

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BRINAVESS, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr koncentratu zawiera 20 mg wernakalantu chlorowodorku, co odpowiada 18,1 mg wernakalantu.

Jedna fiolka 10 ml zawiera 200 mg wernakalantu chlorowodorku, co odpowiada 181 mg wernakalantu.

Jedna fiolka 25 ml zawiera 500 mg wernakalantu chlorowodorku, co odpowiada 452,5 mg wernakalantu.

Po rozcieńczeniu stężenie roztworu chlorowodorku wernakalantu wynosi 4 mg/ml.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna fiolka 200 mg zawiera około 1,4 mmol (32 mg) sodu.

Jedna fiolka 500 mg zawiera około 3,5 mmol (80 mg) sodu.

1 ml rozcieńczonego roztworu zawiera około 3,5 mg sodu (roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), 0,64 mg sodu (5% roztwór glukozy do wstrzykiwań) lub 3,2 mg sodu (roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu do wstrzykiwań).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty roztwór o pH około 5,5.

Osmolalność produktu leczniczego utrzymuje się w zakresie 270-320 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Brinavess wskazany jest u dorosłych pacjentów w celu szybkiego przywrócenia rytmu zatokowego w epizodzie napadu migotania przedsionków trwającym

- w przypadku pacjentów, u których nie przeprowadzono operacji kardiochirurgicznej: ≤ 7 dni
- w przypadku pacjentów po operacji kardiochirurgicznej: ≤ 3 dni

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wernakalant powinien być podawany w warunkach terapii monitorowanej właściwej dla zabiegu kardiowersji. Produkt leczniczy powinien być podawany wyłącznie przez dobrze wyszkolonego pracownika służby zdrowia.

Dawkowanie

Wernakalant należy podawać w dawce określonej na podstawie masy ciała pacjenta, przy czym maksymalna masa ciała wynosi 113 kg.

Zalecana dawka początkowa wynosi 3 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym podawanym w ciągu 10 minut i nie należy przekraczać maksymalnej dawki początkowej wynoszącej 339 mg (84,7 ml

roztworu o stężeniu 4 mg/ml). Jeśli nie uda się przywrócić rytmu zatokowego w ciągu 15 minut po zakończeniu pierwszego wlewu, można podać drugą dawkę wielkości 2 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym trwającym 10 minut, a maksymalna wielkość drugiej dawki wynosi 226 mg (56,5 ml roztworu o stężeniu 4 mg/ml). Nie należy podawać produktu leczniczego w łącznej dawce większej niż 5 mg/kg masy ciała w ciągu 24 godzin.

Pierwszy wlew należy podawać w dawce wynoszącej 3 mg/kg masy ciała w ciągu 10 minut. W tym czasie należy ściśle monitorować pacjenta celem wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych nagłego spadku ciśnienia krwi lub nagłego zwolnienia rytmu serca. W przypadku wystąpienia takich objawów, którym może (lecz nie musi) towarzyszyć objawowe niedociśnienie lub bradykardia, należy natychmiast przerwać wlew.

Jeśli rytm zatokowy nie został przywrócony, należy kontrolować u pacjenta parametry życiowe i rytm serca dodatkowo przez 15 minut.

Jeśli rytm zatokowy nie został przywrócony po podaniu pierwszego wlewu lub w okresie 15 minut obserwacji, należy podać drugą dawkę wielkości 2 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym trwającym 10 minut.

W przypadku przywrócenia rytmu zatokowego w trakcie podawania pierwszego lub drugiego wlewu, wlew należy kontynuować aż do ukończenia. Jeśli po podaniu pierwszego wlewu stwierdza się stabilne hemodynamicznie trzepotanie przedsionków, można podać drugi wlew ze względu na możliwość przywrócenia u pacjenta rytmu zatokowego (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Pacjenci o masie ciała >113 kg

U pacjentów o masie ciała powyżej 113 kg dawka wernakalantu jest ustalona. Dawka początkowa wynosi 339 mg (84,7 ml roztworu o stężeniu 4 mg/ml). Jeśli nie uda się przywrócić rytmu zatokowego w ciągu 15 minut po zakończeniu pierwszego wlewu, można podać drugą dawkę, która wynosi 226 mg (56,5 ml roztworu o stężeniu 4 mg/ml) we wlewie dożylnym trwającym 10 minut. Nie badano łącznych dawek przekraczających 565 mg.

Po operacji serca

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

Zaburzenie czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

Dzieci i młodzież

Stosowanie wernakalantu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w celu szybkiego przywracania rytmu zatokowego w epizodzie napadu migotania przedsionków nie jest właściwe i z tego względu nie należy go stosować w tej populacji.

Sposób podawania

Podanie dożylnie

Nie należy podawać wernakalantu we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Fiolki przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego zastosowania, a przed podaniem zawartość należy rozcieńczyć.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem są zawarte w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z ciężką postacią zwężenia aorty, pacjenci ze skurczowym ciśnieniem krwi < 100 mm Hg oraz pacjenci z niewydolnością serca klasy III wg NYHA oraz klasy IV wg NYHA.
- Pacjenci, u których stwierdza się wyjściowe wydłużenie odstępu QT (> 440 ms, niewyrównane), ciężką bradykardię, zaburzenia czynności węzła zatokowego lub blok przewodnictwa drugiego i trzeciego stopnia w przypadku braku rozrusznika.
- Stosowanie dożylnych leków przeciwarytmicznych (klasy I i klasy III) wpływających na częstość rytmu serca, w okresie 4 godzin przed podaniem wernakalantu oraz w ciągu pierwszych 4 godzin po jego podaniu.
- Ostry zespół wieńcowy (z zawałem mięśnia sercowego włącznie) przebyty w ciągu ostatnich 30 dni.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie pacjenta

Zgłaszano przypadki wystąpienia ciężkiego niedociśnienia podczas i bezpośrednio po zakończeniu wlewu wernakalantu. W trakcie wlewu oraz przez co najmniej 15 minut po jego zakończeniu należy ściśle obserwować pacjentów oraz kontrolować parametry życiowe i nieprzerwanie monitorować rytm pracy serca.

W przypadku wystąpienia któregoś z poniższych objawów przedmiotowych lub podmiotowych należy przerwać podawanie wernakalantu i zastosować odpowiednie leczenie:

- nagły spadek ciśnienia tętniczego lub nagłe zwolnienie rytmu serca, któremu może (lecz nie musi) towarzyszyć objawowe niedociśnienie lub bradykardia;
- niedociśnienie;
- bradykardia;
- zmiany w zapisie EKG (takie, jak znacząca klinicznie pauza zatokowa, całkowity blok serca, świeży blok odnogi pęczka Hisa, istotne wydłużenie zespołu QRS lub odstępu QT, zmiany wskazujące na niedokrwienie lub zawał serca i komorowe zaburzenia rytmu serca).

Jeżeli powyższe zmiany pojawią się podczas podawania wernakalantu w pierwszym wlewie, nie należy podawać drugiego wlewu.

Należy nadal monitorować stan pacjenta przez 2 godziny od rozpoczęcia wlewu oraz do momentu stabilizacji stanu klinicznego i parametrów elektrokardiograficznych (zapisu EKG).

Środki ostrożności przed podaniem wlewu

Przed próbą kardiowersji farmakologicznej należy zapewnić odpowiednie nawodnienie i optymalizację parametrów hemodynamicznych pacjentów, a w razie konieczności zastosować leczenie przeciwzakrzepowe zgodnie z odpowiednimi wytycznymi. U pacjentów z niewyrównaną hipokaliemią (stężenie potasu w surowicy krwi poniżej 3,5 mmol/l) należy wyrównać stężenie potasu przed podaniem wernakalantu.

Lista kontrolna do sprawdzenia przed wlewem jest przekazywana wraz z produktem leczniczym. Przed podaniem produktu leczniczego lekarz powinien określić stan pacjenta na podstawie listy kontrolnej. Listę kontrolną do sprawdzenia przed wlewem należy umieścić na pojemniku z płynem infuzyjnym, a pracownik służby zdrowia podający ten produkt leczniczy powinien się z nią zapoznać.

Niedociśnienie

U niewielkiej liczby pacjentów może wystąpić niedociśnienie (wernakalant 5,7 %, placebo 5,5 % w ciągu 2 pierwszych godzin po podaniu dawki produktu). Niedociśnienie zazwyczaj występuje wcześniej, w trakcie podawania pierwszego wlewu lub tuż po jego zakończeniu i zazwyczaj można je opanować stosując standardowe postępowanie wspomagające. Obserwowano niezbyt częste przypadki wystąpienia ciężkiego niedociśnienia. Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca stanowią populację zwiększonego ryzyka wystąpienia niedociśnienia. (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować pacjenta celem wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych nagłego spadku ciśnienia krwi lub nagłego zwolnienia rytmu serca w trakcie wlewu oraz przez co najmniej 15 minut po jego zakończeniu.

Zastoinowa niewydolność serca

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca ogólna częstość występowania incydentów niedociśnienia w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu dawki leku jest większa w przypadku osób leczonych wernakalantem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (odpowiednio 13,4 % w porównaniu z 4,7 %). Wystąpienie niedociśnienia jako ciężkiego zdarzenia niepożądanego lub zdarzenia powodującego rezygnację z podawania produktu leczniczego odnotowano u 1,8 % pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, którym podano wernakalant, w porównaniu z 0,3 % w grupie placebo.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie stwierdzono częstsze występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu leku (6,4 % osób przyjmujących wernakalant w porównaniu z 1,6 % osób z grupy placebo). Zazwyczaj była to bezobjawowa, monomorficzna, nieutrwalona (przeciętnie 3-4 uderzenia) tachykardia komorowa.

Ze względu na częstsze występowanie działań niepożądanych w postaci niedociśnienia i komorowych zaburzeń rytmu serca u osób z zastoinową niewydolnością serca, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania wernakalantu u stabilnych hemodynamicznie pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy I-II według NYHA. Doświadczenia związane ze stosowaniem wernakalantu u pacjentów z wcześniej udokumentowaną $LVEF \leq 35\%$ są ograniczone. Nie zaleca się stosowania wernakalantu w tej grupie pacjentów. Zastosowanie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Wady zastawek serca

Wśród pacjentów z wadami zastawek serca u osób przyjmujących wernakalant częściej występowały epizody komorowych zaburzeń rytmu serca w ciągu 24 godzin po podaniu. W ciągu pierwszych 2 godzin, komorowe zaburzenia rytmu wystąpiły u 6,4 % pacjentów leczonych wernakalantem, w porównaniu z brakiem występowania po placebo. Tych pacjentów należy starannie obserwować.

Trzepotanie przedsionków

Nie stwierdzono skuteczności działania wernakalantu w zakresie konwersji typowego pierwotnego trzepotania przedsionków do rytmu zatokowego. U pacjentów otrzymujących wernakalant stwierdza się częstszą konwersję do trzepotania przedsionków w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu dawki leku. Ryzyko jest większe w przypadku pacjentów stosujących leki przeciwarytmiczne klasy I (patrz punkt 4.8). Jeśli trzepotanie przedsionków jest działaniem niepożądanym terapii, należy rozważyć kontynuację infuzji (patrz punkt 4.2). W praktyce, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, obserwowano rzadkie przypadki trzepotania przedsionków z przewodzeniem przedsionkowo-komorowym 1:1.

Inne niebadane stany i choroby

Wernakalant stosowano u pacjentów z niewyrównanym skróceniem odstępu QT poniżej 440 ms. bez zwiększenia ryzyka *torsade de pointes*.

Poza tym, nie oceniano go u pacjentów ze znaczącym klinicznie zwężeniem zastawek serca, z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu, z kardiomiopatią restrykcyjną czy z zaciskającym zapaleniem osierdza i nie można go zalecać w tych przypadkach. Doświadczenie dotyczące wernakalantu u pacjentów z rozrusznikiem serca jest ograniczone.

Ponieważ doświadczenie z badań klinicznych u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością wątroby jest ograniczone, wernakalantu nie zaleca się u tych chorych.

Brak jest danych klinicznych dotyczących kolejnych dawek po pierwszym i drugim wlewie.

Kardiowersja elektryczna

U pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie można rozważyć kardiowersję prądem stałym. Brak jest doświadczenia klinicznego z kardiowersją prądem stałym przed upływem 2 godzin od podania dawki.

Stosowanie leków przeciwaritmicznych przed lub po podaniu wernakalantu

Ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania wernakalantu w okresie 4-24 godzin po podaniu dożylnym leków przeciwaritmicznych (klasy I i III). Nie wolno go stosować w okresie 4 godzin po podaniu dożylnym leków przeciwaritmicznych (klasy I i III) (patrz punkt 4.3).

Ze względu na ograniczone doświadczenie należy zachować ostrożność w przypadku stosowania wernakalantu u pacjentów stosujących doustne leki przeciwaritmiczne (klasy I i III). W przypadku osób stosujących leki przeciwaritmiczne klasy I ryzyko wystąpienia trzepotania przedsionków może być zwiększone (patrz wyżej).

Doświadczenia związane ze stosowaniem dożylnych leków przeciwaritmicznych wpływających na częstość rytmu serca (klasy I i III) w okresie pierwszych 4 godzin po podaniu wernakalantu są ograniczone, dlatego nie wolno stosować wspomnianych leków w tym czasie (patrz punkt 4.3).

Włączenie lub wznowienie terapii podtrzymującej doustnymi lekami przeciwaritmicznymi można rozważyć najwcześniej 2 godziny po podaniu wernakalantu.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera 32 mg sodu na 200 mg fiolkę, co odpowiada 1,6% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki 2 g sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera 80 mg sodu na 500 mg fiolkę, co odpowiada 4% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki 2 g sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie wolno podawać wernakalantu w okresie 4 godzin po podaniu dożylnym leków przeciwaritmicznych (klasy I i III) (patrz punkt 4.3).

W ramach programu klinicznych prac rozwojowych terapię podtrzymującą doustnymi lekami przeciwaritmicznymi wstrzymywano na okres przynajmniej 2 godzin po podaniu wernakalantu. Po tym czasie można rozważyć włączenie lub wznowienie terapii podtrzymującej doustnymi lekami przeciwaritmicznymi (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Chociaż wernakalant jest substratem CYP2D6, w analizie farmakokinetyki populacyjnej (PK) wykazano brak znaczących różnic ostrej ekspozycji ustrojowej na wernakalant (wartości C_{maks} oraz $AUC_{0-90min}$) w przypadku zastosowania słabych lub silnych inhibitorów CYP2D6 w ciągu 1 dnia przed

podaniem wernakalantu we wlewie dożylnym w porównaniu z pacjentami, u których jednocześnie nie stosowano inhibitorów CYP2D6. Poza tym ostra ekspozycja ustrojowa na wernakalant u osób z wolnym metabolizmem CYP2D6 tylko nieznacznie różni się od obserwowanej u osób szybko metabolizujących. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki wernakalantu w zależności od stopnia metabolizmu CYP2D6 ani w przypadku stosowania wernakalantu jednocześnie z inhibitorami 2D6.

Wernakalant jest umiarkowanym, kompetytywnym inhibitorem CYP2D6. Nie należy się jednak spodziewać znacznego wpływu doraźnie podawanego dożylnie wernakalantu na PK przyjmowanych w sposób przewlekły substratów 2D6 ze względu na krótki okres połowicznej eliminacji wernakalantu oraz wynikające z tego tymczasowe zahamowanie aktywności 2D6. Można się spodziewać, że wernakalant podawany we wlewie dożylnym nie wywoła znaczących interakcji z innymi lekami ze względu na szybką dystrybucję i przejściową ekspozycję ustrojową, niewielki stopień wiązania z białkami, brak hamowania aktywności innych badanych enzymów układu enzymatycznego CYP P450 (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 lub 2E1) oraz brak hamowania aktywności glikoproteiny P w ocenie transportu digoksyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania chlorowodorku wernakalantu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały obecność wad rozwojowych po wielokrotnym podaniu leku drogą doustną (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania wernakalantu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy wernakalant/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Brak wystarczających danych dotyczących przenikania wernakalantu/metabolitów do mleka zwierząt. Nie można wykluczyć istnienia zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leku u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Nie wykazano wpływu wernakalantu na płodność w badaniach na zwierzętach.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wernakalant wywiera niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano występowanie zawrotów głowy w okresie pierwszych dwóch godzin po podaniu tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (> 5 %) występujących w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu wernakalantu należały zaburzenia smaku (17,9 %), kichanie (12,5 %) i parestezje (6,9 %). Reakcje te obserwowano w trakcie podawania wlewu lub w krótkim czasie po jego zakończeniu, miały one charakter przejściowy i rzadko przyczyniały się do ograniczania lub przerywania leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil działań niepożądanych przedstawiony poniżej oparty jest na zbiorczej analizie danych z badań klinicznych, z badania dotyczącego bezpieczeństwa po dopuszczeniu do obrotu oraz ze

spontanicznych zgłoszeń. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Tabela 1: Działania niepożądane^a

Zaburzenia układu nerwowego	<i>Bardzo często:</i> zaburzenia smaku <i>Często:</i> parestezje, zawroty głowy <i>Niezbyt często:</i> niedoczulica, uczucie pieczenia, parosmia (węch opaczny), omdlenia, senność
Zaburzenia oka	<i>Niezbyt często:</i> nasilone łzawienie, podrażnienie oczu, zaburzenia wzroku
Zaburzenia serca	<i>Często:</i> bradykardia^b, trzepotanie przedsionków^b <i>Niezbyt często:</i> zahamowanie zatokowe, tachykardia komorowa, kołatanie serca, blok lewej odnogi pęczka Hisa, ekstrasystolia komorowa, blok AV pierwszego stopnia, całkowity blok AV, blok prawej odnogi pęczka Hisa, bradykardia zatokowa, wydłużenie zespołu QRS w EKG, wstrząs kardiogeny, zwiększenie ciśnienia rozkurczowego krwi <i>Rzadko:</i> trzepotanie przedsionków z przewodzeniem przedsionkowo-komorowym 1:1^{b, c}
Zaburzenia naczyniowe	<i>Często:</i> niedociśnienie <i>Niezbyt często:</i> zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca, zblednięcie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Bardzo często:</i> kichanie <i>Często:</i> kaszel, nieprzyjemne odczucia w jamie nosowej <i>Niezbyt często:</i> duszność, podrażnienie gardła, ból jamy ustnej i gardła, przekrwienie błony śluzowej nosa, uczucie duszenia się, uczucie dławienia, wodnista wydzielina z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Często:</i> nudności, parestezje w jamie ustnej, wymioty <i>Niezbyt często:</i> suchość jamy ustnej, biegunka, niedoczulica jamy ustnej, parcie na stolec
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Często:</i> świąd, nadmierna potliwość <i>Niezbyt często:</i> świąd uogólniony, zimne poty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Niezbyt często:</i> bóle kończyn

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Często:</i> ból w miejscu podania wlewu, wrażenie gorąca, parestezje w miejscu podania wlewu <i>Niezbyt często:</i> zmęczenie, podrażnienie w miejscu podania wlewu, nadmierna wrażliwość w miejscu podania wlewu, świąd w miejscu podania wlewu, ogólne złe samopoczucie
---	--

^a Podane w tabeli działania niepożądane wystąpiły w ciągu 24 godzin od podania wernakalantu (patrz punkty 4.2 i 5.2) z częstością występowania >0,1% w grupie pacjentów leczonych wernakalantem i większą, niż w grupie placebo.

^b Patrz trzepotanie przedsionków, bradykardia poniżej.

^c Zidentyfikowane w doświadczeniach po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Istotne klinicznie działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych włącznie z niedociśnieniem i komorowymi zaburzeniami rytmu (patrz punkt 4.4).

Bradykardię obserwowano przeważnie w momencie powrotu rytmu zatokowego. Przy istotnie większej liczbie przypadków powrotu rytmu zatokowego wśród pacjentów przyjmujących wernakalant, częstość występowania bradykardii w okresie pierwszych 2 godzin była większa w grupie leczonej wernakalantem niż w grupie placebo (odpowiednio 1,6 % w porównaniu z 0 %). Na ogół bradykardia ustępowała po odstawieniu leczenia i (lub) podaniu atropiny.

Trzepotanie przedsionków

U pacjentów z migotaniem przedsionków przyjmujących wernakalant stwierdzono częstsze przypadki konwersji do trzepotania przedsionków w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu leku (1,2 % w porównaniu z 0 % w grupie placebo). W przypadku kontynuacji wlewu w sposób zalecany powyżej u większości tych pacjentów obserwuje się powrót rytmu zatokowego. U pozostałych pacjentów zaleca się wykonanie kardiowersji elektrycznej. W przeprowadzonych dotychczas badaniach klinicznych u pacjentów, u których po podaniu wernakalantu wystąpiło trzepotanie przedsionków, nie stwierdzono zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego 1:1. Jednakże, w praktyce po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano rzadkie przypadki trzepotania przedsionków z przewodzeniem przedsionkowo-komorowym 1:1.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

U jednego pacjenta, któremu podano wernakalant w dawce wynoszącej 3 mg/kg masy ciała we wlewie trwającym 5 minut (zamiast zalecanych 10 minut), wystąpiła stabilna hemodynamicznie tachykardia z szerokim zespołem QRS, która ustąpiła bez następstw.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki nasercowe, inne leki przeciwyrtmiczne klasy I i III; kod ATC: C01BG11.

Mechanizm działania

Wernakalant jest przeciwarytmicznym produktem leczniczym działającym głównie na mięsień przedsionków, powodującym wydłużenie refrakcji przedsionków oraz zwolnienie szybkości przewodzenia impulsów w sposób zależny od częstości rytmu. Sądzi się, że wpływ leku na refrakcję i przewodzenie impulsów tłumi zjawisko *reentry* (tj. powtórnego wejścia) i jest wzmacniany w mięśniu przedsionków podczas migotania przedsionków. Zakłada się, że względna selektywność wernakalantu wobec refrakcji przedsionków (w porównaniu z refrakcją komór) jest skutkiem regulowanego przez kanały jonowe zahamowania prądów jonowych w mięśniu przedsionków, a nie komór serca, a także wyjątkowych warunków elektrofizjologicznych w stanie migotania przedsionków. Udokumentowano jednak fakt zahamowania prądów kationowych, w tym blokadę kanałów hERG oraz kanałów sodowych zależnych od różnicy potencjałów w sercu, które także są obecne w mięśniach komór.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach przedklinicznych wernakalant blokował przewodzenie prądów jonowych we wszystkich fazach potencjału czynnościowego mięśnia przedsionków, w tym prąd jonów potasu właściwy dla komórek mięśnia przedsionków (np. opóźniony prąd prostowniczy IKur [ang. *ultra-rapid delayed rectifier*] oraz prądy jonów potasowych zależne od acetylocholiny). Podczas migotania przedsionków zależne od częstości i różnicy potencjałów zablokowanie kanałów sodowych powoduje, że działanie produktu leczniczego dodatkowo koncentruje się raczej na ulegających szybkiej aktywacji i częściowo zdepolaryzowanych komórkach mięśnia przedsionków niż na prawidłowych komórkach mięśnia komór serca kurczących się z mniejszą częstością. Ponadto wpływ wernakalantu na repolaryzację komór jest ograniczony z powodu przeciwnych efektów hamowania późnej fazy prądu sodowego i blokowania kanałów potasowych w komórkach mięśniowych komór. Celowany wpływ na mięsień przedsionków skojarzony z zablokowaniem późnej fazy prądu sodowego wskazuje na to, że wernakalant cechuje się niskim potencjałem proarytmicznym. W sumie, znaczące przeciwarytmiczne działanie leku skoncentrowane głównie w przedsionkach wynika z połączenia wpływu wernakalantu na prądy potasowe i sodowe w mięśniu sercowym.

W badaniu elektrofizjologicznym wernakalant powodował u pacjentów istotne wydłużenie okresu refrakcji przedsionków w sposób zależny od wielkości dawki i nie wiązało się to z istotnym wydłużeniem okresu refrakcji komór. W populacji pacjentów uczestniczących w badaniach fazy 3. u osób leczonych wernakalantem obserwowano wydłużenie odcinka QT skorygowanego względem częstości akcji serca (wg wzoru Fridericia, QTcF) w porównaniu z placebo (odpowiednio wartości szczytowe względem placebo wynoszące 22,1 ms oraz 18,8 ms po podaniu pierwszego i drugiego wlewu). Przed upływem 90 minut od rozpoczęcia wlewu różnica ta zmniejszyła się do 8,1 ms.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Projekt badania klinicznego: wpływ kliniczny zastosowania wernakalantu w leczeniu migotania przedsionków oceniano w trzech badaniach z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo (ACT I, ACT II i ACT III) oraz w badaniu z zastosowaniem amiodaronu w iniekcjach dożylnych jako aktywnego leku porównywanego (AVRO). Do badań ACT II i ACT III włączono kilku pacjentów z typowym trzepotaniem przedsionków i nie stwierdzono, aby wernakalant skutecznie przywracał rytm zatokowy (konwersja trzepotania przedsionków). W badaniach klinicznych zapotrzebowanie na leki przeciwzakrzepowe przed podaniem wernakalantu oceniał lekarz prowadzący zgodnie z zasadami praktyki klinicznej. W przypadku migotania przedsionków trwającego krócej niż 48 godzin dozwolone było wykonanie natychmiastowej kardiowersji. W przypadku migotania przedsionków utrzymującego się dłużej niż 48 godzin konieczne było włączenie leków przeciwzakrzepowych zgodnie z wytycznymi terapeutycznymi.

W badaniach ACT I i ACT III oceniano wpływ stosowania wernakalantu u pacjentów z długotrwałym migotaniem przedsionków utrzymującym się przez > 3 godziny, ale nie dłużej niż przez 45 dni.

W badaniu ACT II oceniano wpływ stosowania wernakalantu u pacjentów, u których migotanie przedsionków utrzymujące się krócej niż 3 dni wystąpiło po niedawno przeprowadzonej procedurze wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych (ang. *coronary artery bypass graft*, CABG) i (lub) operacji zastawek serca (migotanie przedsionków pojawiło się po więcej niż 1 dniu, ale mniej niż 7 dniach od operacji). W badaniu AVRO oceniano wpływ stosowania wernakalantu w porównaniu z amiodaronem w iniekcjach dożylnych u pacjentów ze świeżym epizodem migotania przedsionków (od 3 godz. do 48 godz.). We wszystkich badaniach pacjenci przyjmowali wernakalant w dawce wynoszącej 3,0 mg/kg (lub odpowiadające mu placebo) w trwającym 10 minut wlewie dożylnym, a następnie byli obserwowani przez 15 minut. Jeśli pod koniec 15-minutowej obserwacji u pacjenta stwierdzano migotanie lub trzepotanie przedsionków, ponownie podawano wernakalant w dawce wynoszącej 2,0 mg/kg (lub odpowiadające mu placebo) w trwającym 10 minut wlewie dożylnym. Powodzenie terapii (odpowiedź na leczenie) oznaczało uzyskanie konwersji migotania przedsionków do rytmu zatokowego w ciągu 90 minut. Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na terapię, byli leczeni standardowo.

Skuteczność działania u pacjentów z długotrwałym migotaniem przedsionków (ACT I i ACT III)

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów z krótkotrwałym epizodem migotania przedsionków (od 3 godzin do 7 dni), u których dzięki leczeniu uzyskano konwersję migotania przedsionków do rytmu zatokowego utrzymującą się przez co najmniej 1 minutę w okresie 90 minut po pierwszym podaniu leku badanego. Skuteczność leczenia oceniono w sumie u 390 stabilnych hemodynamicznie dorosłych pacjentów z krótkotrwałym epizodem migotania przedsionków, w tym także u osób z nadciśnieniem tętniczym (40,5 %), chorobą niedokrwinną serca (12,8 %), wadami zastawek serca (9,2 %) i zastoinową niewydolnością serca (10,8 %). W badaniach tych zastosowanie wernakalantu wiązało się ze skuteczną konwersją migotania przedsionków do rytmu zatokowego w porównaniu z placebo (patrz Tabela 2). Konwersję migotania przedsionków do rytmu zatokowego uzyskano szybko (u osób odpowiadających na leczenie mediana czasu do momentu przywrócenia rytmu zatokowego wyniosła 10 minut od rozpoczęcia podawania pierwszego wlewu), a rytm zatokowy utrzymywał się przez 24 godziny (97 %). Zaleca się stopniową zmianę dawki wernakalantu, przy czym możliwe jest podanie 2 dawek leku. W przeprowadzonych badaniach klinicznych niemożliwe było ustalenie w sposób niezależny addytywnego efektu drugiej dawki, jeśli taki wystąpił.

Tabela 2: Przywrócenie rytmu zatokowego w migotaniu przedsionków w badaniu ACT I i ACT III

Czas trwania migotania przedsionków	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	Placebo	Wartość P†	BRINAVESS	Placebo	Wartość P†
od > 3 godzin do ≤ 7 dni	74/145 (51,0 %)	3/75 (4,0 %)	< 0,0001	44/86 (51,2 %)	3/84 (3,6 %)	< 0,0001

†Test Cochran-Mantel-Haenszela

Wykazano, że wernakalant łagodzi objawy migotania przedsionków odpowiednio do przywrócenia rytmu zatokowego.

Nie obserwowano istotnych różnic skuteczności czy bezpieczeństwa leczenia w zależności od wieku, płci, stosowania produktów leczniczych wpływających na częstość rytmu serca, stosowanie przeciwaritmicznych produktów leczniczych, stosowania warfaryny, choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie, zaburzenia czynności nerek lub ekspresji enzymu P450 2D6.

Zastosowanie wernakalantu nie wpływało na wskaźnik odpowiedzi na kardiowersję elektryczną (w tym na medianę liczby czy energii impulsów niezbędnych do udanej kardiowersji) wykonywaną w okresie od 2 do 24 godzin po podaniu badanego produktu leczniczego.

Konwersja migotania przedsionków u pacjentów z dłuższym epizodem migotania przedsionków (od > 7 dni do ≤ 45 dni) oceniana jako drugorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności ogółem u 185 pacjentów nie wykazywała statystycznie istotnych różnic między wernakalantem a placebo.

Skuteczność u pacjentów, u których migotanie przedsionków wystąpiło po operacji serca (ACT II)

Skuteczność oceniano u pacjentów z migotaniem przedsionków po operacji serca w badaniu ACT II – prowadzonym w grupach równoległych badaniu fazy 3., z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, z udziałem 150 osób z długotrwałym migotaniem przedsionków (utrzymującym się od 3 do 72 godzin), które pojawiło się w okresie od 24 godzin do 7 dni po operacji wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych (CABG) i (lub) operacji zastawek serca. Zastosowanie wernakalantu wiązało się ze skuteczną konwersją migotania przedsionków do rytmu zatokowego (47,0 % wernakalant, 14,0 % placebo; wartość $p = 0,0001$). Konwersję migotania przedsionków do rytmu zatokowego uzyskano szybko (mediana czasu do momentu przywrócenia rytmu zatokowego 12 minut od rozpoczęcia podawania wlewu).

Skuteczność w porównaniu z amiodaronem (AVRO)

Ocenę działania wernakalantu przeprowadzono u 116 pacjentów z migotaniem przedsionków (od 3 do 48 godz.), w tym u osób z nadciśnieniem tętniczym (74,1%), chorobą niedokrwienną serca (19%), wadami zastawek serca (3,4%) oraz zastoinową niewydolnością serca (17,2%). Do badania nie włączono osób z niewydolnością krążenia klasy III/IV według NYHA. W badaniu AVRO podano amiodaron we wlewie dożylnym w ciągu 2 godzin (tj. dawkę wysycającą wielkości 5 mg/kg w okresie 1 godziny, a następnie dawkę podtrzymującą 50 mg w ciągu kolejnej godziny). Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których przywrócono rytm zatokowy w ciągu 90 minut po rozpoczęciu leczenia, a wnioski ograniczono do wpływu obserwowanego w tym oknie czasowym. Podczas leczenia wernakalantem w ciągu 90 minut przywrócono rytm zatokowy u 51,7% pacjentów, w porównaniu z 5,2% pacjentów przyjmujących amiodaron, co wiązało się z istotnie szybszą konwersją migotania przedsionków do rytmu zatokowego w okresie pierwszych 90 minut w porównaniu z leczeniem amiodaronem (wartość $p < 0,0001$ w teście log-rank).

Skuteczność działania w badaniach obserwacyjnych po wprowadzeniu do obrotu

W badaniu SPECTRUM dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonym po dopuszczeniu do obrotu, w którym uczestniczyło 1778 pacjentów z 2009 epizodami leczonymi produktem BRINAVESS, oceniano skuteczność działania wyrażoną jako konwersja do rytmu zatokowego przez co najmniej jedną (1) minutę w czasie 90 minut od rozpoczęcia infuzji. Wyłączono pacjentów, u których zastosowano kardiowersję elektryczną lub w celu kardiowersji podano dożylnie leki przeciwaritmiczne klasy I/III w przedziale 90 minut od rozpoczęcia infuzji produktu BRINAVESS. Ogólnie, BRINAVESS był skuteczny u 70,2% (1359 / 1936) tych pacjentów. Mediana czasu konwersji do rytmu zatokowego wynosiła 12 minut, a w przypadku większości epizodów leczenia (60,4%) podano tylko jedną infuzję. Większy odsetek kardiowersji w badaniu SPECTRUM w porównaniu do wyników uzyskanych w badaniach klinicznych 3. Fazy (70,2% wobec od 47% do 51%) korelował z krótszym czasem trwania epizodu migotania przedsionków (mediana 11,1 godzin w badaniu SPECTRUM wobec od 17,7 do 28,2 godzin w badaniach klinicznych).

Jeśli uważa się za niepowodzenie terapii tych pacjentów, którzy mieli wykonaną kardiowersję elektryczną, otrzymali dożylnie leki przeciwaritmiczne lub doustnie propafenon/flekainid w czasie 90 minut od rozpoczęcia infuzji, a także dodatkowo uwzględniając pacjentów, u których w ciągu 90 minut od rozpoczęcia infuzji nie wystąpiła konwersja trwająca jedną minutę, współczynnik konwersji u 2009 pacjentów, którzy otrzymali BRINAVESS wynosił 67,3% (1352/2009). Nie było znaczącej różnicy, gdy statyfikowano analizę pod względem wskazania terapeutycznego (np. pacjenci bez operacji i pacjenci po operacji serca).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań wernakalantu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w migotaniu przedsionków (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U pacjentów średnia szczytowa wartość stężenia osocznego wernakalantu wyniosła 3,9 µg/ml po jednorazowym podaniu chlorowodoru wernakalantu w dawce 3 mg/kg we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut oraz 4,3 µg/ml po podaniu we wlewie dożylnym drugiej dawki wielkości 2 mg/kg w odstępie 15 minut.

Dystrybucja

Dystrybucja wernakalantu w organizmie zachodzi powszechnie i szybko, przy czym objętość dystrybucji wynosi około 2 l/kg. Wartości C_{maks} i pola powierzchni pod krzywą (AUC) były proporcjonalne do podanej dawki w zakresie od 0,5 mg/kg do 5 mg/kg. Wyznaczona typowa wartość całkowitego klirensu wernakalantu u pacjentów wyniosła 0,41 l/godz./kg. Frakcja wolna wernakalantu w surowicy krwi u ludzi wynosi 53-63% przy stężeniu w zakresie 1-5 µg/ml.

Eliminacja

U osób o szybkim metabolizmie z udziałem CYP2D6 wernakalant eliminowany jest głównie w procesie O-demetylacji przy udziale CYP2D6. U osób o wolnym metabolizmie CYP2D6 głównym mechanizmem eliminacji jest glukuronidacja i wydalanie przez nerki. Średni okres połowicznej eliminacji wernakalantu u pacjentów o szybkim metabolizmie z udziałem CYP2D6 wynosił około 3 godzin, a u osób wolno metabolizujących – około 5,5 godziny. Po 24 godzinach stężenia wernakalantu stają się nieistotne.

Szczególne populacje pacjentów

Na intensywną farmakokinetykę wernakalantu nie wpływają w sposób istotny płeć, zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie, zaburzenia czynności nerek czy jednoczesne przyjmowanie antagonistów receptora beta-adrenergicznego i innych produktów leczniczych, w tym warfaryny, metoprololu, furosemidu i digoksyny. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja zwiększyła się o 9-25 %. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w tych przypadkach ani w zależności od wieku, stężenia kreatyniny w surowicy krwi czy szybkości metabolizmu CYP2D6.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym oraz genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W odniesieniu do zdolności reprodukcyjnych nie obserwowano wpływu na ciążę, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu czy rozwój potomstwa po urodzeniu, po dożylnym podaniu wernakalantu przy ekspozycji (AUC) na poziomie zbliżonym do ekspozycji (AUC) osiąganą u ludzi po podaniu wernakalantu dożylnie w dawce jednorazowej, lub przy niższej ekspozycji. W badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu w przypadku podawania wernakalantu doustnie dwa razy na dobę ekspozycja ustrojowa na lek (AUC) była na ogół większa niż ekspozycja (AUC) osiągnięta u ludzi po podaniu wernakalantu dożylnie w dawce jednorazowej i stwierdzono występowanie wad wrodzonych (zniekształcenie/brak/zrośnięcie kości czaszki, w tym rozszczep podniebienia, wygięcie kości promieniowej, wygięcie/zniekształcenie łopatki, zwężenie tchawicy, brak gruczołu tarczowego, wnetrstwo) u szczurów, a u królików po podaniu największych badanych dawek obserwowano zwiększenie śmiertelności w okresie rozwoju zarodkowego i płodowego, zwiększenie liczby płodów ze zrośnięciem segmentów mostka płodowego lub segmentem dodatkowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy (E330)
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (E524) (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

5 lata.

Rozcieńczony jałowy koncentrat zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze poniżej 25° C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć niezwłocznie. Jeśli roztwór nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Przechowywanie nie powinno trwać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, jeśli rozcieńczenia nie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki szklane (typu 1) do jednorazowego zastosowania, zamknięte korkiem z kauczuku chlorobutylowego z aluminiowym kapslem. W opakowaniu znajduje się 1 fiolka zawierająca koncentrat 10 ml lub 25 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi wszystkich etapów podawania.

Preferowanym urządzeniem do podawania jest pompa infuzyjna. Dopuszczalne jest jednak użycie pompy strzykawkowej pod warunkiem, że wyliczoną objętość można dokładnie podać w określonym czasie wlewu.

Przygotowanie produktu leczniczego BRINAVESS do wlewu dożylnego

Krok 1:

Przed podaniem produktu leczniczego BRINAVESS należy obejrzieć fiolki, sprawdzając, czy nie znajdują się w nich nierozpuszczone cząstki i czy roztwór nie zmienił zabarwienia. Nie należy używać fiolek, w których widać nierozpuszczone cząstki lub zmienione zabarwienie.

Uwaga: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji BRINAVESS może być bezbarwny do jasnożółtego. Różnice zabarwienia w podanym zakresie nie mają wpływu na siłę działania.

Krok 2: Rozcieńczanie koncentratu

Aby właściwie podać produkt leczniczy, przed terapią należy przygotować ilość produktu leczniczego BRINAVESS 20 mg/ml wystarczającą do podania pierwszego i drugiego wlewu.

Należy sporządzić roztwór o stężeniu 4 mg/ml według poniższych wskazówek dotyczących rozcieńczania:

Pacjenci ≤ 100 kg: 25 ml produktu leczniczego BRINAVESS 20 mg/ml należy dodać do 100 ml rozcieńczalnika.

Pacjenci > 100 kg: 30 ml produktu leczniczego BRINAVESS 20 mg/ml należy dodać do 120 ml rozcieńczalnika.

Zalecanymi środkami rozcieńczającymi są roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu do wstrzykiwań lub roztwór glukozy 5% do wstrzykiwań.

Krok 3: Kontrola roztworu

Rozcieńczony, jałowy roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego. Przed podaniem roztwór należy ponownie obejrzeć, sprawdzając, czy nie znajdują się w nim nierozpuszczone cząstki i czy roztwór nie zmienił zabarwienia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/645/001

EU/1/10/645/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 września 2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 2020 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien dołączyć do każdego opakowania produktu listę kontrolną do sprawdzenia przed wlewem opisaną w Aneksie IIIA. Podmiot odpowiedzialny rozpocznie jak najszybciej, ale nie później niż do 15 listopada 2012 r. dołączanie do każdego opakowania produktu leczniczego listy kontrolnej do sprawdzenia przed wlewem produktu leczniczego BRINAVESS. Lista kontrolna powinna mieć warstwę kleju w celu umieszczenia jej na pojemniku z płynem infuzyjnym.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien udostępnić wszystkim pracownikom służby zdrowia uczestniczącym w procesie leczenia produktem BRINAVESS pakiet informacji przeznaczonych dla pracowników służby zdrowia zawierający:

Materiały szkoleniowe dla pracowników służby zdrowia
Charakterystykę Produktu Leczniczego, ulotkę dla pacjenta oraz oznakowanie opakowań

Przed dystrybucją podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi uzgodnić zawartość i formę materiałów szkoleniowych wraz z planem komunikacji, z właściwym organem narodowym.

Najważniejsze elementy, jakie należy umieścić w materiałach szkoleniowych:

1. BRINAVESS powinien być podawany we wlewie dożylnym w warunkach terapii monitorowanej właściwej dla zabiegu kardiowersji. BRINAVESS powinien być podawany wyłącznie przez dobrze wyszkolonego pracownika służby zdrowia, który powinien monitorować stan pacjenta w trakcie podawania wlewu oraz przez co najmniej 15 minut po jego zakończeniu celem wykrycia wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych nagłego spadku ciśnienia krwi lub nagłego zwolnienia rytmu serca (patrz punkt 4.4).

2. Stosowne środki niezbędne do opanowania zagrożeń i minimalizacji ryzyka, w tym konieczność ścisłego monitorowania pacjenta w trakcie podawania i po podaniu produktu leczniczego BRINAVESS.

3. Kryteria doboru pacjentów z uwzględnieniem przeciwwskazań, specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania oraz informacji o populacjach pacjentów, o których istnieją ograniczone informacje pochodzące z badań klinicznych.

- Powiadomienie pracowników służby zdrowia o przeciwwskazaniach do stosowania produktu leczniczego BRINAVESS:
 - Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
 - Pacjenci, u których stwierdza się wyjściowe wydłużenie odstępu QT (> 440 ms, niewyrównane), ciężką bradykardię, zaburzenia czynności węzła zatokowego lub blok przewodnictwa drugiego i trzeciego stopnia w przypadku braku rozrusznika.
 - Stosowanie dożylnych leków przeciwartmicyjnych (klasy I i klasy III) wpływających na częstość rytmu serca w okresie 4 godzin przed podaniem produktu leczniczego BRINAVESS oraz w ciągu pierwszych 4 godzin po jego podaniu.
 - Ostry zespół wieńcowy (z zawałem mięśnia sercowego włącznie) przebyty w ciągu ostatnich 30 dni.
 - Pacjenci z ciężką postacią zwężenia aorty, pacjenci ze skurczowym ciśnieniem krwi < 100 mm Hg oraz pacjenci z niewydolnością serca klasy III wg NYHA oraz klasy IV wg NYHA.
- Powiadomienie pracowników służby zdrowia o specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania produktu leczniczego BRINAVESS u pacjentów ze znaczącym klinicznie zwężeniem zastawki serca, przerostową kardiomiopatią zaporową, kardiomiopatią restrykcyjną, zaciskającym zapaleniem osierdzia, udokumentowaną wcześniej wartością $LVEF \leq 35\%$, zaawansowanym zaburzeniem czynności wątroby.
- Powiadomienie pracowników służby zdrowia o konieczności przedsięwzięcia środków ostrożności w przypadku stosowania produktu leczniczego BRINAVESS u stabilnych hemodynamicznie pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy I według NYHA i klasy II według NYHA II oraz o konieczności ścisłego monitorowania pacjentów z wadami zastawkowymi serca.
- Ostrzeżenie pracowników służby zdrowia przed działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić po podaniu produktu leczniczego BRINAVESS, w tym przed niedociśnieniem, bradykardią, trzepotaniem przedsionków lub komorowymi zaburzeniami rytmu serca.
- Ostrzeżenie pracowników służby zdrowia dotyczące stosowania leków przeciwartmicyjnych (AAD) przed podaniem lub po podaniu produktu leczniczego BRINAVESS.

- Ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania produktu leczniczego BRINAVESS w okresie 4-24 godzin po podaniu dożylnym leków przeciwaritmicznych (klasy I i III).
- Ze względu na ograniczone doświadczenie należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego BRINAVESS u pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwaritmiczne (klasy I i III). W przypadku osób przyjmujących leki przeciwaritmiczne klasy I ryzyko wystąpienia trzepotania przedsionków może być zwiększone.
- Włączenie lub wznowienie terapii podtrzymującej doustnymi lekami przeciwaritmicznymi można rozważyć najwcześniej 2 godziny po podaniu produktu leczniczego BRINAVESS.
- Nie należy stosować dożylnych leków przeciwaritmicznych w okresie pierwszych 4 godzin po podaniu produktu leczniczego BRINAVESS.

4. Instrukcja wyliczania dawki, przygotowania roztworu do infuzji oraz metoda podawania leku.

5. BRINAVESS może być dostępny w fiolkach o różnej pojemności (informacje o dostępnych pojemnościach fiolek należy uzupełnić na szczelbu lokalnym). Liczba fiolek koncentratu produktu leczniczego BRINAVESS wymagana do przygotowania odpowiedniej ilości roztworu dla jednego pacjenta zależy od jego masy ciała oraz od pojemności fiołki.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BRINAVESS, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
wernakalantu chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 200 mg wernakalantu chlorowodoru, co odpowiada 181 mg wernakalantu.
Jedna fiolka zawiera 500 mg wernakalantu chlorowodoru, co odpowiada 452,5 mg wernakalantu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera kwas cytrynowy, sodu chlorek, wodę do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (E524).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

200 mg/10 ml
1 fiolka

500 mg/25 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Rozcieńczony roztwór: należy przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C i zużyć w ciągu 12 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 ml:

EU/1/10/645/001

25 ml:

EU/1/10/645/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

BRINAVESS, 20 mg/ml, jałowy koncentrat
wernakalantu chlorowodorek
i.v.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Rozcieńczyć przed użyciem.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10 ml:
200 mg/10 ml

25 ml:
500 mg/25 ml

6. INNE

DANE SZCZEGÓŁOWE ZAWARTE WEWNĄTRZ OPAKOWANIA (PUDEŁKA)

Lista kontrolna do sprawdzenia przed wlewem

Istotne zalecenia dotyczące używania produktu leczniczego BRINAVESS

Przed podaniem produktu leczniczego lekarz powinien określić stan pacjenta na podstawie listy kontrolnej. Poniższą listę kontrolną należy umieścić na pojemniku z płynem infuzyjnym, aby pracownik służby zdrowia podający produkt leczniczy BRINAVESS mógł się z nią zapoznać.

BRINAVESS powinien być podawany w warunkach terapii monitorowanej właściwej dla zabiegu kardiowersji przez dobrze wyszkolonego pracownika służby zdrowia. Stan pacjenta należy często monitorować w trakcie podawania wlewu oraz przez co najmniej 15 minut po jego zakończeniu celem wykrycia wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych nagłego spadku ciśnienia krwi lub nagłego zwolnienia rytmu serca.

Przed podaniem produktu leczniczego BRINAVESS należy przeczytać uważnie Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz Kartę Informacyjną dla pracowników służby zdrowia.

Produktu leczniczego BRINAVESS NIE WOLNO podawać pacjentom, u których udzielono odpowiedzi „TAK” na którekolwiek z poniższych pytań:

- | | |
|--|----------------|
| Czy pacjent znajduje się w III lub IV klasie niewydolności serca wg NYHA? | TAK NIE |
| Czy w ciągu ostatnich 30 dni u pacjenta wystąpił ostry zespół wieńcowy (w tym zawał mięśnia sercowego)? | TAK NIE |
| Czy u pacjenta stwierdzono ciężką postać zwężenia aorty? | TAK NIE |
| Czy wartość skurczowego ciśnienia krwi pacjenta wynosi mniej niż 100 mm Hg? | TAK NIE |
| Czy u pacjenta występuje wyjściowe wydłużenie odcinka QT mierzonego wzdłuż linii izoelektrycznej (nieskorygowany dłuższy niż 440 ms)? | TAK NIE |
| Czy u pacjenta bez wszczepionego rozrusznika serca występuje ciężka bradykardia, zaburzenia czynności węzła zatokowego lub blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia? | TAK NIE |
| Czy pacjent przyjmował dożylne leki przeciwaritmiczne (klasy I i (lub) III) w ciągu 4 godzin przed planowanym podaniem produktu leczniczego BRINAVESS? | TAK NIE |
| Czy u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na substancję czynną albo którąkolwiek z substancji pomocniczych? | TAK NIE |

Po przyjęciu produktu leczniczego BRINAVESS NIE NALEŻY podawać innych dożylnych leków przeciwaritmicznych (klasy I i (lub) III) przez minimum 4 godziny.

Podając produkt leczniczy BRINAVESS, należy postępować zgodnie z poniższymi zaleceniami:

- Przed podaniem produktu leczniczego BRINAVESS pacjentowi należy zapewnić odpowiednie nawodnienie, optymalizację parametrów hemodynamicznych oraz (w razie potrzeby) odpowiednie leczenie przeciwwzakrzepowe.
- Podczas trwania wlewu dożylnego oraz co najmniej 15 minut po jego zakończeniu należy często i uważnie obserwować pacjenta celem wykrycia:
 - wszelkich objawów przedmiotowych lub podmiotowych nagłego spadku ciśnienia krwi lub zwolnienia rytmu serca, z wystąpieniem lub bez objawowego niedociśnienia czy bradykardii;
 - bradykardii;
 - spadku ciśnienia;
 - nieoczekiwanych zmian w zapisie EKG (patrz ChPL).

W razie wystąpienia powyższych objawów należy natychmiast przerwać podawanie wlewu produktu leczniczego BRINAVESS i zapewnić stosowną opiekę medyczną. Nie należy wznawiać podawania produktu leczniczego BRINAVESS.

- Należy monitorować pacjenta przez 2 godziny od rozpoczęcia wlewu oraz do czasu osiągnięcia stabilizacji stanu klinicznego i zapisu EKG.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

BRINAVESS, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji wernakalantu chlorowodorek

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest BRINAVESS i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BRINAVESS
3. Jak stosować BRINAVESS
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać BRINAVESS
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest BRINAVESS i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku BRINAVESS jest chlorowodorek wernakalantu. Działanie leku BRINAVESS polega na przywróceniu prawidłowego rytmu serca u osób z nieregularną lub przyspieszoną akcją serca.

U osób dorosłych lek stosuje się w przypadku występującego od niedawna, nie dłużej niż od 7 dni, w przypadku pacjentów nieoperowanych i nie dłużej niż od 3 dni w przypadku pacjentów po operacji serca, szybkiego, nieregularnego bicia serca, zwanego migotaniem przedsionków.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BRINAVESS

Kiedy nie stosować leku BRINAVESS:

- jeśli pacjent ma uczulenie na chlorowodorek wernakalantu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli w okresie ostatnich 30 dni u pacjenta wystąpił nowy epizod bólu w klatce piersiowej lub nasilenie bólu istniejącego wcześniej (dławica piersiowa) zdiagnozowane przez lekarza jako ostry zespół wieńcowy lub jeśli pacjent przeżył zawał serca w okresie ostatnich 30 dni.
- jeśli u pacjenta stwierdza się istotne zwężenie zastawki serca, skurczowe ciśnienie krwi poniżej 100 mm Hg lub niewydolność serca z objawami przy minimalnym wysiłku lub w stanie spoczynku.
- jeśli u osób bez wszczepionego rozrusznika istnieje ryzyko nadmiernego zwolnienia częstości akcji serca lub wystąpienia przerw akcji serca (wypadnięcie impulsów) lub jeśli występują zaburzenia przewodzenia w postaci wydłużenia odstępu QT stwierdzonego przez lekarza w zapisie EKG.
- jeśli w okresie 4 godzin przed planowanym podaniem leku BRINAVESS pacjent otrzymał dożylnie niektóre inne leki stosowane w celu przywrócenia prawidłowego rytmu serca (leki przeciwartemiczne klasy I i III).

W przypadku stwierdzenia któregoś z wymienionych wyżej czynników nie wolno stosować leku BRINAVESS. W razie wątpliwości przed zastosowaniem leku należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku BRINAVESS należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta występuje:

- niewydolność serca
- niektóre choroby mięśnia sercowego czy błony otaczającej mięsień sercowy (osierdzia) oraz znaczne zwężenie zastawek serca
- choroby zastawek serca
- zaburzenia czynności wątroby
- stosowanie innych leków w celu przywrócenia prawidłowego rytmu serca

W przypadku stwierdzenia niskiego ciśnienia tętniczego, zwolnienia akcji serca lub pewnych zmian w zapisie EKG podczas stosowania tego leku, lekarz przerwie leczenie.

Lekarz może rozważyć konieczność zastosowania dodatkowego leku przeciwaritmicznego po upływie 4 godzin od momentu zastosowania leku BRINAVESS.

BRINAVESS może nie działać skutecznie w niektórych innych zaburzeniach rytmu serca, lekarz będzie jednak znał tego rodzaju sytuacje.

Osoby, którym wszczepiono rozrusznik serca, powinny poinformować o tym lekarza.

W przypadku stwierdzenia któregośkolwiek z wymienionych wyżej czynników (lub jakichkolwiek wątpliwości) należy skonsultować się z lekarzem. Szczegółowe informacje na temat ostrzeżeń i środków ostrożności odnoszących się do potencjalnych działań niepożądanych są zawarte w punkcie 4.

Badania krwi

Lekarz może zalecić sprawdzenie krzepliwości krwi oraz stężenia potasu we krwi przed zastosowaniem leku.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ brak jest doświadczeń dotyczących jego stosowania w tej grupie pacjentów.

BRINAVESS a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy przyjmować leku BRINAVESS w przypadku stosowania określonych innych leków dożylnych (leków przeciwaritmicznych klasy I i III) w celu przywrócenia prawidłowego rytmu serca w okresie 4 godzin przed planowanym przyjęciem leku BRINAVESS.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie zaleca się stosowania leku BRINAVESS w okresie ciąży.

Nie wiadomo, czy BRINAVESS przenika do mleka kobiecego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy wziąć pod uwagę, że u niektórych osób mogą wystąpić zawroty głowy po zastosowaniu leku BRINAVESS, zwykle w ciągu pierwszych dwóch godzin (patrz punkt „Możliwe działania niepożądane”). W przypadku pojawienia się zawrotów głowy nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn po zastosowaniu leku BRINAVESS.

BRINAVESS zawiera sód

Lek zawiera 32 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiołce 200 ml. Odpowiada to 1,6 % maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Lek zawiera 80 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiołce 500 ml. Odpowiada to 4 % maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak stosować BRINAVESS

Dawka leku BRINAVESS zależy od masy ciała pacjenta. Zalecana dawka początkowa wynosi 3 mg/kg, z maksymalną dawką wyliczoną w oparciu o masę ciała wynoszącą 113 kg. Jeśli pacjent waży więcej niż 113 kg, otrzyma ustaloną dawkę, wynoszącą 339 mg. W trakcie leczenia produktem BRINAVESS kontrolowane będą takie parametry, jak częstość oddechów, akcja serca, ciśnienie tętnicze oraz czynność elektryczna serca.

Jeśli w ciągu 15 minut po zakończeniu podawania pierwszej dawki nie nastąpi powrót prawidłowej akcji serca, można podać drugą dawkę leku. Druga dawka będzie trochę mniejsza i będzie wynosiła 2 mg/kg, z maksymalną dawką wyliczoną w oparciu o masę ciała wynoszącą 113 kg. Jeśli pacjent waży więcej niż 113 kg, otrzyma ustaloną dawkę, wynoszącą 226 mg. Nie należy podawać leku w dawce całkowitej przekraczającej 5 mg/kg w okresie 24 godzin.

BRINAVESS podawany jest przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia. Przed podaniem lek BRINAVESS zostanie rozcieńczony. Informacje na temat sposobu przygotowania roztworu znajdują się na końcu niniejszej ulotki.

Lek podaje się dożylnie w czasie 10 minut.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku BRINAVESS

W przypadku podejrzenia podania zbyt dużej dawki leku BRINAVESS należy natychmiast powiadomić lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Lekarz może zalecić przerwanie podawania wlewu, jeśli stwierdzi którekolwiek spośród poniższych, nieprawidłowych zmian dotyczących:

- akcji serca (np. bardzo przyspieszone (niezbyt częste) lub bardzo wolne bicie serca (częste), krótkie przerwy (niezbyt częste) lub brak pojedynczych uderzeń (niezbyt częste))
- ciśnienia tętniczego (np. bardzo niskie ciśnienie krwi prowadzące do poważnej choroby serca) (niezbyt częste)
- czynności elektrycznej serca (niezbyt częste)

Inne działania niepożądane:

Bardzo częste (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)

- zaburzenia smaku
- kichanie

Częste (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób)_

- szybkie bicie serca
- ból lub drętwienia w miejscu podania wlewu, zdrętwienie osłabienie czucia skórno, lub uczucie mrowienia
- nudności i wymioty

- uczucie gorąca
- niskie ciśnienie tętnicze, zwolniony rytm serca, zawroty głowy
- kaszel, ból nosa
- nasilone pocenie się, swędzenie
- drętwienie lub mrowienie występujące w błonie śluzowej lub tkankach jamy ustnej

Niezbyt częste (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- pewnego rodzaju zmiany akcji serca (takie, jak odczuwanie bicia serca [kołatanie serca] lub dodatkowe uderzenia serca)
- zmniejszenie czucia lub wrażliwość
- podrażnienie, łzawienie oczu albo zaburzenia widzenia
- zmiana węchu
- ból palców dłoni i stóp, uczucie pieczenia
- zimne poty, uderzenia gorąca
- parcie na stolec, biegunka
- duszność lub ucisk w klatce piersiowej
- uczucie dławienia
- ból w jamie ustnej lub gardle
- podrażnienie, świąd w miejscu podania wlewu
- wysokie ciśnienie tętnicze
- uczucie zamroczenia lub omdlenie, ogólnie złe samopoczucie, uczucie senności lub nadmierna senność w ciągu dnia
- katar, ból gardła
- zatkany nos
- suchość w jamie ustnej
- bladość skóry
- uogólniony świąd
- zmęczenie
- zmniejszenie czucia lub wrażliwość w jamie ustnej

Te działania, obserwowane w ciągu 24 godzin od podania leku BRINAVESS, powinny szybko ustąpić. W przeciwnym wypadku należy porozumieć się z lekarzem.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać BRINAVESS

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po napisie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania leku.

BRINAVESS przed użyciem należy rozcieńczyć. Rozcieńczony, jałowy koncentrat zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze nieprzekraczającej 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia lek należy zużyć niezwłocznie. Jeśli roztwór nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik.

Przechowywanie nie powinno trwać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2° C do 8° C, jeśli rozcieńczenia nie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Nie należy stosować tego leku, jeśli zauważy się zmiany zabarwienia lub obecność nierozpuszczonych cząstek w roztworze.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera BRINAVESS

- Substancją czynną leku jest chlorowodorek wernakalantu. Jeden mililitr koncentratu zawiera 20 mg chlorowodoru wernakalantu, co odpowiada 18,1 mg wernakalantu. Jedna fiolka zawiera 200 mg chlorowodoru wernakalantu, co odpowiada 181 mg wernakalantu. Jedna fiolka zawiera 500 mg chlorowodoru wernakalantu, co odpowiada 452,5 mg wernakalantu.
- Pozostałe składniki to: kwas cytrynowy, sodu chlorek, sodu wodorotlenek (E524) i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „BRINAVESS zawiera sól”).

Jak wygląda BRINAVESS i co zawiera opakowanie

BRINAVESS to przezroczysty koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy), bezbarwny do jasnożółtego.

BRINAVESS dostępny jest w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę o zawartości 200 mg lub 500 mg wernakalantu chlorowodoru.

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

Deutschland

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

91

medicalinformation@advanzpharma.com

Eesti

Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620

medicalinformation@advanzpharma.com

Ελλάδα

Advanz Pharma Limited Τηλ: +32 28088620

medicalinformation@advanzpharma.com

España

Advanz Pharma Spain S.L.U

Tel: +34 900 834 889

medicalinformation@advanzpharma.com

France

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

9131

medicalinformation@advanzpharma.com

Hrvatska

Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620

medicalinformation@advanzpharma.com

Ireland

Advanz Pharma Limited Ireland 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

Malta

Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620

medicalinformation@advanzpharma.com

Nederland

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

82

medicalinformation@advanzpharma.com

Norge

Abcur AB Sverige Tlf: +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

Latvija

Advanz Pharma Limited Tel: +32

28088620medicalinformation@advanzpharma.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: .

Inne źródła informacji

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

W celu uzyskania dodatkowych informacji przed zastosowaniem produktu BRINAVESS należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego i materiałami edukacyjnymi.

SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**Wskazania do stosowania**

Brinavess wskazany jest u dorosłych pacjentów w celu szybkiego przywrócenia rytmu zatokowego u dorosłych pacjentów w napadowym migotaniu przedsionków trwającym

- w przypadku pacjentów, u których nie przeprowadzono operacji kardiochirurgicznej: ≤ 7 dni
- w przypadku pacjentów po operacji kardiochirurgicznej: ≤ 3 dni

Dawkowanie i sposób podawania

Wernakalant powinien być podawany w warunkach terapii monitorowanej właściwej dla zabiegu kardiowersji. Produkt leczniczy powinien być podawany wyłącznie przez dobrze wyszkolonego pracownika służby zdrowia.

Dawkowanie

Wernakalant jest podawany w dawce określonej na podstawie masy ciała pacjenta, przy czym maksymalna dawka wyliczona jest w oparciu o masę ciała wynoszącą 113 kg. Zalecana dawka początkowa wynosi 3 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym podawanym w ciągu 10 minut i nie należy przekraczać maksymalnej dawki początkowej wynoszącej 339 mg (84,7 ml roztworu o stężeniu 4 mg/ml). Jeśli nie uda się przywrócić rytmu zatokowego w ciągu 15 minut po zakończeniu pierwszego wlewu, można podać drugą dawkę wielkości 2 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym trwającym 10 minut, a maksymalna wielkość drugiej dawki wynosi 226 mg (56,5 ml roztworu o stężeniu 4 mg/ml). Nie należy podawać produktu leczniczego w łącznej dawce większej niż 5 mg/kg masy ciała w ciągu 24 godzin.

Pierwszy wlew należy podawać w dawce wynoszącej 3 mg/kg masy ciała w ciągu 10 minut. W tym czasie należy ściśle monitorować pacjenta celem wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych nagłego spadku ciśnienia krwi lub nagłego zwolnienia rytmu serca. W przypadku wystąpienia takich objawów, którym może (lecz nie musi) towarzyszyć objawowe niedociśnienie lub bradykardia, należy natychmiast przerwać wlew.

Jeśli rytm zatokowy nie został przywrócony, należy kontrolować u pacjenta parametry życiowe i rytm serca dodatkowo przez 15 minut.

Jeśli rytm zatokowy nie został przywrócony po podaniu pierwszego wlewu lub w okresie 15 minut obserwacji, należy podać drugą dawkę wielkości 2 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym trwającym 10 minut.

W przypadku przywrócenia rytmu zatokowego w trakcie podawania pierwszego lub drugiego wlewu, wlew należy kontynuować aż do ukończenia. Jeśli po podaniu pierwszego wlewu stwierdza się stabilne hemodynamicznie trzepotanie przedsionków, można podać drugi wlew ze względu na możliwość przywrócenia u pacjenta rytmu zatokowego (patrz „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” i „Działania niepożądane”).

Pacjenci o masie ciała >113 kg

U pacjentów o masie ciała powyżej 113 kg dawka wernakalantu jest ustalona. Dawka początkowa wynosi 339 mg (84,7 ml roztworu o stężeniu 4 mg/ml). Jeśli nie uda się przywrócić rytmu zatokowego w ciągu 15 minut po zakończeniu pierwszego wlewu, można podać drugą dawkę, która wynosi 226 mg (56,5 ml roztworu o stężeniu 4 mg/ml) we wlewie dożylnym trwającym 10 minut. Nie badano łącznych dawek przekraczających 565 mg.

Po operacji serca

Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Zaburzenie czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz „Właściwości farmakokinetyczne”).

Zaburzenie czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

Stosowanie wernakalantu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w celu szybkiego przywracania rytmu zatokowego w epizodzie napadu migotania przedsionków nie jest właściwe i dlatego nie należy go stosować w tej populacji.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Wernakalantu nie należy podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Fiolki przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego zastosowania, a przed podaniem zawartość należy rozcieńczyć.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem są zawarte w punkcie „Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania”.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie „Wykaz substancji pomocniczych”.
- Pacjenci z ciężką postacią zwężenia aorty, pacjenci ze skurczowym ciśnieniem krwi < 100 mm Hg oraz pacjenci z niewydolnością serca klasy III wg NYHA oraz klasy IV wg NYHA.

- Pacjenci, u których stwierdza się wyjściowe wydłużenie odstępu QT (> 440 ms, niewyrównane), ciężką bradykardię, zaburzenia czynności węzła zatokowego lub blok przewodnictwa drugiego i trzeciego stopnia w przypadku braku rozrusznika.
- Stosowanie dożylnych leków przeciwarytmicznych (klasy I i klasy III) wpływających na częstość rytmu serca, w okresie 4 godzin przed podaniem wernakalantu oraz w ciągu pierwszych 4 godzin po jego podaniu.
- Ostry zespół wieńcowy (z zawałem mięśnia sercowego włącznie) przebyty w ciągu ostatnich 30 dni.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie pacjenta

Zgłaszano przypadki wystąpienia ciężkiego niedociśnienia podczas i bezpośrednio po zakończeniu wlewu wernakalantu. W trakcie wlewu oraz przez co najmniej 15 minut po jego zakończeniu należy ściśle obserwować pacjentów oraz kontrolować parametry życiowe i nieprzerwanie monitorować rytm pracy serca.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów przedmiotowych lub podmiotowych należy przerwać podawanie wernakalantu i zastosować odpowiednie leczenie:

- nagły spadek ciśnienia tętniczego lub nagłe zwolnienie rytmu serca, któremu może (lecz nie musi) towarzyszyć objawowe niedociśnienie lub bradykardia;
- niedociśnienie;
- bradykardia;
- zmiany w zapisie EKG (takie jak znacząca klinicznie pauza zatokowa, całkowity blok serca, świeży blok odnogi pęczka Hisa, istotne wydłużenie zespołu QRS lub odstępu QT, zmiany wskazujące na niedokrwienie lub zawał serca i komorowe zaburzenia rytmu serca).

Jeżeli powyższe zmiany pojawią się podczas podawania wernakalantu w pierwszym wlewie, nie należy podawać drugiego wlewu.

Należy dalej monitorować stan pacjenta przez 2 godziny od rozpoczęcia podawania wlewu oraz do momentu stabilizacji stanu klinicznego i parametrów elektrokardiograficznych (zapisu EKG).

Środki ostrożności przed podaniem wlewu

Przed próbą kardiowersji farmakologicznej należy zapewnić odpowiednie nawodnienie i optymalizację parametrów hemodynamicznych pacjentów, a w razie konieczności zastosować leczenie przeciwwzakrzepowe zgodnie z odpowiednimi wytycznymi. U pacjentów z niewyrównaną hipokaliemią (stężenie potasu w surowicy krwi poniżej 3,5 mmol/l) należy wyrównać stężenie potasu przed podaniem wernakalantu.

Lista kontrolna do sprawdzenia przed wlewem jest przekazywana wraz z produktem leczniczym. Przed podaniem produktu leczniczego lekarz powinien określić stan pacjenta na podstawie listy kontrolnej. Listę kontrolną do sprawdzenia przed wlewem należy umieścić na pojemniku z płynem infuzyjnym, a pracownik służby zdrowia podający ten produkt leczniczy powinien się z nią zapoznać.

Niedociśnienie

U niewielkiej liczby pacjentów może wystąpić niedociśnienie (wernakalant 5,7 %, placebo 5,6 % w ciągu 2 pierwszych godzin po podaniu dawki produktu). Niedociśnienie zazwyczaj występuje wcześniej, w trakcie podawania pierwszego wlewu lub tuż po jego zakończeniu i zazwyczaj można je opanować stosując standardowe postępowanie wspomagające. Obserwowano niezbyt częste przypadki wystąpienia ciężkiego niedociśnienia. Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca stanowią populację zwiększonego ryzyka wystąpienia niedociśnienia. (patrz „Działania niepożądane”).

Należy monitorować pacjenta celem wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych nagłego spadku ciśnienia krwi lub nagłego zwolnienia rytmu serca w trakcie wlewu oraz przez co najmniej 15 minut po jego zakończeniu.

Zastoinowa niewydolność serca

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca ogólna częstość występowania incydentów niedociśnienia w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu dawki leku jest większa w przypadku osób leczonych wernakalantem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (odpowiednio 13,4 % w porównaniu z 4,7 %). Wystąpienie niedociśnienia jako ciężkiego zdarzenia niepożądanego lub zdarzenia powodującego rezygnację z terapii odnotowano u 1,8 % pacjentów z zastoinową niewydolnością serca po podaniu wernakalantu w porównaniu z 0,3 % osób przyjmujących placebo.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie stwierdzono częstsze występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu leku (6,4 % osób przyjmujących wernakalant w porównaniu z 1,6 % osób z grupy placebo). Zazwyczaj była to bezobjawowa, monomorficzna, niutralona (przeciętnie 3-4 uderzenia) tachykardia komorowa.

Ze względu na częstsze występowanie działań niepożądanych w postaci niedociśnienia i komorowych zaburzeń rytmu serca u osób z zastoinową niewydolnością serca, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania wernakalantu u stabilnych hemodynamicznie pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy I-II według NYHA. Doświadczenia związane ze stosowaniem wernakalantu u pacjentów z wcześniej udokumentowaną $LVEF \leq 35\%$ są ograniczone. Nie zaleca się stosowania wernakalantu w tej grupie pacjentów. Zastosowanie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA jest przeciwwskazane (patrz „Przeciwwskazania”).

Wady zastawek serca

Wśród pacjentów z wadami zastawek serca u osób przyjmujących wernakalant częściej występowały epizody komorowych zaburzeń rytmu serca w ciągu 24 godzin po podaniu. W ciągu pierwszych 2 godzin, komorowe zaburzenia rytmu wystąpiły u 6,4 % pacjentów leczonych wernakalantem, w porównaniu z brakiem występowania po placebo. Tych pacjentów należy starannie obserwować.

Trzepotanie przedsionków

Nie stwierdzono skuteczności działania wernakalantu w zakresie konwersji typowego pierwotnego trzepotania przedsionków do rytmu zatokowego. U pacjentów otrzymujących wernakalant stwierdza się częstszą konwersję do trzepotania przedsionków w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu dawki leku. Ryzyko jest większe w przypadku pacjentów stosujących leki przeciwarytmiczne klasy I (patrz „Działania niepożądane”). Jeśli trzepotanie przedsionków jest skutkiem ubocznym terapii, należy rozważyć kontynuację infuzji (patrz „Dawkowanie i sposób podawania”). W praktyce, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, obserwowano rzadkie przypadki trzepotania przedsionków z przewodzeniem przedsionkowo-komorowym 1:1.

Inne niebadane stany i choroby

Wernakalant stosowano u pacjentów z niewyrównanym skróceniem odstępu QT poniżej 440 ms. bez zwiększenia ryzyka torsade de pointes.

Poza tym, nie oceniano go u pacjentów ze znaczącym klinicznie zwężeniem zastawek serca, z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu, z kardiomiopatią restrykcyjną czy z zaciskającym zapaleniem osierdza i nie można go zalecać w tych przypadkach. Doświadczenie dotyczące wernakalantu u pacjentów z rozrusznikiem serca jest ograniczone.

Ponieważ doświadczenie z badań klinicznych u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością wątroby jest ograniczone, wernakalantu nie zaleca się u tych chorych .

Brak jest danych klinicznych dotyczących kolejnych dawek po pierwszym i drugim wlewie.

Kardiowersja elektryczna

U pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie można rozważyć kardiowersję prądem stałym. Brak jest doświadczenia klinicznego z kardiowersją prądem stałym przed upływem 2 godzin od podania dawki.

Stosowanie leków przeciwartmicznych przed lub po podaniu wernakalantu

Ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania wernakalantu w okresie 4-24 godzin po podaniu dożylnym leków przeciwartmicznych (klasy I i III). Nie wolno go stosować w okresie 4 godzin po podaniu dożylnym leków przeciwartmicznych (klasy I i III) (patrz „Przeciwwskazania”).

Ze względu na ograniczone doświadczenie należy zachować ostrożność w przypadku stosowania wernakalantu u pacjentów stosujących doustne leki przeciwartmiczne (klasy I i III). W przypadku osób stosujących leki przeciwartmiczne klasy I ryzyko wystąpienia trzepotania przedsionków może być zwiększone (patrz wyżej).

Doświadczenia związane ze stosowaniem dożylnych leków przeciwartmicznych wpływających na częstość rytmu serca (klasy I i III) w okresie pierwszych 4 godzin po podaniu wernakalantu są ograniczone, dlatego nie wolno stosować wspomnianych leków w tym czasie (patrz „Przeciwwskazania”).

Włączenie lub wznowienie terapii podtrzymującej doustnymi lekami przeciwartmicznymi można rozważyć najwcześniej 2 godziny po podaniu wernakalantu.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera 32 mg sodu na 200 mg fiołkę, co odpowiada 1,6 % zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki 2 g sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera 80 mg sodu na 500 mg fiołkę, co odpowiada 4 % zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki 2 g sodu u osób dorosłych.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie wolno podawać wernakalantu w okresie 4 godzin po podaniu dożylnym leków przeciwartmicznych (klasy I i III) (patrz „Przeciwwskazania”).

W ramach programu klinicznych prac rozwojowych terapię podtrzymującą doustnymi lekami przeciwartmicznymi wstrzymywano na okres przynajmniej 2 godzin po podaniu wernakalantu. Po tym czasie można rozważyć włączenie lub wznowienie terapii podtrzymującej doustnymi lekami przeciwartmicznymi (patrz „Przeciwwskazania” i „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Chociaż wernakalant jest substratem CYP2D6, w analizie farmakokinetyki populacyjnej (PK) wykazano brak znaczących różnic ostrej ekspozycji ustrojowej na wernakalant (wartości C_{maks} oraz $AUC_{0-90\ min}$) w przypadku zastosowania słabych lub silnych inhibitorów CYP2D6 w ciągu 1 dnia przed podaniem wernakalantu we wlewie dożylnym w porównaniu z pacjentami, u których jednocześnie nie stosowano inhibitorów CYP2D6. Poza tym ostra ekspozycja ustrojowa na wernakalant u osób z wolnym metabolizmem CYP2D6 tylko nieznacznie różni się od obserwowanej u osób szybko metabolizujących. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki wernakalantu w zależności od stopnia metabolizmu CYP2D6 ani w przypadku stosowania wernakalantu jednocześnie z inhibitorami 2D6.

Wernakalant jest umiarkowanym, kompetytywnym inhibitorem CYP2D6. Nie należy się jednak spodziewać znacznego wpływu doraźnie podawanego dożylnie wernakalantu na PK przyjmowanych w sposób przewlekły substratów 2D6 ze względu na krótki okres połowicznej eliminacji wernakalantu oraz wynikające z tego tymczasowe zahamowanie aktywności 2D6. Można się spodziewać, że wernakalant podawany we wlewie dożylnym nie wywoła znaczących interakcji z innymi lekami ze względu na szybką dystrybucję i przejściową ekspozycję ustrojową, niewielki stopień wiązania z białkami, brak hamowania aktywności innych badanych układu enzymatycznego CYP P450 (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 lub 2E1) oraz brak hamowania aktywności glikoproteiny P w ocenie transportu digoksyny.

Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi wszystkich etapów podawania.

Preferowanym urządzeniem do podawania jest pompa infuzyjna. Dopuszczalne jest jednak użycie pompy strzykawkowej pod warunkiem, że wyliczoną objętość można dokładnie podać w określonym czasie wlewu.

Przygotowanie produktu leczniczego BRINAVESS do wlewu dożylnego

Krok 1:

Przed podaniem produktu leczniczego BRINAVESS należy obejrzeć fiolki, sprawdzając, czy nie znajdują się w nich nierozpuszczone cząstki i czy roztwór nie zmienił zabarwienia. Nie należy używać fiolek, w których widać nierozpuszczone cząstki lub zmienione zabarwienie.

Uwaga: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji BRINAVESS może być bezbarwny do jasnożółtego. Różnice zabarwienia w podanym zakresie nie mają wpływu na siłę działania.

Krok 2: Rozcieńczanie koncentratu

Aby właściwie podać produkt leczniczy, przed terapią należy przygotować ilość produktu leczniczego BRINAVESS 20 mg/ml wystarczającą do podania pierwszego i drugiego wlewu.

Należy sporządzić roztwór o stężeniu 4 mg/ml według poniższych wskazówek dotyczących rozcieńczania:

Pacjenci ≤ 100 kg: 25 ml produktu leczniczego BRINAVESS 20 mg/ml należy dodać do 100 ml rozcieńczalnika.

Pacjenci > 100 kg: 30 ml produktu leczniczego BRINAVESS 20 mg/ml należy dodać do 120 ml rozcieńczalnika.

Zalecanymi środkami rozcieńczającymi są roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu do wstrzykiwań lub roztwór glukozy 5% do wstrzykiwań.

Krok 3: Kontrola roztworu

Rozcieńczony, jałowy roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego. Przed podaniem roztwór należy ponownie obejrzeć, sprawdzając, czy nie znajdują się w nim nierozpuszczone cząstki i czy roztwór nie zmienił zabarwienia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.