

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

BRINAVESS 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 20 mg vernakalantklorida, što odgovara 18,1 mg vernakalanta.

Jedna bočica od 10 ml sadrži 200 mg vernakalantklorida, što odgovara 181 mg vernakalanta.

Jedna bočica od 25 ml sadrži 500 mg vernakalantklorida, što odgovara 452,5 mg vernakalanta.

Nakon razrjeđivanja, koncentracija otopine je 4 mg/ml vernakalantklorida.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica od 200 mg sadrži približno 1,4 mmol (32 mg) natrija.

Jedna bočica od 500 mg sadrži približno 3,5 mmol (80 mg) natrija.

Jedan ml razrijeđene otopine sadrži približno 3,5 mg natrija (otopina natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %)), 0,64 mg natrija (5 %-tna otopina glukoze za injekciju) ili 3,2 mg natrija (Ringerova otopina s laktatom za injekciju).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra i bezbojna do blijedožuta otopina čiji je pH približno 5,5.

Osmolalnost ovog lijeka kontrolirana je u sljedećem rasponu:

270-320 mOsmol/kg.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Brinavess je indiciran za brzu konverziju nedavno nastale fibrilacije atriya u sinusni ritam u odraslih bolesnika:

- u bolesnika koji nisu operirani: fibrilacija atriya koja traje  $\leq 7$  dana

- u bolesnika nakon kirurškog zahvata na srcu: fibrilacija atriya koja traje  $\leq 3$  dana.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Vernakalant se mora primijeniti u kontroliranim kliničkim uvjetima u kojima se može provesti kardioverzija. Vernakalant smije primijeniti samo dobro osposobljen zdravstveni radnik.

### Doziranje

Doza vernakalanta određuje se prema tjelesnoj težini bolesnika, a najviša je doza izračunata na temelju težine od 113 kg. Preporučena doza za početnu infuziju je 3 mg/kg, a treba je primijeniti tijekom 10 minuta, dok maksimalna doza za početnu infuziju iznosi 339 mg (84,7 ml otopine koncentracije 4 mg/ml). Ako unutar 15 minuta od završetka početne infuzije ne nastupi konverzija u sinusni ritam, može se primijeniti druga infuzija u dozi od 2 mg/kg tijekom 10 minuta (maksimalna doza za drugu

infuziju iznosi 226 mg (56,5 ml otopine koncentracije 4 mg/ml). Tijekom 24 sata ne smije se primijeniti kumulativna doza viša od 5 mg/kg.

Početna infuzija primjenjuje se u dozi od 3 mg/kg tijekom 10 minuta. U tom je razdoblju potrebno pažljivo nadzirati bolesnika kako bi se uočili eventualni znakovi ili simptomi iznenadnog pada krvnog tlaka ili srčane frekvencije. Ako se pojave takvi znakovi, sa ili bez simptomatske hipotenzije ili bradikardije, infuzija se mora odmah prekinuti.

Ako ne nastupi konverzija u sinusni ritam, pratite vitalne znakove i srčani ritam bolesnika dodatnih 15 minuta.

Ako konverzija u sinusni ritam ne nastupi tijekom početne infuzije ili tijekom 15-minutnog razdoblja promatranja, primijenite drugu infuziju u dozi od 2 mg/kg tijekom 10 minuta.

Ako tijekom početne ili druge infuzije nastupi konverzija u sinusni ritam, ta se infuzija mora primijeniti do kraja. Ako se nakon početne infuzije pojavi hemodinamski stabilna undulacija atrijske, može se primijeniti druga infuzija jer može doći do konverzije u sinusni ritam (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

#### *Bolesnici tjelesne težine > 113 kg*

Za bolesnike tjelesne težine iznad 113 kg, vernakalant se primjenjuje u fiksnoj dozi. Početna doza je 339 mg (84,7 ml otopine koncentracije 4 mg/ml). Ako unutar 15 minuta od završetka početne infuzije ne nastupi konverzija u sinusni ritam, može se primijeniti druga infuzija u dozi od 226 mg (56,5 ml otopine koncentracije 4 mg/ml) tijekom 10 minuta. Kumulativne doze iznad 565 mg nisu ispitivane.

#### *Nakon kirurškog zahvata na srcu*

Nije potrebno prilagođavati dozu.

#### *Oštećena funkcija bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećena funkcija jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Starije osobe (≥ 65 godina)*

Nije potrebno prilagođavati dozu.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene vernakalanta u djece i adolescenata mlađih od 18 godina za brzu konverziju nedavno nastale fibrilacije atrijske u sinusni ritam te se stoga ne smije primjenjivati u ovoj populaciji.

### Način primjene

Za intravensku primjenu.

Vernakalant se ne smije primijeniti brzom intravenskom injekcijom ili u bolusu.

Bočice lijeka namijenjene su isključivo za jednokratnu primjenu i prije primjene se moraju razrijediti.

Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s teškom stenozom aorte, bolesnici čiji je sistolički krvni tlak < 100 mm Hg i bolesnici sa zatajenjem srca stupnja III i IV prema NYHA klasifikaciji.

- Bolesnici s produljenim QT-intervalom na početku liječenja (nekorigirani > 440 ms) ili teškom bradikardijom, poremećajem funkcije sinusnog čvora ili srčanim blokom drugog ili trećeg stupnja bez ugrađenog elektrostimulatora srca.
- Intravenska primjena antiaritmika za kontrolu srčanog ritma (skupine I i III) unutar 4 sata prije kao i u prva 4 sata nakon primjene vernakalanta.
- Akutni koronarni sindrom (uključujući infarkt miokarda) u prethodnih 30 dana.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Nadzor bolesnika

Prijavljeni su slučajevi ozbiljne hipotenzije tijekom i neposredno nakon infuzije vernakalanta. Bolesnike se mora pažljivo promatrati cijelo vrijeme trajanja infuzije i još najmanje 15 minuta nakon završetka infuzije, uz procjenu vitalnih znakova i kontinuirano praćenje srčanog ritma.

Ako se pojavi neki od sljedećih znakova ili simptoma, mora se prekinuti primjena vernakalanta, a bolesnici moraju biti odgovarajuće medicinski zbrinuti:

- iznenadan pad krvnog tlaka ili srčane frekvencije, sa ili bez simptomatske hipotenzije ili bradikardije
- hipotenzija
- bradikardija
- promjene na EKG-u (kao što su klinički značajna sinusna pauza, kompletni srčani blok, novonastali blok grane, značajno produljenje QRS-kompleksa ili QT-intervalu, promjene koje odgovaraju ishemiji ili infarktu i ventrikularna aritmija)

Ako navedeni događaji nastupe tijekom prve infuzije vernakalanta, bolesnici ne smiju primiti drugu dozu.

Bolesnike se i dalje mora nadzirati tijekom 2 sata od početka infuzije sve dok se klinički i elektrokardiografski parametri ne stabiliziraju.

##### Mjere opreza prije infuzije

Prije nego se pokuša farmakološka kardioverzija, bolesnici moraju biti primjereno hidrirani i hemodinamski u optimalnom stanju, a po potrebi im treba dati antikoagulanse, sukladno terapijskim smjernicama. U bolesnika s nekorigiranom hipokalijemijom (koncentracija kalija u serumu niža od 3,5 mmol/l), koncentracije kalija moraju se korigirati prije primjene vernakalanta.

Uz lijek je priložen predinfuzijski kontrolni upitnik. Tim upitnikom liječnik propisivač mora prije primjene utvrditi je li bolesnik podoban za liječenje ovim lijekom. Kontrolni upitnik se mora staviti na infuzijski spremnik kako bi ga pročitao zdravstveni radnik koji će lijek primijeniti.

##### Hipotenzija

U malog broja bolesnika može se javiti hipotenzija (vernakalant 5,7 %, placebo 5,5 % u prva 2 sata nakon primjene doze). Hipotenzija se u pravilu javlja rano, ili tijekom ili ubrzo nakon završetka infuzije, i obično se može korigirati uobičajenim suportivnim mjerama. Manje često opaženi su slučajevi teške hipotenzije. Utvrđeno je da su bolesnici s kongestivnim zatajenjem srca populacija s povećanim rizikom za razvoj hipotenzije (vidjeti dio 4.8).

Bolesnika se mora nadzirati za vrijeme trajanja infuzije i još najmanje 15 minuta nakon njezina završetka kako bi se uočili eventualni znakovi i simptomi iznenadnog pada krvnog tlaka ili srčane frekvencije.

##### Kongestivno zatajenje srca

Kod bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca je ukupna incidencija hipotenzivnih epizoda u prva 2 sata nakon primjene lijeka bila veća u bolesnika liječenih vernakalantom (13,4 %) nego u bolesnika

koji su primali placebo (4,7 %). Hipotenzija koja je prijavljena kao ozbiljna nuspojava ili je zahtijevala prekid primjene lijeka nastupila je nakon izloženosti vernakalantu u 1,8 % bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, u odnosu na 0,3 % takvih bolesnika koji su primili placebo.

Bolesnici s anamnezom kongestivnog zatajenja srca imali su veću incidenciju ventrikularne aritmije u prva 2 sata nakon primjene lijeka (6,4 % za vernakalant u odnosu na 1,6 % za placebo). Te su aritmije u pravilu bile asimptomatske, monomorfne, kratkotrajne (u prosjeku 3-4 otkucaja) ventrikularne tahikardije.

Zbog veće incidencije nuspojava hipotenzije i ventrikularne aritmije u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, vernakalant se mora primjenjivati uz oprez u hemodinamski stabilnih bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca funkcionalnog stupnja I do II prema NYHA klasifikaciji. Iskustvo s primjenom vernakalanta u bolesnika s prethodno dokumentiranom ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula (LVEF)  $\leq 35$  % je ograničeno pa se njegova primjena u tih bolesnika ne preporučuje. Primjena u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca koje odgovara NYHA stupnju III ili IV je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

### Bolest srčanih zalistaka

Bolesnici s bolešću srčanih zalistaka koji su primali vernakalant imali su veću incidenciju događaja ventrikularne aritmije unutar 24 sata nakon doziranja. Unutar prva 2 sata, ventrikularna aritmija se javila u 6,4 % bolesnika koji su primili vernakalant u odnosu na niti jednog bolesnika u placebo skupini. Te se bolesnike mora pozorno nadzirati.

### Undulacija atriya

Pokazalo se da vernakalant nije učinkovit u konverziji tipične primarne undulacije atriya u sinusni ritam. Bolesnici koji primaju vernakalant imaju veću incidenciju konverzije u undulaciju atriya unutar prva 2 sata nakon davanja doze. Taj je rizik veći u bolesnika koji uzimaju antiaritmike skupine I (vidjeti dio 4.8). Ako se opazi undulacija atriya kao sekundarni rezultat liječenja, treba razmotriti nastavak infuzije (vidjeti dio 4.2). Nakon stavljanja lijeka u promet uočeni su rijetki slučajevi undulacije atriya s atrioventrikularnim provođenjem 1:1.

### Ostale bolesti i stanja koja nisu ispitivana

Vernakalant se primjenjivao u bolesnika s nekorigiranim QT-intervalom kraćim od 440 ms bez povećanja rizika za pojavu torsade de pointes.

Nadalje, vernakalant nije ispitivan u bolesnika s klinički značajnom stenozom srčanog zaliska, hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom, restriktivnom kardiomiopatijom ili konstriktivnim perikarditisom pa se ne može preporučiti njegova primjena u takvim slučajevima. Iskustvo s primjenom vernakalanta u bolesnika s ugrađenim elektrostimulatorom srca je ograničeno.

Budući da su iskustva iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s uznapredovalim oštećenjem funkcije jetre ograničena, ne preporučuje se primjena vernakalanta u tih bolesnika.

Nema kliničkih podataka o ponovljenoj primjeni nakon početne i druge infuzije.

### Električna kardioverzija

U bolesnika koji ne odgovaraju na terapiju može se razmotriti kardioverzija istosmjernom strujom (DC kardioverzija). Nema kliničkog iskustva s kardioverzijom istosmjernom strujom unutar razdoblja kraćeg od 2 sata nakon primjene doze.

### Primjena antiaritmijskih lijekova prije ili nakon vernakalanta

Vernakalant se zbog nedostatka podataka ne može preporučiti za bolesnike koji su 4 do 24 sata prije primjene vernakalanta intravenski primili antiaritmike (skupine I i III). Ne smije se primijeniti u

bolesnika koji su intravenski primili antiaritmike (skupine I i III) unutar 4 sata prije primjene vernakalanta (vidjeti dio 4.3).

Zbog ograničenog iskustva vernakalant treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji uzimaju oralne antiaritmike (skupine I i III). Bolesnici koji uzimaju antiaritmike skupine I mogu imati povećan rizik za undulaciju atriya (vidjeti u gornjem tekstu).

Iskustvo s primjenom intravenskih antiaritmika za kontrolu srčanog ritma (skupine I i III) u prva 4 sata nakon primjene vernakalanta je ograničeno; stoga se unutar ovog razdoblja ti lijekovi ne smiju primjenjivati (vidjeti dio 4.3).

Nastavak ili uvođenje peroralne terapije održavanja antiaritmikima može se razmotriti nakon što su prošla 2 sata od primjene vernakalanta.

#### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 32 mg natrija po jednoj bočici od 200 mg, što odgovara 1,6 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 80 mg natrija po jednoj bočici od 500 mg, što odgovara 4% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Vernakalant se ne smije primijeniti u bolesnika koji su intravenski primili antiaritmike (skupine I i III) unutar 4 sata prije primjene vernakalanta (vidjeti dio 4.3).

U okviru programa kliničkog razvoja, terapija održavanja oralnim antiaritmikima bila je obustavljena na najmanje 2 sata nakon primjene vernakalanta. Nakon tog razdoblja može se razmotriti nastavak ili uvođenje peroralne terapije održavanja antiaritmikima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Iako je vernakalant supstrat enzima CYP2D6, analize populacijske farmakokinetike pokazale su da nema bitnih razlika u akutnoj izloženosti vernakalantu ( $C_{max}$  i  $AUC_{0-90\ min}$ ) u bolesnika koji su primili slabe ili jake inhibitore CYP2D6 unutar 1 dana prije primjene infuzije vernakalanta, u odnosu na bolesnike koji istodobno nisu primili inhibitore CYP2D6. Osim toga, akutna izloženost vernakalantu u slabih metabolizatora CYP2D6 samo se minimalno razlikuje od akutne izloženosti u jakih metabolizatora. Nije potrebno prilagođavati dozu vernakalanta na temelju statusa metabolizacije putem CYP2D6 ili kod istodobne primjene vernakalanta i inhibitora 2D6.

Vernakalant je umjereni kompetitivni inhibitor CYP2D6. Međutim, zbog kratkog poluvijeka vernakalanta te time uvjetovane prolazne inhibicije 2D6, ne očekuje se da će akutna intravenska primjena vernakalanta značajno utjecati na farmakokinetiku dugotrajno primjenjivanih supstrata enzima 2D6. Ne očekuje se da će vernakalant primijenjen infuzijom ostvariti značajne interakcije s drugim lijekovima zbog brze raspodjele i prolazne izloženosti, slabog vezanja za proteine, izostanka inhibicije drugih ispitanih enzima CYP P450 (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 ili 2E1) kao i izostanka inhibicije P-glikoproteina u testu transporta digoksina.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema podataka o primjeni vernakalantklorida u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su malformacije nakon ponovljene peroralne izloženosti (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru opreza poželjno je izbjegavati primjenu vernakalanta u trudnoći.

## Dojenje

Nije poznato izlučuju li se vernakalant/metaboliti u majčino mlijeko. Nema podataka o izlučivanju vernakalanta/metabolita u mlijeko životinja. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potreban je oprez kada se primjenjuje kod dojilja.

## Plodnost

Istraživanja na životinjama nisu pokazala da vernakalant utječe na plodnost.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Vernakalant malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U prva 2 sata nakon primanja lijeka prijavljena je omaglica (vidjeti dio 4.8).

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave (> 5 %) opažene u prva 24 sata nakon primjene vernakalanta bile su disgeuzija (poremećaj osjeta okusa) (17,9 %), kihanje (12,5 %) i parestezija (6,9 %). Te su se nuspojave javile otprilike u vrijeme primjene infuzije, bili su prolazne naravi i rijetko su ograničavale liječenje.

#### Tablični popis nuspojava

Profil nuspojava prikazan u nastavku temelji se na analizi objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i spontanijih prijava. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ).

**Tablica 1: Nuspojave<sup>a</sup>**

Poremećaji živčanog sustava	<i>Vrlo često:</i> disgeuzija  <i>Često:</i> parestezija; omaglica  <i>Manje često:</i> hipoestezija; osjećaj žarenja; parosmija; sinkopa; somnolencija
Poremećaji oka	<i>Manje često:</i> pojačano suzenje; iritacija oka; smetnje vida
Srčani poremećaji	<i>Često:</i> bradikardija <sup>b</sup> , undulacija atrijska <sup>b</sup>  <i>Manje često:</i> sinusni arest; ventrikularna tahikardija; palpitacije; blok lijeve grane; ventrikularne ekstrasistole; AV-blok prvog stupnja; potpuni AV-blok; blok desne grane; sinusna bradikardija; produljen QRS-kompleks na EKG-u; kardiogeni šok; povišen dijastolički krvni tlak  <i>Rijetko:</i> undulacija atrijska s 1:1 atrioventrikularnim provođenjem <sup>b,c</sup>
Krvožilni poremećaji	<i>Često:</i> hipotenzija  <i>Manje često:</i> crvenilo praćeno osjećajem vrućine; navale vrućine; bljedilo

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	<i>Vrlo često:</i> kihanje <i>Često:</i> kašalj; nelagoda u nosu <i>Manje često:</i> dispneja; iritacija grla; orofaringealna bol; kongestija nosa; osjećaj gušenja; osjet gušenja; rinoreja
Poremećaji probavnog sustava	<i>Često:</i> mučnina; oralna parestezija; povraćanje <i>Manje često:</i> suha usta; dijareja; oralna hipoestezija; hitan nagon na pražnjenje crijeva
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Često:</i> pruritus; hiperhidroza <i>Manje često:</i> pruritus generalizirani; hladan znoj
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<i>Manje često:</i> bol u ekstremitetima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>Često:</i> bol na mjestu primjene infuzije; osjećaj vrućine; parestezija na mjestu primjene infuzije <i>Manje često:</i> umor; iritacija na mjestu primjene infuzije; preosjetljivost na mjestu primjene infuzije; pruritus na mjestu primjene infuzije; malaksalost

<sup>a</sup> nuspojave navedene u tablici nastupile su unutar 24 sata od primjene vernakalanta (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2) s incidencijom > 0,1 % u bolesnika na vernakalantu i više nego na placebo

<sup>b</sup> vidjeti niže navedene odlomke undulacija atrijske i bradikardije

<sup>c</sup> identificirane nakon stavljanja lijeka u promet

### Opis odabranih nuspojava

Klinički značajne nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima bile su hipotenzija i ventrikularna aritmija. (Vidjeti dijelove 4.4).

### Bradikardija

Bradikardija je zapažena uglavnom u vrijeme konverzije u sinusni ritam. Uz značajno veću stopu konverzije u bolesnika koji su primali vernakalant, incidencija bradikardije u prva 2 sata bila je veća u bolesnika liječenih vernakalantom nego u onih koji su primali placebo (1,6 % naspram 0 %). Među bolesnicima u kojih nije nastupila konverzija u sinusni ritam, incidencija bradikardije u prva 2 sata nakon primjene doze bila je slična u skupini koja je primala placebo (4,0 %) i onoj koja je primala vernakalant (3,8 %). Općenito, bolesnici u kojih se javila bradikardija u pravilu su dobro odgovorili na prekid liječenja i/ili na primjenu atropina.

### Undulacija atrijske

Bolesnici s fibrilacijom atrijske koji primaju vernakalant imaju veću incidenciju konverzije u undulaciju atrijske u prva 2 sata nakon primjene doze (1,2 % naspram 0 % kod placeba). S nastavkom infuzije lijeka, kako je prethodno preporučeno, u većine je bolesnika nastupila konverzija u sinusni ritam. Za preostale se bolesnike može preporučiti električna kardioverzija. U dosadašnjim kliničkim ispitivanjima u bolesnika u kojih se nakon primjene vernakalanta razvila undulacija atrijske nije došlo do atrioventrikularnog provođenja 1:1. Međutim, nakon stavljanja lijeka u promet uočeni su rijetki slučajevi undulacije atrijske s atrioventrikularnim provođenjem 1:1.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu



Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

#### 4.9 Predoziranje

Jedan bolesnik koji je primio dozu od 3 mg/kg vernakalanta tijekom 5 minuta (umjesto preporučenih 10 minuta) razvio je hemodinamski stabilnu tahikardiju sa širokim QRS-kompleksom koja se povukla bez posljedica.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na srce, ostali antiaritmici skupine I i III, ATK oznaka: C01BG11.

##### Mehanizam djelovanja

Vernakalant je antiaritmik koji pretežno djeluje u atrijima, gdje produljuje refrakternost i usporava provodljivost impulsa ovisno o frekvenciji. Smatra se da ti antifibrilacijski učinci na refrakternost i provodljivost potiskuju kruženje (engl. *re-entry*) impulsa, a potencirani su u atrijima tijekom fibrilacije atrija. Pretpostavlja se da je relativna selektivnost vernakalanta na refrakternost atrija, naspram djelovanja na refrakternost ventrikula, posljedica blokade protoka iona reguliranog ionskim kanalima koji su izraženi u atrijima, ali ne i u ventrikulima, kao i jedinstvenog elektrofiziološkog stanja atrija tijekom fibrilacije. Međutim, zabilježena je i blokada protoka kationa prisutnih u ventrikulima, uključujući hERG kanale i o naponu ovisne natrijeve kanale srca.

##### Farmakodinamički učinci

U pretkliničkim ispitivanjima vernakalant je blokirao protok iona u svim fazama akcijskog potencijala u atriju, uključujući i protok kalijevih iona specifičnih za atrije (npr. ultra brzi kanali s odgođenim ispravljačima i kalijevi kanali ovisni o acetilkolinu). Tijekom fibrilacije atrija o frekvenciji i naponu ovisna blokada natrijevih kanala dodatno usmjerava djelovanje ovog lijeka na brzo aktivirajuće i djelomično depolarizirano tkivo atrija, umjesto na normalno polarizirano tkivo ventrikula s nižom frekvencijom otkucaja srca. Osim toga, sposobnost vernakalanta da blokira kasnu komponentu protoka natrijevih iona ograničava učinak na repolarizaciju ventrikula izazvanu blokadom protoka kalijevih iona u ventrikulu. Ciljani učinci na tkivo atrija u kombinaciji s blokadom kasnog protoka natrijevih iona pokazuju da vernakalant ima slab proaritmijski potencijal. U cjelini, kombinacija učinaka vernakalanta na protok kalijevih i natrijevih iona u srcu rezultira znatnim antiaritmijskim djelovanjem koje je uglavnom usredotočeno na atrije.

U elektrofiziološkom ispitivanju u bolesnika vernakalant je značajno i ovisno o dozi produljio efektivno refrakterno razdoblje atrija, što nije bilo povezano sa značajnim povećanjem efektivnog refrakternog razdoblja ventrikula. U ispitivanjima faze III, bolesnici liječeni vernakalantom imali su produljen QT-interval nakon korekcije srčane frekvencije (korekcija prema Fridericiji, QTcF) u odnosu na placebo (vršna vrijednost od 22,1 ms nakon prve odnosno 18,8 ms nakon druge infuzije kad se oduzme placebo). Devedeset minuta nakon početka infuzije ta se razlika smanjila na 8,1 ms.

##### Klinička djelotvornost i sigurnost

Plan kliničkih ispitivanja: Klinički učinak vernakalanta u liječenju bolesnika s fibrilacijom atrija ispitivan je u tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja (ACT I, ACT II i ACT III) te u jednom kliničkom ispitivanju s aktivnim usporednim lijekom naspram intravenski

primijenjenim amiodaronom (AVRO). U ispitivanja ACT II i ACT III bili su uključeni i neki bolesnici s tipičnom undulacijom atrijske te nije utvrđena djelotvornost vernakalanta u konverziji undulacije atrijske. U kliničkim se ispitivanjima potreba za primjenom antikoagulanata prije primjene vernakalanta procjenjivala sukladno kliničkoj praksi nadležnog liječnika. Kod fibrilacije atrijske koja je trajala manje od 48 sati bilo je dozvoljeno odmah pokušati kardioverziju. Kod fibrilacije atrijske koja je trajala dulje od 48 sati morala se primijeniti antikoagulacijska terapija sukladno terapijskim smjernicama.

U ispitivanjima ACT I i ACT III ispitivan je učinak vernakalanta u liječenju bolesnika s produljenom fibrilacijom atrijske koja je trajala > 3 sata, ali ne dulje od 45 dana. U ispitivanju ACT II ispitivan je učinak vernakalanta u bolesnika s fibrilacijom atrijske u trajanju < 3 dana koja se pojavila nedugo nakon ugradnje prenosnice koronarnih arterija (CABG) i/ili kirurškog zahvata na zaliscima (fibrilacija atrijske nastala više od jednog, ali manje od sedam dana nakon kirurškog zahvata). U ispitivanju AVRO određivao se učinak vernakalanta naspram intravenski primijenjenog amiodarona u bolesnika u kojih je nedavno nastupila fibrilacija atrijske (3 do 48 sati ranije). U svim su ispitivanjima bolesnici primili 10-minutnu infuziju lijeka BRINAVESS u dozi od 3,0 mg/kg (ili odgovarajući placebo), a zatim bi uslijedilo 15-minutno razdoblje promatranja. Ako je bolesnik imao fibrilaciju atrijske ili undulaciju atrijske na kraju 15-minutnog razdoblja promatranja, primijenjena je druga 10-minutna infuzija lijeka BRINAVESS u dozi od 2,0 mg/kg (ili odgovarajući placebo). Uspjeh liječenja (odgovor na liječenje) definiran je kao konverzija fibrilacije atrijske u sinusni ritam unutar 90 minuta. U bolesnika koji nisu odgovorili na liječenje liječnici su primjenjivali standardne postupke.

#### *Djelotvornost u bolesnika s produljenom fibrilacijom atrijske (ACT I i ACT III)*

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je udio ispitanika s kratkotrajnom fibrilacijom atrijske (3 sata do 7 dana) u kojih se terapijom u roku od 90 minuta od prve izloženosti ispitivanom lijeku postigla konverzija fibrilacije atrijske u sinusni ritam u trajanju od najmanje jedne minute. Djelotvornost se ispitivala u ukupno 390 hemodinamski stabilnih odraslih bolesnika s kratkotrajnom fibrilacijom atrijske, uključujući bolesnike s hipertenzijom (40,5 %), ishemijskom bolešću srca (12,8 %), bolešću srčanih zalistaka (9,2 %) i kongestivnim zatajenjem srca (10,8 %). U tim je ispitivanjima primjenom vernakalanta učinkovito postignuta konverzija fibrilacije atrijske u sinusni ritam, u usporedbi s placebo (vidjeti Tablicu 2). Konverzija fibrilacije atrijske u sinusni ritam nastupila je vrlo brzo (u bolesnika koji su odgovorili na liječenje medijan vremena do konverzije iznosio je 10 minuta od početka prve infuzije), a sinusni se ritam održao tijekom 24 sata (97 %). Preporuka za doziranje vernakalanta je titrirati dozu uz 2 moguća koraka u doziranju. U provedenim se kliničkim ispitivanjima nije mogao neovisno utvrditi aditivni učinak druge doze, ako je i postojao.

**Tablica 2: Konverzija fibrilacije atrijske u sinusni ritam u ispitivanjima ACT I i ACT III**

Trajanje fibrilacije atrijske	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	Placebo	P-vrijednost <sup>†</sup>	BRINAVESS	Placebo	P-vrijednost <sup>†</sup>
> 3 sata do ≤ 7 dana	74/145 (51,0 %)	3/75 (4,0 %)	< 0,0001	44/86 (51,2 %)	3/84 (3,6 %)	< 0,0001

<sup>†</sup>Cochran-Mantel-Haenszel test

Utvrđeno je da vernakalant olakšava simptome fibrilacije atrijske sukladno konverziji u sinusni ritam.

Nisu opažene značajne razlike u sigurnosti primjene i učinkovitosti s obzirom na dob, spol, uzimanje lijekova za kontrolu frekvencije srca, antiaritmika, varfarina, anamnezu ishemijske bolesti srca, oštećenje funkcije bubrega ili ekspresiju enzima citokroma P450 2D6.

Liječenje vernakalantom nije utjecalo na stopu odgovora na električnu kardioverziju (uključujući medijan broja defibrilacija ili džula potrebnih za uspješnu kardioverziju) u slučajevima kada je ona pokušana 2 do 24 sata nakon primjene ispitivanog lijeka.

U konverziji fibrilacije atrijske u bolesnika s dugotrajnijom fibrilacijom atrijske (> 7 dana i ≤ 45 dana), što je postavljeno kao sekundarna mjera ishoda za djelotvornost, u ukupno 185 bolesnika nisu utvrđene statistički značajne razlike između vernakalanta i placeba.

### Djelotvornost u bolesnika u kojih se fibrilacija atriya razvila nakon operacije srca (ACT II)

Ispitivala se djelotvornost u bolesnika s fibrilacijom atriya nakon operacije srca u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III u usporednim skupinama (ACT II), u kojemu je sudjelovalo 150 bolesnika s produljenom fibrilacijom atriya (u trajanju od 3 do 72 sata) koja se razvila 24 sata do 7 dana nakon ugradnje prenosnice koronarnih arterija i/ili kirurškog zahvata na zaliscima. Liječenje vernakalantom učinkovito je konvertiralo fibrilaciju atriya u sinusni ritam (47,0 % vernakalant, 14,0 % placebo; P-vrijednost = 0,0001). Konverzija fibrilacije atriya u sinusni ritam nastupila je vrlo brzo (medijan vremena do konverzije bio je 12 minuta od početka infuzije).

### Djelotvornost u usporedbi s amiodaronom (AVRO)

Vernakalant se ispitivao u 116 bolesnika s fibrilacijom atriya (3 do 48 sati), uključujući bolesnike s hipertenzijom (74,1 %), ishemijskom bolešću srca (19 %), bolešću srčanih zalistaka (3,4 %) i kongestivnim zatajenjem srca (17,2 %). U ispitivanje nije bio uključen niti jedan bolesnik sa NYHA stupnjem III/IV. U ispitivanju AVRO davala se infuzija amiodarona tijekom 2 sata (tj. 1 sat infuzija udarne doze od 5 mg/kg, a zatim 1 sat infuzija doze održavanja od 50 mg). Primarna mjera ishoda ispitivanja bio je udio bolesnika koji su postigli sinusni ritam do 90. minute nakon početka terapije, zbog čega su zaključci ograničeni na učinke zabilježene u tom vremenskom okviru. Konverzija u sinusni ritam u roku od 90 minuta postignuta je u 51,7 % bolesnika liječenih vernakalantom naspram 5,2 % bolesnika koji su primili amiodaron; to ukazuje da se vernakalantom postiže značajno brža konverzija fibrilacije atriya u sinusni ritam u prvih 90 minuta u odnosu na amiodaronom (log-rank P-vrijednost < 0,0001).

### Podaci o djelotvornosti iz opservacijskog ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet

U ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet SPECTRUM, u koje je bilo uključeno 1778 bolesnika s 2009 epizoda liječenja lijekom BRINAVESS, djelotvornost je procijenjena kao udio bolesnika koji su unutar 90 minuta od početka infuzije postigli konverziju u sinusni ritam u trajanju od najmanje jedne minute, isključujući bolesnike koji su tijekom 90-minutnog razdoblja primili električnu kardioverziju ili intravenske antiaritmike skupine I/III za kardioverziju. Sveukupno, BRINAVESS je bio učinkovit u 70,2% (1359/1936) bolesnika. Medijan prijavljenog vremena do konverzije u sinusni ritam u svih bolesnika koji su prema ocjeni ispitivača postigli konverziju bio je 12 minuta, a u većini epizoda liječenja (60,4%) primijenjena je samo jedna infuzija. Viša stopa kardioverzije u ispitivanju SPECTRUM u usporedbi s kliničkim ispitivanjima faze 3 (70,2% u odnosu na 47% do 51%) u korelaciji je s kraćim trajanjem razdoblja indeksne fibrilacije atriya (medijan trajanja 11,1 sati u SPECTRUM-u naspram 17,7 do 28,2 sati u kliničkim ispitivanjima).

Ako se bolesnici koji su primili električnu kardioverziju, intravenski antiaritmik ili peroralni propafenon/flekainid unutar 90 minuta od početka infuzije smatraju neuspjehom liječenja, uz bolesnike koji unutar 90 minuta nisu postigli konverziju u sinusni ritam u trajanju od najmanje jedne minute, stopa konverzije u 2009 bolesnika koji su primili BRINAVESS bila je 67,3 % (1352/2009). Nije bilo značajne razlike stratifikacijom analize prema terapijskoj indikaciji (tj. u bolesnika koji nisu operirani i u bolesnika nakon kirurškog zahvata na srcu).

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja vernakalanta u svim podskupinama pedijatrijske populacije u fibrilaciji atriya (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon jedne 10-minutne infuzije vernakalantklorida u dozi od 3 mg/kg prosječna vršna koncentracija vernakalanta u plazmi bolesnika bila je 3,9 µg/ml, a nakon druge infuzije u dozi od 2 mg/kg, uz razmak od 15 minuta između doza, iznosila je 4,3 µg/ml.

## Distribucija

Vernakalant se opsežno i brzo raspodjeljuje u tijelu, uz volumen distribucije od približno 2 l/kg.  $C_{max}$  i AUC bili su proporcionalni dozi između doza od 0,5 mg/kg i 5 mg/kg. Procjenjuje se da tipičan ukupni klirens vernakalanta iz tijela bolesnika iznosi 0,41 l/hr/kg. Slobodni dio vernakalanta u ljudskom serumu iznosi 53-63 % u rasponu koncentracija od 1-5 µg/ml.

## Eliminacija

Vernakalant se u jakih metabolizatora CYP2D6 uglavnom eliminira O-demetilacijom posredovanom CYP2D6. Glukuronidacija i izlučivanje putem bubrega glavni su mehanizmi eliminacije u slabih metabolizatora CYP2D6. Prosječno poluvrijeme eliminacije vernakalanta iznosilo je približno 3 sata u jakih metabolizatora te približno 5,5 sati u slabih metabolizatora CYP2D6. Čini se kako je 24 sata nakon primjene koncentracija vernakalanta zanemariva.

## Posebne skupine bolesnika

Na akutnu farmakokinetiku vernakalanta nisu značajno utjecali spol, anamneza kongestivnog zatajenja srca, oštećenje funkcije bubrega ni istodobna primjena beta blokatora i drugih lijekova, uključujući varfarin, metoprolol, furosemid i digoksin. U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre izloženost je bila veća za 9 do 25 %. Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka zbog navedenih stanja kao ni temeljem dobi, vrijednosti kreatinina u serumu ili statusa metabolizacije putem CYP2D6.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti pojedinačne i ponovljenih doza te genotoksičnosti.

Što se tiče reprodukcije, nisu opaženi učinci na skotnost, embriofetalni razvoj, okot ili postnatalni razvoj nakon intravenske primjene vernakalanta pri razinama izloženosti (AUC) sličnima ili nižima od razina izloženosti (AUC) koje se u ljudi postižu nakon jednokratne intravenske doze vernakalanta. U istraživanjima učinaka na embriofetalni razvoj nakon peroralne primjene vernakalanta dvaput na dan, pri čemu je postignuta razina izloženosti (AUC) u pravilu bila veća od one koja se postiže u ljudi nakon jednokratne intravenske doze vernakalanta, kod primjene najviših ispitivanih doza u štakora zabilježene su malformacije (deformacija/odsutnost/spajanje kostiju lubanje uključujući rascjep nepca, savijena palčana kost, savijena/deformirana lopatična kost, suženje dušnika, odsutnost štitne žlijezde, nespušteni testisi), a u kunića povećana embriofetalna smrtnost i veći broj fetusa sa spojenim i/ili dodatnim segmentima prsne kosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

citratna kiselina (E330)  
natrijev klorid  
voda za injekcije  
natrijev hidroksid (E524) (za podešavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godine.

Razrijeđen sterilni koncentrat kemijski je i fizikalno stabilan tijekom 12 sati na temperaturi od 25 °C ili nižoj.

S mikrobiološkog stanovišta lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje iuvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2° C do 8 °C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Staklene bočice (staklo tipa 1) za jednokratnu uporabu s čepom od klorobutilne gume i aluminijskim zaštitnim zatvaračem.

Pakiranje od 1 bočice sadrži koncentrat od 10 ml ili 25 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Prije primjene pročitajte postupke opisane u svim koracima.

Lijek po mogućnosti treba primijeniti infuzijskom pumpom. Pehvatljiva je i infuzijska pumpa sa štrcaljkom pod uvjetom da se izračunati volumen može precizno dozirati u zadanom vremenu trajanja infuzije.

#### Priprema lijeka BRINAVESS za infuziju

##### 1.korak:

Prije primjene vizualno provjerite sadrži li bočica lijeka BRINAVESS vidljive čestice i je li došlo do promjene boje sadržaja. Nemojte koristiti bočice koje sadrže vidljive čestice ili kojima je sadržaj promijenio boju. Napomena: BRINAVESS koncentrat za otopinu za infuziju je bezbojan do blijedožut. Nijanse boje unutar ovog raspona ne utječu na potentnost lijeka.

##### 2.korak: Razrjeđivanje koncentrata

Za ispravnu primjenu lijeka potrebno je već na početku terapije pripremiti dovoljnu količinu lijeka BRINAVESS 20 mg/ml da se nakon početne infuzije po potrebi može primijeniti i druga.

Pripremite otopinu koncentracije 4 mg/ml pridržavajući se sljedećih uputa za razrjeđivanje:

Bolesnici ≤ 100 kg: 25 ml lijeka BRINAVESS 20 mg/ml dodaje se u 100 ml otopine za razrjeđivanje.

Bolesnici > 100 kg: 30 ml lijeka BRINAVESS 20 mg/ml dodaje se u 120 ml otopine za razrjeđivanje.

Preporučene otopine za razrjeđivanje su otopina natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %), Ringerova laktatna otopina za injekciju ili 5%-tna otopina glukoze za injekciju.

3.korak: Provjera otopine

Razrijeđena sterilna otopina mora biti bistra, bezbojna do blijedožuta. Prije primjene još jednom vizualno provjerite sadrži li otopina vidljive čestice i je li promijenila boju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Correvio  
15 rue du Bicentenaire  
92800 Puteaux  
Francuska

**8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 1. rujna 2010.  
Datum posljednje obnove odobrenja:

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja će u svakom pakiranju priložiti kontrolni upitnik, čiji se sadržaj navodi u Dodatku IIIA. Proizvođač će predinfuzijski kontrolni upitnik početi umetati u pakiranja u procesu pakiranja na mjestu pakiranja što je prije moguće, a najkasnije 15. studenog 2012. Kontrolni upitnik će se isporučivati sa samoljepljivom vrpcom kako bi ga se moglo staviti na infuzijski spremnik.

Nositelj odobrenja će osigurati da svi zdravstveni radnici uključeni u primjenu lijeka BRINAVESS dobiju paket s informacijama za zdravstvene radnike, koji uključuje sljedeće:

Materijal za edukaciju zdravstvenih radnika  
Sažetak opisa svojstva lijeka, Uputu o lijeku i Označavanje lijeka

Nositelj odobrenja mora prije distribucije s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i format edukacijskog materijala te komunikacijski plan.



Ključni elementi koji moraju biti uključeni u materijal za edukaciju:

1. BRINAVESS se mora primijeniti intravenskom infuzijom u kontroliranim kliničkim uvjetima u kojima se može provesti kardioverzija. BRINAVESS smije primijeniti samo dobro osposobljen zdravstveni radnik koji mora učestalo nadzirati bolesnika za vrijeme trajanja infuzije i još najmanje 15 minuta nakon njezina završetka kako bi se uočili eventualni znakovi i simptomi iznenadnog pada krvnog tlaka ili srčane frekvencije (vidjeti dio 4.4).

2. Odgovarajuće mjere za upravljanje rizicima i minimalizaciju rizika, uključujući i potrebu pozornog nadziranja bolesnika tijekom i nakon primjene lijeka BRINAVESS.

3. Kriteriji za odabir bolesnika, uključujući kontraindikacije, posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi te informacije o populacijama bolesnika s ograničenim podacima iz kliničkih ispitivanja.

- Upozorenje zdravstvenim radnicima o kontraindikacijama lijeka BRINAVESS:
  - Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
  - Bolesnici s produljenim QT-intervalom na početku liječenja (nekorigirani > 440 ms) ili teškom bradikardijom, poremećajem funkcije sinusnog čvora ili srčanim blokom drugog ili trećeg stupnja bez ugrađenog elektrostimulatora srca.
  - Intravenska primjena antiaritmika za kontrolu srčanog ritma (skupine I i III) unutar 4 sata prije kao i u prva 4 sata nakon primjene lijeka BRINAVESS.
  - Akutni koronarni sindrom (uključujući infarkt miokarda) u prethodnih 30 dana.
  - Bolesnici s teškom stenozom aorte, bolesnici čiji je sistolički krvni tlak < 100 mm Hg i bolesnici sa zatajenjem srca stupnja III i IV prema NYHA klasifikaciji.
- Upozorenje zdravstvenim radnicima o posebnim upozorenjima i mjerama opreza u bolesnika s klinički značajnom stenozom srčanog zaliska, hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom, restriktivnom kardiomiopatijom ili konstriktivnim perikarditisom, prethodno dokumentiranom ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula (LVEF)  $\leq 35\%$ , uznapredovalim oštećenjem funkcije jetre.
- Upozorenje zdravstvenim radnicima da je potreban oprez kada se BRINAVESS primjenjuje u hemodinamski stabilnih bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca NYHA stupnja I i II te da bolesnike s bolešću srčanih zalistaka treba pozorno nadzirati.
- Upozorenje zdravstvenim radnicima o nuspojavama koje mogu nastupiti nakon primjene lijeka BRINAVESS, uključujući hipotenziju, bradikardiju, undulaciju atrijske i ventrikularne aritmije.
- Upozorenje zdravstvenim radnicima o primjeni antiaritmjskih lijekova prije ili nakon lijeka BRINAVESS.
  - BRINAVESS se zbog nedostatka podataka ne može preporučiti za bolesnike koji su 4 do 24 sata prije primjene vernakalanta intravenski primili antiaritmike (skupine I i III).
  - Zbog ograničenog iskustva BRINAVESS treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji uzimaju oralne antiaritmike (skupine I i III). Bolesnici koji uzimaju antiaritmike skupine I mogu imati povećan rizik za undulaciju atrijske.
  - Nastavak ili uvođenje peroralne terapije održavanja antiaritmikima može se razmotriti nakon što su prošla 2 sata od primjene lijeka BRINAVESS.
  - Intravenski antiaritmici za kontrolu srčanog ritma ne smiju se primjenjivati u prva 4 sata nakon primjene lijeka BRINAVESS.

4. Upute za izračunavanje doze, pripremu otopine za infuziju i način primjene.

5. BRINAVESS može biti dostupan u bočicama različite veličine (dostupne veličine bočica unijeti lokalno). Broj bočica koncentrata lijeka BRINAVESS potreban za pripremu odgovarajuće količine otopine za liječenje pojedinog bolesnika ovisit će o tjelesnoj težini bolesnika i veličini bočice.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

BRINAVESS 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju  
vernakalantklorid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Jedna bočica sadrži 200 mg vernakalantklorida, što odgovara 181 mg vernakalanta.  
Jedna bočica sadrži 500 mg vernakalantklorida, što odgovara 452,5 mg vernakalanta.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži citratnu kiselinu, natrijev klorid, vodu za injekcije, natrijev hidroksid (E524).

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica  
200 mg/10 ml

1 bočica  
500 mg/25 ml

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti  
Razrijeđena otopina: primijeniti u roku od 12 sati i čuvati na temperaturi od 25°C ili nižoj.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Correvio  
15 rue du Bicentenaire  
92800 Puteaux  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA ZA BOČICU**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

BRINAVESS 20 mg/ml sterilni koncentrat  
vernakalantklorid  
i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Razrijediti prije primjene.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

10 ml:  
200 mg/10 ml

25 ml:  
500 mg/25 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI UNUTAR VANJSKOG PAKIRANJA (KUTIJE)**

**PREDINFUZIJSKI KONTROLNI UPITNIK**

**Važne upute pri uporabi lijeka BRINAVESS**

**Liječnik koji propisuje lijek mora prije primjene uz pomoć kontrolnog upitnika utvrditi je li bolesnik podoban za liječenje. Kontrolni upitnik se mora staviti na infuzijski spremnik kako bi ga pročitao zdravstveni radnik koji će primijeniti BRINAVESS.**

BRINAVESS mora primijeniti dobro osposobljen zdravstveni radnik u kontroliranim kliničkim uvjetima u kojima se može provesti kardioverzija. Bolesnike se mora učestalo nadzirati za vrijeme trajanja infuzije i još najmanje 15 minuta nakon njezina završetka kako bi se uočili eventualni znakovi i simptomi iznenadnog pada krvnog tlaka ili srčane frekvencije.

**Prije primjene lijeka BRINAVESS pažljivo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka i Karticu s informacijama za zdravstvene radnike**

**BRINAVESS se NE SMIJE dati bolesniku kod kojega je odgovor na bilo koje od sljedećih pitanja “DA”:**

Ima li bolesnik zatajenje srca stupnja III i IV prema NYHA klasifikaciji?	<b>DA NE</b>
Je li bolesnik imao akutni koronarni sindrom (uključujući infarkt miokarda) u posljednjih 30 dana?	<b>DA NE</b>
Ima li bolesnik tešku stenozu aorte?	<b>DA NE</b>
Ima li bolesnik sistolički krvni tlak < 100 mm Hg?	<b>DA NE</b>
Ima li bolesnik produljen QT-interval na početku liječenja (nekorigirani > 440 ms)?	<b>DA NE</b>
Ima li bolesnik tešku bradikardiju, poremećaj funkcije sinusnog čvora ili srčani blok drugog ili trećeg stupnja bez ugrađenog elektrostimulatora srca?	<b>DA NE</b>
Je li bolesnik primio intravenski antiaritmik (skupine I i/ili III) za kontrolu srčanog ritma unutar 4 sata prije predviđene infuzije lijeka BRINAVESS?	<b>DA NE</b>
Je li bolesnik preosjetljiv na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari?	<b>DA NE</b>

**NE SMIJETE primijeniti druge intravenske antiaritmike (skupine I i/ili III) najmanje 4 sata nakon infuzije lijeka BRINAVESS.**

**Kod primjene lijeka BRINAVESS slijedite ove upute:**

- Prije primjene lijeka BRINAVESS bolesnik mora biti primjereno hidriran i u optimalnom hemodinamskom stanju te mu treba (po potrebi) dati odgovarajuće antikoagulanse
- Često i pažljivo motrite bolesnika tijekom čitavog trajanja infuzije te još najmanje 15 minuta po njezinu završetku kako biste uočili eventualnu pojavu:
  - bilo kakvih znakova ili simptoma iznenadnog pada krvnog tlaka ili srčane frekvencije, sa ili bez simptomatske hipotenzije ili bradikardije
  - bradikardije
  - hipotenzije
  - neočekivanih promjena na EKG-u (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka)Ako se pojave takvi znakovi, odmah prekinite primjenu lijeka BRINAVESS i uvedite odgovarajuće medicinske mjere. BRINAVESS se ne smije ponovno uvoditi.
- Nastavite nadzirati bolesnika tijekom 2 sata od početka infuzije sve dok se ne stabiliziraju klinički i elektrokardiografski parametri.

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### BRINAVESS 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju vernakalantklorid

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je BRINAVESS i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati BRINAVESS
3. Kako se BRINAVESS primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati BRINAVESS
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je BRINAVESS i za što se koristi

BRINAVESS sadrži djelatnu tvar vernakalantklorid. BRINAVESS djeluje tako da mijenja nepravilan ili ubrzan rad srca u normalan rad srca.

Primjenjuje se u odraslih bolesnika ako imaju ubrzan, nepravilan rad srca koji se zove fibrilacija atrijska, koja se u bolesnika koji nisu operirani pojavila nedavno, prije 7 dana ili manje, a u bolesnika nakon operacije srca prije 3 dana ili manje.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primati BRINAVESS

##### Nemojte primjenjivati BRINAVESS

- ako ste alergični na vernakalantklorid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako se u prethodnih 30 dana kod Vas pojavila ili pogoršala bol u prsištu (angina) koju su liječnici dijagnosticirali kao akutni koronarni sindrom, ili ako ste u prethodnih 30 dana imali srčani udar
- ako imate vrlo sužen srčani zalistak, sistolički krvni tlak manji od 100 mm Hg ili uznapredovalo zatajenje srca sa simptomima koji se javljaju pri minimalnom naporu ili u mirovanju
- ako imate neprirodno usporen rad srca ili Vam otkucaji srca preskaču, a nemate ugrađen elektrostimulator srca (engl. *Pacemaker*), ili imate poremećaj provodljivosti koji se zove produljeni QT-interval, koji Vaš liječnik može očitati na EKG-u
- ako 4 sata prije nego što trebate primiti BRINAVESS, u venu primite neke druge lijekove (antiaritmike skupine I ili III) za normalizaciju poremećenog srčanog ritma.

Ne smijete primiti BRINAVESS ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se liječniku prije nego primite ovaj lijek.

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite BRINAVESS ako imate:

- zatajenje srca
- neke srčane bolesti koje zahvaćaju srčani mišić ili srčanu ovojnicu te jako suženje srčanih zalistaka
- bolest srčanih zalistaka
- tegobe s jetrom

- ako uzimate druge lijekove za kontrolu srčanog ritma

Ako budete imali vrlo nizak tlak ili usporen rad srca ili određene promjene na EKG-u dok primite ovaj lijek, liječnik će prekinuti liječenje.

Liječnik će razmotriti treba li Vam dati dodatni lijek za kontrolu srčanog ritma 4 sata nakon što primite BRINAVESS.

BRINAVESS možda neće imati učinka na neke druge poremećaje srčanog ritma, no liječnik zna koji su to poremećaji.

Obavijestite liječnika ako imate ugrađen elektrostimulator srca.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku. Detaljne informacije o upozorenjima i mjerama opreza povezanim s nuspojavama koje bi se mogle javiti navedene su u dijelu 4.

### **Krvne pretrage**

Prije nego što Vam primijeni ovaj lijek, liječnik će odlučiti je li potrebno napraviti krvne pretrage kojima bi se provjerilo zgrušavanje krvi i odredila razina kalija u krvi.

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj lijek nemojte davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina zbog toga što nema iskustva s njegovom primjenom u ovih bolesnika.

### **Drugi lijekovi i BRINAVESS**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte primjenjivati BRINAVESS ako 4 sata prije nego što trebate primiti BRINAVESS primite neke druge lijekove u venu (antiaritmike skupine I ili III) za normalizaciju poremećenog srčanog ritma.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka BRINAVESS u trudnoći.

Nije poznato izlučuje li se BRINAVESS u majčino mlijeko.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Treba uzeti u obzir da se u nekih osoba nakon primanja lijeka BRINAVESS može pojaviti omaglica, obično u prva 2 sata nakon primjene (vidjeti dio „Moguće nuspojave“.) Ako osjetite omaglicu nakon što primite BRINAVESS, trebate izbjegavati upravljanje vozilima i rukovanje strojevima.

### **BRINAVESS sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži 32 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici od 200 mg. To odgovara 1,6 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 80 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici od 500 mg. To odgovara 4% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

## **3. Kako se BRINAVESS primjenjuje**

Količina lijeka BRINAVESS koju ćete primiti ovisi o Vašoj tjelesnoj težini. Preporučena početna doza je 3 mg/kg, a najviša dopuštena doza izračunata je na temelju bolesnika tjelesne težine 113 kg. Ako težite više od 113 kg primiti ćete fiksnu dozu od 339 mg. Dok primite BRINAVESS, kontrolirat će Vam se disanje, brzina otkucaja srca, krvni tlak i električna aktivnost srca.

Ako se 15 minuta nakon primjene prve doze rad srca ne normalizira, možda ćete primiti i drugu dozu. To će biti nešto niža doza od 2 mg/kg, a najviša dopuštena doza izračunata je na temelju bolesnika tjelesne težine 113 kg. Ako težite više od 113 kg primit ćete fiksnu dozu od 226 mg. Tijekom 24 sata ne smije se primijeniti ukupna doza viša od 5 mg/kg.

BRINAVESS će Vam dati zdravstveni radnik. Prije nego što ga primite, BRINAVESS će biti razrijeđen. Informacije o pripremi otopine nalaze se na kraju ove upute o lijeku.

Lijek ćete primiti u venu tijekom 10 minuta.

#### **Ako primite više lijeka BRINAVESS nego što ste trebali**

Ako mislite da ste možda primili previsoku dozu lijeka BRINAVESS, o tome odmah obavijestite liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Liječnik može odlučiti prekinuti infuziju ako primijeti bilo koju od sljedećih nepravilnosti u:

- otkucajima srca (kao što su veoma brzi (manje često) ili veoma spori otkucaji srca (često), izostanak jednog otkucaja (manje često) ili kratka stanka u normalnoj aktivnosti srca (manje često))
- krvnom tlaku (kao što je veoma nizak krvni tlak koji uzrokuje ozbiljne srčane tegobe) (manje često)
- električnoj aktivnosti srca (manje često)

#### **Ostale nuspojave:**

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- poremećaj osjeta okusa
- kihanje

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- ubrzani otkucaji srca
- bol ili utrnulost na mjestu primjene infuzije, utrnulost, smanjena osjetljivost kože ili trnci
- mučnina i povraćanje
- osjećaj vrućine
- nizak krvni tlak, usporen rad srca, omaglica
- kašalj, bolnost nosa
- prekomjerno znojenje, svrbež
- utrnulost ili trnci u sluznici ili tkivima usne šupljine

**Manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- neke vrste poremećaja rada srca (npr. Svjesnost o kucanju srca (palpitacije) ili dodatni otkucaj srca)
- smanjeni osjet ili osjetljivost
- nadraženost oka, suženje očiju ili promjene vida
- promjene osjeta mirisa
- bol u prstima ruku i nogu, osjećaj žarenja, hladan znoj, navale vrućine
- hitan poriv na stolicu, proljev
- nedostatak zraka ili stezanje u prsima
- osjećaj gušenja
- bol u Vašim ustima ili grlu

- nadraženost, svrbež na mjestu infuzije
- visok krvni tlak
- osjećaj ošamućenosti ili nesvjestica, opće loše osjećanje, omamljenost ili pospanost
- curenje iz nosa, grlobolja
- začepljen nos
- suha usta
- blijeda koža
- opći svrbež
- umor
- smanjen osjet ili osjetljivost u ustima

Ovi bi učinci, opaženi unutar 24 sata od primjene lijeka BRINAVESS, trebali ubrzo nestati. Ako ne nestanu, obratite se svom liječniku.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati BRINAVESS**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

BRINAVESS se prije primjene mora razrijediti. Razrijeđen sterilni koncentrat kemijski je i fizikalno stabilan 12 sati na temperaturi od 25 °C ili nižoj.

S mikrobiološkog stanovišta lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika. Pripremljen lijek se ne bi smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da sadrži vidljive čestice ili je sadržaj promijenio boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što BRINAVESS sadrži**

- Djelatna tvar je vernakalantklorid. Jedan ml koncentrata sadrži 20 mg vernakalantklorida, što odgovara 18,1 mg vernakalanta.  
Jedna bočica od 200 mg vernakalantklorida odgovara 181 mg vernakalanta.  
Jedna bočica od 500 mg vernakalantklorida odgovara 452,5 mg vernakalanta.
- Drugi sastojci su citratna kiselina, natrijev klorid, natrijev hidroksid (E524) i voda za injekcije (vidjeti dio 2 „Brinavess sadrži natrij“).

## Kako BRINAVESS izgleda i sadržaj pakiranja

BRINAVESS je koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat) koji je bezbojan do blijedožut.

BRINAVESS je dostupan u veličini pakiranja koje sadrži 1 bočicu s 200 mg ili 500 mg vernakalantklorida.

### Nositelj odobrenja:

Correvio  
15 rue du Bicentenaire  
92800 Puteaux  
Francuska

### Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

### 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)

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u.**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

Za dodatne informacije prije primjene lijeka BRINAVESS pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka i materijal za edukaciju.

## KLINIČKI PODACI

### Terapijske indikacije

Brinaves je indiciran za brzu konverziju nedavno nastale fibrilacije atrijske u sinusni ritam u odraslih bolesnika:

- u bolesnika koji nisu operirani: fibrilacija atrijske koja traje  $\leq 7$  dana
- u bolesnika nakon kirurškog zahvata na srcu: fibrilacija atrijske koja traje  $\leq 3$  dana.

### Doziranje i način primjene

Vernakalant se mora primijeniti u kontroliranim kliničkim uvjetima u kojima se može provesti kardioverzija. BRINAVESS smije primijeniti samo dobro osposobljen zdravstveni radnik.

#### Doziranje

Doza vernakalanta određuje se prema tjelesnoj težini bolesnika, a najviša je doza izračunata na temelju težine od 113 kg. Preporučena doza za početnu infuziju je 3 mg/kg, a treba je primijeniti tijekom 10 minuta, dok maksimalna doza za početnu infuziju iznosi 339 mg (84,7 ml otopine koncentracije 4 mg/ml). Ako unutar 15 minuta od završetka početne infuzije ne nastupi konverzija u sinusni ritam, može se primijeniti druga infuzija u dozi od 2 mg/kg tijekom 10 minuta (maksimalna doza za drugu infuziju iznosi 226 mg (56,5 ml otopine koncentracije 4 mg/ml)). Tijekom 24 sata ne smije se primijeniti kumulativna doza viša od 5 mg/kg.

Početna infuzija se primjenjuje u dozi od 3 mg/kg tijekom 10 minuta. U tom je razdoblju potrebno pažljivo nadzirati bolesnika kako bi se uočili eventualni znakovi ili simptomi iznenadnog pada krvnog tlaka ili srčane frekvencije. Ako se pojave takvi znakovi, sa ili bez simptomatske hipotenzije ili bradikardije, infuzija se mora odmah prekinuti.

Ako ne nastupi konverzija u sinusni ritam, pratite vitalne znakove i srčani ritam bolesnika dodatnih 15 minuta.

Ako konverzija u sinusni ritam ne nastupi tijekom početne infuzije ili tijekom 15-minutnog razdoblja promatranja, primijenite drugu infuziju u dozi od 2 mg/kg tijekom 10 minuta.

Ako tijekom početne ili druge infuzije nastupi konverzija u sinusni ritam, ta se infuzija mora primijeniti do kraja. Ako se nakon početne infuzije pojavi hemodinamski stabilna undulacija atrijske, može se primijeniti druga infuzija jer može doći do konverzije u sinusni ritam (vidjeti dijelove "Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi" i "Nuspojave").

#### *Bolesnici tjelesne težine > 113 kg*

Za bolesnike tjelesne težine iznad 113 kg, vernakalant se primjenjuje u fiksnoj dozi. Početna doza je 339 mg (84,7 ml otopine koncentracije 4 mg/ml). Ako unutar 15 minuta od završetka početne infuzije ne nastupi konverzija u sinusni ritam, može se primijeniti druga infuzija u dozi od 226 mg (56,5 ml otopine koncentracije 4 mg/ml) tijekom 10 minuta. Kumulativne doze iznad 565 mg nisu ispitivane.

#### *Nakon kirurškog zahvata na srcu*

Nije potrebno prilagođavati dozu.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio "Farmakokinetička svojstva").

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove "Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi" i "Farmakokinetička svojstva").

*Starije osobe (≥ 65 godina)*

Nije potrebno prilagođavati dozu.

*Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene vernakalanta u djece i adolescenata mlađih od 18 godina za brzu konverziju nedavno nastale fibrilacije atrijske u sinusni ritam te se stoga ne smije primjenjivati u ovoj populaciji.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

.

Vernakalant se ne smije primijeniti brzom intravenskom injekcijom ili u bolusu.

Bočice lijeka namijenjene su isključivo za jednokratnu primjenu i prije primjene se moraju razrijediti.

Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio "Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom"

### **Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu „Popis pomoćnih tvari“
- Bolesnici s teškom stenozom aorte, bolesnici čiji je sistolički krvni tlak < 100 mm Hg i bolesnici sa zatajenjem srca stupnja III i IV prema NYHA klasifikaciji.
- Bolesnici s produljenim QT-intervalom na početku liječenja (nekorigirani > 440 ms) ili teškom bradikardijom, poremećajem funkcije sinusnog čvora ili srčanim blokom drugog ili trećeg stupnja bez ugrađenog elektrostimulatora srca.
- Intravenska primjena antiaritmika za kontrolu srčanog ritma (skupine I i III) unutar 4 sata prije kao i u prvih 4 sata nakon primjene vernakalanta.
- Akutni koronarni sindrom (uključujući infarkt miokarda) u prethodnih 30 dana.

### **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Nadzor bolesnika

Prijavljeni su slučajevi ozbiljne hipotenzije tijekom i neposredno nakon infuzije vernakalanta. Bolesnike se mora pažljivo promatrati cijelo vrijeme trajanja infuzije i još najmanje 15 minuta nakon završetka infuzije, uz procjenu vitalnih znakova i kontinuirano praćenje srčanog ritma.

Ako se pojavi neki od sljedećih znakova ili simptoma, mora se prekinuti primjena vernakalanta, a bolesnici moraju biti odgovarajuće medicinski zbrinuti:

- iznenađan pad krvnog tlaka ili srčane frekvencije, sa ili bez simptomatske hipotenzije ili bradikardije
- hipotenzija
- bradikardija
- promjene na EKG-u (kao što su klinički značajna sinusna pauza, kompletni srčani blok, novonastali blok grane, značajno produljenje QRS-kompleksa ili QT-interval, promjene koje odgovaraju ishemijskom ili infarktnom i ventrikularnoj aritmiji)

Ako navedeni događaji nastupe tijekom prve infuzije vernakalanta, bolesnici ne smiju primiti drugu dozu.

Bolesnike se i dalje mora nadzirati tijekom 2 sata od početka infuzije sve dok se klinički i elektrokardiografski parametri ne stabiliziraju.

Mjere opreza prije infuzije



Prije nego se pokuša farmakološka kardioverzija, bolesnici moraju biti primjereno hidrirani i hemodinamski u optimalnom stanju, a po potrebi im treba dati antikoagulanse, sukladno terapijskim smjernicama. U bolesnika s nekorigiranom hipokalijemijom (koncentracija kalija u serumu niža od 3,5 mmol/l), koncentracije kalija moraju se korigirati prije primjene vernakalanta. Uz lijek je priložen predinfuzijski kontrolni upitnik. Tim upitnikom liječnik propisivač mora prije primjene utvrditi je li bolesnik podoban za liječenje ovim lijekom. Kontrolni upitnik se mora staviti na infuzijski spremnik kako bi ga pročitao zdravstveni radnik koji će primijeniti lijek.

### Hipotenzija

U malog broja bolesnika može se javiti hipotenzija (vernakalant 5,7 %, placebo 5,5 % u prva dva sata nakon primjene doze). Hipotenzija se u pravilu javlja rano, ili tijekom ili ubrzo nakon završetka infuzije, i obično se može korigirati uobičajenim suportivnim mjerama. Manje često opaženi su slučajevi teške hipotenzije. Utvrđeno je da su bolesnici s kongestivnim zatajenjem srca populacija s povećanim rizikom za razvoj hipotenzije. (Vidjeti dio "Nuspojave")

Bolesnika se mora nadzirati za vrijeme trajanja infuzije i još najmanje 15 minuta nakon njezina završetka kako bi se uočili eventualni znakovi i simptomi iznenadnog pada krvnog tlaka ili srčane frekvencije.

### Kongestivno zatajenje srca

Kod bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca je ukupna incidencija hipotenzivnih epizoda u prva 2 sata nakon primjene lijeka bila veća u bolesnika liječenih vernakalantom (13,4 %) nego u bolesnika koji su primali placebo (4,7 %). Hipotenzija koja je prijavljena kao ozbiljna nuspojava ili je zahtijevala prekid primjene lijeka nastupila je nakon izloženosti vernakalantu u 1,8 % bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, u odnosu na 0,3 % takvih bolesnika koji su primili placebo.

Bolesnici s anamnezom kongestivnog zatajenja srca imali su veću incidenciju ventrikularne aritmije u prva 2 sata nakon primjene lijeka (6,4% za vernakalant u odnosu na 1,6% za placebo). Te su aritmije u pravilu bile asimptomatske, monomorfne, kratkotrajne (u prosjeku 3-4 otkucaja) ventrikularne tahikardije.

Zbog veće incidencije nuspojava hipotenzije i ventrikularne aritmije u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, vernakalant se mora primjenjivati uz oprez u hemodinamski stabilnih bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca funkcionalnog stupnja I do II prema NYHA klasifikaciji. Iskustvo s primjenom vernakalanta u bolesnika s prethodno dokumentiranom ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula (LVEF)  $\leq 35$  % je ograničeno pa se njegova primjena u tih bolesnika ne preporučuje. Primjena u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca koje odgovara NYHA stupnju III ili IV je kontraindicirana (vidjeti dio "Kontraindikacije").

### Bolest srčanih zalistaka

Bolesnici s bolešću srčanih zalistaka koji su primali vernakalant imali su veću incidenciju događaja ventrikularne aritmije unutar 24 sata nakon doziranja. Unutar prva 2 sata, ventrikularna aritmija se javila u 6,4 % bolesnika koji su primili vernakalant u odnosu na niti jednog bolesnika u placebo skupini. Te se bolesnike mora pozorno nadzirati.

### Undulacija atriya

Pokazalo se da vernakalant nije učinkovit u konverziji tipične primarne undulacije atriya u sinusni ritam. Bolesnici koji primaju vernakalant imaju veću incidenciju konverzije u undulaciju atriya unutar prva 2 sata nakon davanja doze. Taj je rizik veći u bolesnika koji uzimaju antiaritmike skupine I (vidjeti dio "Nuspojave"). Ako se opazi undulacija atriya kao sekundarni rezultat liječenja, treba razmotriti nastavak infuzije (vidjeti dio "Doziranje i način primjene"). Nakon stavljanja lijeka u promet uočeni su rijetki slučajevi undulacije atriya s atrioventrikularnim provođenjem 1:1.

### Ostale bolesti i stanja koja nisu ispitivana

Vernakalant se primjenjivao u bolesnika s nekorigiranim QT-intervalom kraćim od 440 ms bez povećanja rizika za pojavu torsade de pointes.

Nadalje, vernakalant nije ispitivan u bolesnika s klinički značajnom stenozom srčanog zaliska, hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom, restriktivnom kardiomiopatijom ili konstriktivnim perikarditisom pa se ne može preporučiti njegova primjena u takvim slučajevima. Iskustvo s primjenom vernakalanta u bolesnika s ugrađenim elektrostimulatorom srca je ograničeno.

Budući da su iskustva iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s uznapredovalim oštećenjem funkcije jetre ograničena, ne preporučuje se primjena vernakalanta u tih bolesnika.

Nema kliničkih podataka o ponovljenoj primjeni nakon početne i druge infuzije.

### Električna kardioverzija

U bolesnika koji ne odgovaraju na terapiju može se razmotriti kardioverzija istosmjernom strujom (DC kardioverzija). Nema kliničkog iskustva s kardioverzijom istosmjernom strujom unutar razdoblja kraćeg od 2 sata nakon primjene doze.

### Primjena antiaritmjskih lijekova prije ili nakon vernakalanta

Vernakalant se zbog nedostatka podataka ne može preporučiti za bolesnike koji su 4 do 24 sata prije primjene vernakalanta intravenski primili antiaritmike (skupine I i III). Ne smije se primijeniti u bolesnika koji su intravenski primili antiaritmike (skupine I i III) unutar 4 sata prije primjene vernakalanta (vidjeti dio "Kontraindikacije").

Zbog ograničenog iskustva vernakalant treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji uzimaju oralne antiaritmike (skupine I i III). Bolesnici koji uzimaju antiaritmike skupine I mogu imati povećan rizik za undulaciju atriya (vidjeti u gornjem tekstu).

Iskustvo s primjenom intravenskih antiaritmika za kontrolu srčanog ritma (skupine I i III) u prva 4 sata nakon primjene vernakalanta je ograničeno; stoga se unutar ovog razdoblja ti lijekovi ne smiju primjenjivati (vidjeti dio "Kontraindikacije").

Nastavak ili uvođenje peroralne terapije održavanja antiaritmicima može se razmotriti nakon što su prošla 2 sata od primjene vernakalanta.

### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 32 mg natrija po jednoj bočici od 200 mg, što odgovara 1,6 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 80 mg natrija po jednoj bočici od 500 mg, što odgovara 4 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

### **Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Vernakalant se ne smije primijeniti u bolesnika koji su intravenski primili antiaritmike (skupine I i III) unutar 4 sata prije primjene vernakalanta (vidjeti dio "Kontraindikacije").

U okviru programa kliničkog razvoja, terapija održavanja oralnim antiaritmicima bila je obustavljena na najmanje 2 sata nakon primjene vernakalanta. Nakon tog razdoblja može se razmotriti nastavak ili

uvođenje peroralne terapije održavanja antiaritmicima (vidjeti dijelove “Kontraindikacije“ i “Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi“).

Iako je vernakalant supstrat enzima CYP2D6, analize populacijske farmakokinetike pokazale su da nema bitnih razlika u akutnoj izloženosti vernakalantu ( $C_{max}$  i  $AUC_{0-90\ min}$ ) u bolesnika koji su primili slabe ili jake inhibitore CYP2D6 unutar 1 dana prije primjene infuzije vernakalanta, u odnosu na bolesnike koji istodobno nisu primili inhibitore CYP2D6. Osim toga, akutna izloženost vernakalantu u slabih metabolizatora CYP2D6 samo se minimalno razlikuje od akutne izloženosti u jakih metabolizatora. Nije potrebno prilagođavati dozu vernakalanta na temelju statusa metabolizacije putem CYP2D6 ili kod istodobne primjene vernakalanta i inhibitora 2D6.

Vernakalant je umjereni kompetitivni inhibitor CYP2D6. Međutim, zbog kratkog poluvijeka vernakalanta te time uvjetovane prolazne inhibicije 2D6, ne očekuje se da će akutna intravenska primjena vernakalanta značajno utjecati na farmakokinetiku dugotrajno primjenjivanih supstrata enzima 2D6. Ne očekuje se da će vernakalant primijenjen infuzijom ostvariti značajne interakcije s drugim lijekovima zbog brze raspodjele i prolazne izloženosti, slabog vezanja za proteine, izostanka inhibicije drugih ispitanih enzima CYP P450 (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 ili 2E1) kao i izostanka inhibicije P-glikoproteina u testu transporta digoksina.

### **Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Prije primjene pročitajte postupke opisane u svim koracima.

Lijek po mogućnosti treba primijeniti infuzijskom pumpom. Prihvatljiva je i infuzijska pumpa sa štrcaljkom pod uvjetom da se izračunati volumen može precizno dozirati u zadanom vremenu trajanja infuzije

#### Priprema lijeka BRINAVESS za infuziju

##### 1.korak:

Prije primjene vizualno provjerite sadrži li bočica lijeka BRINAVESS vidljive čestice i je li došlo do promjene boje sadržaja. Nemojte koristiti bočice koje sadrže vidljive čestice ili kojima je sadržaj promijenio boju. Napomena: BRINAVESS koncentrat za otopinu za infuziju je bezbojan do blijedožut. Nijanse boje unutar ovog raspona ne utječu na potentnost lijeka.

##### 2.korak: Razrjeđivanje koncentrata

Za ispravnu primjenu lijeka potrebno je već na početku terapije pripremiti dovoljnu količinu lijeka BRINAVESS 20 mg/ml da se nakon početne infuzije po potrebi može primijeniti i druga. Pripremite otopinu koncentracije 4 mg/ml pridržavajući se sljedećih uputa za razrjeđivanje: Bolesnici  $\leq 100$  kg: 25 ml lijeka BRINAVESS 20 mg/ml dodaje se u 100 ml otopine za razrjeđivanje. Bolesnici  $> 100$  kg: 30 ml lijeka BRINAVESS 20 mg/ml dodaje se u 120 ml otopine za razrjeđivanje.

Preporučene otopine za razrjeđivanje su otopina natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %), Ringerova laktatna otopina za injekciju ili 5 %-tna otopina glukoze za injekciju.

##### 3.korak: Provjera otopine

Razrijeđena sterilna otopina mora biti bistra, bezbojna do blijedožuta. Prije primjene još jednom vizualno provjerite sadrži li otopina vidljive čestice i je li promijenila boju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.