

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRINAVESS 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato contiene 20 mg di vernakalant cloridrato equivalente a 18,1 mg di vernakalant.

Ogni flaconcino da 10 ml contiene 200 mg di vernakalant cloridrato equivalente a 181 mg di vernakalant.

Ogni flaconcino da 25 ml contiene 500 mg di vernakalant cloridrato equivalente a 452,5 mg di vernakalant.

Dopo la diluizione la concentrazione della soluzione è di 4 mg/ml di vernakalant cloridrato.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino da 200 mg contiene approssimativamente 1,4 mmol (32 mg) di sodio.

Ogni flaconcino da 500 mg contiene approssimativamente 3,5 mmol (80 mg) di sodio.

Ogni ml di soluzione diluita contiene approssimativamente 3,5 mg di sodio (soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili), 0,64 mg di sodio (5% di soluzione di glucosio per preparazioni iniettabili) o 3,2 mg di sodio (soluzione Ringer Lattato per preparazioni iniettabili).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione limpida e da incolore a giallo pallido con un pH di circa 5,5.

La concentrazione osmotica del medicinale è controllata nell'ambito dei seguenti valori:
270-320 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Brinavess è indicato negli adulti per la conversione rapida della fibrillazione atriale di recente insorgenza a ritmo sinusale

-Per pazienti non chirurgici: fibrillazione atriale di durata ≤ 7 giorni

-Per pazienti post-cardiochirurgici: fibrillazione atriale di durata ≤ 3 giorni

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Vernakalant deve essere somministrato in un ambito clinico controllato appropriato per la cardioversione. Deve essere somministrato esclusivamente da un operatore sanitario adeguatamente qualificato.

Posologia

Vernakalant è dosato in funzione del peso corporeo del paziente, con una dose massima calcolata in base al peso di 113 kg. L'infusione iniziale raccomandata è 3 mg/kg che vanno infusi in un periodo di

10 minuti con una dose iniziale massima di 339 mg (84,7 ml di soluzione con concentrazione pari a 4 mg/ml). Qualora entro 15 minuti dalla fine dell'infusione iniziale non si abbia una conversione a ritmo sinusale, può essere somministrata una seconda infusione di 2 mg/kg in un periodo di 10 minuti (dosaggio massimo di 226 mg della seconda infusione (56,5 ml di soluzione con concentrazione pari a 4 mg/ml)). Non si devono somministrare nelle 24 ore dosi cumulative superiori a 5 mg/kg.

L'infusione iniziale va somministrata alla dose di 3 mg/kg in un periodo di 10 minuti. Durante questo periodo, il paziente deve essere monitorato attentamente per rilevare la presenza di eventuali segni o sintomi di diminuzione improvvisa della pressione arteriosa o frequenza cardiaca. Se si manifestano tali segni, con o senza ipotensione sintomatica o bradicardia, l'infusione deve essere interrotta immediatamente.

Se non si è verificata la conversione a ritmo sinusale, devono essere osservati i segni vitali ed il ritmo cardiaco del paziente per altri 15 minuti.

Se non si è verificata la conversione a ritmo sinusale con l'infusione iniziale o nei 15 minuti del periodo di osservazione, deve essere somministrata una seconda infusione di 2 mg/kg in un periodo di 10 minuti.

Se la conversione a ritmo sinusale si verifica nel corso della infusione iniziale o della seconda, quella infusione deve essere continuata fino al completamento. Se dopo l'infusione iniziale si osserva un flutter atriale emodinamicamente stabile, può essere somministrata la seconda infusione in quanto è possibile per i pazienti la conversione a ritmo sinusale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Pazienti con peso corporeo >113 kg

Per pazienti con peso corporeo superiore a 113 kg, vernakalant ha una dose fissa. La dose iniziale è di 339 mg (84,7 ml di soluzione con una concentrazione pari a 4 mg/ml). Qualora non si verifichi una conversione al ritmo sinusale entro 15 minuti dalla fine dell'infusione iniziale, può essere somministrata una seconda infusione di 226 mg (56,5 ml di soluzione con una concentrazione pari a 4 mg/ml) in un periodo di 10 minuti. Non sono state valutate dosi cumulative superiori a 565 mg.

Post chirurgia cardiaca

Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Alterazione della funzione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Alterazione della funzione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Anziani (età ≥ 65 anni)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di vernakalant nella conversione rapida della fibrillazione atriale di recente insorgenza a ritmo sinusale in bambini e adolescenti di età < 18 anni e pertanto non deve essere usato in questa popolazione.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Vernakalant non deve essere somministrato come push o bolo endovenoso.

I flaconcini sono esclusivamente monouso e devono essere diluiti prima della somministrazione.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con stenosi aortica severa, pazienti con pressione arteriosa sistolica < 100 mm Hg, e pazienti con insufficienza cardiaca in classe NYHA III e NYHA IV.
- Pazienti con QT prolungato al basale (non corretto >440 ms), o bradicardia grave, disfunzione del nodo del seno o blocco atrioventricolare di secondo e terzo grado in assenza di un pacemaker.
- Uso di antiaritmici endovenosi per il controllo del ritmo (classe I e classe III) nelle 4 ore che precedono, come pure nelle prime 4 ore che seguono, la somministrazione di vernakalant.
- Sindrome coronarica acuta (compreso l'infarto del miocardio) negli ultimi 30 giorni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Monitoraggio dei pazienti

Casi di ipotensione severa sono stati riportati durante ed immediatamente dopo l'infusione di vernakalant. I pazienti devono essere attentamente osservati per l'intera durata dell'infusione e per almeno 15 minuti dopo il completamento dell'infusione con valutazione dei segni vitali e con monitoraggio continuo del ritmo cardiaco.

Se si manifesta uno qualsiasi dei seguenti segni o sintomi, la somministrazione di vernakalant deve essere interrotta e questi pazienti devono ricevere un trattamento medico appropriato:

- Una improvvisa caduta della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca, con o senza ipotensione sintomatica o bradicardia
- Ipotensione
- Bradicardia
- Modificazioni dell'elettrocardiogramma (quali ad esempio pausa sinusale clinicamente significativa, blocco atrioventricolare completo, nuovo blocco di branca, prolungamento significativo dell'intervallo QRS o QT, modificazioni compatibili con ischemia o infarto e aritmia ventricolare).

Qualora questi eventi si verificano nel corso della prima infusione di vernakalant, i pazienti non devono ricevere la seconda dose.

Il paziente deve essere ulteriormente monitorato per 2 ore dopo l'inizio dell'infusione e fino alla stabilizzazione dei parametri clinici ed elettrocardiografici.

Precauzioni prima dell'infusione

Prima di tentare la cardioversione farmacologica, i pazienti devono essere adeguatamente idratati ed emodinamicamente stabili e se necessario i pazienti devono essere trattati con terapia anticoagulante in accordo con le linee guida di trattamento. Nei pazienti con ipokaliemia non corretta (livelli sierici di potassio inferiori a 3,5 mmol/l), i livelli di potassio devono essere corretti prima dell'uso di vernakalant.

Una check-list di pre-infusione è fornita con il medicinale. Prima della somministrazione il medico prescrittore deve determinare l'eleggibilità del paziente tramite l'uso della check-list fornita. La check-list deve essere collocata sul contenitore dell'infusione per essere letta dall'operatore sanitario che somministrerà il medicinale.

Ipotensione

In un piccolo numero di pazienti può verificarsi ipotensione (vernakalant 5,7 %, placebo 5,5 % nelle prime due ore successive alla somministrazione della dose). Tipicamente l'ipotensione si verifica

precocemente, durante l'infusione o subito dopo la fine dell'infusione, e usualmente può essere corretta con misure di supporto standard. Non comunemente, sono stati osservati casi di ipotensione severa. Pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (Congestive Heart Failure, CHF) sono stati identificati come una popolazione a più alto rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.8).

Si richiede che il paziente sia monitorato per segni e sintomi di una improvvisa riduzione della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca per la durata dell'infusione e per almeno 15 minuti dopo il completamento dell'infusione.

Insufficienza cardiaca congestizia

I pazienti con CHF hanno mostrato una incidenza globale più alta di eventi ipotensivi, durante le prime 2 ore successive alla somministrazione della dose nei pazienti trattati con vernakalant rispetto ai pazienti che assumevano placebo (rispettivamente 13,4 % verso 4,7 %). L'ipotensione riportata come esperienza avversa grave o che ha causato l'interruzione della somministrazione del medicinale si è verificata in pazienti con CHF dopo esposizione a vernakalant nel 1,8 % di questi pazienti rispetto allo 0,3 % dei pazienti in placebo.

I pazienti con dato anamnestico di CHF hanno mostrato una incidenza più alta di aritmia ventricolare nelle prime due ore successive alla somministrazione della dose (6,4 % per vernakalant rispetto a 1,6 % nel placebo). Queste aritmie tipicamente si sono presentate come asintomatiche, monomorfe, tachicardie ventricolari non sostenute (media 3-4 battiti).

Vernakalant deve essere usato con cautela in pazienti emodinamicamente stabili con CHF in classe funzionale NYHA da I a II, a causa della più alta incidenza di reazioni avverse di ipotensione e aritmia ventricolare nei pazienti con CHF. C'è una esperienza limitata con l'uso di vernakalant in pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) ≤ 35 % precedentemente documentata. Il suo uso in questi pazienti non è raccomandato. È controindicato l'uso in pazienti con CHF in classe NYHA III o NYHA IV (vedere paragrafo 4.3).

Valvulopatie

Nei pazienti con valvulopatie, c'è stata una più alta incidenza di eventi di aritmia ventricolare nei pazienti trattati con vernakalant fino a 24 ore dopo la somministrazione della dose. Entro le prime 2 ore si è verificata aritmia ventricolare nel 6,4% dei pazienti trattati con vernakalant rispetto a nessun evento in caso di trattamento con placebo. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati.

Flutter atriale

Non è stato riscontrato che vernakalant sia efficace nel convertire a ritmo sinusale un flutter atriale tipico primario. Pazienti trattati con vernakalant hanno una più alta incidenza di conversione a flutter atriale nelle prime 2 ore successive alla dose. Questo rischio è più alto in pazienti che usano antiaritmici di Classe I (vedere paragrafo 4.8). Se si osserva un flutter atriale secondario al trattamento, deve essere valutata la prosecuzione dell'infusione (vedere paragrafo 4.2). Durante l'esperienza post-marketing sono stati osservati casi rari di flutter atriale con conduzione atrioventricolare 1:1.

Altre malattie e condizioni non studiate

Vernakalant è stato somministrato a pazienti con QT non corretto inferiore a 440 ms senza un incremento del rischio di torsioni di punta.

Inoltre, non è stato valutato in pazienti con stenosi valvolare clinicamente significativa, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, cardiomiopatia restrittiva, o pericardite costrittiva e il suo uso non può essere raccomandato in tali casi. C'è una esperienza limitata con vernakalant in pazienti con pacemaker.

Poiché l'esperienza con gli studi clinici in pazienti con avanzata alterazione della funzione epatica è limitata, vernakalant non è raccomandato in questi pazienti.

Non ci sono dati clinici su dosi ripetute dopo l'infusione iniziale e la seconda infusione.

Cardioversione elettrica

Nei pazienti che non rispondono alla terapia può essere presa in considerazione la cardioversione con corrente diretta. Non c'è alcuna esperienza clinica con la cardioversione con corrente diretta nelle due ore successive alla somministrazione della dose.

Uso di farmaci antiaritmici prima o dopo vernakalant

Vernakalant non può essere raccomandato in pazienti ai quali sia stato precedentemente somministrato per via endovenosa un farmaco antiaritmico (classe I e III) 4-24 ore prima della somministrazione di vernakalant a causa della mancanza di dati. Non deve essere somministrato in pazienti che hanno ricevuto per via endovenosa farmaci antiaritmici (classe I e III) nelle 4 ore che precedono la somministrazione di vernakalant (vedere paragrafo 4.3).

Vernakalant deve essere usato con cautela in pazienti in terapia orale con farmaci antiaritmici (classe I e III), a causa della limitata esperienza. Il rischio di flutter atriale può essere aumentato nei pazienti in terapia con farmaci antiaritmici di classe I (vedere sopra).

C'è una esperienza limitata con l'uso di antiaritmici endovenosi per il controllo del ritmo (classe I e classe III) nelle prime 4 ore successive alla somministrazione di vernakalant, pertanto questi agenti non devono essere usati durante questo periodo (vedere paragrafo 4.3).

La riassunzione o l'inizio di una terapia antiaritmica orale di mantenimento possono essere presi in considerazione a partire da 2 ore dopo la somministrazione di vernakalant.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 32 mg di sodio in ogni flaconcino da 200 mg, equivalente a 1,6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene 80 mg di sodio in ogni flaconcino da 500 mg, equivalente a 4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Vernakalant non deve essere somministrato in pazienti che hanno ricevuto per via endovenosa farmaci antiaritmici (classe I e III) nelle 4 ore che precedono la somministrazione di vernakalant (vedere paragrafo 4.3).

Nell'ambito del programma di sviluppo clinico, la terapia antiaritmica orale di mantenimento è stata interrotta per un minimo di 2 ore dopo la somministrazione di vernakalant. La riassunzione o l'inizio di una terapia antiaritmica orale di mantenimento possono essere presi in considerazione dopo questo periodo di tempo (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Sebbene vernakalant sia un substrato del CYP2D6, studi di farmacocinetica di popolazione hanno dimostrato che non sono state osservate differenze sostanziali nell'esposizione acuta a vernakalant (C_{max} e $AUC_{0-90 min}$) quando sono stati somministrati deboli o potenti inibitori del CYP2D6 nel giorno precedente all'infusione di vernakalant rispetto a pazienti che non erano in terapia concomitante con inibitori del CYP2D6. In aggiunta, l'esposizione acuta di vernakalant in metabolizzatori deboli del

CYP2D6 differisce solo minimamente rispetto a quella dei metabolizzatori forti. Non è richiesto un aggiustamento della dose di vernakalant in base allo stato di metabolizzatore del CYP2D6, o quando vernakalant è somministrato in concomitanza con inibitori del 2D6.

Vernakalant è un moderato, inibitore competitivo del CYP2D6. Tuttavia, in conseguenza della breve emivita del vernakalant e della natura transitoria della inibizione del 2D6, non ci si aspetta che la somministrazione endovenosa acuta di vernakalant impatti in modo marcato sulla farmacocinetica di substrati del 2D6 somministrati cronicamente. Non ci si aspetta che la somministrazione di vernakalant per infusione dia luogo a interazioni farmacologiche significative a causa della rapida distribuzione e della esposizione transitoria, del basso legame proteico, della mancanza di inibizione degli altri enzimi del CYP P450 testati (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 o 2E1) e della mancanza di inibizione della glicoproteina P in un test di trasporto della digossina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di vernakalant cloridrato nelle donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato malformazioni dopo esposizione orale ripetuta (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di vernakalant durante la gravidanza.

Allattamento al seno

Non è noto se vernakalant o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Non esistono informazioni sull'escrezione di vernakalant/metaboliti nel latte di animali. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Si deve usare cautela quando viene usato in donne che allattano al seno.

Fertilità

In studi sull'animale vernakalant non ha mostrato di alterare la fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vernakalant ha un'influenza da lieve a moderata sulla capacità di guidare e usare macchinari. È stato segnalato capogiro nelle prime 2 ore successive alla sua somministrazione (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente (> 5 %) osservate nelle prime 24 ore successive alla somministrazione di vernakalant sono state disgeusia (alterazione del senso del gusto) (17,9 %), starnuti (12,5 %) e parestesia (6,9 %). Queste reazioni verificatesi nel corso dell'infusione, sono state transitorie e molto raramente hanno limitato il trattamento.

Elenco delle reazioni avverse in forma di tabella

Il profilo delle reazioni avverse presentato di seguito si basa sull'analisi di dati aggregati di studi clinici, di uno studio di sicurezza post-autorizzativo e di segnalazioni spontanee. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabella 1: Reazioni avverse ^a

| | |
|--|--|
| Patologie del sistema nervoso | <p><i>Molto comune:</i> Disgeusia</p> <p><i>Comune:</i> Parestesia; capogiro</p> <p><i>Non comune:</i> Ipoestesia; sensazione di bruciore; parosmia; sincope; sonnolenza</p> |
| Patologie dell'occhio | <p><i>Non comune:</i> Aumento della lacrimazione; irritazione oculare; compromissione visiva</p> |
| Patologie cardiache | <p><i>Comune:</i> Bradicardia ^b; flutter atriale ^b</p> <p><i>Non comune:</i> Arresto sinusale; tachicardia ventricolare; palpitazioni; blocco di branca sinistra; extrasistoli ventricolari; blocco AV di primo grado; blocco AV completo; blocco di branca destra; bradicardia sinusale; ECG complesso QRS allargato; shock cardiogeno; pressione arteriosa diastolica aumentata</p> <p><i>Raro:</i> flutter atriale con conduzione atrioventricolare 1:1 ^{b, c}</p> |
| Patologie vascolari | <p><i>Comune:</i> Ipotensione</p> <p><i>Non comune:</i> Arrossamento; vampata di calore; pallore</p> |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | <p><i>Molto comune:</i> Starnuti</p> <p><i>Comune:</i> Tosse; fastidio al naso</p> <p><i>Non comune:</i> Dispnea; irritazione alla gola; dolore orofaringeo, congestione nasale; senso di soffocamento; sensazione di asfissia; rinorrea</p> |
| Patologie gastrointestinali | <p><i>Comune:</i> Nausea; parestesia orale; vomito</p> <p><i>Non comune:</i> Bocca secca; diarrea; ipoestesia orale; urgente necessità di defecare</p> |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | <p><i>Comune:</i> Prurito; iperidrosi</p> <p><i>Non comune:</i> Prurito generalizzato; sudore freddo</p> |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | <p><i>Non comune:</i> Dolore alle estremità</p> |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | <p><i>Comune:</i> Dolore nel sito di infusione; sensazione di calore; parestesia nel sito di infusione</p> <p><i>Non comune:</i> Stanchezza; irritazione nel sito di infusione; ipersensibilità nel sito di infusione; prurito nel sito di infusione; malessere</p> |

^a Le reazioni avverse riportate nella tabella si sono verificate entro 24 ore dalla somministrazione di vernakalant (vedere paragrafi 4.2 e 5.2) con un'incidenza >0,1% nei pazienti trattati con vernakalant e maggiore rispetto al trattamento con placebo.

^b Vedere sottotitoli flutter atriale e bradicardia riportati di seguito

^c Osservati nell'esperienza post-marketing

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le reazioni avverse clinicamente significative osservate negli studi clinici hanno compreso ipotensione e aritmia ventricolare (vedere paragrafo 4.4).

Bradycardia

La bradicardia è stata osservata prevalentemente nel momento della conversione a ritmo sinusale. Con un tasso di conversione significativamente più alto nei pazienti trattati con vernakalant, l'incidenza di eventi di bradicardia è stata più alta nelle prime 2 ore nei pazienti trattati con vernakalant rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente, 1,6 % verso 0 %). Nei pazienti in cui non si è avuta la conversione a ritmo sinusale, l'incidenza di eventi di bradicardia nelle prime 2 ore successive alla dose è stata simile nei gruppi di pazienti trattati con placebo e vernakalant (rispettivamente, 4,0 % e 3,8 %). In genere, la bradicardia ha risposto bene alla sospensione del trattamento e/o alla somministrazione di atropina.

Flutter atriale

Pazienti con fibrillazione atriale trattati con vernakalant hanno una più alta incidenza di conversione a flutter atriale nelle prime 2 ore successive alla dose (1,2 % rispetto a 0 % riscontrato con il placebo). Continuando l'infusione come sopra raccomandato, nella maggior parte di questi pazienti si ottiene la conversione a ritmo sinusale. Nei restanti pazienti può essere raccomandata la cardioversione elettrica. Negli studi clinici fino ad oggi effettuati, i pazienti che hanno sviluppato flutter atriale in seguito al trattamento con vernakalant non hanno sviluppato conduzione atrioventricolare 1:1. Tuttavia, nell'esperienza post-marketing sono stati osservati casi rari di flutter atriale con conduzione atrioventricolare 1:1.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Un paziente che aveva ricevuto 3 mg/kg di vernakalant in 5 minuti (invece dei 10 minuti raccomandati) ha sviluppato una tachicardia a complessi larghi emodinamicamente stabile risoltasi senza sequele.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Terapia cardiaca, altri antiaritmici di classe I e III; Codice ATC: C01BG11.

Meccanismo d'azione

Vernakalant è un medicinale antiaritmico che agisce in modo preferenziale negli atri prolungando il periodo refrattario atriale e rallentando la velocità di conduzione dell'impulso in modo frequenza dipendente. Queste azioni anti fibrillatorie sul periodo refrattario e sulla conduzione si pensa che sopprimano il rientro, e sono potenziate negli atri durante la fibrillazione atriale. La selettività relativa di vernakalant sul periodo refrattario atriale rispetto a quello ventricolare si suppone che derivi dal blocco delle correnti regolate dai canali ionici che sono espresse negli atri, ma non nei ventricoli, così come dalla peculiare condizione elettrofisiologica degli atri che fibrillano.

Tuttavia, è stato documentato il blocco delle correnti cationiche, inclusi i canali hERG e i canali cardiaci del sodio voltaggio-dipendenti, che sono presenti nei ventricoli.

Effetti farmacodinamici

Negli studi preclinici, vernakalant blocca le correnti in tutte le fasi del potenziale d'azione atriale, incluse le correnti di potassio che sono espresse in modo specifico negli atri (per es. le correnti di potassio "delayed rectifier" ultra rapida e acetilcolina dipendente). Durante la fibrillazione atriale, il blocco frequenza e voltaggio dipendente dei canali del sodio focalizza ulteriormente l'azione del medicinale verso il tessuto atriale rapidamente attivato e parzialmente depolarizzato piuttosto che verso il ventricolo normalmente polarizzato che batte a frequenze cardiache più basse. Inoltre, la capacità di vernakalant di bloccare la componente tardiva della corrente del sodio limita gli effetti sulla ripolarizzazione ventricolare indotta dal blocco delle correnti di potassio nel ventricolo. L'effetto selettivo sul tessuto atriale combinato con il blocco della corrente tardiva del sodio suggerisce che vernakalant ha un basso potenziale proaritmico. Complessivamente, la combinazione degli effetti di vernakalant sulle correnti cardiache di potassio e sodio dà luogo a sostanziali effetti antiaritmici che si concentrano principalmente negli atri.

In uno studio di elettrofisiologia effettuato in pazienti, vernakalant ha prolungato in modo significativo il periodo refrattario effettivo atriale in modo dose-dipendente, che non è stato associato con un aumento significativo del periodo refrattario effettivo ventricolare. Negli studi di popolazione di Fase 3, i pazienti trattati con vernakalant rispetto ai pazienti trattati con placebo hanno avuto un incremento del QT corretto per la frequenza cardiaca (usando la correzione di Fridericia, QTcF) (22,1 ms e 18,8 ms sottratti i picchi placebo rispettivamente dopo la prima e la seconda infusione). Nei 90 minuti successivi all'inizio dell'infusione, questa differenza si era ridotta a 8,1 ms.

Efficacia e sicurezza clinica

Disegno dello studio clinico: l'effetto clinico di vernakalant nel trattamento di pazienti con fibrillazione atriale è stato valutato in tre studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (ACT I, ACT II e ACT III) e in uno studio verso amiodarone endovenoso (AVRO). Alcuni pazienti con flutter atriale tipico sono stati inclusi nell'ACT II e ACT III e vernakalant non si è mostrato efficace nel convertire il flutter atriale. Negli studi clinici, la necessità di terapia anticoagulante prima della somministrazione di vernakalant è stata valutata in conformità alla pratica clinica del medico curante. Per la fibrillazione atriale di durata inferiore alle 48 ore, era consentita una cardioversione immediata. Per la fibrillazione atriale di durata superiore alle 48 ore, era richiesta una terapia anticoagulante in accordo con le linee guida di trattamento.

ACT I e ACT III hanno studiato l'effetto di vernakalant nel trattamento di pazienti con fibrillazione atriale sostenuta di durata >3 ore ma non superiore a 45 giorni. ACT II ha esaminato l'effetto di vernakalant su pazienti che avevano sviluppato una fibrillazione atriale di durata <3 giorni dopo essere stati recentemente sottoposti a bypass dell'arteria coronaria e/o a chirurgia valvolare (fibrillazione atriale insorta da più di un giorno ma da meno di 7 giorni dopo l'intervento chirurgico). AVRO ha studiato l'effetto di vernakalant verso amiodarone endovenoso in pazienti con fibrillazione atriale di recente insorgenza (da 3 a 48 ore). In tutti gli studi, i pazienti hanno ricevuto una infusione di 3 mg/kg di BRINAVESS (o placebo) in un periodo di 10 minuti seguita da un periodo di osservazione di 15 minuti. Se il paziente era in fibrillazione atriale o flutter atriale alla fine del periodo di osservazione di 15 minuti, veniva somministrata una seconda infusione di 2 mg/kg di BRINAVESS (o placebo) in un periodo di 10 minuti. Il successo del trattamento (responder) era definito come conversione della fibrillazione atriale a ritmo sinusale entro 90 minuti. I pazienti che non hanno risposto al trattamento sono stati trattati dai medici con terapia standard.

Efficacia in pazienti con fibrillazione atriale sostenuta (ACT I e ACT III)

L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di soggetti con fibrillazione atriale di breve durata (da 3 ore a 7 giorni) con conversione indotta dal trattamento della fibrillazione atriale a ritmo sinusale per una durata minima di un minuto nei 90 minuti successivi alla prima esposizione al farmaco in studio. L'efficacia è stata studiata in 390 pazienti adulti emodinamicamente stabili con fibrillazione atriale di breve durata inclusi i pazienti con ipertensione (40,5 %), cardiopatia ischemica (12,8 %), malattia delle valvole cardiache (9,2 %) e CHF (10,8 %). In questi studi il trattamento con vernakalant rispetto al trattamento con placebo ha convertito efficacemente la fibrillazione atriale a ritmo sinusale

(vedere la Tabella 2). La conversione della fibrillazione atriale a ritmo sinusale si è verificata rapidamente (nei responder il tempo mediano di conversione era di 10 minuti a partire dall'inizio della prima infusione) ed il ritmo sinusale è stato mantenuto per 24 ore (97 %). La raccomandazione sulla dose di vernakalant è di somministrare una terapia titolata con i 2 possibili step di dose. Negli studi clinici effettuati, l'effetto aggiuntivo della seconda dose, ove esistente, non può essere stabilito in modo indipendente.

Tabella 2: Conversione della fibrillazione atriale a ritmo sinusale negli studi ACT I e ACT III

| Durata della Fibrillazione Atriale | ACT I | | | ACT III | | |
|------------------------------------|--------------------|-----------------|------------|-------------------|-----------------|------------|
| | BRINAVESS | Placebo | Valore P † | BRINAVESS | Placebo | Valore P † |
| Da > 3 ore a ≤ 7 giorni | 74/145 (51,0 %) | 3/75 (4,0 %) | < 0,0001 | 44/86 (51,2 %) | 3/84 (3,6 %) | < 0,0001 |

† Test di Cochran-Mantel-Haenszel

Vernakalant ha mostrato di fornire un sollievo dai sintomi della fibrillazione atriale coerente con la conversione al ritmo sinusale.

Non sono state osservate differenze nel profilo di sicurezza e di efficacia in base a età, sesso, uso di medicinali per il controllo della frequenza del battito cardiaco, uso di medicinali antiaritmici, uso di warfarin, storia anamnestica di cardiopatia ischemica, alterazione della funzione renale o espressione dell'enzima 2D6 del citocromo P450.

Il trattamento con vernakalant non ha influenzato il tasso di risposta alla cardioversione elettrica (inclusi il numero mediano di shock o di joule necessari per ottenere una cardioversione coronata da successo) nei tentativi effettuati nelle 2 ore e fino alle 24 ore successive alla somministrazione del medicinale.

La conversione della fibrillazione atriale in pazienti con fibrillazione atriale di più lunga durata (> 7 giorni e ≤ 45 giorni) valutata come endpoint secondario di efficacia in 185 pazienti non ha mostrato differenze statisticamente significative tra vernakalant e placebo.

Efficacia in pazienti che hanno sviluppato fibrillazione atriale in seguito ad intervento di chirurgia cardiaca (ACT II)

L'efficacia è stata studiata in pazienti che hanno sviluppato fibrillazione atriale in seguito ad intervento di chirurgia cardiaca nell'ACT II, uno studio di fase 3, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli (ACT II) condotto in 150 pazienti con fibrillazione atriale sostenuta (da 3 a 72 ore di durata) insorta tra le 24 ore ed i 7 giorni successivi al bypass dell'arteria coronaria e/o alla chirurgia valvolare. Il trattamento con vernakalant ha convertito in modo efficace la fibrillazione atriale a ritmo sinusale (47,0 % vernakalant, 14,0 % placebo; valore P = 0,0001). La conversione della fibrillazione atriale a ritmo sinusale si è verificata rapidamente (il tempo mediano di conversione è di 12 minuti a partire dall'inizio della infusione).

Efficacia verso amiodarone (AVRO)

Vernakalant è stato studiato in 116 pazienti con fibrillazione atriale (da 3 a 48 ore) inclusi pazienti con ipertensione (74,1 %), cardiopatia ischemica (19 %), valvulopatie (3,4 %), e CHF (17,2 %). Non sono stati inclusi nello studio pazienti con classe NYHA III/IV. Nello studio AVRO, l'infusione di amiodarone è stata somministrata in due ore (dose di carico da 5 mg/kg somministrata in un'ora, seguita da un'infusione di mantenimento da 50 mg somministrata in un'ora). L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che ottenevano la conversione al ritmo sinusale (RS) entro 90 minuti dall'inizio della terapia, limitando le conclusioni agli effetti visti in questa finestra temporale. Il trattamento con vernakalant ha convertito al RS entro 90 minuti il 51,7 % dei pazienti contro il 5,2 % dei pazienti trattati con amiodarone dando luogo ad un tasso di conversione da fibrillazione atriale a RS entro i primi 90 minuti significativamente più veloce rispetto al trattamento con amiodarone (log-rank valore P < 0,0001).

Efficacia da uno studio osservazionale dopo l'autorizzazione

Nello studio di sicurezza dopo l'autorizzazione SPECTRUM, che ha incluso 1.778 pazienti con 2.009 episodi di trattamento con BRINAVESS, l'efficacia è stata valutata come la percentuale di pazienti in cui si è verificata una conversione a RS per almeno un (1) minuto entro 90 minuti dall'inizio dell'infusione, esclusi i pazienti che hanno ricevuto cardioversione elettrica o antiaritmici di classe I/III per via endovenosa per ottenere una cardioversione nella finestra temporale di 90 minuti. Complessivamente, BRINAVESS è stato efficace nel 70,2% (1.359/1.936) di questi pazienti. Il tempo mediano di conversione al RS come riportato per tutti i pazienti in cui, a giudizio dello sperimentatore, si è verificata la cardioversione al RS, è stato di 12 minuti e nella maggioranza degli episodi di trattamento (60,4%) è stata effettuata una sola infusione. La percentuale più elevata di cardioversione osservata nello studio SPECTRUM rispetto agli studi clinici di fase 3 (70,2% rispetto al 47-51%) è correlata ad una minore durata del periodo di fibrillazione atriale (durata mediana di 11,1 ore nello studio SPECTRUM rispetto a 17,7-28,2 ore negli studi clinici).

Se sono considerati fallimenti terapeutici i pazienti che hanno ricevuto cardioversione elettrica, antiaritmici per via endovenosa o propafenone/flecainide per via orale entro 90 minuti dall'inizio dell'infusione in aggiunta ai pazienti in cui non si è verificata una conversione per un minuto entro 90 minuti, la percentuale di conversione fra i 2.009 pazienti a cui è stato somministrato BRINAVESS è stata del 67,3% (1.352/2.009). Non è stata osservata alcuna differenza significativa stratificando l'analisi in base all'indicazione terapeutica (ossia pazienti non chirurgici e post-cardiochirurgici).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con vernakalant in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la fibrillazione atriale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nei pazienti, le concentrazioni medie di picco plasmatico di vernakalant sono state di 3,9 µg/ml in seguito ad una infusione singola di 3 mg/kg vernakalant cloridrato in un periodo di 10 minuti, e 4,3 µg/ml in seguito ad una seconda infusione di 2 mg/kg con un intervallo di 15 minuti tra le dosi.

Distribuzione

Vernakalant è estensivamente e rapidamente distribuito nell'organismo, con un volume di distribuzione approssimativamente di 2 l/kg. C_{max} e AUC sono state proporzionali alla dose tra 0,5 mg/kg e 5 mg/kg. Nei pazienti, la clearance corporea totale tipica di vernakalant è stata stimata essere di 0,41 l/ora/kg. La frazione libera di vernakalant nel siero umano è 53–63 % a concentrazioni comprese tra 1–5 µg/ml.

Eliminazione

Vernakalant è eliminato principalmente tramite O-demetilazione mediata dal CYP2D6 nei metabolizzatori forti del CYP2D6. La glucuronidazione e l'escrezione renale sono i principali meccanismi di eliminazione nei metabolizzatori deboli del CYP2D6. L'emivita media di eliminazione di vernakalant nei pazienti è stata di circa 3 ore nei metabolizzatori forti del CYP2D6 e di circa 5,5 ore nei metabolizzatori deboli. Oltre le 24 ore sembra che i livelli di vernakalant siano non significativi.

Gruppi speciali di pazienti

La farmacocinetica acuta di vernakalant non è influenzata in modo significativo da sesso, storia anamnestica di insufficienza cardiaca congestizia, alterazione della funzione renale, o dalla somministrazione concomitante di beta bloccanti e di altri medicinali, inclusi warfarin, metoprololo, furosemide e digossina. In pazienti con alterazione della funzione epatica, le esposizioni erano

aumentate dal 9 al 25 %. Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio per queste condizioni, né in base a età, creatinina sierica o allo stato di metabolizzatore del CYP2D6.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi singole e ripetute, e genotossicità.

Riguardo alla riproduzione non sono stati osservati effetti a carico di gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo postnatale dopo somministrazione endovenosa di vernakalant a livelli di esposizione (AUC) simili o inferiori ai livelli di esposizione (AUC) ottenuti nell'uomo dopo una singola dose endovenosa di vernakalant. Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale con somministrazione orale di vernakalant due volte al giorno che dava luogo a livelli di esposizione (AUC) generalmente più alti rispetto a quelli raggiunti negli uomini dopo una singola dose endovenosa di vernakalant nei ratti si sono verificate malformazioni (ossa del cranio deformi/assenti/fuse inclusi la palatoschisi, radio curvo, scapola curva/deforme, stenosi della trachea, assenza della tiroide, criptorchidismo) e aumento della letalità embrio-fetale, aumento del numero di feti con sterno saldato e/o sterni addizionali sono stati visti nei conigli ai più alti dosaggi testati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido Citrico (E330)

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

Sodio idrossido (E524) (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

Il concentrato sterile diluito è chimicamente e fisicamente stabile per 12 ore a temperatura uguale o inferiore a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C, a meno che la diluizione non abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro monouso (Tipo 1) con un tappo di gomma in clorobutile e sigillate con alluminio.

Confezione da 1 flaconcino che comprende 10 ml o 25 ml di concentrato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Leggere tutti gli step prima della somministrazione.

Una pompa da infusione è il dispositivo da preferirsi per la somministrazione. Tuttavia, una pompa a siringa è accettabile a condizione che il volume calcolato possa essere accuratamente somministrato entro il tempo di infusione specificato.

Preparazione di BRINAVESS per infusione

Step 1:

Prima della somministrazione, i flaconcini di BRINAVESS devono essere ispezionati visivamente per verificare presenza di particelle e alterazioni di colore. Non utilizzare flaconcini che mostrano presenza di particelle o alterazioni di colore.

Nota: BRINAVESS concentrato per soluzione per infusione varia da incolore a giallo pallido.

Variazioni di colore contenute entro tale ambito non ne alterano la potenza.

Step 2: Diluizione del concentrato

Per assicurare una somministrazione appropriata, si deve preparare all'inizio della terapia un quantitativo di BRINAVESS 20 mg/ml che deve essere sufficiente per somministrare sia l'infusione iniziale che la seconda.

Creare una soluzione con una concentrazione di 4 mg/ml seguendo le linee guida per la diluizione di seguito riportate:

Pazienti \leq 100 kg: 25 ml di BRINAVESS 20 mg/ml sono aggiunti a 100 ml di diluente.

Pazienti $>$ 100 kg: 30 ml di BRINAVESS 20 mg/ml sono aggiunti a 120 ml di diluente.

I diluenti raccomandati sono soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili, soluzione Ringer Lattato per preparazioni iniettabili o soluzione di glucosio 5 % per preparazioni iniettabili.

Step 3: Ispezione della soluzione

La soluzione sterile diluita deve essere limpida, da incolore a giallo pallido. Ispezionare di nuovo visivamente la soluzione prima della somministrazione per verificare la presenza di particelle e alterazioni di colore.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House
Northwood Crescent
Dublino 9, D09 V504
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/645/001

EU/1/10/645/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01 settembre 2010

Data del rinnovo più recente: 02 giugno 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Geodis CL Netherlands B.V.
Columbusweg 16
5928 LC Venlo
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Se la presentazione dello PSUR e del RMP aggiornato coincide, PSUR e RMP possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà una check-list in ogni confezione, il cui testo è inserito nell'Allegato IIIA. La ditta inizierà ad inserire la check-list di pre-infusione nelle confezioni confezionate nel sito di confezionamento il prima possibile e comunque non oltre il 15 novembre 2012. La check-list sarà fornita con un adesivo al fine di essere collocata sul contenitore dell'infusione.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà garantire che a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella somministrazione di BRINAVESS venga fornito un pacchetto informativo contenente quanto elencato di seguito:

Materiale educativo per gli operatori sanitari
Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Foglio illustrativo e Etichettatura

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio prima della distribuzione deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto ed il formato del materiale educativo unitamente ad un piano di comunicazione.

Elementi fondamentali da includere nel materiale educativo:

1. BRINAVESS deve essere somministrato per infusione endovenosa in un ambito clinico controllato appropriato per la cardioversione. BRINAVESS deve essere somministrato esclusivamente da un operatore sanitario qualificato che deve monitorare frequentemente il paziente per tutta la durata dell'infusione e per almeno 15 minuti dopo il completamento dell'infusione per segni e sintomi di una improvvisa riduzione della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

2. Misure appropriate per gestire e minimizzare i rischi, compresa la necessità di un attento monitoraggio durante e dopo la somministrazione di BRINAVESS

3. Criteri di selezione dei pazienti, incluse le controindicazioni, le avvertenze speciali e le precauzioni di impiego ed informazioni su popolazioni di pazienti con informazioni limitate derivanti dagli studi clinici.

- Allertare gli operatori sanitari sulle controindicazioni di BRINAVESS
 - Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
 - Pazienti con QT prolungato al basale (non corretto > 440 ms), o bradicardia grave, disfunzione del nodo del seno o blocco atrioventricolare di secondo e terzo grado in assenza di un pacemaker.
 - Uso di antiaritmici endovenosi per il controllo del ritmo (classe I e classe III) nelle 4 ore che precedono, come pure nelle prime 4 ore che seguono, la somministrazione di BRINAVESS.
 - Sindrome coronarica acuta (comprendendo l'infarto del miocardio) negli ultimi 30 giorni.
 - Pazienti con stenosi aortica severa, pazienti con pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg, e pazienti con insufficienza cardiaca in classe NYHA III e NYHA IV.
- Allertare gli operatori sanitari sulle avvertenze speciali di BRINAVESS e le precauzioni di impiego in pazienti con stenosi valvolare clinicamente significativa, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, cardiomiopatia restrittiva, o pericardite costrittiva, frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) ≤ 35 % precedentemente documentata, compromissione epatica avanzata.
- Allertare gli operatori sanitari sulla necessità di precauzioni quando si usa BRINAVESS in pazienti emodinamicamente stabili con insufficienza cardiaca congestizia in classe funzionale NYHA I e NYHA II e sulla necessità di monitorare strettamente i pazienti con valvulopatie.
- Allertare gli operatori sanitari sulle reazioni avverse, che possono manifestarsi dopo la somministrazione di BRINAVESS includendo ipotensione, bradicardia, flutter atriale o aritmia ventricolare.
- Allertare gli operatori sanitari sull'uso di farmaci antiaritmici (AADs) prima o dopo BRINAVESS.
 - BRINAVESS non può essere raccomandato in pazienti ai quali siano stati precedentemente somministrati per via endovenosa AADs (classe I e III) nelle 4-24 ore che precedono la somministrazione di vernakalant, a causa della mancanza di dati.

- BRINAVESS deve essere usato con cautela in pazienti in terapia orale con AADs (classe I e III), a causa della limitata esperienza. Il rischio di flutter atriale può essere aumentato nei pazienti in terapia con AADs di classe I.
- La ripresa o l'inizio di una terapia antiaritmica orale di mantenimento può essere presa in considerazione a partire da 2 ore dopo la somministrazione di BRINAVESS.
- AADs endovenosi per il controllo del ritmo non devono essere usati nelle prime 4 ore successive alla somministrazione di BRINAVESS.

4. Istruzioni sul calcolo della dose, sulla preparazione della soluzione per infusione e sul modo di somministrazione.

5. BRINAVESS può essere disponibile in flaconcini di diversa grandezza. Il numero dei flaconcini di BRINAVESS concentrato necessario per preparare il quantitativo appropriato di soluzione per il trattamento di un singolo paziente dipenderà dal peso del paziente e dalla grandezza del flaconcino.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRINAVESS 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
vernakalant cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino contiene 200 mg di vernakalant cloridrato equivalente a 181 mg di vernakalant.
Ogni flaconcino contiene 500 mg di vernakalant cloridrato equivalente a 452.5 mg di vernakalant.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene acido citrico, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido (E524).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino
200 mg/10 ml

1 flaconcino
500 mg/25 ml

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso dopo diluizione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Soluzione diluita: usare entro 12 ore e conservare a temperatura uguale o inferiore a 25 °C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House
Northwood Crescent
Dublino 9, D09 V504
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

BRINAVESS 20 mg/ml concentrato sterile
vernakalant cloridrato
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Diluire prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 ml:
200 mg/10 ml

25 ml:
500 mg/25 ml

6. ALTRO

| |
|---|
| INFORMAZIONI DA APPORRE ALL'INTERNO DEL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO (SCATOLA) |
|---|

| |
|---------------------------------|
| Check-list pre-infusione |
|---------------------------------|

Istruzioni importanti quando si usa BRINAVESS

Prima della somministrazione si richiede al medico prescrittore di determinare l'eleggibilità del paziente tramite l'uso della check-list fornita. La check-list deve essere collocata sul contenitore dell'infusione e deve essere letta dall'operatore sanitario che somministrerà BRINAVESS.

BRINAVESS deve essere somministrato in un ambito clinico controllato appropriato per la cardioversione da un operatore sanitario adeguatamente qualificato. I pazienti devono essere monitorati frequentemente per tutta la durata dell'infusione e per almeno 15 minuti dopo il completamento dell'infusione per segni e sintomi di una improvvisa riduzione della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca.

Leggere attentamente il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e la card informativa per l'operatore sanitario prima della somministrazione di BRINAVESS

BRINAVESS NON deve essere somministrato ad alcun paziente per cui si debba rispondere "SI" ad una delle sottostanti domande:

| | |
|--|--------------|
| Il paziente ha insufficienza cardiaca classe NYHA III o NYHA IV? | SI NO |
| Il paziente ha presentato una sindrome coronarica acuta (compreso l'infarto del miocardio) negli ultimi 30 giorni? | SI NO |
| Il paziente ha stenosi aortica severa? | SI NO |
| Il paziente ha una pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg? | SI NO |
| Il paziente ha un intervallo QT prolungato al basale (non corretto > 440 ms)? | SI NO |
| Il paziente ha bradicardia grave, disfunzione del nodo del seno o blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado in assenza di pacemaker? | SI NO |
| Il paziente ha ricevuto un medicinale antiaritmico per via endovenosa per il controllo del ritmo (classe I e/o classe III) nelle 4 ore che precedono la somministrazione di BRINAVESS? | SI NO |
| Il paziente ha ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti? | SI NO |

NON somministrare altri medicinali antiaritmici (classe I e/o classe III) per via endovenosa per almeno 4 ore dopo l'infusione di BRINAVESS.

Seguire queste istruzioni quando si somministra BRINAVESS:

- Il paziente deve essere adeguatamente idratato ed emodinamicamente stabile e deve essere adeguatamente trattato con terapia anticoagulante (se necessario) prima della somministrazione di BRINAVESS
- Osservare il paziente frequentemente e attentamente per l'intera durata dell'infusione e per almeno 15 minuti dopo il completamento dell'infusione stessa per:
 - Qualsiasi segno o sintomo di una improvvisa diminuzione della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca, con o senza ipotensione o bradicardia sintomatica
 - Bradicardia
 - Ipotensione
 - Modificazioni inattese dell'elettrocardiogramma (ECG) (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto)

Se si manifestano tali segni, la somministrazione di BRINAVESS deve essere interrotta immediatamente e si deve fornire un trattamento medico appropriato. Non ricominciare la somministrazione di BRINAVESS.
- Continuare a monitorare il paziente per 2 ore dopo l'inizio dell'infusione e fino alla stabilizzazione dei parametri clinici e dell'ECG.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

BRINAVESS 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione vernakalant cloridrato

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è BRINAVESS e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare BRINAVESS
3. Come usare BRINAVESS
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare BRINAVESS
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è BRINAVESS e a cosa serve

BRINAVESS contiene il principio attivo vernakalant cloridrato. BRINAVESS agisce modificando il battito cardiaco irregolare o accelerato in battito cardiaco normale.

Negli adulti viene usato qualora lei abbia un battito cardiaco accelerato, irregolare, chiamato fibrillazione atriale, che è insorto di recente, numero di giorni inferiore o uguale a 7, per pazienti non chirurgici, e dopo un numero di giorni inferiore o uguale a 3 per pazienti post-cardiochirurgici.

2. Cosa deve sapere prima di usare BRINAVESS

Non usi BRINAVESS:

- se è allergico al vernakalant cloridrato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha avuto un dolore toracico di nuova insorgenza o un peggioramento del dolore toracico (angina) diagnosticato dal medico come una sindrome coronarica acuta negli ultimi 30 giorni o ha avuto un attacco di cuore negli ultimi 30 giorni
- se ha una valvola cardiaca molto ristretta, pressione sistolica del sangue inferiore a 100 mm Hg o insufficienza cardiaca di stadio avanzato con sintomi che insorgono dopo sforzo minimo o a riposo
- se ha una frequenza cardiaca lenta in maniera anormale o battiti cardiaci irregolari e non ha un pacemaker, o ha un disturbo di conduzione chiamato prolungamento del QT – che può essere visto dal medico con un elettrocardiogramma (ECG)
- se ha assunto certi altri medicinali per via endovenosa (antiaritmici di Classe I e III) usati per normalizzare un ritmo cardiaco non normale, 4 ore prima di usare BRINAVESS

BRINAVESS non deve essere usato se ha uno qualsiasi dei problemi sopra riportati. Se lei non è sicuro, parli con il medico prima che questo medicinale venga usato.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima che venga usato BRINAVESS se ha:

- insufficienza cardiaca
- alcune malattie cardiache che coinvolgono il cuore, il rivestimento che circonda il cuore e un grave restringimento delle valvole cardiache

- una malattia delle valvole cardiache
- problemi al fegato
- sta assumendo altri medicinali per il controllo del ritmo.

Se durante il trattamento con questo medicinale ha una pressione arteriosa molto bassa o una frequenza cardiaca lenta o ha alcune variazioni nell'ECG, il medico interromperà il trattamento. Il medico valuterà se ha bisogno di ulteriori medicinali per il controllo del ritmo cardiaco 4 ore dopo l'uso di BRINAVESS.

BRINAVESS può non essere efficace nel trattare alcuni altri tipi di anomalie del ritmo cardiaco, tuttavia il medico avrà dimestichezza con tali problematiche.

Informi il medico se ha un pacemaker.

Se ha uno qualsiasi dei problemi sopra riportati (o se lei non è sicuro), parli con il medico. Le informazioni dettagliate su avvertenze e precauzioni associate agli effetti indesiderati che si possono verificare sono presentate nel paragrafo 4.

Esami del sangue

Prima di somministrare questo medicinale, il medico deciderà se sottoporla ad un esame del sangue per controllare la coagulazione e anche per verificare il livello di potassio.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni poiché non vi è esperienza sul suo uso in questa popolazione.

Altri medicinali e BRINAVESS

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

BRINAVESS non deve essere usato se assume certi altri medicinali per via endovenosa (antiaritmici di Classe I e III) usati per normalizzare il ritmo cardiaco irregolare 4 ore prima di usare BRINAVESS.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

È preferibile evitare di usare BRINAVESS durante la gravidanza.
Non è noto se BRINAVESS passi nel latte umano.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Si deve tenere in considerazione che alcune persone possono avere capogiri dopo l'assunzione di BRINAVESS, usualmente nelle prime 2 ore successive alla somministrazione (vedere paragrafo "Possibili effetti indesiderati"). Se ha capogiri dopo l'assunzione di BRINAVESS, deve evitare di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

BRINAVESS contiene sodio

Questo medicinale contiene 32 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) in ogni flaconcino da 200 mg. Questo equivale a 1,6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Questo medicinale contiene 80 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) in ogni flaconcino da 500 mg. Questo equivale al 4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come usare BRINAVESS

Il quantitativo di BRINAVESS che le sarà somministrato dipenderà dal suo peso corporeo. Il dosaggio iniziale raccomandato è di 3 mg/kg, con una dose massima calcolata sulla base di un peso di 113 kg.

Se pesa più di 113 kg, le verrà somministrata una dose fissa di 339 mg. Nel corso della somministrazione di BRINAVESS le saranno controllati respiro, battito cardiaco, pressione arteriosa e attività elettrica del cuore.

Qualora il battito cardiaco non sia ritornato nella norma nei 15 minuti successivi alla fine della prima dose, le potrà essere somministrata una seconda dose. Questa dose lievemente inferiore sarà di 2 mg/kg, con una dose massima calcolata sulla base di un peso di 113 kg. Se pesa più di 113 kg, le verrà somministrata una dose fissa di 226 mg. Non si devono somministrare nelle 24 ore dosaggi totali superiori a 5 mg/kg.

BRINAVESS le sarà somministrato da un operatore sanitario. BRINAVESS sarà diluito prima della somministrazione. Le informazioni su come preparare la soluzione sono disponibili alla fine di questo foglio.

Il medicinale le sarà somministrato per via endovenosa in 10 minuti.

Se prende più BRINAVESS di quanto deve

Se pensa che le sia stato somministrato troppo BRINAVESS, informi immediatamente il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Il medico può decidere di interrompere l'infusione qualora riscontri una qualsiasi modifica anomala riguardante:

- battito cardiaco (come battito cardiaco molto accelerato (non comune) o molto lento (comune), battito saltato (non comune) o una breve pausa nella normale attività del cuore (non comune))
- pressione arteriosa (come pressione arteriosa molto bassa che causa una grave cardiopatia) (non comune)
- attività elettrica del cuore (non comune)

Altri effetti indesiderati:

Molto comune (possono interessare più di 1 persona su 10)

- alterazioni del senso del gusto
- starnuti

Comune (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- battito accelerato
- dolore o intorpidimento nella sede di infusione, intorpidimento, ridotta sensibilità cutanea, o sensazioni di formicolio
- nausea e vomito
- sensazione di calore
- pressione arteriosa bassa, battito cardiaco lento, capogiro
- tosse, dolore al naso
- eccessiva sudorazione, prurito
- intorpidimento o formicolio che si verifica nella mucosa o nei tessuti del cavo orale

Non comune (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- alcuni tipi di problemi di battito cardiaco, (quali una percezione del cuore che batte (palpitazioni) o un battito in più)
- sensibilità ridotta

- irritazione dell'occhio, eccessiva lacrimazione degli occhi o variazioni della vista
- alterazione nel senso dell'olfatto
- dolore alle dita delle mani e dei piedi, sensazione di bruciore
- sudore freddo, vampate di calore
- necessità impellente di defecazione, diarrea
- respiro corto oppure oppressione toracica
- sensazione di soffocamento
- dolore alla bocca o alla gola
- irritazione, prurito nella sede di infusione
- pressione del sangue elevata
- sensazione di leggerezza alla testa o svenimento, sensazione generale di malessere, sensazione di torpore o sonnolenza
- naso che cola, mal di gola
- naso chiuso
- bocca secca
- pallore della cute
- prurito generalizzato
- stanchezza
- diminuita sensibilità della bocca

Questi effetti, osservati entro le 24 ore dalla somministrazione di BRINAVESS dovrebbero passare rapidamente; tuttavia, in caso contrario, consulti il medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare BRINAVESS

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

BRINAVESS deve essere diluito prima dell'uso. Il concentrato sterile diluito è chimicamente e fisicamente stabile per 12 ore a temperatura uguale o inferiore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a temperature comprese tra 2°C e 8°C, a meno che la diluizione non abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

Non usi questo medicinale se nota presenza di particelle o alterazioni di colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene BRINAVESS

- Il principio attivo è vernakalant cloridrato. Ogni ml di concentrato contiene 20 mg di vernakalant cloridrato equivalente a 18,1 mg di vernakalant.
Ogni flaconcino da 200 mg di vernakalant cloridrato è equivalente a 181 mg di vernakalant.
Ogni flaconcino da 500 mg di vernakalant cloridrato è equivalente a 452,5 mg di vernakalant.
- Gli altri componenti sono acido citrico, sodio cloruro, sodio idrossido (E524) e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 “BRINAVESS contiene sodio”).

Descrizione dell'aspetto di BRINAVESS e contenuto della confezione

BRINAVESS è un concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile) che è limpido e da incolore a giallo pallido.

BRINAVESS è disponibile in confezione da 1 flaconcino contenente 200 mg o 500 mg di vernakalant cloridrato.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House
Northwood Crescent
Dublino 9, D09 V504
Irlanda

Produttore:

Geodis CL Netherlands B.V.
Columbusweg 16
5928 LC Venlo
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

Nederland

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

Ireland

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

Latvija

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

Slovenská republika

Advanz Pharma Limited +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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Prima dell'uso di BRINAVESS faccia riferimento per ulteriori informazioni al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e al materiale educativo.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche

Brinavess è indicato negli adulti per la conversione rapida della fibrillazione atriale di recente insorgenza a ritmo sinusale

-Per pazienti non chirurgici: fibrillazione atriale di durata ≤ 7 giorni

-Per pazienti post-cardiochirurgici: fibrillazione atriale di durata ≤ 3 giorni

Posologia e modo di somministrazione

Vernakalant deve essere somministrato in un ambito clinico controllato appropriato per la cardioversione. Deve essere somministrato esclusivamente da un operatore sanitario adeguatamente qualificato.

Posologia

Vernakalant è dosato in funzione del peso corporeo del paziente, con una dose massima calcolata in base al peso di 113 kg. L'infusione iniziale raccomandata è 3 mg/kg che vanno infusi in un periodo di 10 minuti con una dose iniziale massima di 339 mg (84,7 ml di soluzione con una concentrazione pari a 4 mg/ml). Qualora entro 15 minuti dalla fine dell'infusione iniziale non si abbia una conversione a ritmo sinusale, può essere somministrata una seconda infusione di 2 mg/kg in un periodo di 10 minuti (dosaggio massimo di 226 mg della seconda infusione (56,5 ml di soluzione con una concentrazione pari a 4 mg/ml)). Non si devono somministrare nelle 24 ore dosi cumulative superiori a 5 mg/kg.

L'infusione iniziale viene somministrata come dose di 3 mg/kg in un periodo di 10 minuti. Durante questo periodo, il paziente deve essere monitorato attentamente per rilevare la presenza di eventuali segni o sintomi di diminuzione improvvisa della pressione arteriosa o frequenza cardiaca. Se si manifestano tali segni, con o senza ipotensione sintomatica o bradicardia, l'infusione deve essere interrotta immediatamente.

Se non si è verificata la conversione a ritmo sinusale, devono essere osservati i segni vitali ed il ritmo cardiaco del paziente per altri 15 minuti.

Se non si è verificata la conversione a ritmo sinusale con l'infusione iniziale o nei 15 minuti del periodo di osservazione, deve essere somministrata una seconda infusione di 2 mg/kg in un periodo di 10 minuti.

Se la conversione a ritmo sinusale si verifica nel corso della infusione iniziale o della seconda, quella infusione deve essere continuata fino al completamento. Se dopo l'infusione iniziale si osserva un flutter atriale emodinamicamente stabile, può essere somministrata la seconda infusione in quanto è possibile per i pazienti la conversione a ritmo sinusale (vedere "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" e "Effetti indesiderati").

Pazienti con peso corporeo >113 kg

Per pazienti di peso superiore a 113 kg, vernakalant ha una dose fissa. La dose iniziale è di 339 mg (84,7 ml di soluzione con una concentrazione pari a 4 mg/ml). Qualora non si verifichi una conversione al ritmo sinusale entro 15 minuti dalla fine dell'infusione iniziale, può essere somministrata una seconda infusione di 226 mg (56,5 ml di soluzione con una concentrazione pari a 4 mg/ml) in un periodo di 10 minuti. Non sono state valutate dosi cumulative superiori a 565 mg.

Post chirurgia cardiaca

Non è necessario alcun aggiustamento della dose

Alterazione della funzione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere “Proprietà farmacocinetiche”).

Alterazione della funzione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego” e “Proprietà farmacocinetiche”).

Anziani (età ≥ 65 anni)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di vernakalant nella conversione rapida della fibrillazione atriale di recente insorgenza a ritmo sinusale in bambini e adolescenti di età < 18 anni e pertanto non deve essere usato in questa popolazione.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Vernakalant non deve essere somministrato come push o bolo endovenoso.

I flaconcini sono esclusivamente monouso e devono essere diluiti prima della somministrazione.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere “Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione”.

Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nell’“Elenco degli eccipienti”.
- Pazienti con stenosi aortica severa, pazienti con pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg, e pazienti con insufficienza cardiaca in classe NYHA III e NYHA IV.
- Pazienti con QT prolungato al basale (non corretto > 440 ms), o bradicardia grave, disfunzione del nodo del seno o blocco atrioventricolare di secondo e terzo grado in assenza di un pacemaker.
- Uso di antiaritmici endovenosi per il controllo del ritmo (classe I e classe III) nelle 4 ore che precedono, come pure nelle prime 4 ore che seguono, la somministrazione di vernakalant.
- Sindrome coronarica acuta (compreso l’infarto del miocardio) negli ultimi 30 giorni.

Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego

Monitoraggio dei pazienti

Casi di ipotensione severa sono stati riportati durante ed immediatamente dopo l’infusione di vernakalant. I pazienti devono essere attentamente osservati per l’intera durata dell’infusione e per almeno 15 minuti dopo il completamento dell’infusione con valutazione dei segni vitali e con monitoraggio continuo del ritmo cardiaco.

Se si manifesta uno qualsiasi dei seguenti segni o sintomi, la somministrazione di vernakalant deve essere interrotta e questi pazienti devono ricevere un trattamento medico appropriato:

- Una improvvisa caduta della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca, con o senza ipotensione sintomatica o bradicardia
- Ipotensione
- Bradicardia

- Modificazioni dell'elettrocardiogramma (quali ad esempio pausa sinusale clinicamente significativa, blocco atrioventricolare completo, nuovo blocco di branca, prolungamento significativo dell'intervallo QRS o QT, modificazioni compatibili con ischemia o infarto e aritmia ventricolare)

Qualora questi eventi si verificano nel corso della prima infusione di vernakalant, i pazienti non devono ricevere la seconda dose di vernakalant.

Il paziente deve essere ulteriormente monitorato per 2 ore dopo l'inizio dell'infusione e fino alla stabilizzazione dei parametri clinici ed elettrocardiografici.

Precauzioni prima dell'infusione

Prima di tentare la cardioversione farmacologica, i pazienti devono essere adeguatamente idratati ed emodinamicamente stabili e se necessario i pazienti devono essere trattati con terapia anticoagulante in accordo con le linee guida di trattamento. Nei pazienti con ipokaliemia non corretta (livelli sierici di potassio inferiori a 3,5 mmol/l), i livelli di potassio devono essere corretti prima dell'uso di vernakalant.

Una check-list di pre-infusione è fornita con il medicinale. Prima della somministrazione il medico prescrittore deve determinare l'eleggibilità del paziente tramite l'uso della check-list fornita. La check-list deve essere collocata sul contenitore dell'infusione per essere letta dall'operatore sanitario che somministrerà il medicinale.

Ipotensione

In un piccolo numero di pazienti può verificarsi ipotensione (vernakalant 5,7 %, placebo 5,5 % nelle prime due ore successive alla somministrazione della dose). Tipicamente l'ipotensione si verifica precocemente, durante l'infusione o subito dopo la fine dell'infusione, e usualmente può essere corretta con misure di supporto standard. Non comunemente, sono stati osservati casi di ipotensione severa. Pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (Congestive Heart Failure, CHF) sono stati identificati come una popolazione a più alto rischio di ipotensione (vedere "Effetti indesiderati").

Si richiede che il paziente sia monitorato per segni e sintomi di una improvvisa riduzione della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca per la durata dell'infusione e per almeno 15 minuti dopo il completamento dell'infusione.

Insufficienza cardiaca congestizia

I pazienti con CHF hanno mostrato una incidenza globale più alta di eventi ipotensivi, durante le prime 2 ore successive alla somministrazione della dose nei pazienti trattati con vernakalant rispetto ai pazienti che assumevano placebo (rispettivamente 13,4 % verso 4,7 %). L'ipotensione riportata come esperienza avversa grave o che ha causato l'interruzione della somministrazione del medicinale si è verificata in pazienti con CHF dopo esposizione a vernakalant nel 1,8 % di questi pazienti rispetto allo 0,3 % dei pazienti in placebo.

I pazienti con dato anamnestico di CHF hanno mostrato una incidenza più alta di aritmia ventricolare nelle prime due ore successive alla somministrazione della dose (6,4 % per vernakalant rispetto a 1,6 % nel placebo). Queste aritmie tipicamente si sono presentate come asintomatiche, monomorfe, tachicardie ventricolari non sostenute (media 3-4 battiti). Vernakalant deve essere usato con cautela in pazienti emodinamicamente stabili con CHF in classe funzionale NYHA da I a II, a causa della più alta incidenza di reazioni avverse di ipotensione e aritmia ventricolare nei pazienti con CHF. C'è una esperienza limitata con l'uso di vernakalant in pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) ≤ 35 % precedentemente documentata. Il suo uso in questi pazienti non è raccomandato. È controindicato l'uso in pazienti con CHF in classe NYHA III o NYHA IV (vedere "Controindicazioni").

Valvulopatie

Nei pazienti con valvulopatie, c'è stata una più alta incidenza di eventi di aritmia ventricolare nei pazienti trattati con vernakalant fino a 24 ore dopo la somministrazione della dose. Entro le prime 2 ore si è verificata aritmia ventricolare nel 6,4% dei pazienti trattati con vernakalant rispetto a nessun evento in caso di trattamento con placebo. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati.

Flutter atriale

Non è stato riscontrato che vernakalant sia efficace nel convertire a ritmo sinusale un flutter atriale tipico primario. Pazienti trattati con vernakalant hanno una più alta incidenza di conversione a flutter atriale nelle prime 2 ore successive alla dose. Questo rischio è più alto in pazienti che usano antiaritmici di Classe I (vedere "Effetti indesiderati"). Se si osserva un flutter atriale secondario al trattamento, deve essere valutata la prosecuzione dell'infusione (vedere "Posologia e modo di somministrazione"). Durante l'esperienza post-marketing sono stati osservati casi rari di flutter atriale con conduzione atrioventricolare 1:1.

Altre malattie e condizioni non studiate

Vernakalant è stato somministrato a pazienti con QT non corretto inferiore a 440 ms senza un incremento del rischio di torsioni di punta.

Inoltre, non è stato valutato in pazienti con stenosi valvolare clinicamente significativa, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, cardiomiopatia restrittiva, o pericardite costrittiva e il suo uso non può essere raccomandato in tali casi. C'è una esperienza limitata con vernakalant in pazienti con pacemaker.

Poiché l'esperienza con gli studi clinici in pazienti con avanzata alterazione della funzione epatica è limitata, vernakalant non è raccomandato in questi pazienti.

Non ci sono dati clinici su dosi ripetute dopo l'infusione iniziale e la seconda infusione.

Cardioversione elettrica

Nei pazienti che non rispondono alla terapia può essere presa in considerazione la cardioversione con corrente diretta. Non c'è alcuna esperienza clinica con la cardioversione con corrente diretta nelle due ore successive alla somministrazione della dose.

Uso di farmaci antiaritmici prima o dopo vernakalant

Vernakalant non può essere raccomandato in pazienti ai quali sia stato precedentemente somministrato per via endovenosa un farmaco antiaritmico (classe I e III) 4-24 ore prima della somministrazione di vernakalant a causa della mancanza di dati. Non deve essere somministrato in pazienti che hanno ricevuto per via endovenosa farmaci antiaritmici (classe I e III) nelle 4 ore che precedono la somministrazione di vernakalant (vedere "Controindicazioni").

Vernakalant deve essere usato con cautela in pazienti in terapia orale con farmaci antiaritmici (classe I e III), a causa della limitata esperienza. Il rischio di flutter atriale può essere aumentato nei pazienti in terapia con farmaci antiaritmici di classe I (vedere sopra).

C'è una esperienza limitata con l'uso di antiaritmici endovenosi per il controllo del ritmo (classe I e classe III) nelle prime 4 ore successive alla somministrazione di vernakalant, pertanto questi agenti non devono essere usati durante questo periodo (vedere "Controindicazioni").

La riassunzione o l'inizio di una terapia antiaritmica orale di mantenimento possono essere presi in considerazione a partire da 2 ore dopo la somministrazione di vernakalant.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 32 mg di sodio in ogni flaconcino da 200 mg, equivalente a 1,6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene 80 mg di sodio in ogni flaconcino da 500 mg, equivalente a 4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Vernakalant non deve essere somministrato in pazienti che hanno ricevuto per via endovenosa farmaci antiaritmici (classe I e III) nelle 4 ore che precedono la somministrazione di vernakalant (vedere "Controindicazioni").

Nell'ambito del programma di sviluppo clinico, la terapia antiaritmica orale di mantenimento è stata interrotta per un minimo di 2 ore dopo la somministrazione di vernakalant. La riassunzione o l'inizio di una terapia antiaritmica orale di mantenimento possono essere presi in considerazione dopo questo periodo di tempo (vedere "Controindicazioni" e "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Sebbene vernakalant sia un substrato del CYP2D6, studi di farmacocinetica di popolazione hanno dimostrato che non sono state osservate differenze sostanziali nell'esposizione acuta a vernakalant (C_{max} e $AUC_{0-90 \text{ min}}$) quando sono stati somministrati deboli o potenti inibitori del CYP2D6 nel giorno precedente all'infusione di vernakalant rispetto a pazienti che non erano in terapia concomitante con inibitori del CYP2D6. In aggiunta, l'esposizione acuta di vernakalant in metabolizzatori deboli del CYP2D6 differisce solo minimamente rispetto a quella dei metabolizzatori forti. Non è richiesto un aggiustamento della dose di vernakalant in base allo stato di metabolizzatore del CYP2D6, o quando vernakalant è somministrato in concomitanza con inibitori del 2D6.

Vernakalant è un moderato, inibitore competitivo del CYP2D6. Tuttavia, in conseguenza della breve emivita del vernakalant e della natura transitoria della inibizione del 2D6, non ci si aspetta che la somministrazione endovenosa acuta di vernakalant impatti in modo marcato sulla farmacocinetica di substrati del 2D6 somministrati cronicamente. Non ci si aspetta che la somministrazione di vernakalant per infusione dia luogo a interazioni farmacologiche significative a causa della rapida distribuzione e della esposizione transitoria, del basso legame proteico, della mancanza di inibizione degli altri enzimi del CYP P450 testati (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 o 2E1) e della mancanza di inibizione della glicoproteina P in un test di trasporto della digossina.

Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Leggere tutti gli step prima della somministrazione.

Una pompa da infusione è il dispositivo da preferirsi per la somministrazione. Tuttavia, una pompa a siringa è accettabile a condizione che il volume calcolato possa essere accuratamente somministrato entro il tempo di infusione specificato.

Preparazione di BRINAVESS per infusione

Step 1:

Prima della somministrazione, i flaconcini di BRINAVESS devono essere ispezionati visivamente per verificare presenza di particelle e alterazioni di colore. Non utilizzare flaconcini che mostrano presenza di particelle o alterazioni di colore. Nota: BRINAVESS concentrato per soluzione per infusione varia da incolore a giallo pallido. Variazioni di colore contenute entro tale ambito non ne alterano la potenza.

Step 2: Diluizione del concentrato

Per assicurare una somministrazione appropriata, si deve preparare all'inizio della terapia un quantitativo di BRINAVESS 20 mg/ml che deve essere sufficiente per somministrare sia l'infusione iniziale che la seconda.

Creare una soluzione con una concentrazione di 4 mg/ml seguendo le linee guida per la diluizione di seguito riportate:

Pazienti \leq 100 kg: 25 ml di BRINAVESS 20 mg/ml sono aggiunti a 100 ml di diluente.

Pazienti $>$ 100 kg: 30 ml di BRINAVESS 20 mg/ml sono aggiunti a 120 ml di diluente.

I diluenti raccomandati sono soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili, soluzione Ringer Lattato per preparazioni iniettabili o soluzione di glucosio 5 % per preparazioni iniettabili.

Step 3: Ispezione della soluzione

La soluzione sterile diluita deve essere chiara, da incolore a giallo pallido. Ispezionare di nuovo visivamente la soluzione prima della somministrazione per verificare la presenza di particelle e alterazioni di colore.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.