

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

BRINAVESS 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 20 mg de cloridrato de vernacalant, equivalente a 18,1 mg de vernacalant.

Cada frasco de 10 ml contém 200 mg de cloridrato de vernacalant equivalente a 181 mg de vernacalant.

Cada frasco de 25 ml contém 500 mg de cloridrato de vernacalant equivalente a 452,5 mg de vernacalant.

Após diluição, a concentração da solução corresponde a 4 mg/ml de cloridrato de vernacalant.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco de 200 mg contém aproximadamente 1,4 mmol (32 mg) de sódio. Cada frasco de 500 mg contém aproximadamente 3,5 mmol (80 mg) de sódio.

Cada ml de solução diluída contém cerca de 3,5 mg de sódio (cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) solução para injetáveis), 0,64 mg de sódio (solução de glucose para injeção 5%) ou 3,2 mg de sódio (solução de lactato de Ringer para injeção).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução límpida, incolor a amarelo pálida, com um valor de pH de aproximadamente 5,5.

A osmolalidade do medicamento encontra-se controlada nos seguintes limites: 270-320 mOsmol/kg

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Brinavess está indicado para adultos na rápida conversão da fibrilhação auricular de instalação recente em ritmo sinusal.

- Em doentes não submetidos a cirurgia: fibrilhação auricular com ≤ 7 dias de duração

- Em doentes pós-cirurgia cardíaca: fibrilhação auricular com ≤ 3 dias de duração

4.2 Posologia e modo de administração

Vernacalant deve ser administrado por perfusão intravenosa num ambiente clínico com monitorização e apropriado para cardioversão. A administração deve ser feita apenas por um profissional de saúde devidamente qualificado.,

Posologia

A dose de vernacalant é determinada de acordo com o peso corporal do doente, sendo a dose máxima calculada para 113 kg. A perfusão inicial recomendada é de 3 mg/kg, a perfundir durante um período de 10 minutos com uma dose inicial máxima de 339 mg (84,7 ml de solução de 4 mg/ml). Se não ocorrer conversão em ritmo sinusal no período de 15 minutos após o final da perfusão inicial, pode

administrar-se uma segunda perfusão de 2 mg/kg durante 10 minutos (na segunda perfusão uma dose máxima de 226 mg (56,5 ml de solução de 4 mg/ml)). Não devem ser administradas doses cumulativas superiores a 5 mg/kg num período de 24 horas.

A perfusão inicial administrada é de 3 mg/kg durante um período de 10 minutos. Durante este período, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado em relação a sinais ou sintomas de uma descida súbita na tensão arterial ou ritmo cardíaco. Se estes sinais se desenvolverem, com ou sem hipotensão ou bradicardia sintomáticas, a perfusão deverá ser imediatamente interrompida.

Caso não tenha ocorrido conversão em ritmo sinusal, manter o doente sob observação vigiando os seus sinais vitais e ritmo cardíaco durante um período adicional de 15 minutos.

Caso não tenha ocorrido conversão em ritmo sinusal com a perfusão inicial ou no período de observação de 15 minutos, administrar uma segunda perfusão de 2 mg/kg em 10 minutos.

Caso se verifique conversão em ritmo sinusal durante a perfusão inicial ou da segunda perfusão, deve prosseguir-se a referida perfusão até ao fim. Caso se observe *flutter* auricular hemodinamicamente estável após a perfusão inicial, pode ser administrada a segunda perfusão uma vez que os doentes podem fazer a conversão em ritmo sinusal (ver secções 4.4 e 4.8).

Doentes com peso corporal >113 kg

Para doentes com mais de 113 kg, está definida uma dose fixa de vernacalant. A dose inicial é 339 mg (84,7 ml de solução 4 mg/ml). Se a conversão em ritmo sinusal não ocorrer em 15 minutos após o término da perfusão inicial, pode ser administrar uma segunda perfusão de 226 mg (56,5 ml de solução 4 mg/ml) durante 10 minutos. Não foram avaliadas doses acumulativas de 565 mg.

Após cirurgia cardíaca

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose.

Compromisso renal

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose (ver secções 4.4 e 5.2).

Idosos (≥ 65 anos)

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de vernacalant em crianças e adolescentes com < 18 anos de idade na rápida conversão da fibrilhação auricular de instalação recente em ritmo sinusal, pelo que não deve ser utilizado nesta população.

Modo de administração

Via intravenosa.

Vernacalant não deve ser administrado sob a forma de pulsos ou de bólus intravenosos.

Os frascos para injetáveis destinam-se a uma única utilização e devem ser diluídos antes da administração.

Para indicações sobre a diluição do medicamento antes da administração, consulte a secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Os doentes com estenose aórtica grave, doentes com tensão arterial sistólica < 100 mmHg e doentes com insuficiência cardíaca, classes III e IV da NYHA.
- Doentes com QT longo antes do início do tratamento (não corrigido > 440 ms), ou bradicardia grave, disfunção do nódulo sinusal ou bloqueio auriculoventricular de segundo e terceiro grau na ausência de pacemaker.
- Uso de antiarrítmicos para controlo do ritmo por via intravenosa (classe I e classe III) 4 horas antes e 4 horas depois da administração de vernacalant.
- Síndrome coronária aguda (incluindo enfarte agudo do miocárdio) nos últimos 30 dias.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Monitorização de doentes

Têm sido notificados casos de hipotensão grave durante e imediatamente após a perfusão de vernacalant. Os doentes devem ser cuidadosamente observados durante toda a perfusão e pelo menos 15 minutos após o seu término, com avaliação dos sinais vitais e monitorização contínua do ritmo cardíaco.

A administração de vernacalant deve ser interrompida se algum dos seguintes sinais ou sintomas ocorrer e estes doentes devem receber tratamento médico apropriado:

- Uma queda súbita da tensão arterial ou da frequência cardíaca, com ou sem hipotensão sintomática ou bradicardia
- Hipotensão
- Bradicardia
- Alterações no eletrocardiograma (tais como pausa sinusal clinicamente significativa, bloqueio auriculoventricular completo, bloqueio de ramo *de novo*, prolongamento significativo do complexo QRS ou do intervalo QT, alterações consistentes com isquemia ou enfarte e arritmia ventricular)

Se estes acontecimentos ocorrerem no decurso da primeira perfusão com vernacalant, os doentes não devem receber uma segunda dose.

O doente deve continuar a ser monitorizado durante 2 horas após o início da perfusão e até que os parâmetros clínicos e do eletrocardiograma se encontrem estabilizados.

Precauções antes da perfusão

Antes de tentar a cardioversão farmacológica, assegure-se de que os doentes devem ser adequadamente hidratados e hemodinamicamente estáveis e, se necessário, devem ser submetidos a anticoagulação em conformidade com as normas de orientação terapêutica. Nos doentes com hipocaliemia não corrigida (potássio sérico inferior a 3,5 mmol/l), os níveis de potássio devem ser corrigidos antes de administrar vernacalant.

Com o medicamento, é fornecida uma lista de verificação (*check-list*) para o período pré-perfusão. Antes da administração, o médico deve determinar a elegibilidade do doente recorrendo à lista de verificação fornecida. Esta lista de verificação deve ser colocada no recipiente de perfusão de modo a ser lida pelo profissional de saúde que irá administrar vernacalant.

Hipotensão

Poderá ocorrer hipotensão num pequeno número de doentes (vernacalant 5,7 %, placebo 5,5 % nas primeiras 2 horas após a administração da dose). A hipotensão ocorre, tipicamente, numa fase precoce, quer durante a perfusão quer pouco tempo depois de terminar a perfusão, podendo geralmente ser corrigida por medidas de suporte convencionais. Foram observados, pouco frequentemente, casos

graves de hipotensão. Os doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foram identificados como a população com maior risco para hipotensão. (ver secção 4.8.)

O doente deve ser monitorizado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de uma descida súbita da tensão arterial ou da frequência cardíaca, durante a perfusão e pelo menos 15 minutos após o seu término.

Insuficiência cardíaca congestiva

Os doentes com ICC demonstraram uma maior incidência global de acontecimentos hipotensivos, durante as primeiras 2 horas após a dose de vernacalant, quando comparados com os doentes que receberam placebo (13,4% *versus* 4,7%, respetivamente). A hipotensão referida como efeito adverso grave ou conducente a interrupção do tratamento com o medicamento ocorreu em 1,8 % dos doentes com ICC após exposição a vernacalant, comparativamente com 0,3 % dos doentes que receberam placebo.

Os doentes com antecedentes de ICC evidenciaram uma maior incidência de arritmia ventricular nas primeiras duas doses após a administração (6,4 % com vernacalant *versus* 1,6 % com placebo). Estas arritmias apresentaram-se tipicamente sob a forma de taquicardias ventriculares assintomáticas, monomórficas, não mantidas (em média, 3 - 4 batimentos).

Dada a incidência mais elevada de reações adversas associadas a hipotensão a arritmias ventriculares em doentes com ICC, vernacalant deve ser utilizado com precaução em doentes hemodinamicamente estáveis com ICC de classes funcionais I a II da NYHA. Dispõe-se de experiência limitada sobre o uso de vernacalant em doentes com FEVE ≤ 35 % previamente documentada. Não é recomendada a sua utilização nestes doentes. É contraindicada a sua utilização em doentes com ICC correspondente à classe III ou classe IV da NYHA (ver secção 4.3).

Doença cardíaca valvular

Em doentes com doença cardíaca valvular, observou-se uma maior incidência de acontecimentos associados a arritmia ventricular em doentes tratados com vernacalant até 24 horas após a administração da dose. Nas primeiras 2 horas, verificou-se arritmia ventricular em 6,4% dos doentes tratados com vernacalant comparativamente a nenhum doente com placebo. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados.

Flutter auricular

Vernacalant não demonstrou ser eficaz na conversão do *flutter* auricular primário típico em ritmo sinusal. Os doentes tratados com vernacalant apresentam uma maior incidência de conversão para *flutter* auricular durante as primeiras 2 horas após a administração. Este risco é mais elevado nos doentes que utilizam antiarrítmicos de Classe I (ver secção 4.8). Caso se observe *flutter* auricular secundário ao tratamento, dever-se-á ponderar a continuação da perfusão (ver secção 4.2). Na experiência pós-comercialização casos raros de *flutter* auricular com condução auriculoventricular na proporção de 1:1 são observados.

Outras patologias e situações não estudadas

Vernacalant tem sido administrado a doentes com QT não corrigido inferior a 440 ms, sem um risco aumentado de *torsade de pointes*.

Além disso, não foi avaliado em doentes com estenose valvular clinicamente significativa, miocardiopatia hipertrófica obstrutiva, miocardiopatia restritiva ou pericardite constrictiva, não podendo recomendar-se a sua utilização nestes casos. A experiência com vernacalant em doentes com pacemakers é limitada.

Uma vez que se dispõe de experiência limitada em ensaios clínicos realizados em doentes com compromisso hepático avançado, vernacalant não é recomendado nestes doentes.

Não existem dados clínicos com doses repetidas após o início das segundas perfusões.

Cardioversão elétrica

Pode ser considerada cardioversão de corrente direta em doentes que não respondem à terapêutica. Não existe experiência clínica com cardioversão de corrente direta no período de 2 horas após dose.

Utilização de antiarrítmicos antes ou depois de vernacalant

Vernacalant não pode ser recomendado em doentes com administração prévia de medicamentos antiarrítmicos por via intravenosa (classe I e classe III) 4 -24 horas antes da administração de vernacalant devido a ausência de dados. Não deve ser administrado em doentes que utilizaram antiarrítmicos por via intravenosa (classe I e classe III) no período de 4 horas anteriores ao vernacalant (ver secção 4.3).

Vernacalant deve ser utilizado com precaução em doentes que utilizaram antiarrítmicos por via oral (classe I e classe III) devido a experiência limitada. O risco de *flutter* auricular pode estar aumentado nos doentes utilizam antiarrítmicos de Classe I (ver atrás).

A experiência sobre a utilização de antiarrítmicos para controlo do ritmo por via intravenosa (classe I e classe III) nas primeiras 4 horas após a administração de vernacalant é limitada, pelo que estes fármacos não devem ser utilizados durante esse período (ver secção 4.3).

Pode considerar-se a reinstituição ou início de uma terapêutica de manutenção oral com antiarrítmicos 2 horas após iniciar-se a administração de vernacalant.

Teor de sódio

Este medicamento contém 32 mg de sódio por frasco de 200 mg, equivalente a 1,6% da toma máxima diária recomendada pela WHO de 2g de sódio para um adulto. Este medicamento contém 80 mg de sódio por frasco de 500 mg, equivalente a 4% da toma máxima diária recomendada pela WHO de 2g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Vernacalant não pode ser recomendado em doentes com administração prévia de medicamentos antiarrítmicos por via intravenosa (classe I e classe III) 4 horas antes da administração de vernacalant (ver secção 4.3).

No âmbito do programa de desenvolvimento clínico, foi interrompida uma terapêutica antiarrítmica de manutenção oral durante um período mínimo de 2 horas após a administração de vernacalant. Poder-se-á considerar a reinstituição ou o início de uma terapêutica antiarrítmica de manutenção oral decorrido esse período de tempo (ver secções 4.3 e 4.4).

Embora vernacalant seja um substrato da CYP2D6, as análises de farmacocinética populacional demonstraram que não se detetaram diferenças substanciais na exposição aguda a vernacalant ($C_{máx}$ e $AUC_{0-90min}$) quando se administraram inibidores fracos ou potentes da CYP2D6 no dia anterior à perfusão de vernacalant comparativamente com os doentes que não estavam a receber uma terapêutica concomitante com inibidores da CYP2D6. Além disso, a exposição aguda a vernacalant em doentes que apresentam uma fraca metabolização da CYP2D6 revela apenas diferenças mínimas em relação à observada em doentes com metabolização extensa. Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose de vernacalant com base no seu perfil de metabolização da CYP2D6 ou quando vernacalant é administrado concomitantemente com inibidores da 2D6.

Vernacalant é um inibidor moderado, competitivo, da CYP2D6. Todavia, não é previsível que a administração intravenosa aguda de vernacalant exerça um impacto significativo sobre a farmacocinética de substratos 2D6 administrados cronicamente, devido à curta semivida de vernacalant e à consequente natureza transitória da inibição da 2D6. Não é previsível que vernacalant, administrado por perfusão, produza interações medicamentosas significativas devido a uma rápida distribuição e exposição transitória, reduzida ligação às proteínas, ausência de inibição de outras enzimas do CYP P450 testadas (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 ou 2E1) e ausência de inibição da glicoproteína-P num ensaio de transporte da digoxina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre o uso de cloridrato de vernacalant na mulher grávida. Os estudos realizados em animais demonstraram a presença de malformações após uma exposição oral repetida (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de vernacalant durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o vernacalant ou os seus metabolitos são excretados no leite materno. Não existe informação sobre a excreção de vernacalant/metabolitos no leite de animais a amamentar. Não é possível excluir um risco para o recém-nascido/lactente. Recomenda-se precaução quando o medicamento é utilizado em mulheres a amamentar.

Fertilidade

Vernacalant não demonstrou alterar a fertilidade nos estudos realizados em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Vernacalant tem uma influência ligeira a moderada na capacidade de condução e utilização de máquinas. Foram notificados casos de tonturas nas primeiras 2 horas após a sua administração de (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas relacionadas notificadas com maior frequência (> 5 %) durante as primeiras 24 horas após a administração de vernacalant foram disgeusia (perturbação do paladar) (17,9 %), crises esternutatórias (12,5 %) e parestesias (6,9%). Estas reações ocorreram próximo do momento da perfusão, foram de natureza transitória e raramente limitativas do tratamento.

Lista tabelada de reações adversas

O perfil de reações adversas abaixo apresentado é com base na análise ensaios clínicos, estudo de segurança pós-comercialização e notificação espontânea. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Tabela 1: Reações adversas^a

Doenças do sistema nervoso	<i>Muito frequentes:</i> Disgeusia <i>Frequentes:</i> Parestesias; tonturas <i>Pouco frequentes:</i> Hipoestesia; sensação de ardor; parosmia; síncope; sonolência
Afeções oculares	<i>Pouco frequentes:</i> Aumento do lacrimejo; irritação ocular; perturbações da visão
Cardiopatias	<i>Frequentes:</i> Bradicardia ^b ; <i>Flutter Auricular</i> ^b <i>Pouco frequentes:</i> Paragem Sinusal; Taquicardia Ventricular; Palpitações; Bloqueio De Ramo Esquerdo; Extrassístoles Ventriculares; Bloqueio AV De 1º Grau; Bloqueio AV Completo; Bloqueio De Ramo Direito; Bradicardia Sinusal; Prolongamento Do Complexo QRS No Eletrocardiograma; Choque Cardiogénico; Aumento Da Pressão Sanguínea Diastólica <i>Raros:</i> <i>Flutter</i> auricular com condução auriculoventricular na proporção de 1:1 ^{b,c}
Vasculopatias	<i>Frequentes:</i> Hipotensão <i>Pouco frequentes:</i> Rubor; afrontamentos; palidez
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<i>Muito frequentes:</i> Espirros <i>Frequentes:</i> Tosse; desconforto nasal <i>Pouco frequentes:</i> Dispneia; irritação da garganta; dor orofaríngea; congestão nasal; sensação de sufocação; sensação de asfixia; rinorreia
Doenças gastrointestinais	<i>Frequentes:</i> Náuseas; parestesia oral; vômitos <i>Pouco frequentes:</i> Xerostomia; diarreia; hipoestesia oral; urgência na defecação
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<i>Frequentes:</i> Prurido; hiperidrose <i>Pouco frequentes:</i> Prurido generalizado; suores frios
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<i>Pouco frequentes:</i> Dores nas extremidades
Problemas gerais e alterações no local de administração	<i>Frequentes:</i> Dor no local da perfusão; sensação de calor parestesias no local da perfusão <i>Pouco frequentes:</i> Fadiga; irritação no local da perfusão; hipersensibilidade no local da perfusão; prurido no local da perfusão; mal-estar

^a As reações adversas incluídas no quadro ocorreram no período de 24 horas após a administração de vernacalant (ver secções 4.2 e 5.2) com uma incidência > 0,1% em doentes com vernacalant e superior comparativamente ao placebo.

^b ver secções abaixo *flutter* auricular e bradicardia

° identificado na experiência pós-comercialização

Descrição de algumas reações adversas

As reações adversas clinicamente significativas observadas nos ensaios clínicos incluíram hipotensão e arritmia ventricular. (ver secção 4.4)

Bradycardia

Foi observada bradicardia, em especial no momento da conversão em ritmo sinusal. Sendo a taxa de conversão significativamente mais elevada nos doentes tratados com vernacalant, a incidência de acontecimentos de bradicardia foi mais elevada nas primeiras 2 horas após o tratamento com vernacalant do que nos doentes que receberam placebo (1,6 % *versus* 0 %, respetivamente). Nos doentes que não apresentaram conversão em ritmo sinusal, a incidência de acontecimentos de bradicardia nas primeiras 2 horas após a dose foi semelhante no grupo que recebeu placebo e no grupo tratado com vernacalant (4,0 % e 3,8 %, respetivamente). Na generalidade, a bradicardia respondeu bem à interrupção do tratamento com vernacalant e/ou administração de atropina.

Flutter auricular

Os doentes com fibrilhação auricular tratados com vernacalant demonstram uma maior incidência de conversão para *flutter* auricular nas primeiras 2 horas após a dose (1,2 % *versus* 0 % com placebo). Com a continuação da perfusão conforme atrás recomendado, verifica-se a conversão em ritmo sinusal na maioria destes doentes. Nos restantes doentes, pode recomendar-se a cardioversão elétrica. Nos estudos clínicos realizados até à data, os doentes que desenvolveram *flutter* auricular após o tratamento com vernacalant não desenvolveram condução auriculoventricular na proporção de 1:1. No entanto, na experiência pós-comercialização casos raros de *flutter* auricular com condução auriculoventricular na proporção de 1:1 são observados.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Um dos doentes que recebeu 3 mg/kg de vernacalant durante 5 minutos (em vez dos 10 minutos recomendados) desenvolveu taquicardia de complexos amplos, hemodinamicamente estável, que se resolveu sem sequelas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Terapêutica cardíaca, outros antiarrítmicos classe I e III; código ATC: C01BG11.

Mecanismo de ação

Vernacalant é um medicamento antiarrítmico que atua preferencialmente na aurícula de forma a prolongar o período refratário auricular e retardar, de um modo dependente da frequência, a condução do impulso. Pensa-se que estas ações anti-fibrilatórias sobre os períodos refratários e sobre a condução suprimem a reentrada e são potenciadas nas aurículas durante a fibrilhação auricular. Foi postulado que a seletividade relativa de vernacalant sobre os períodos refratários auriculares *versus* ventriculares resulta do bloqueio das correntes reguladas por canais iónicos que são expressas nas aurículas, mas não nos ventrículos, bem como da condição eletrofisiológica única das aurículas em

fibrilhação. Contudo, tem sido documentado um bloqueio de correntes catiónicas, incluindo os canais hERG e os canais de sódio dependentes da voltagem cardíacos, que se encontram presentes nos ventrículos.

Efeitos farmacodinâmicos

Nos estudos pré-clínicos foi demonstrado que vernacalant bloqueia as correntes em todas as fases do potencial de ação auricular, incluindo as correntes de potássio que são expressas especificamente nas aurículas (por ex., as correntes tardias ultrarrápidas retificadoras e as correntes de potássio dependentes da acetilcolina). Durante a fibrilhação auricular, o bloqueio dos canais de sódio dependentes da frequência e da voltagem direciona a ação do medicamento para o tecido auricular com rápida ativação e despolarização parcial em vez do ventrículo com uma polarização normal e frequências cardíacas inferiores. Além disso, a capacidade de vernacalant bloquear o componente tardio da corrente de sódio limita os efeitos sobre a repolarização ventricular induzida pelo bloqueio das correntes de potássio no ventrículo. Os efeitos direcionados para o tecido auricular, associados ao bloqueio da corrente de sódio tardia, sugerem que vernacalant apresenta um reduzido potencial pro-arrítmico. Globalmente, a associação dos efeitos de vernacalant sobre as correntes de sódio e potássio cardíacas resulta em efeitos antiarrítmicos substanciais, que se concentram principalmente nas aurículas.

Num estudo sobre eletrofisiologia realizado em doentes, vernacalant prolongou significativamente o período refratário efetivo auricular, de forma dose-dependente, não se associando a um aumento significativo do período refratário efetivo ventricular. Na população dos estudos de Fase III, os doentes tratados com vernacalant apresentaram um aumento do intervalo QT corrigido para a frequência cardíaca (utilizando a correção de Fridericia, QTcF) em relação ao placebo (picos de 22,1 ms e 18,8 ms subtraídos do placebo após a primeira e segunda perfusões, respetivamente). Aos 90 minutos do início da perfusão, esta diferença diminuiu para 8,1 ms.

Eficácia e segurança clínicas

Desenho do Estudo Clínico: O efeito clínico de vernacalant no tratamento dos doentes com fibrilhação auricular foi avaliado em três estudos de distribuição aleatória, em dupla ocultação, controlados com placebo (ACT I, ACT II e ACT III), e num estudo com comparador ativo *versus* amiodarona por via intravenosa (AVRO). Foram incluídos nos estudos ACT II e ACT III alguns doentes com *flutter* auricular típico; vernacalant não demonstrou ser eficaz na conversão do *flutter* auricular. Nos estudos clínicos realizados, a necessidade de anticoagulação antes da administração de vernacalant foi clinicamente avaliada pelo médico responsável pelo tratamento. Na fibrilhação auricular de duração inferior a 48 horas, foi permitida a cardioversão imediata. Na fibrilhação auricular de duração superior a 48 horas, foi necessária anticoagulação em conformidade com as normas orientadoras terapêuticas.

Nos ACT I e ACT III estudou-se o efeito de vernacalant no tratamento de doentes com fibrilhação auricular mantida durante > 3 horas, mas com uma duração não superior a 45 dias. No ACT II, investigou-se o efeito de vernacalant em doentes que desenvolveram fibrilhação auricular com < 3 dias de duração após cirurgia coronária recente com *bypass* aorto-coronário por enxerto (CABG) e/ou cirurgia valvular (fibrilhação auricular ocorrida mais de 1 dia mas menos de 7 dias após a intervenção cirúrgica). No AVRO, estudou-se o efeito de vernacalant *versus* amiodarona intravenosa em doentes com fibrilhação auricular de instalação recente (3 a 48 horas). Em todos os estudos, os doentes receberam uma perfusão de 10 minutos de 3,0 mg/kg de BRINAVESS (ou placebo equivalente), seguida de um período de observação de 15 minutos. Se o doente apresentava fibrilhação auricular ou *flutter* auricular no final do período de observação de 15 minutos, administrava-se uma segunda perfusão de 10 minutos de 2,0 mg/kg de BRINAVESS (ou placebo equivalente). O êxito do tratamento (resposta ao tratamento) foi definido pela conversão da fibrilhação auricular em ritmo sinusal no período de 90 minutos. Os doentes que não apresentaram resposta ao tratamento foram tratados pelo médico, utilizando cuidados convencionais.

Eficácia em doentes com fibrilhação auricular mantida (ACT I e ACT III)

O parâmetro de avaliação final primário de eficácia consistiu na percentagem de doentes com fibrilhação auricular de curta duração (3 horas a 7 dias), que apresentaram conversão da fibrilhação auricular em ritmo sinusal, induzida pelo tratamento, com uma duração mínima de um minuto num período de 90 minutos após a primeira exposição ao fármaco em estudo. A eficácia foi estudada num total de 390 doentes adultos hemodinamicamente estáveis, com fibrilhação auricular de curta duração, incluindo doentes hipertensos (40,5 %), com cardiopatia isquémica (12,8 %), valvulopatia cardíaca (9,2 %) e ICC (10,8 %). Nestes estudos, o tratamento com vernacalant induziu uma conversão efetiva da fibrilhação auricular em ritmo sinusal em relação ao placebo (ver Quadro 2). A conversão da fibrilhação auricular em ritmo sinusal ocorreu rapidamente (nos indivíduos com resposta ao tratamento, a mediana do tempo até à conversão foi de 10 minutos após o início da primeira perfusão), tendo-se mantido o ritmo sinusal durante 24 horas (97 %). As recomendações posológicas de vernacalant incluem a titulação da terapêutica, com 2 passos possíveis de administração da dose. Nos estudos clínicos realizados, não foi possível estabelecer, de forma independente, qual o efeito aditivo, se algum, da segunda dose.

Tabela 2: Conversão da fibrilhação auricular em ritmo sinusal no ACT I e ACT III

Duração da Fibrilhação Auricular	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	Placebo	Valor de P†	BRINAVES S	Placebo	Valor de P†
>3 horas a ≤7 dias	74/145 (51,0 %)	3/75 (4,0 %)	< 0,0001	44/86 (51,2 %)	3/84 (3,6 %)	< 0,0001

†teste de Cochran-Mantel-Haenszel

Vernacalant demonstrou proporcionar alívio dos sintomas de fibrilhação auricular, consistente com conversão em ritmo sinusal.

Não se observaram diferenças significativas na segurança ou eficácia, com base na idade, sexo, uso de medicamentos para controlo da frequência, uso de medicamentos antiarrítmicos, uso de varfarina, antecedentes de cardiopatia isquémica, compromisso renal ou expressão da enzima 2D6 do citocromo P450.

O tratamento com vernacalant não afetou a taxa de resposta para cardioversão elétrica (incluindo a mediana do número de choques ou de joules necessários para obter uma cardioversão eficaz), nos casos em que a tentativa de cardioversão foi realizada 2 a 24 horas após a administração do medicamento do estudo.

A conversão da fibrilhação auricular em doentes com fibrilhação auricular mais prolongada (>7 dias e ≤ 45 dias), avaliada como parâmetro de avaliação final secundário de eficácia num total de 185 doentes, não revelou diferenças estatisticamente significativas entre vernacalant e placebo.

Eficácia em doentes que desenvolveram fibrilhação auricular após cirurgia cardíaca (ACT II)

Estudou-se a eficácia em doentes com fibrilhação auricular após cirurgia cardíaca no ACT II, um estudo de Fase III, em dupla ocultação, controlado com placebo, de grupos paralelos (ACT II), realizado em 150 doentes com fibrilhação auricular mantida (duração de 3 horas a 72 horas), ocorrida 24 horas a 7 dias após cirurgia de *bypass* aorto-coronário por enxerto e/ou cirurgia valvular. O tratamento com vernacalant converteu efetivamente a fibrilhação auricular em ritmo sinusal (47,0 % vernacalant, 14,0 % placebo; valor de P = 0,0001). A conversão da fibrilhação auricular em ritmo sinusal ocorreu rapidamente (mediana do tempo até à conversão, 12 minutos desde o início da perfusão).

Eficácia versus amiodarona (AVRO)

Vernacalant foi estudado em 116 doentes com fibrilhação auricular (3 horas a 48 horas), incluindo doentes com hipertensão arterial (74,1 %), CI (19 %), valvulopatia cardíaca (3,4 %) e ICC (17,2 %). Não foram incluídos no estudo doentes das classes III/IV da NYHA. No AVRO, a perfusão de amiodarona foi administrada durante 2 horas (ou seja, dose de carga de 5 mg/kg durante 1 hora, seguida de perfusão de manutenção de 50 mg durante 1 hora). Como parâmetro de avaliação final

primário utilizou-se a percentagem de doentes que atingiu o ritmo sinusal (RS) no período de 90 minutos após o início da terapêutica, limitando as conclusões aos efeitos observados nesta janela temporal. O tratamento com vernacalant, converteu 51,7 % dos doentes em RS decorridos 90 minutos *versus* 5,2 % com amiodarona resultando numa taxa de conversão significativamente mais rápida, de FA para RS, durante os primeiros 90 minutos, quando comparada com amiodarona (*log-rank*, valor de $P < 0,0001$).

Eficácia do Estudo Observacional Pós-Comercialização

No estudo de segurança pós-aprovação SPECTRUM, que incluiu 1.778 doentes com 2.009 episódios de tratamento com BRINAVESS, a eficácia foi avaliada como a proporção de doentes que se converteram em ritmo sinusal por pelo menos um (1) minuto em 90 minutos após o início da perfusão com BRINAVESS, excluindo doentes que receberam cardioversão elétrica ou antiarrítmicos intravenosos de Classe I / III para cardioversão num período de 90 minutos. No geral, o BRINAVESS foi eficaz em 70,2% (1.359 / 1.936) desses doentes. O tempo médio de conversão para RS, conforme reportado entre todos os doentes que, de acordo com a análise do investigador, se converteu em RS foi de 12 minutos e, na maioria dos episódios de tratamento (60,4%), apenas uma perfusão foi administrada. A maior taxa de cardioversão no SPECTRUM em comparação com os estudos clínicos de fase 3 (70,2% vs 47% a 51%) está correlacionada com uma menor duração da duração do período do índice de fibrilhação atrial (duração média de 11,1 horas no SPECTRUM vs 17,7 a 28,2 horas em estudos clínicos).

Se os doentes que receberam cardioversão elétrica, antiarrítmicos intravenosos ou propafenona / flecainida oral num período de 90 minutos a partir do início da perfusão de BRINAVESS são considerados falhas no tratamento, além de doentes que não se converteram por um minuto em 90 minutos, a taxa de conversão entre os 2.009 pacientes que receberam BRINAVESS foi de 67,3% (1.352 / 2.009). Não houve diferença significativa ao estratificar a análise por indicação terapêutica (ou seja, doentes sem cirurgia e pós-cirurgia cardíaca).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com vernacalant em todos os subgrupos da população pediátrica na fibrilhação auricular (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Em indivíduos doentes, o pico da média das concentrações plasmáticas de vernacalant foi de 3,9 µg/ml após uma perfusão única de 10 minutos com cloridrato de vernacalant 3 mg/kg e de 4,3 µg/ml após uma segunda perfusão de 2 mg/kg, administrada após um intervalo de 15 minutos.

Distribuição

Vernacalant é extensa e rapidamente distribuído no organismo, com um volume de distribuição de aproximadamente 2 l/kg. A $C_{máx}$ e a AUC demonstraram proporcionalidade com a dose, entre 0,5 mg/kg e 5 mg/kg. Em doentes, a depuração total no organismo característica de vernacalant foi estimada em 0,41 l/h/kg. A fração livre de vernacalant no soro humano é de 53-63 %, no intervalo de concentrações de 1-5 µg/ml.

Eliminação

Vernacalant é eliminado principalmente por O-desmetilação mediada pela CYP2D6, nos metabolizadores extensos da CYP2D6. A glucuronidação e a excreção renal são os principais mecanismos de eliminação nos metabolizadores fracos da CYP2D6. A semivida de eliminação média

de vernacalant em doentes foi de aproximadamente 3 horas nos metabolizadores potentes da CYP2D6 e de aproximadamente 5,5 horas nos metabolizadores fracos.

Grupos especiais de doentes

A farmacocinética de vernacalant aguda não é significativamente influenciada pelo sexo, antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, compromisso renal ou administração concomitante de bloqueadores beta e de outros medicamentos, incluindo varfarina, metoprolol, furosemida e digoxina. Em doentes com compromisso hepático, observou-se um aumento das exposições de 9 % a 25 %. Não é necessário efetuar qualquer ajuste posológico nestas situações nem com base na idade, níveis de creatinemia ou perfil de metabolização da CYP2D6.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de doses única e repetida e genotoxicidade.

Relativamente à reprodução, não se observaram efeitos sobre a gravidez, desenvolvimento embriofetal, parto ou desenvolvimento pós-natal após a administração intravenosa de vernacalant em níveis de exposição (AUC) semelhantes ou inferiores aos níveis de exposição humana (AUC), atingidos após a administração de uma dose intravenosa única de vernacalant. Nos estudos sobre desenvolvimento embriofetal, em que vernacalant foi administrado por via oral duas vezes por dia, resultando em níveis de exposição (AUC) geralmente superiores aos atingidos no homem após uma dose intravenosa única de vernacalant, foram detetadas malformações (deformação/ausência/fusão dos ossos do crânio, incluindo fenda palatina, curvatura do rádio, malformação/agenesia da omoplata, estenose da traqueia, ausência da tiroide, criptorquidia), no rato, e aumento da mortalidade embriofetal e aumento do número de fetos com fusão das costelas e/ou costelas extranumerárias nos coelhos tratados com as doses máximas testadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico E330
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis
Hidróxido de sódio E524 (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

O concentrado estéril diluído é química e fisicamente estável durante um período de 12 horas a uma temperatura igual ou inferior a 25 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deverá ser utilizado imediatamente após a preparação. Se o medicamento não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições de conservação anteriores à utilização serão da responsabilidade do utilizador e não deverão, em condições normais, ultrapassar 24 horas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, exceto nos casos em que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer quaisquer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de vidro de utilização única (Tipo 1), com tampa de borracha de clorobutilo e cápsula de alumínio. A embalagem de 1 frasco inclui 10 ml ou 25 ml de concentrado.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e outro manuseamento

Leia todos os passos antes da administração

O dispositivo de administração mais adequado é uma bomba de perfusão. Contudo, é aceitável uma bomba de perfusão de seringa desde que o volume calculado possa ser administrado com rigor dentro do tempo de perfusão especificado.

Preparação de BRINAVESS para perfusão

Passo 1:

Inspecionar visualmente os frascos de BRINAVESS para deteção de partículas e descoloração antes da administração. Não utilizar quaisquer frascos que apresentem partículas ou descoloração. Nota: a cor de BRINAVESS concentrado para solução para perfusão varia entre incolor a amarelo pálido. As variações da cor dentro destes limites não afetam a potência.

Passo 2: Diluição do concentrado

Para garantir uma administração correta, deve preparar-se uma quantidade suficiente de 20 mg/ml de BRINAVESS no início da terapêutica para administrar na perfusão inicial e na segunda perfusão, caso se justifique.

Preparar uma solução com uma concentração de 4 mg/ml seguindo as normas orientadoras sobre diluição abaixo indicadas:

Doentes \leq 100 kg: adicionar 25 ml de BRINAVESS 20 mg/ml a 100 ml de solvente.

Doentes $>$ 100 kg: adicionar 30 ml de BRINAVESS 20 mg/ml a 120 ml de solvente.

Os solventes recomendados são solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), solução injetável de Lactato de Ringer, ou solução injetável de glucose a 5%.

Passo 3: Inspecionar a solução

A solução estéril diluída deve apresentar-se límpida, incolor a amarelo pálido. Reinspeccionar visualmente a solução para deteção de partículas e de descoloração antes da administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/645/001

EU/1/10/645/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 01 de setembro de 2010

Data da última renovação: 2 de junho de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Geodis CL Netherlands B.V.
Columbusweg 16
5928 LC Venlo
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O titular da autorização de introdução no mercado (TAIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve fornecer uma lista de verificação em cada embalagem, cujo texto está incluído no Anexo IIIA. A empresa começará a incluir a lista de verificação para o período de pré-perfusão nas embalagens acondicionadas pelo fabricante de produto acabado, logo que possível, o mais tardar até 15 de novembro de 2012. A lista de verificação será fornecida com um adesivo de modo a ser colocada no recipiente de perfusão.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que todos os profissionais de saúde envolvidos na administração do BRINAVESS recebem um conjunto de informação para profissionais de saúde contendo o seguinte:

Material Educacional para Profissionais de Saúde
Resumo das Características do Medicamento, Folheto Informativo e Rotulagem

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve acordar com a Autoridade Regulamentar de Saúde Nacional o conteúdo e o formato do material educacional, assim como o plano de comunicação, antes da sua distribuição.

Principais elementos a serem incluídos no material educacional:

1. BRINAVESS deve ser administrado por perfusão intravenosa num ambiente clínico com monitorização e apropriado para cardioversão. BRINAVESS deve ser administrado apenas por um profissional de saúde devidamente qualificado, que deve monitorizar frequentemente o doente durante o período de perfusão e por um período mínimo de 15 minutos após o seu término, para confirmação de existência de quaisquer sinais e sintomas de descida súbita da tensão arterial ou da frequência cardíaca (ver secção 4.4).

2. Medidas apropriadas para gerir e minimizar os riscos, incluindo a necessidade de uma monitorização apropriada durante e após a administração de BRINAVESS.

3. Critérios de seleção dos doentes, incluindo contraindicações, advertências e precauções especiais de utilização e informação sobre populações de doentes com informação limitada resultante dos ensaios clínicos.

- Alertar os profissionais de saúde para as contraindicações do BRINAVESS:
 - Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
 - Doentes com QT longo antes do início do tratamento (não corrigido > 440 ms), ou bradicardia grave, disfunção do nódulo sinusal ou bloqueio auriculoventricular de segundo e terceiro grau na ausência de pacemaker.
 - Uso de antiarrítmicos para controlo do ritmo por via intravenosa (classe I e classe III) 4 horas antes e 4 horas depois da administração de BRINAVESS.
 - Síndrome coronária aguda (incluindo enfarte agudo do miocárdio) nos últimos 30 dias.
 - Os doentes com estenose aórtica grave, doentes com tensão arterial sistólica < 100 mmHg e doentes com insuficiência cardíaca, classes III e IV da NYHA.
- Alertar os profissionais de saúde para as advertências e precauções especiais de utilização em doentes com estenose valvular clinicamente significativa, miocardiopatia hipertrófica obstrutiva, miocardiopatia restritiva ou pericardite constrictiva, FEVE ≤ 35 % previamente documentada, estágio avançado de compromisso hepático.
- Alertar os profissionais de saúde sobre a necessidade de precaução quando se utiliza BRINAVESS em doentes hemodinamicamente estáveis com insuficiência cardíaca congestiva classes I e II da NYHA e a necessidade de monitorizar cuidadosamente os doentes com doença cardíaca valvular.
- Alertar os profissionais de saúde para as reações adversas, que podem ocorrer após a administração de BRINAVESS, incluindo hipotensão, bradicardia, *flutter* auricular ou arritmia ventricular.
- Alertar os profissionais de saúde para a utilização de antiarrítmicos antes ou depois da administração de BRINAVESS.
 - BRINAVESS não pode ser recomendado em doentes com administração prévia de medicamentos antiarrítmicos por via intravenosa (classe I e classe III) 4 -24 horas antes da administração de vernacalant devido à ausência de dados.

- BRINAVESS deve ser utilizado com precaução em doentes que utilizaram antiarrítmicos por via oral (classe I e classe III) devido a experiência limitada. O risco de *flutter* auricular pode estar aumentado nos doentes utilizam antiarrítmicos de Classe I.
- Pode considerar-se a reinstituição ou início de uma terapêutica de manutenção oral com antiarrítmicos 2 horas após iniciar-se a administração de Brinavess.
- Uso de antiarrítmicos para controlo do ritmo por via intravenosa não devem ser utilizados nas primeiras 4 horas após a administração de Brinavess.

4. Instruções sobre o cálculo da dose, preparação da solução para perfusão e modo de administração.

5. BRINAVESS pode estar disponível em diferentes tamanhos de frasco (inserir localmente o tamanho de frascos disponíveis). O número de frascos de concentrado de BRINAVESS necessários para preparar a quantidade apropriada de solução para o tratamento individual de um doente irá depender do peso do doente e do tamanho do frasco.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

BRINAVESS 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão
Cloridrato de vernacalant

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco contém 200 mg de cloridrato de vernacalant equivalente a 181 mg de vernacalant.
Cada frasco contém 500 mg de cloridrato de vernacalant equivalente a 452,5 mg de vernacalant.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ácido cítrico, cloreto de sódio, água para injetáveis, hidróxido de sódio (E524).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco
200 mg/10 ml

1 frasco
500 mg/25 ml

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para via intravenosa após diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Solução diluída: utilizar no período de 12 horas e não conservar acima de 25°C.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO)

10 ml:

EU/1/10/645/001

25 ml:

EU/1/10/645/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO RÓTULO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

BRINAVESS 20 mg/ml concentrado estéril
Cloridrato de vernacalant
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Diluir antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 ml:
200 mg/10 ml

25 ml:
500 mg/25 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO (CARTONAGEM)

LISTA DE VERIFICAÇÃO (CHECK-LIST) PRÉ-PERFUSÃO

Instruções importantes quando utiliza BRINAVESS

Antes da administração, o médico deve determinar a elegibilidade do doente recorrendo à lista de verificação fornecida. A lista de verificação deve ser colocada no recipiente de perfusão de modo a ser lida pelo profissional de saúde que irá administrar BRINAVESS.

BRINAVESS deve ser administrado em ambiente clínico apropriado para cardioversão e monitorizado por um profissional de saúde devidamente qualificado. Os doentes devem ser frequentemente monitorizados durante o período de perfusão e por um período mínimo de 15 minutos após o seu término, para confirmação de existência de quaisquer sinais e sintomas de descida súbita da tensão arterial ou da frequência cardíaca.

Leia atentamente o Resumo das Características do Medicamento e o Cartão de Informação para o Profissional de Saúde (Material Educacional) antes da administração de BRINAVESS

BRINAVESS NÃO deve ser administrado a nenhum doente se responder "SIM" a alguma das seguintes questões:

O doente tem insuficiência cardíaca de classe III ou IV da NYHA?	SIM	NÃO
O doente teve síndrome coronária aguda (incluindo enfarte do miocárdio) nos últimos 30 dias?	SIM	NÃO
O doente tem estenose aórtica grave?	SIM	NÃO
O doente tem uma tensão arterial sistólica < 100 mmHg?	SIM	NÃO
O doente tem intervalo QT prolongado antes do início do tratamento (não corrigido > 440 ms)?	SIM	NÃO
O doente tem bradicardia grave, disfunção do nóculo sinusal ou bloqueio auriculoventricular de segundo e terceiro grau na ausência de pacemaker?	SIM	NÃO
O doente usou um antiarrítmico para controlo do ritmo por via intravenosa (classe I e/ou classe III) nas 4 horas antes da altura da administração de BRINAVESS?	SIM	NÃO
O doente tem hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes?	SIM	NÃO

NÃO dê outros medicamentos antiarrítmicos (classe I e/ou classe III) por via intravenosa por um período mínimo de 4 horas após a administração de BRINAVESS.

Quando administrar BRINAVESS siga estas instruções:

- O doente deve estar adequadamente hidratado, hemodinamicamente estável e sob terapêutica de anticoagulação adequada (se necessário) antes de lhe ser administrado BRINAVESS
- Mantenha o doente sob observação durante toda a perfusão e pelo menos 15 minutos após o término relativamente a:
 - Quaisquer sinais ou sintomas de uma descida súbita da tensão arterial ou da frequência cardíaca, com ou sem hipotensão sintomática ou bradicardia
 - Bradicardia
 - Hipotensão
 - Alterações inesperadas no eletrocardiograma (ver RCM)Se estes sinais ocorrerem, a administração de BRINAVESS deve ser imediatamente interrompida e os doentes devem receber tratamento médico apropriado. Não reinicie a administração de BRINAVESS.
- Continue a monitorizar o doente durante as 2 horas após o início da perfusão e até que os parâmetros clínicos e do eletrocardiograma tenham estabilizado.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

BRINAVESS 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão cloridrato de vernacalant

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é BRINAVESS e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar BRINAVESS
3. Como utilizar BRINAVESS
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar BRINAVESS
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é BRINAVESS e para que é utilizado

BRINAVESS contém a substância ativa cloridrato de vernacalant. BRINAVESS atua convertendo o seu batimento cardíaco rápido ou irregular num batimento cardíaco normal.

Utiliza-se em adultos caso tenham um batimento cardíaco rápido e irregular, conhecido por fibrilhação auricular, que se manifestou recentemente, menos de ou equivalente a 7 dias, em doentes não submetidos a cirurgia e menos de ou equivalente a 3 dias em doentes após cirurgia cardíaca.

2. O que precisa de saber antes de utilizar BRINAVESS

Não utilize BRINAVESS:

- se tem alergia ao cloridrato de vernacalant ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se teve pela primeira vez dor no peito, ou se a sua dor no peito se agravou (angina), diagnosticada pelo seu médico como uma síndrome coronária aguda nos últimos 30 dias ou se teve um ataque cardíaco nos últimos 30 dias
- se tem uma válvula cardíaca muito estreita, tensão arterial sistólica inferior a 100 mmHg ou insuficiência cardíaca avançada com sintomas ao mínimo esforço ou em repouso.
- se tem batimentos cardíacos anormalmente lentos ou falhas de batimentos cardíacos e não tem um pacemaker, ou se tem uma alteração na condução conhecida por prolongamento do intervalo QT – que pode ser visualizado pelo seu médico num eletrocardiograma
- se toma outros medicamentos intravenosos (antiarrítmicos de Classe I e III) utilizados para normalizar um ritmo cardíaco alterado, 4 horas antes do momento de utilização de BRINAVESS

Não deverá utilizar BRINAVESS se alguma das situações atrás mencionadas se aplicar ao seu caso. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar BRINAVESS se tem:

- insuficiência cardíaca
- determinadas doenças cardíacas (do coração) que envolvem o músculo cardíaco, o revestimento que rodeia o coração, e um estreitamento grave das válvulas cardíacas

- uma doença das válvulas cardíacas
- problemas de fígado
- se está a tomar outros medicamentos para controlar o ritmo cardíaco

Se a sua tensão arterial é muito baixa ou se a sua frequência cardíaca (ritmo do coração) é muito lenta, ou se tem determinadas alterações no seu eletrocardiograma enquanto utiliza este medicamento, o seu médico irá interromper o seu tratamento.

O seu médico irá avaliar se necessita de mais algum medicamento para controlar o ritmo cardíaco, 4 horas após utilizar BRINAVESS.

Embora BRINAVESS possa não ser eficaz no tratamento de alguns outros tipos de alterações do ritmo cardíaco, o seu médico saberá quais são.

Informe o seu médico se tem um pacemaker.

Se algumas das situações atrás mencionadas se aplicar a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico. Pode consultar informação detalhada sobre alertas e precauções relacionadas com efeitos secundários possíveis na secção 4.

Análises de sangue

Antes de lhe administrar este medicamento, o seu médico decidirá se deve efetuar análises de sangue para avaliar a sua coagulação, bem como os seus valores de "potássio".

Crianças e adolescentes

Não existe experiência sobre o uso de BRINAVESS em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade; portanto, não se recomenda a sua utilização.

Outros medicamentos e BRINAVESS

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não utilize BRINAVESS se estiver a tomar outros medicamentos intravenosos (antiarrítmicos de Classe I e III) utilizados para normalizar um ritmo cardíaco alterado, 4 horas antes do momento de utilização de BRINAVESS.

Gravidez e amamentação

Se estiver grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

É preferível evitar a utilização de BRINAVESS durante a gravidez.

Não é conhecido se o BRINAVESS passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Deve ter-se em consideração que algumas pessoas podem sentir tonturas após utilizar BRINAVESS, habitualmente nas primeiras 2 horas (ver secção "Efeitos indesejáveis possíveis"). Se sentir tonturas, deve evitar conduzir veículos ou utilizar máquinas após utilizar BRINAVESS.

BRINAVESS contém sódio

Este medicamento contém 32 mg de sódio (componente principal do sal de cozinha/ mesa) em cada frasco de 200 mg. Isto equivale a 1,6% da toma diária máxima recomendada de sódio por adulto.

Este medicamento contém 80 mg de sódio (componente principal do sal de cozinha/ mesa) em cada frasco de 500 mg. Isto equivale a 4% da toma diária máxima recomendada de sódio por adulto.

3. Como utilizar BRINAVESS

A quantidade de BRINAVESS que lhe será administrada dependerá do seu peso. A dose inicial recomendada é de 3 mg/kg, com uma dose máxima calculada com base até 113 kg. Se o seu peso for mais de 113 kg, irá receber uma dose fixa de 339 mg. Enquanto estiver a receber BRINAVESS, serão

controladas a sua frequência respiratória (ritmo da respiração), frequência cardíaca, tensão arterial e a atividade elétrica do seu coração.

Se os seus batimentos cardíacos não tiverem normalizado 15 minutos após o final da primeira dose, pode ser-lhe administrada uma segunda dose, uma dose um pouco mais baixa de 2 mg/kg, com uma dose máxima calculada com base até 113 kg. Se o seu peso for mais do que 113 kg, irá receber uma dose fixa de 226 mg. A dose total não deve exceder 5 mg/kg no período de 24 horas.

BRINAVESS ser-lhe-á administrado por um profissional de saúde. BRINAVESS será diluído antes de lhe ser administrado. A informação sobre como preparar a solução consta na parte final deste folheto.

Ser-lhe-á administrado por via intravenosa durante 10 minutos.

Se lhe for administrada uma dose mais elevada de BRINAVESS do que deveria

Se acha que lhe está a ser administrada uma dose excessiva de BRINAVESS, informe de imediato o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

O seu médico poderá decidir interromper a administração “gota a gota” caso observe quaisquer das seguintes alterações anormais:

- nos seus batimentos cardíacos (como batimento cardíaco muito rápido (pouco frequentes) ou muito lento (frequentes), falha de batimento (pouco frequentes) ou pausa breve na atividade normal do seu coração (pouco frequentes))
- na sua tensão arterial (como tensão arterial muito baixa provocando uma doença cardíaca grave) (pouco frequentes)
- na atividade elétrica do seu coração (pouco frequentes)

Outros efeitos secundários:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 pessoa em 10)

- alterações do paladar
- espirros

Frequentes (podem afetar até 1 pessoa em 10)

- batimento cardíaco acelerado
- dor ou entorpecimento no local da perfusão, dormência, redução da sensibilidade da pele, ou sensação de picadas
- náuseas (enjoo) e vômitos
- sensação de calor
- descida da tensão arterial, batimentos cardíacos lentos, tonturas
- tosse, desconforto nasal
- transpiração excessiva, comichão
- adormecimento ou formigueiro na mucosa ou tecidos da cavidade oral

Pouco frequentes (podem afetar até 1 pessoa em 100)

- alguns tipos de problemas de batimentos cardíacos (como consciência do bater do coração (palpitações) ou batimentos cardíacos extra)
- diminuição da sensibilidade ou de sensação

- irritação, secreções nos olhos ou alterações na visão
- alteração no olfato
- dor nos dedos das mãos e pés, uma sensação de ardor
- suores frios, afrontamentos
- necessidade de evacuar; diarreia
- falta de ar ou aperto no peito
- sensação de asfixia
- dor na boca ou garganta
- irritação, prurido no local da perfusão
- aumento da tensão arterial
- sensação de tonturas ou de perda dos sentidos, sensação de mal-estar generalizado, sensação de peso na cabeça ou sonolência
- corrimento nasal, dor de garganta
- nariz entupido
- boca seca
- palidez
- prurido generalizado
- fadiga
- diminuição da sensibilidade da boca

Estes efeitos, observados no período de 24 horas depois de administração do BRINAVESS devem desaparecer rapidamente, no entanto, caso não passem, deve consultar o seu médico.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar BRINAVESS

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação.

BRINAVESS deve ser diluído antes de ser utilizado. O concentrado diluído, estéril é química e fisicamente estável durante 12 horas a temperatura máxima igual ou inferior a 25 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deverá ser utilizado imediatamente após a preparação. Se o medicamento não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições de conservação anteriores à utilização serão da responsabilidade do utilizador e não deverão, em condições normais, ultrapassar 24 horas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, exceto nos casos em que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

Não utilize este medicamento caso detete a presença de partículas ou descoloração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de BRINAVESS

- A substância ativa é o cloridrato de vernacalant. Cada ml de concentrado contém 20 mg de cloridrato de vernacalant equivalente a 18,1 mg de vernacalant.
Cada frasco para injetáveis de 200 mg de cloridrato de vernacalant é equivalente a 181 mg de vernacalant
Cada frasco para injetáveis de 500 mg de cloridrato de vernacalant é equivalente a 452,5 mg de vernacalant
- Os outros componentes são: ácido cítrico, cloreto de sódio, hidróxido de sódio (E524) e água para injetáveis (ver secção 2 “BRINAVESS contém sódio)..

Qual o aspeto de BRINAVESS e conteúdo da embalagem

BRINAVESS é um concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril), límpido e incolor a amarelo pálido.

BRINAVESS está disponível em embalagem de 1 frasco contendo 200 mg ou 500 mg de cloridrato de vernacalant

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

Geodis CL Netherlands B.V.
Columbusweg 16
5928 LC Venlo
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

medicalinformation@advanzpharma.com

Eesti

Advanz Pharma Limited +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

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 +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 Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Suomi/Finland

Abcur AB Ruotsi Puh/Tel: +358 800
416231

medicalinformation@advanzpharma.com

Sverige

Abcur AB Sverige Tel: +46 (0)20 088 02 36
medicalinformation@advanzpharma.com

Latvija

Advanz Pharma Limited +32

28088620medicalinformation@advanzpharma.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Antes de utilizar BRINAVESS, consulte, por favor, o Resumo das Características do Medicamento e o material educacional para mais informações.

INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Indicações terapêuticas

Brinavess está indicado para adultos na rápida conversão da fibrilhação auricular de instalação recente em ritmo sinusal.

- Em doentes não submetidos a cirurgia: fibrilhação auricular com ≤ 7 dias de duração
- Em doentes pós-cirurgia cardíaca: fibrilhação auricular com ≤ 3 dias de duração

Posologia e modo de administração

Vernacalant deve ser administrado por perfusão intravenosa num ambiente clínico com monitorização e apropriado para cardioversão. A administração deve ser feita apenas por um profissional de saúde devidamente qualificado.

Posologia

A dose de vernacalant é determinada de acordo com o peso corporal do doente, sendo a dose máxima calculada para 113 kg. A perfusão inicial recomendada é de 3 mg/kg, a perfundir durante um período de 10 minutos com uma dose inicial máxima de 339 mg (84,7 ml de solução de 4 mg/ml). Se não ocorrer conversão em ritmo sinusal no período de 15 minutos após o final da perfusão inicial, pode administrar-se uma segunda perfusão de 2 mg/kg durante 10 minutos (na segunda perfusão uma dose máxima de 226 mg (56,5 ml de solução de 4 mg/ml)). Não devem ser administradas doses cumulativas superiores a 5 mg/kg num período de 24 horas.

A perfusão inicial administrada é de 3 mg/kg durante um período de 10 minutos. Durante este período, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado em relação a sinais ou sintomas de uma descida súbita na tensão arterial ou ritmo cardíaco. Se estes sinais se desenvolverem, com ou sem hipotensão ou bradicardia sintomáticas, a infusão deverá ser imediatamente interrompida.

Caso não tenha ocorrido conversão em ritmo sinusal, manter o doente sob observação vigiando os seus sinais vitais e ritmo cardíaco durante um período adicional de 15 minutos.

Caso não tenha ocorrido conversão em ritmo sinusal com a perfusão inicial ou no período de observação de 15 minutos, administrar uma segunda perfusão de 2 mg/kg em 10 minutos.

Caso se verifique conversão em ritmo sinusal durante a perfusão inicial ou da segunda perfusão, deve prosseguir-se a referida perfusão até ao fim. Caso se observe *flutter* auricular hemodinamicamente estável após a perfusão inicial, pode ser administrada a segunda perfusão uma vez que os doentes podem fazer a conversão em ritmo sinusal (ver secções “Advertências e precauções especiais de utilização” e “Efeitos indesejáveis”).

Doentes com peso corporal >113 kg

Para doentes com mais de 113 kg, está definida uma dose fixa de vernacalant. A dose inicial é 339 mg (84,7 ml de solução 4 mg/ml). Se a conversão em ritmo sinusal não ocorrer em 15 minutos após o término da perfusão inicial, pode ser administrar uma segunda perfusão de 226 mg (56,5 ml de solução 4 mg/ml) durante 10 minutos. Não foram avaliadas doses cumulativas acima de 565 mg.

Após cirurgia cardíaca

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose.

Compromisso renal

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose (ver secção “Propriedades farmacocinéticas”).

Compromisso hepático

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose (ver secções “Advertências e precauções especiais de utilização” e “Propriedades farmacocinéticas”).

Idosos (≥ 65 anos)

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de vernacalant em crianças e adolescentes com < 18 anos de idade na rápida conversão da fibrilhação auricular de instalação recente em ritmo sinusal, pelo que não deve ser utilizado nesta população.

Modo de administração

Via intravenosa.

Vernacalant não deve ser administrado sob a forma de pulsos ou de bólus intravenosos.

Os frascos para injetáveis destinam-se a uma única utilização e devem ser diluídos antes da administração.

Para indicações sobre a diluição do medicamento antes da administração, consulte a secção “Precauções especiais de eliminação e manuseamento”.

Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na “Lista dos excipientes”
- Os doentes com estenose aórtica grave, doentes com tensão arterial sistólica < 100 mmHg e doentes com insuficiência cardíaca, classes III e IV da NYHA.
- Doentes com QT longo antes do início do tratamento (não corrigido > 440 ms), ou bradicardia grave, disfunção do nódulo sinusal ou bloqueio auriculoventricular de segundo e terceiro grau na ausência de pacemaker.
- Uso de antiarrítmicos para controlo do ritmo por via intravenosa (classe I e classe III) 4 horas antes e 4 horas depois da administração de vernacalant.
- Síndrome coronária aguda (incluindo enfarte agudo do miocárdio) nos últimos 30 dias.

Advertências e precauções especiais de utilização

Monitorização de doentes

Têm sido notificados casos de hipotensão grave durante e imediatamente após a perfusão de vernacalant. Os doentes devem ser cuidadosamente observados durante toda a perfusão e pelo menos 15 minutos após o seu término, com avaliação dos sinais vitais e monitorização contínua do ritmo cardíaco.

A administração de vernacalant deve ser interrompida se algum dos seguintes sinais ou sintomas ocorrer e estes doentes devem receber tratamento médico apropriado:

- Uma queda súbita da tensão arterial ou da frequência cardíaca, com ou sem hipotensão sintomática ou bradicardia
- Hipotensão
- Bradicardia
- Alterações no eletrocardiograma (tais como pausa sinusal clinicamente significativa, bloqueio auriculoventricular completo, bloqueio de ramo *de novo*, prolongamento significativo do complexo QRS ou do intervalo QT, alterações consistentes com isquemia ou enfarte e arritmia ventricular)

Se estes acontecimentos ocorrerem no decurso da primeira perfusão com vernacalant, os doentes não devem receber uma segunda dose.

O doente deve continuar a ser monitorizado durante 2 horas após o início da perfusão e até que os parâmetros clínicos e do eletrocardiograma se encontrem estabilizados.

Precauções antes da perfusão

Antes de tentar a cardioversão farmacológica, assegure-se de que os doentes devem ser adequadamente hidratados e hemodinamicamente estáveis e, se necessário, devem ser submetidos a anticoagulação em conformidade com as normas de orientação terapêutica. Nos doentes com hipocaliemia não corrigida (potássio sérico inferior a 3,5 mmol/l), os níveis de potássio devem ser corrigidos antes de administrar vernacalant.

Com o medicamento, é fornecida uma lista de verificação (*check-list*) para o período pré-perfusão. Antes da administração, o médico deve determinar a elegibilidade do doente recorrendo à lista de verificação fornecida. Esta lista de verificação deve ser colocada no recipiente de perfusão de modo a ser lida pelo profissional de saúde que irá administrar vernacalant.

Hipotensão

Poderá ocorrer hipotensão num pequeno número de doentes (vernacalant 5,7 %, placebo 5,5 % nas 2 primeiras horas após administração da dose). A hipotensão ocorre, tipicamente, numa fase precoce, quer durante a perfusão quer pouco tempo depois de terminar a perfusão, podendo geralmente ser corrigida por medidas de suporte convencionais. Foram observados, pouco frequentemente, casos graves de hipotensão. Os doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foram identificados como a população com maior risco para hipotensão. (ver secção "Efeitos indesejáveis")

O doente deve ser monitorizado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de uma descida súbita da tensão arterial ou da frequência cardíaca, durante a perfusão e pelo menos 15 minutos após o seu término.

Insuficiência cardíaca congestiva

Os doentes com ICC demonstraram uma maior incidência global de acontecimentos hipotensivos, durante as primeiras 2 horas após a dose de vernacalant, quando comparados com os doentes que receberam placebo (13,4% *versus* 4,7%, respetivamente). A hipotensão referida como efeito adverso grave ou conducente a interrupção do tratamento com o medicamento ocorreu em 1,8 % dos doentes com ICC após exposição a vernacalant, comparativamente com 0,3 % dos doentes que receberam placebo.

Os doentes com antecedentes de ICC evidenciaram uma maior incidência de arritmia ventricular nas primeiras duas doses após a administração (6,4 % com vernacalant *versus* 1,6 % com placebo). Estas arritmias apresentaram-se tipicamente sob a forma de taquicardias ventriculares assintomáticas, monomórficas, não mantidas (em média, 3 - 4 batimentos).

Dada a incidência mais elevada de reações adversas associadas a hipotensão e arritmia ventricular em doentes com ICC, vernacalant deve ser utilizado com precaução em doentes hemodinamicamente estáveis com ICC de classes funcionais I a II da NYHA. Dispõe-se de experiência limitada sobre o uso de vernacalant em doentes com FEVE ≤ 35 % previamente documentada. Não é recomendada a sua utilização nestes doentes. É contraindicada a sua utilização em doentes com ICC correspondente à classe III ou classe IV da NYHA (ver secção "Contraindicações").

Doença cardíaca valvular

Em doentes com doença cardíaca valvular, observou-se uma maior incidência de acontecimentos associados a arritmia ventricular em doentes tratados com vernacalant até 24 horas após a administração da dose. Nas primeiras 2 horas, verificou-se arritmia ventricular em 6,4% dos doentes tratados com vernacalant comparativamente a nenhum doente com placebo. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados.

Flutter auricular

Vernacalant não demonstrou ser eficaz na conversão do *flutter* auricular primário típico em ritmo sinusal. Os doentes tratados com vernacalant apresentam uma maior incidência de conversão para *flutter* auricular durante as primeiras 2 horas após a administração. Este risco é mais elevado nos doentes que utilizam antiarrítmicos de Classe I (ver secção 4.8). Caso se observe *flutter* auricular secundário ao tratamento, dever-se-á ponderar a continuação da perfusão (ver secção 4.2). Na experiência pós-comercialização são observados casos raros de *flutter* auricular com condução auriculoventricular na proporção de 1:1.

Outras patologias e situações não estudadas

Vernacalant tem sido administrado a doentes com QT não corrigido inferior a 440 ms, sem um risco aumentado de *torsade de pointes*.

Além disso, não foi avaliado em doentes com estenose valvular clinicamente significativa, miocardiopatia hipertrófica obstrutiva, miocardiopatia restritiva ou pericardite constrictiva, não podendo recomendar-se a sua utilização nestes casos. A experiência com vernacalant em doentes com pacemakers é limitada.

Uma vez que se dispõe de experiência limitada em ensaios clínicos realizados em doentes com compromisso hepático avançado, vernacalant não é recomendado nestes doentes.

Não existem dados clínicos com doses repetidas após o início das segundas perfusões.

Cardioversão elétrica

Pode ser considerada cardioversão de corrente direta em doentes que não respondem à terapêutica. Não existe experiência clínica com cardioversão de corrente direta no período de 2 horas após dose.

Utilização de antiarrítmicos antes ou depois de vernacalant

Vernacalant não pode ser recomendado em doentes com administração prévia de medicamentos antiarrítmicos por via intravenosa (classe I e classe III) 4 -24 horas antes da administração de vernacalant devido a ausência de dados. Não deve ser administrado em doentes que utilizaram antiarrítmicos por via intravenosa (classe I e classe III) no período de 4 horas antes de vernacalant (ver secção "Contraindicações").

Vernacalant deve ser utilizado com precaução em doentes que utilizaram antiarrítmicos por via oral (classe I e classe III) devido a experiência limitada. O risco de *flutter* auricular pode estar aumentado nos doentes utilizam antiarrítmicos de Classe I (ver atrás).

A experiência sobre a utilização de antiarrítmicos para controlo do ritmo por via intravenosa (classe I e classe III) nas primeiras 4 horas após a administração de vernacalant é limitada, pelo que estes fármacos não podem ser utilizados durante esse período (ver secção "Contraindicações").

Pode considerar-se a reinstituição ou início de uma terapêutica de manutenção oral com antiarrítmicos 2 horas após iniciar-se a administração de vernacalant.

Teor de sódio

Este medicamento contém 32 mg de sódio por frasco de 200 mg, equivalente a 1,6% da toma máxima diária recomendada pela WHO de 2g de sódio para um adulto. Este medicamento contém 80 mg de sódio por frasco de 500 mg, equivalente a 4% da toma máxima diária recomendada pela WHO de 2g de sódio para um adulto.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

vernacalant não pode ser recomendado em doentes com administração prévia de medicamentos antiarrítmicos por via intravenosa (classe I e classe III) 4 horas antes da administração de vernacalant (ver secção "Contraindicações").

No âmbito do programa de desenvolvimento clínico, foi interrompida uma terapêutica antiarrítmica de manutenção oral durante um período mínimo de 2 horas após a administração de vernacalant. Poder-se-á considerar a reinstituição ou o início de uma terapêutica antiarrítmica de manutenção oral decorrido esse período de tempo (ver secções 4.3 e 4.4).

Embora vernacalant seja um substrato da CYP2D6, as análises de farmacocinética populacional demonstraram que não se detetaram diferenças substanciais na exposição aguda a vernacalant ($C_{m\acute{a}x}$ e $AUC_{0-90min}$) quando se administraram inibidores fracos ou potentes da CYP2D6 no dia anterior à perfusão de vernacalant comparativamente com os doentes que não estavam a receber uma terapêutica concomitante com inibidores da CYP2D6. Além disso, a exposição aguda a vernacalant em doentes que apresentam uma fraca metabolização da CYP2D6 revela apenas diferenças mínimas em relação à observada em doentes com metabolização extensa. Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose de vernacalant com base no seu perfil de metabolização da CYP2D6, ou quando vernacalant é administrado concomitantemente com inibidores da 2D6.

Vernacalant é um inibidor moderado, competitivo, da CYP2D6. Todavia, não é previsível que a administração intravenosa aguda de vernacalant exerça um impacto significativo sobre a farmacocinética de substratos 2D6 administrados cronicamente, devido à curta semivida de vernacalant e à consequente natureza transitória da inibição da 2D6. Não é previsível que vernacalant, administrado por perfusão, produza interações medicamentosas significativas devido a uma rápida distribuição e exposição transitória, reduzida ligação às proteínas, ausência de inibição de outras enzimas do CYP P450 testadas (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 ou 2E1) e ausência de inibição da glicoproteína-P num ensaio de transporte da digoxina.

Precauções especiais de eliminação e outro manuseamento

Leia todos os passos antes da administração

Preparação de BRINAVESS para perfusão

O dispositivo de administração mais adequado é uma bomba de perfusão. Contudo, é aceitável uma bomba de perfusão de seringa desde que o volume calculado possa ser administrado com rigor dentro do tempo de perfusão especificado.

Passo 1:

Inspecionar visualmente os frascos de BRINAVESS para detecção de partículas e descoloração antes da administração. Não utilizar quaisquer frascos que apresentem partículas ou descoloração. Nota: a cor de BRINAVESS concentrado para solução para perfusão varia entre incolor a amarelo pálido. As variações da cor dentro destes limites não afetam a potência.

Passo 2: Diluição do concentrado

Para garantir uma administração correta, deve preparar-se uma quantidade suficiente de 20 mg/ml de BRINAVESS no início da terapêutica para administrar na perfusão inicial e na segunda perfusão, caso se justifique.

Preparar uma solução com uma concentração de 4 mg/ml seguindo as normas orientadoras sobre diluição abaixo indicadas:

Doentes \leq 100 kg: adicionar 25 ml de BRINAVESS 20 mg/ml a 100 ml de solvente.

Doentes $>$ 100 kg: adicionar 30 ml de BRINAVESS 20 mg/ml a 120 ml de solvente.

Os solventes recomendados são solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), solução injetável de Lactato de Ringer, ou solução injetável de glucose a 5%.

Passo 3: Inspecionar a solução

A solução estéril diluída deve apresentar-se límpida, incolor a amarelo pálido. Reinspeccionar visualmente a solução para detecção de partículas e de descoloração antes da administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. BRINAVESS não contém conservantes.