir chez un faible nombre de patients (vernakalant 5,7 %, placebo 5,5 % dans les 2 premières heures qui suivent le début de la perfusion). En général, l'hypotension apparaît rapidement, pendant la perfusion ou peu après celle-ci et peut généralement être corrigée par un traitement symptomatique habituel. Des cas d'hypotension sévère ont été observés de façon peu fréquente. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ont été identifiés comme une population présentant un risque plus élevé d'hypotension (voir « Effets indésirables »).

Le patient doit être surveillé, à la recherche de signes ou symptômes évoquant une baisse brutale de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque, pendant la durée de la perfusion et au minimum durant les 15 minutes suivant la fin de la perfusion.

Insuffisance cardiaque congestive

Chez les patients atteints d'ICC, l'incidence globale d'événements hypotensifs a été plus élevée pendant les deux premières heures suivant la perfusion chez les patients traités par le vernakalant que chez ceux qui avaient reçu le placebo (13,4 % *versus* 4,7 % respectivement). L'incidence

d'hypotension rapportée comme un événement indésirable grave ou ayant entraîné l'arrêt du traitement chez les patients atteints d'ICC après l'exposition au vernakalant a été de 1,8 % chez ces patients *versus* 0,3 % avec le placebo.

Les patients ayant des antécédents d'ICC ont présenté une incidence supérieure d'arythmies ventriculaires dans les deux premières heures suivant l'administration (6,4 % pour le vernakalant *versus* 1,6 % pour le placebo). Ces arythmies se manifestaient généralement par des tachycardies ventriculaires non soutenues (3-4 battements en moyenne) monomorphes asymptomatiques.

Du fait de l'incidence supérieure d'événements indésirables d'hypotension et d'arythmies ventriculaires chez les patients atteints d'ICC, le vernakalant doit être utilisé avec prudence chez les patients hémodynamiquement stables présentant une ICC des classes fonctionnelles I à II de la NYHA. Les données concernant l'utilisation du vernakalant chez des patients ayant des antécédents documentés de FEVG ≤ 35 % sont limitées. Son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients. BRINAVESS est contre-indiqué chez les patients présentant une ICC de classe NYHA III ou une ICC de classe IV (voir « Contre-indications »).

Valvulopathie

Chez les patients présentant une valvulopathie, une incidence plus élevée d'épisodes d'arythmies ventriculaires a été observée sous vernakalant jusqu'à 24 heures après l'administration. Durant les 2 premières heures, l'arythmie ventriculaire est apparue dans 6,4 % des patients sous vernakalant *versus* aucun chez les patients sous placebo. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Flutter auriculaire

Le vernakalant n'a pas été efficace pour convertir un flutter auriculaire primaire typique en rythme sinusal. L'incidence de transformation en flutter auriculaire dans les deux premières heures suivant l'administration est supérieure chez les patients recevant le vernakalant. Le risque est plus élevé chez les patients traités par des antiarythmiques de classe I (voir rubrique 4.8). Si un flutter auriculaire secondaire au traitement est observé, la poursuite de la perfusion doit être envisagée (voir rubrique 4.2). Dans l'expérience post-marketing rares cas de flutter auriculaire avec 1 :1 conduction auriculo-ventriculaire sont observés.

Autres pathologies et affections non étudiées

Le vernakalant a été administré chez des patients présentant un intervalle QT non corrigé inférieur à 440 ms sans risque accru de torsades de pointe.

Par ailleurs, il n'a pas été évalué chez les patients présentant une sténose valvulaire cliniquement significative, une cardiomyopathie hypertrophique obstructive, une cardiomyopathie restrictive ou une péricardite constrictive et son utilisation ne peut être recommandée chez ces patients. Les données concernant l'utilisation du vernakalant chez les patients porteurs d'un pacemaker sont limitées.

Les données des essais cliniques chez des patients atteints d'insuffisance hépatique avancée étant limitées, le vernakalant n'est pas recommandé chez ces patients.

Il n'existe pas de données cliniques concernant une administration de doses répétées après la première et la seconde perfusion.

Cardioversion électrique

La cardioversion électrique peut être envisagée chez les patients qui ne répondent pas au traitement. Il n'existe pas de donnée clinique concernant le recours à une cardioversion électrique dans les 2 heures suivant son administration.

L'utilisation de médicaments antiarythmiques avant ou après l'administration du vernakalant

Le vernakalant est déconseillé chez les patients ayant reçu un médicament anti-arythmique intraveineux (Classes I et III) 4 à 24 heures avant le vernakalant du fait du manque de données. Il ne doit pas être administré chez les patients ayant reçu un médicament anti-arythmique intraveineux (Classes I et III) 4 heures avant l'administration du médicament (voir « Contre-indications »).

Le vernakalant doit être utilisé avec prudence chez les patients prenant des médicaments antiarythmiques par voie orale (Classes I et III), du fait de l'expérience limitée. Les patients recevant un médicament antiarythmique de classe I peuvent avoir un risque accru de flutter auriculaire (voir ci-dessus).

Les données concernant l'administration d'antiarythmiques intraveineux (classe I et classe III) au cours des 4 premières heures suivant la perfusion du vernakalant étant limitées, ces agents ne doivent pas être utilisés pendant cette période (voir « Contre-indications »).

La reprise ou l'instauration d'un traitement antiarythmique d'entretien par voie orale peut être envisagée deux heures après l'administration du vernakalant.

Contenu en sodium

Ce médicament contient environ 32 mg de sodium par flacon de 200 mg, ce qui équivaut à 1,6 % de la dose journalière maximale de 2 g de sodium pour un adulte, qui correspond à l'apport maximal recommandé par l'OMS.

Ce médicament contient 80 mg de sodium par flacon de 500 mg, ce qui équivaut à 4 % de la dose journalière maximale de 2 g de sodium pour un adulte, qui correspond à l'apport maximal recommandé par l'OMS.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Le vernakalant ne doit pas être administré aux patients qui ont reçu des médicaments antiarythmiques intraveineux (classe I et classe III) dans les 4 heures précédant l'administration du vernakalant (voir « Contre-indications »).

Au cours du programme de développement clinique, le traitement antiarythmique oral d'entretien a été interrompu pendant au moins 2 heures après l'administration du vernakalant. La reprise ou l'instauration du traitement antiarythmique oral d'entretien après ce délai peut être envisagée (voir « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Bien que le vernakalant soit un substrat du CYP2D6, les analyses de pharmacocinétique (PK) de population n'ont montré aucune différence substantielle dans l'exposition aiguë au vernakalant (C_{max} et $ASC_{0-90\ min}$) lorsque des inhibiteurs faibles ou puissants du CYP2D6 étaient administrés dans la journée précédant la perfusion de vernakalant par rapport aux patients ne recevant pas un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP2D6. De plus, l'exposition aiguë au vernakalant chez les métaboliseurs lents pour le CYP2D6 ne présente que des différences minimales avec celle observée chez les métaboliseurs rapides. Aucune adaptation posologique du vernakalant n'est nécessaire en fonction du statut de métaboliseur CYP2D6 ou lorsque le vernakalant est co-administré avec des inhibiteurs du 2D6.

Le vernakalant est un inhibiteur compétitif modéré du CYP2D6. Cependant, du fait de sa demi-vie courte et donc de la nature transitoire de l'inhibition du 2D6, il n'est pas attendu que l'administration intraveineuse aiguë de vernakalant modifie significativement la PK des substrats du 2D6 administrés de façon chronique. Le vernakalant administré en perfusion est peu susceptible d'induire des interactions médicamenteuses significatives en raison de sa distribution rapide et de l'exposition transitoire, de sa faible liaison aux protéines, de l'absence d'inhibition des autres isoenzymes du

cytochrome CYP450 testées (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 ou 2E1) et de l'absence d'inhibition de la glycoprotéine P dans un essai de transport de la digoxine.

Précautions particulières d'élimination et manipulation

Lire toutes les étapes de préparation avant l'administration.

La pompe à perfusion est le dispositif d'administration de choix. Cependant, un pousse-seringue est acceptable sous réserve que le volume calculé exact puisse être administré sur la durée de perfusion spécifiée.

Préparation de BRINAVESS pour la perfusion

Etape 1 :

Avant l'administration, effectuer un contrôle visuel des flacons de BRINAVESS pour rechercher la présence de particules ou de couleur anormale. Ne pas utiliser un flacon présentant des particules ou une couleur anormale. Remarque : BRINAVESS, solution à diluer pour perfusion, est incolore à jaune clair. Les variations de couleur dans cette gamme n'affectent pas l'activité du produit.

Etape 2 : reconstitution de la solution à diluer

Avant de débiter la perfusion de BRINAVESS 20 mg/ml, pour garantir une administration correcte, préparer une quantité suffisante permettant d'effectuer la première et la seconde perfusion si cette dernière est nécessaire.

Préparer une solution à la concentration de 4 mg/ml en suivant les recommandations de dilution ci-dessous :

Patients pesant \leq 100 kg : ajouter 25 ml de BRINAVESS 20 mg/ml à 100 ml de solvant.

Patients pesant $>$ 100 kg : ajouter 30 ml de BRINAVESS 20 mg/ml à 120 ml de solvant.

Les solvants recommandés sont les : solutions injectables de chlorure de sodium à 0,9 % , de Ringer lactate ou de glucose à 5 %.

Etape 3 : contrôle visuel de la solution

La solution stérile diluée doit être limpide, incolore à jaune clair. Avant l'administration, vérifier à nouveau que la solution ne présente pas de particules ou de couleur anormale.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.