

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BRINAVESS 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține clorhidrat de vernakalant 20 mg, echivalent cu vernakalant 18,1 mg.

Fiecare flacon de 10 ml conține 200 mg clorhidrat de vernakalant, echivalent cu vernakalant 181 mg.

Fiecare flacon de 25 ml conține 500 mg clorhidrat de vernakalant, echivalent cu vernakalant 452,5 mg.

După diluare, concentrația soluției este 4 mg/ml clorhidrat de vernakalant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 200 mg conține aproximativ 1,4 mmoli (32 mg) sodiu.

Fiecare flacon de 500 mg conține aproximativ 3,5 mmoli (80 mg) sodiu.

Fiecare ml de soluție diluată conține aproximativ 3,5 mg sodiu (soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %)), 0,64 mg sodiu (soluție injectabilă de glucoză 5 %) sau 3,2 mg sodiu (soluție injectabilă Ringer lactat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție limpede și incoloră până la galben pal cu pH de aproximativ 5,5.

Osmolalitatea medicamentului este controlată, fiind în intervalul: 270-320 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Brinavess este indicat la adulți pentru conversia rapidă la ritm sinusal a fibrilației atriale cu debut recent

-Pentru pacienți la care nu s-au efectuat intervenții chirurgicale: fibrilație atrială cu durată ≤ 7 zile

-Pentru pacienți care s-au efectuat intervenții chirurgicale cardiace: fibrilație atrială cu durată ≤ 3 zile

4.2 Doze și mod de administrare

Vernakalant trebuie administrat în condiții clinice monitorizate adecvate pentru cardioversie. Doar un profesionist calificat din domeniul sănătății trebuie să îl administreze.

Doze

Doza de vernakalant se stabilește în funcție de greutatea corporală a pacientului, cu o doză maximă calculată pentru o greutate de 113 kg.

Doza inițială recomandată pentru perfuzie este 3 mg/kg, administrată pe o perioadă de 10 minute, cu o doză inițială maximă de 339 mg (84,7 ml de soluție 4 mg/ml). În cazul în care conversia la ritmul sinusal nu are loc în 15 minute după terminarea perfuziei inițiale, se poate administra o a doua perfuzie de 2 mg/kg timp de 10 minute, (doza maximă pentru a doua perfuzie de 226 mg (56,5 ml de soluție 4 mg/ml)). Nu trebuie administrate doze cumulative mai mari de 5 mg/kg în decurs de 24 ore.

Perfuzia inițială se administrează în doză de 3 mg/kg timp de 10 minute. În această perioadă, pacientul trebuie atent monitorizat pentru depistarea oricăror semne sau simptome de scădere bruscă a tensiunii arteriale sau a frecvenței cardiace. Dacă apar astfel de semne, cu sau fără hipotensiune arterială sau bradicardie simptomatică, perfuzia trebuie oprită imediat.

Dacă nu a avut loc conversia la ritmul sinusal, semnele vitale și ritmul cardiac al pacientului trebuie monitorizate timp de încă 15 minute.

Dacă nu a avut loc conversia la ritmul sinusal în urma perfuziei inițiale sau în perioada de monitorizare de 15 minute, trebuie administrată o a doua perfuzie în doză de 2 mg/kg timp de 10 minute.

În cazul în care conversia la ritmul sinusal are loc fie în timpul perfuziei inițiale, fie în timpul celei de-a doua perfuzii, acea perfuzie trebuie continuată până se termină. Dacă se observă flutter atrial stabil hemodinamic după perfuzia inițială, se poate administra cea de-a doua perfuzie, deoarece pacienții pot fi convertiți la ritm sinusal (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Pacienți cu greutatea corporală >113 kg

Pentru pacienții cu greutatea peste 113 kg, vernakalant are o doză fixă. Doza inițială este de 339 mg (84,7 ml soluție 4 mg/ml). În cazul în care conversia la ritmul sinusal nu are loc în termen de 15 minute de la sfârșitul perfuziei inițiale, se poate administra o a doua perfuzie de 10 minute de 226 mg (56,5 ml soluție de 4 mg/ml). Dozele cumulate de peste 565 mg nu au fost evaluate.

Post intervenții chirurgicale cardiace

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Nu există utilizare relevantă a vernakalant la copiii și adolescenți cu vârsta <18 ani pentru conversia rapidă în ritm sinusal a fibrilației atriale cu debut recent și, prin urmare, acesta nu trebuie utilizat la acest grup de pacienți.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Vernakalant nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Flacoanele sunt de unică folosință și conținutul acestora trebuie diluat înainte de administrare.

Pentru instrucțiuni cu privire la diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu stenoză aortică severă, pacienți cu tensiune arterială sistolică < 100 mmHg și pacienți cu insuficiență cardiacă clasa NYHA III și NYHA IV.

- Pacienți cu interval QT prelungit inițial (necorectat > 440 ms) sau bradicardie severă, disfuncție de nod sinusal sau bloc cardiac de gradul doi și gradul trei în absența unui stimulator cardiac.
- Utilizarea de medicamente antiaritmice intravenoase pentru controlarea ritmului cardiac (clasa I și clasa III) în ultimele 4 ore dinainte, precum și în primele 4 ore după administrarea vernakalant.
- Sindrom coronarian acut (incluzând infarct miocardic) în ultimele 30 zile.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizarea pacientului

Au fost raportate cazuri grave de hipotensiune arterială în timpul și imediat după perfuzia cu vernakalant. Pacienții trebuie să fie atent supravegheați pe întreaga durată a perfuziei și cel puțin 15 minute după terminarea perfuziei cu evaluarea semnelor vitale și monitorizarea continuă a ritmului cardiac.

Dacă apar oricare dintre următoarele semne sau simptome, administrarea de vernakalant trebuie întreruptă și acești pacienți trebuie să beneficieze de tratament medical corespunzător:

- O scădere bruscă a tensiunii arteriale sau a frecvenței cardiace, cu sau fără hipotensiune arterială sau bradicardie simptomatice
- Hipotensiune arterială
- Bradicardie
- Modificări ECG (cum sunt o pauză sinusală semnificativă clinic, bloc cardiac complet, bloc de ramură nou, prelungirea semnificativă a complexului QRS sau a intervalului QT, modificări corespunzătoare ischemiei sau infarctului și aritmiei ventriculare)

Dacă aceste evenimente apar în timpul primei perfuzii de vernakalant, pacienților nu trebuie să li se administreze cea de-a doua doză.

Pacientul trebuie să fie monitorizat ulterior încă 2 ore după începerea perfuziei și până la stabilizarea parametrilor clinici și ECG.

Precauții înainte de perfuzie

Înainte de a încerca cardioversia farmacologică, pacienții trebuie hidratați corespunzător și stabili din punct de vedere hemodinamic și, dacă este necesar, pacienții trebuie tratați cu medicamente anticoagulante în conformitate cu ghidurile de tratament. La pacienții cu hipokaliemie necorectată (potasiu seric mai mic de 3,5 mmoli/l), concentrațiile plasmatiche de potasiu trebuie corectate înainte de utilizarea vernakalant.

O listă de instrucțiuni anterior perfuzării este furnizată împreună cu medicamentul. Înainte de administrare, i se cere medicului să determine eligibilitatea pacientului prin utilizarea listei de instrucțiuni furnizate. Lista de instrucțiuni trebuie așezată pe flaconul de perfuzie pentru a fi citită de către profesionistul din domeniul sănătății care îl va administra .

Hipotensiune arterială

Hipotensiunea arterială poate apărea la un număr mic de pacienți (vernakalant 5,7 %, placebo 5,5 % în timpul primelor 2 ore după administrare). În mod obișnuit hipotensiunea arterială apare în stadii incipiente, fie în timpul perfuziei, fie la scurt timp după finalul perfuziei și poate fi corectată de obicei prin măsuri de susținere standard. Mai puțin frecvent, au fost observate cazuri de hipotensiune arterială severă. Pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC) au fost identificați a fi un grup de pacienți cu risc crescut de hipotensiune arterială. (vezi pct. 4.8)

Pacientul trebuie să fie monitorizat pentru semne și simptome de scădere bruscă a tensiunii arteriale sau a frecvenței cardiace pe durata perfuziei și cel puțin 15 minute după terminarea perfuziei.

Insuficiența cardiacă congestivă

Pacienții cu ICC au demonstrat o incidență globală mai mare a evenimentelor hipotensive, în timpul primelor 2 ore după administrare la pacienții tratați cu vernakalant comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (13,4 % comparativ cu, respectiv, 4,7 %). Hipotensiunea arterială raportată ca reacție adversă gravă sau care duce la întreruperea administrării medicamentului a apărut la pacienții cu ICC după expunerea la vernakalant la 1,8 % dintre acești pacienți comparativ cu 0,3 % în cazul placebo.

Pacienții cu antecedente de ICC au demonstrat o incidență mai mare a aritmiei ventriculare în primele două ore după administrarea dozei (6,4 % pentru vernakalant, comparativ cu 1,6 % pentru placebo). Aceste aritmii au fost în mod obișnuit tahicardii ventriculare asimptomatice, monomorfe, nesuținute (în medie 3-4 bătăi).

Datorită incidenței mai mari a reacțiilor adverse de hipotensiune arterială și aritmie ventriculară la pacienții cu ICC, vernakalantul trebuie utilizat cu precauție la pacienții stabili hemodinamic cu clasele funcționale de ICC NYHA I până la II. Există experiență limitată privind utilizarea vernakalantului la pacienții cu FEVS ≤ 35 % documentat anterior. Utilizarea sa la acești pacienți nu este recomandată. Utilizarea la pacienții cu ICC corespunzând la NYHA III sau NYHA IV este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Boală cardiacă valvulară

La pacienții cu boală cardiacă valvulară, aritmia ventriculară a apărut cu o incidență mai mare la pacienții tratați cu vernakalant până la 24 de ore de la administrare. În primele 2 ore, aritmia ventriculară a apărut la 6,4% dintre pacienții tratați cu vernakalant, comparativ cu nici unul după administrarea placebo. Acești pacienți trebuie monitorizați atent.

Flutter atrial

Nu a fost demonstrată eficacitatea vernakalant în convertirea flutterului atrial tipic primar la ritm sinus. Pacienții cărora li s-a administrat vernakalant au o incidență mai mare a conversiei la flutter atrial în primele 2 ore după administrarea dozei. Acest risc este mai mare la pacienții care utilizează antiaritmice clasa I (vezi pct. 4.8). Dacă se observă flutter atrial ca urmare a tratamentului, trebuie luată în considerare continuarea perfuziei (vezi pct. 4.2). În experiența după punerea pe piață cazuri rare de flutter atrial, cu conducere atrioventriculară 1:1 sunt observate.

Alte boli și afecțiuni nestudiate

Vernakalant a fost administrat la pacienți cu un interval QT necorectat mai mic de 440 ms fără un risc crescut de apariție a torsadei vârfurilor.

În plus, acesta nu a fost evaluat la pacienți cu stenoza valvulară semnificativă clinic, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, cardiomiopatie restrictivă sau pericardită constrictivă și utilizarea sa nu poate fi recomandată în aceste cazuri. Există experiență limitată cu vernakalant la pacienți cu stimulatoare cardiace.

Deoarece experiența din studiile clinice la pacienții cu insuficiență hepatică în stadiu avansat este limitată, vernakalant nu este recomandat la acești pacienți.

Nu există date clinice cu privire la administrarea de doze repetate după prima și a doua perfuzie.

Cardioconversia electrică

Cardioversia electrică poate fi luată în considerare pentru pacienții care nu răspund la tratament. Nu există experiență clinică privind cardioversia electrică în primele 2 ore după administrare.

Utilizarea medicamentelor antiaritmice (MAA) înainte sau după vernakalant

Datorită lipsei datelor, vernakalant nu poate fi recomandat pacienților cărora li s-au administrat anterior MAA intravenoase (clasa I și III) cu 4 - 24 ore înainte de vernakalant. Acesta nu trebuie administrat pacienților cărora li s-au administrat MAA intravenoase (clasa I și III) cu mai puțin de 4 ore înainte de vernakalant (vezi pct. 4.3).

Datorită experienței limitate, vernakalant trebuie utilizat cu precauție la pacienții aflați sub tratament cu MAA orale (clasa I și III). Riscul de flutter atrial poate fi crescut la pacienții cărora li se administrează MAA clasa I (vezi mai sus).

Există experiență limitată privind utilizarea intravenoasă de antiaritmice (clasa I și clasa III) în primele 4 ore după administrarea vernakalant, prin urmare aceste medicamente nu trebuie utilizate în această perioadă (vezi pct. 4.3).

Inițierea sau reluarea pe cale orală a tratamentului antiaritmice de întreținere poate fi luată în considerare după primele 2 ore de la administrarea vernakalantului.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține 32 mg sodiu per flacon de 200 mg, echivalentul a 1,6% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Acest medicament conține 80 mg sodiu per flacon de 500 mg, echivalent cu 4% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii de interacțiune.

Vernakalant nu trebuie administrat pacienților care au primit MAA intravenoase (clasa I și III) cu mai puțin de 4 ore înainte de administrarea vernakalant (vezi pct. 4.3).

În cadrul programului de dezvoltare clinică, tratamentul antiaritmice de întreținere pe cale orală a fost întrerupt timp de minim 2 ore după administrarea vernakalant. Poate fi luată în considerare reluarea sau inițierea tratamentului antiaritmice de întreținere pe cale orală după această perioadă de timp (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Deși vernakalant este un substrat al CYP2D6, analizele farmacocinetice (FC) populaționale au demonstrat că nu au fost observate diferențe semnificative între expunerea acută la vernakalant (C_{max} și $ASC_{0-90\ min}$) când au fost administrați inhibitori slabi sau potenți ai CYP2D6 în ziua dinaintea perfuziei cu vernakalant comparativ cu pacienții care nu au urmat un tratament concomitent cu inhibitori ai CYP2D6. În plus, expunerea acută la vernakalant a metabolizatorilor lenți CYP2D6 diferă foarte puțin când este comparată cu cea a metabolizatorilor rapizi. Nu este necesară ajustarea dozei de vernakalant în funcție de tipul de metabolizator CYP2D6 sau atunci când vernakalantul se administrează concomitent cu inhibitorii 2D6.

Vernakalantul este un inhibitor moderat, competitiv al CYP2D6. Cu toate acestea, nu este de așteptat ca administrarea intravenoasă acută de vernakalant să influențeze marcat FC substraturilor 2D6 administrate cronic, ca o consecință a timpului de înjumătățire plasmatică scurt al vernakalantului și prin urmare a naturii tranzitorii a inhibării 2D6. Nu este de așteptat ca vernakalantul administrat în perfuzie să determine interacțiuni medicamentoase semnificative datorită distribuției rapide și expunerii tranzitorii, legării slabe de proteinele plasmatică, lipsei inhibării altor enzime CYP P450 testate (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 sau 2E1) și lipsei inhibării glicoproteinei-P într-un test de transport al digoxinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea clorhidratului de vernakalant la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat malformații după expunerea orală repetată (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea vernakalant în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă vernakalantul/metaboliții săi se excretă în laptele uman. Nu există informații cu privire la excreția vernakalantului/metaboliților săi în laptele animalelor. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Este necesară precauție în cazul utilizării la femeile care alăptează.

Fertilitatea

În studiile la animale, vernakalantul nu a evidențiat afectarea fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vernakalant are influență minoră până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. A fost raportată amețeala în primele 2 ore după administrarea acestuia (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate (> 5 %) observate în primele 24 ore după administrarea vernakalant au fost disgeuzie (tulburări de gust) (17,9 %), strănut (12,5 %) și parestezie (6,9 %). Aceste reacții au apărut în preajma momentului perfuziei, au fost tranzitorii și rareori au dus la întreruperea tratamentului.

Listă reacțiilor adverse sub formă de tabel

Profilul reacțiilor adverse prezentat mai jos se bazează pe analiza studiilor clinice reunite, a unui studiu de siguranță post-auorizare și a raportării spontane. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

Tabelul 1: Reacții adverse ^a

Tulburări ale sistemului nervos	<i>Foarte frecvente:</i> Disgeuzie <i>Frecvente:</i> Paraestezie; amețeală; <i>Mai puțin frecvente:</i> Hipoestezie; senzație de arsură; parosmie; sincopă; somnolență
Tulburări oculare	<i>Mai puțin frecvente:</i> Hiperlacrimație; iritație oculară; tulburări vizuale

Tabelul 1: Reacții adverse ^a

Tulburări cardiace	<i>Frecvente:</i> Bradicardie ^b ; flutter atrial ^b <i>Mai puțin frecvente:</i> Stop sinusal; tahicardie ventriculară; palpitații; bloc de ramură stângă; extrasistole ventriculare; bloc AV de gradul întâi; bloc AV complet; bloc de ramură dreaptă; bradicardie sinusală; prelungirea complexului QRS pe ECG; șoc cardiogenic; creșterea tensiunii arteriale diastolice <i>Rare:</i> Flutter atrial cu conducere atrioventriculară 1:1 ^{b, c}
Tulburări vasculare	<i>Frecvente:</i> Hipotensiune arterială <i>Mai puțin frecvente:</i> Hiperemie cutanată tranzitorie; bufeuri; paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<i>Foarte frecvente:</i> Strănut <i>Frecvente:</i> Tuse; disconfort nazal <i>Mai puțin frecvente:</i> Dispnee; iritație faringiană; dureri orofaringiene congestie nazală; senzație de sufocare; senzație de înecare; rinoree
Tulburări gastro-intestinale	<i>Frecvente:</i> Greață; parestezie orală; vărsături <i>Mai puțin frecvente:</i> Xerostomie; diaree; hipoestezie orală; defecație imperioasă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Frecvente:</i> Prurit; hiperhidroză <i>Mai puțin frecvente:</i> Prurit generalizat; transpirații reci
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<i>Mai puțin frecvente:</i> Durere la nivelul extremităților
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Frecvente:</i> Durere la locul perfuziei; senzație de căldură; parestezii la locul perfuziei <i>Mai puțin frecvente:</i> Stare de oboseală, iritație la locul perfuziei; hipersensibilitate la locul perfuziei; prurit la locul perfuziei; stare de rău general;

^a Reacțiile adverse incluse în tabel au apărut în 24 ore de la administrarea vernakalant (vezi pct. 4.2 și 5.2) cu o incidență > 0,1% din pacienții tratați cu vernakalant și mai mare decât placebo

^bvezi subsecțiunea flutter atrial, bradicardia de mai jos

^cidentificat în experiența post-autorizare

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse semnificative clinic observate în studiile clinice au inclus hipotensiune arterială și aritmie ventriculară. (vezi pct. 4.4).

Bradycardie

Bradycardia a fost observată predominant la momentul conversiei la ritm sinusal. Cu o rată de conversie semnificativ mai mare la pacienții tratați cu vernakalant, incidența evenimentelor de bradicardie a fost mai mare în primele 2 ore la pacienții tratați cu vernakalant decât la pacienții tratați cu placebo (1,6 % comparativ cu, respectiv, 0 %). La pacienții care nu au fost convertiți la ritm sinusal, incidența evenimentelor de bradicardie în primele 2 ore după administrarea dozei a fost

similară în grupurile de tratament cu placebo și vernakalant (4,0 % și, respectiv, 3,8 %). În general, bradicardia a răspuns bine la întreruperea și/sau administrarea de atropină.

Flutter atrial

Pacienții cu fibrilație atrială cărora li se administrează vernakalant au o incidență mai mare de conversie la flutter atrial în primele 2 ore după administrarea dozei (1,2 % comparativ cu 0 % la placebo). În cazul continuării perfuziei, conform recomandărilor de mai sus, majoritatea acestor pacienți continuă să fie convertiți la ritm sinus. La restul pacienților poate fi recomandată cardioversia electrică. În studiile clinice recente, pacienții care au dezvoltat flutter atrial în urma tratamentului cu vernakalant, nu au dezvoltat o conducere atrioventriculară 1:1. Cu toate acestea, în experiența după punerea pe piață cazuri rare de flutter atrial, cu conducere atrioventriculară 1:1 sunt observate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, **astfel cum este menționat în Anexa V.**

4.9 Supradozaj

Un pacient cărui i s-a administrat 3 mg/kg vernakalant timp de 5 minute (în loc de durata recomandată de 10 minute) a prezentat tahicardie cu complexe largi stabilă hemodinamic, care s-a remis fără sechele.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Terapie cardiacă, alte antiaritmice clasa I și III; codul ATC: C01BG11.

Mecanism de acțiune

Vernakalant este un medicament antiaritmie care acționează preferențial la nivelul atriilor pentru a prelungi perioada refractară atrială și a încetini conducerea impulsurilor în funcție de frecvență. Se consideră că aceste acțiuni anti-fibrilatorii asupra perioadei refractare și conducerii impulsurilor suprimă re-întrarea și sunt potențate la nivelul atriilor în timpul fibrilației atriale. Selectivitatea relativă a vernakalantului asupra perioadei refractare atriale față de perioada refractară ventriculară este postulată ca fiind rezultatul blocării impulsurilor reglate de canalele ionice la nivel atrial, dar nu și la nivel ventricular, precum și al stării electrofiziologice deosebite a atriilor în fibrilație. Cu toate acestea, a fost demonstrată blocarea curenților cationici, incluzând canalele hERG și canalele cardiace de sodiu voltaj-dependente, care sunt prezente în ventricule.

Efecte farmacodinamice

În studiile preclinice, vernakalant blochează curenții din toate fazele potențialului de acțiune atrial, incluzând curenții de potasiu care sunt exprimați specific la nivelul atriilor (de exemplu efluxul de potasiu ultra-rapid și efluxul de potasiu dependent de acetilcolină). În timpul fibrilației atriale, blocarea canalelor de sodiu dependente de frecvență și voltaj concentrează și mai mult acțiunea medicamentului spre țesutul atrial depolarizat parțial și activat rapid mai degrabă decât spre ventriculul polarizat normal care bate cu frecvențe cardiace mai joase. În plus, capacitatea vernakalantului de a bloca ultima componentă a curentului de sodiu limitează efectele asupra repolarizării ventriculare induse de blocada curenților de potasiu la nivelul ventriculului. Efectele țintite asupra țesutului atrial cuplate cu blocarea influxului tardiv de sodiu sugerează faptul că vernakalantul are un potențial proaritmie scăzut. În general, combinarea efectelor vernakalantului

asupra curenților cardiaci de sodiu și potasiu determină efecte antiaritmice semnificative concentrate în special la nivelul atriilor.

Într-un studiu electrofiziologic efectuat la pacienți, vernakalant prelungește semnificativ perioada refractară efectivă atrială într-un mod dependent de doză, care nu a fost asociat cu o creștere semnificativă a perioadei refractare efective ventriculare. În cadrul grupului de pacienți din faza 3, pacienții tratați cu vernakalant au avut o creștere a intervalului QT corectat în funcție de frecvența cardiacă (utilizând corecția Fridericia, QTcF) comparativ cu placebo (valori maxime după scăderea placebo-ului de 22,1 ms și 18,8 ms după prima și, respectiv, a doua perfuzie). La 90 minute de la debutul perfuziei, această diferență a fost redusă la 8,1 ms.

Eficacitate și siguranță clinică

Modelul studiului clinic: efectul clinic al vernakalant în tratamentul pacienților cu fibrilație atrială a fost evaluat în trei studii clinice randomizate, dublu orb, controlate placebo (ACT I, ACT II și ACT III) și într-un studiu cu comparator activ, amiodaronă administrată intravenos (AVRO). Unii pacienți cu flutter atrial tipic au fost incluși în ACT II și ACT III, dar nu a fost demonstrată eficacitatea vernakalant în convertirea flutterului atrial. În studiile clinice, necesitatea anticoagularii înainte de administrarea vernakalantului a fost evaluată conform practicii clinice a medicilor curanți. Pentru fibrilația atrială cu durata mai mică de 48 ore, a fost permisă cardioversia imediată. Pentru fibrilația atrială cu durata mai mare de 48 ore, a fost necesară anticoagularea conform ghidurilor de tratament.

ACT I și ACT III au studiat efectul vernakalant în tratamentul pacienților cu fibrilație atrială susținută cu durata > 3 ore, dar nu mai mare de 45 zile. ACT II a studiat efectul vernakalant la pacienții cu aveau fibrilație atrială cu durata < 3 zile, care au fost supuși recent unei intervenții de by-pass coronarian (CABG) și/sau intervenții chirurgicale valvulare (fibrilație atrială apărută la mai mult de 1 zi, dar la mai puțin de 7 zile după intervenția chirurgicală). AVRO a studiat efectul vernakalantului comparativ cu amiodarona administrată intravenos la pacienții cu fibrilație atrială cu debut recent (3 ore până la 48 ore). În toate studiile clinice, pacienților li s-a administrat o perfuzie cu 3,0 mg/kg BRINAVESS (sau placebo corespunzător) timp de 10 minute urmată de o perioadă de monitorizare de 15 minute. Dacă pacientul se afla în fibrilație atrială sau flutter atrial la finalul perioadei de monitorizare de 15 minute, s-a administrat o a doua perfuzie cu 2,0 mg/kg BRINAVESS (sau placebo corespunzător) timp de 10 minute. Succesul tratamentului (răspuns) a fost definit drept conversia fibrilației atriale la ritm sinusal în următoarele 90 minute. Pacienții care nu au răspuns la tratament au fost tratați de medic cu mijloacele standard de îngrijire.

Eficacitatea la pacienții cu fibrilație atrială susținută (ACT I și ACT III)

Criteriul principal final de evaluare al eficacității a fost reprezentat de procentul subiecților cu fibrilație atrială cu durată scurtă (3 ore până la 7 zile) care au prezentat o conversie indusă de tratament a fibrilației atriale la ritm sinusal pentru o durată de minim un minut în următoarele 90 minute după prima expunere la medicamentul studiat. Eficacitatea a fost studiată la un număr total de 390 pacienți adulți stabili hemodinamic, cu fibrilație atrială cu durată scurtă, incluzând pacienți cu hipertensiune arterială (40,5 %), boală cardiacă ischemică (12,8 %), boală cardiacă valvulară (9,2 %) și ICC (10,8 %). În aceste studii tratamentul cu vernakalant a convertit eficace fibrilația atrială la ritm sinusal comparativ cu placebo (vezi Tabelul 2). Conversia fibrilației atriale la ritm sinusal a apărut rapid (la cei care au răspuns, durata medie până la conversie a fost de 10 minute de la inițierea administrării primei perfuzii), iar ritmul sinusal a fost menținut 24 ore (97%). Doza recomandată pentru vernakalant este o terapie ajustată cu 2 etape de dozare posibile. În studiile clinice efectuate, efectul suplimentar al celei de-a doua doze, dacă există, nu poate fi stabilit individual.

Tabelul 2: Conversia fibrilației atriale la ritm sinusal în ACT I și ACT III

Durata fibrilației atriale	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	Placebo	valoare p†	BRINAVESS	Placebo	valoare p†

Tabelul 2: Conversia fibrilației atriale la ritm sinusal în ACT I și ACT III

> 3 ore până la ≤ 7 zile	74/145 (51,0 %)	3/75 (4,0 %)	<0,0001	44/86 (51,2 %)	3/84 (3,6 %)	<0,0001
-----------------------------	--------------------	-----------------	---------	-------------------	-----------------	---------

† test Cochran-Mantel-Haenszel

S-a demonstrat că vernakalant determină ameliorarea simptomelor fibrilației atriale concordant cu conversia la ritmul sinusal.

Nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea în funcție de vârstă, sex, utilizarea de produse medicamentoase pentru controlul frecvenței cardiace, utilizarea de produse medicamentoase antiaritmice, utilizarea warfarinei, antecedente de boală cardiacă ischemică, insuficiență renală sau exprimarea enzimei 2D6 a citocromului P450.

Tratamentul cu vernakalant nu a afectat rata de răspuns la cardioversia electrică (incluzând numărul median de șocuri sau juli necesari pentru cardioversia cu succes) în cazurile când aceasta s-a încercat între 2 și 24 ore după administrarea produsului medicamentos studiat.

Conversia fibrilației atriale la pacienții cu fibrilație atrială cu durată mai lungă (> 7 zile și ≤ 45 zile) evaluată ca un criteriu secundar final de evaluare al eficacității la un număr total de 185 pacienți nu a evidențiat diferențe semnificative statistic între vernakalant și placebo.

Eficacitatea la pacienții care au prezentat fibrilație atrială după intervenția chirurgicală cardiacă (ACT II)

Eficacitatea a fost studiată la pacienții cu fibrilație atrială după intervenția chirurgicală în ACT II, un studiu clinic de fază 3, dublu orb, controlat placebo, pe grupe paralele (ACT II), la 150 pacienți cu fibrilație atrială susținută (cu durată de 3 până la 72 ore) survenită între 24 ore și 7 zile după intervenția de by-pass coronarian și/sau intervenția chirurgicală valvulară. Tratamentul cu vernakalant a convertit eficace fibrilația atrială la ritm sinusal (47,0 % vernakalant, 14,0 % placebo; valoare $p = 0,0001$). Conversia fibrilației atriale la ritm sinusal a apărut rapid (timpul median până la conversie a fost de 12 minute de la inițierea administrării perfuziei).

Eficacitatea comparativă cu amiodaronă (AVRO)

Vernakalantul a fost studiat la 116 pacienți cu fibrilație atrială (3 până la 48 ore) incluzând pacienți cu hipertensiune arterială (74,1 %), BCI (19 %), boală cardiacă valvulară (3,4 %) și ICC (17,2 %). Nu au fost incluși în studiu pacienți cu NYHA III/IV. În AVRO, perfuzia cu amiodaronă a fost administrată timp de 2 ore (adică 1 oră cu doză de încărcare de 5 mg/kg, urmată de 1 oră cu perfuzia de întreținere de 50 mg). Criteriul principal final de evaluare a fost procentul de pacienți la care s-a obținut ritmul sinusal (RS) la 90 minute după inițierea tratamentului, limitând concluziile la efectele observate în acest interval de timp. Tratamentul cu vernakalant a convertit 51,7 % dintre pacienți la RS la 90 minute, comparativ cu 5,2 % în cazul amiodaronei determinând o rată de conversie mult mai rapidă de la FA la RS în primele 90 minute comparativ cu amiodarona (log-rank valoare $p < 0,0001$).

Eficiența studiului observațional post punere pe piață

În studiul de siguranță post-autorizare SPECTRUM care a inclus 1.778 de pacienți cu 2009 episoade de tratament BRINAVESS, eficacitatea a fost evaluată ca proporție de pacienți care s-au convertit la ritm sinusal timp de cel puțin un minut, în decurs de 90 de minute de la începutul perfuziei, excluzând pacienți care au primit cardioversie electrică sau antiaritmice intravenoase clasa I / III pentru cardioversie în fereastra de 90 de minute. În general, BRINAVESS a fost eficient la 70,2% (1359 / 1936) dintre acești pacienți. Timpul mediu pentru conversia la RS, așa cum a fost raportat la toți pacienții care, conform judecății investigatorului, s-au convertit la RS a fost de 12 minute și în majoritatea episoadelor de tratament (60,4%) a fost administrată doar o perfuzie. Rata de cardioversie mai mare în SPECTRUM, comparativ cu studiile clinice din faza 3 (70,2% față de 47% până la 51%)

este corelată cu o durată mai scurtă a indexului de durată al perioadei de fibrilație atrială (durata mediană de 11,1 ore în SPECTRUM vs 17,7 până la 28,2 ore în studii clinice).

Dacă pacienții care au primit cardioversie electrică, antiaritmice intravenoase sau propafenonă / flecainidă orală în intervalul de 90 de minute de la începutul perfuziei sunt considerați eșecuri ale tratamentului în plus față de pacienții care nu s-au convertit timp de un minut în 90 de minute, rata de conversie a celor 2009 pacienți care au primit BRINAVESS a fost de 67,3% (1352 / 2009). Nu a existat nicio diferență semnificativă atunci când s-a efectuat stratificarea analizei prin indicație terapeutică (adică pacienți care nu au intervenție chirurgicală, respectiv post intervenție chirurgicală cardiacă).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de a se depune a rezultatele studiilor efectuate cu vernakalant la toate subgrupele de copii și adolescenți în fibrilație atrială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La pacienți, media concentrațiilor plasmatice maxime de vernakalant a fost de 3,9 μg/ml după o singură perfuzie cu 3 mg/kg clorhidrat de vernakalant timp de 10 minute, și de 4,3 μg/ml după o a doua perfuzie cu 2 mg/kg, cu un interval de 15 minute între doze.

Distribuție

Vernakalantul este distribuit extensiv și rapid în organism, cu un volum de distribuție de aproximativ 2 l/kg. C_{max} și ASC au fost proporționale cu doza între 0,5 mg/kg și 5 mg/kg. La pacienți, clearance-ul plasmatic total al vernakalantului a fost estimat a fi 0,41 l/oră/kg. Frația liberă de vernakalant în serul uman este de 53-63 % corespunzător intervalului de concentrații 1-5 μg/ml.

Eliminare

La metabolizatorii rapizi CYP2D6, vernakalantul este eliminat în principal prin O-demetilarea mediată de CYP2D6. Glucuroconjugarea și excreția renală sunt principalele mecanisme de eliminare la metabolizatorii lenți CYP2D6. Media timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a vernakalantului la pacienți a fost de aproximativ 3 ore la metabolizatorii rapizi CYP2D6 și de aproximativ 5,5 ore la metabolizatorii lenți. La 24 ore, concentrațiile plasmatice de vernakalant par să fie ne semnificative.

Grupe speciale de pacienți

Farmacocinetica acută a vernakalantului nu este influențată semnificativ de sex, antecedente de insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență renală sau administrare concomitentă de beta blocante și alte produse medicamentoase, incluzând warfarină, metoprolol, furosemid și digoxină. La pacienții cu insuficiență hepatică expunerile au crescut cu 9 până la 25 %. Nu este necesară ajustarea dozei pentru aceste afecțiuni, și nici în funcție de vârstă, creatininemie sau tipul de metabolizator CYP2D6.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doză unică și doze repetate și genotoxicitatea.

Cu privire la funcția de reproducere nu au fost observate efecte asupra sarcinii, dezvoltării embriofetale, parturii sau dezvoltării postnatale după administrarea intravenoasă a vernakalantului

la nivele de expunere (ASC) similare sau mai mici decât nivelele de expunere (ASC) la om atinse după o singură doză de vernakalant administrată intravenos. În studiile de dezvoltare embriofetală cu vernakalant administrat oral de două ori pe zi pentru care au rezultat nivele de expunere (ASC) în general mai mari decât cele atinse la om după o singură doză de vernakalant administrat intravenos, malformațiile (deformare/absență/fuziune a oaselor cutiei craniene incluzând fisuri palatine, radius curbat, scapula deformată/curbată, trahee constrictivă, atiroidie, criptorhidie) au apărut la șobolani și letalitatea embriofetală crescută, numărul crescut de feteți cu sternebre fuzionate și/sau suplimentare au fost observate la iepuri la cele mai mari doze testate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric (E330)
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile
Hidroxid de sodiu (E524) (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

Concentratul diluat steril este stabil chimic și fizic timp de 12 ore la sau sub 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și durata de depozitare după preparare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la 2 °C - 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă (tip 1) de unică folosință cu un dop de cauciuc clorobutilic și un sigiliu de aluminiu. Mărimea de ambalaj de 1 flacon include fie 10 ml, fie 25 ml de concentrat.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Citiți toate etapele înainte de administrare.

Dispozitivul de administrare preferat este o pompă de perfuzie. Cu toate acestea, o seringă injectoare este acceptabilă cu condiția ca volumul calculat să poată fi administrat precis în timpul de perfuzare specificat.

Prepararea BRINAVESS pentru perfuzie

Etapa 1:

Înainte de administrare, flacoanele de BRINAVESS trebuie inspectate vizual pentru particule și modificări de culoare. Nu trebuie utilizat niciun flacon care prezintă particule sau modificări de culoare. Notă: BRINAVESS concentrat pentru soluție perfuzabilă variază de la incolor până la galben pal. Variațiile de culoare din acest interval nu îi afectează eficacitatea.

Etapa 2: Diluarea concentratului

Pentru a asigura o administrare adecvată, trebuie preparată o cantitate suficientă de BRINAVESS 20 mg/ml la începutul tratamentului, pentru a asigura atât perfuzia inițială, cât și cea de-a doua perfuzie, dacă este justificată.

Preparați o soluție cu o concentrație de 4 mg/ml, urmând instrucțiunile de diluare de mai jos:

Pacienți ≤ 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml se adaugă la 100 ml solvent

Pacienți > 100 kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml se adaugă la 120 ml solvent

Solvenții recomandați sunt soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), soluție injectabilă Ringer lactat sau soluție injectabilă de glucoză 5 %.

Etapa 3: Inspectarea soluției

Soluția sterilă diluată trebuie să fie clară, incoloră până la galben pal. Înainte de administrare, soluția trebuie reinspectată vizual pentru a detecta orice particule și modificări de culoare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Franța

8. NUMĂRULELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 01 septembrie 2010
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 06 septembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă depunerea RPAS coincide cu actualizarea PMR, acestea pot fi depuse în același timp.

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Deținătorul autorizației de punere pe piață va furniza o listă de instrucțiuni anterior perfuzării în fiecare ambalaj, al cărei text este inclus în anexa IIIA. Compania va începe includerea listei de instrucțiuni anterior perfuzării în cutiile ambalate la locul de ambalare cât mai curând posibil, dar cel mai târziu la 15 noiembrie 2012. Lista de instrucțiuni va fi prevăzută cu un adeviz pentru a putea fi așezată pe flaconul de perfuzie.

Deținătorul autorizației de punere pe piață se va asigura că tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății (PDS) implicați în administrarea BRINAVESS le va fi furnizat un pachet de informații destinate profesioniștilor din domeniul sănătății conținând următoarele:

Material educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Rezumatul caracteristicilor produsului, prospectul și etichetarea

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să agreeze cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului materialului educațional, împreună cu un plan de comunicare, anterior distribuirii.

Elemente esențiale ce vor fi incluse în materialul educațional:

1. BRINAVESS trebuie administrat în perfuzie intravenoasă în condiții clinice monitorizate adecvate pentru cardioversie. Doar un profesionist calificat din domeniul sănătății trebuie să administreze BRINAVESS și să monitorizeze frecvent pacientul pe durata perfuziei și cel puțin 15 minute după terminarea perfuziei pentru semne și simptome de scădere bruscă a tensiunii arteriale sau a frecvenței cardiace (vezi pct. 4.4).

2. Trebuie luate măsurile corespunzătoare pentru a administra și minimiza riscurile, incluzând nevoia de monitorizare atentă în timpul și după administrarea BRINAVESS

3. Criteriile de selecție a pacienților, incluzând contraindicațiile, atenționările și precauțiile speciale pentru utilizare și informațiile despre grupurile de pacienți cu informații limitate din studiile clinice

- Alertarea PDS cu privire la contraindicațiile BRINAVESS:
 - Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
 - Pacienți cu interval QT prelungit inițial (necorectat > 440 ms) sau bradicardie severă, disfuncție de nod sinusal sau bloc cardiac de gradul doi și gradul trei în absența unui stimulator cardiac.
 - Utilizarea de antiaritmice intravenoase pentru controlarea ritmului (clasa I și clasa III) în ultimele 4 ore dinainte, precum și în primele 4 ore după administrarea BRINAVESS.
 - Sindrom coronarian acut (incluzând infarct miocardic) în ultimele 30 zile
 - Pacienți cu stenoză aortică severă, pacienți cu tensiune arterială sistolică < 100 mmHg și pacienți cu insuficiență cardiacă clasa NYHA III și NYHA IV.
- Alertarea PDS cu privire la atenționările și precauțiile speciale ale BRINAVESS la pacienții cu stenoză valvulară semnificativă clinic, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, cardiomiopatie restrictivă sau pericardită constrictivă, FEVS ≤ 35 % documentat anterior, insuficiență hepatică avansată.
- Alertarea PDS cu privire la necesitatea precauției la utilizarea BRINAVESS la pacienții stabili hemodinamici cu insuficiență cardiacă congestivă NYHA I și NYHA II și necesitatea de a monitoriza îndeaproape pacienții cu boli cardiace valvulare.
- Alertarea PDS cu privire la reacțiile adverse care pot apărea după administrarea BRINAVESS, incluzând hipotensiune arterială, bradicardie, flutter atrial sau aritmie ventriculară.
- Alertarea PDS cu privire la utilizarea medicamentelor antiaritmice (MAA) înainte sau după BRINAVESS.
 - Datorită lipsei datelor, BRINAVESS nu poate fi recomandat pacienților cărora li s-au administrat anterior MAA intravenoase (clasa I și III) cu 4 - 24 ore înainte de vernakalant.
 - Datorită experienței limitate, BRINAVESS trebuie utilizat cu precauție la pacienții aflați sub tratament cu MAA orale (clasa I și III). Riscul de flutter atrial poate fi crescut la pacienții cărora li se administrează MAA clasa I.
 - Inițierea sau reluarea pe cale orală a tratamentului antiaritmice de întreținere poate fi luată în considerare după primele 2 ore de la administrarea BRINAVESS.
 - MAA intravenoase pentru controlul ritmului cardiac nu trebuie utilizate în primele 4 ore după administrarea BRINAVESS.

4. Instrucțiuni privind calcularea dozei, prepararea soluției perfuzabile și modul de administrare.

5. BRINAVESS poate fi disponibil în diferite mărimi de flacoane (a se insera la nivel local mărimile de flacoane disponibile). Numărul de flacoane de BRINAVESS concentrat necesar pentru prepararea cantității corespunzătoare de soluție pentru tratamentul unui anumit pacient va depinde de greutatea corporală a pacientului și de mărimea flaconului.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BRINAVESS 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
clorhidrat de vernakalant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon conține clorhidrat de vernakalant 200 mg, echivalent cu vernakalant 181 mg.
Fiecare flacon conține clorhidrat de vernakalant 500 mg, echivalent cu vernakalant 452,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține acid citric, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu (E524).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon
200 mg/10 ml

1 flacon
500 mg/25 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE) SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Soluția diluată: a se utiliza în 12 ore și a se păstra la sau sub 25 °C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Franța

12. NUMĂRULELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

BRINAVESS 20 mg/ml concentrat steril
clorhidrat de vernakalant
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se dilua înainte de administrare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 ml:
200 mg/10 ml

25 ml:
500 mg/25 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ ÎN AMBALAJUL SECUNDAR (CUTIE)

Lista de instrucțiuni anterior perfuzării

Instrucțiuni importante la utilizarea BRINAVESS

Înainte de administrare, i se cere medicului să determine eligibilitatea pacientului prin utilizarea listei de instrucțiuni furnizate. Lista de instrucțiuni trebuie așezată pe flaconul de perfuzie pentru a fi citită de către profesionistul din domeniul sănătății care va administra BRINAVESS.

BRINAVESS trebuie administrat în condiții clinice monitorizate adecvate pentru cardioversie de către un profesionist calificat din domeniul sănătății. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pe durata perfuziei și cel puțin 15 minute după terminarea perfuziei pentru semne și simptome de scădere bruscă a tensiunii arteriale sau a frecvenței cardiace

Citiți cu atenție Rezumatul caracteristicilor produsului și cardul informațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății înainte de administrarea BRINAVESS

BRINAVESS NU trebuie administrat niciunui pacient cu un răspuns „DA“ la întrebările de mai jos:

Pacientul are insuficiență cardiacă clasa NYHA III sau NYHA IV?	DA NU
Pacientul a prezentat un sindrom coronarian acut (incluzând infarct miocardic) în ultimele 30 zile?	DA NU
Pacientul are stenoză aortică severă?	DA NU
Pacientul are o tensiune arterială sistolică < 100 mm Hg?	DA NU
Pacientul are interval QT prelungit inițial (necorectat > 440 ms)?	DA NU
Pacientul are bradicardie severă, disfuncție de nod sinusal sau bloc cardiac de gradul doi și gradul trei în absența unui stimulator cardiac?	DA NU
Pacientului i s-a administrat un medicament antiaritmie intravenos pentru controlarea ritmului cardiac (clasa I și/sau clasa III) în ultimele 4 ore dinainte de momentul când BRINAVESS va fi administrat?	DA NU
Pacientul prezintă hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți?	DA NU

NU administrați alte medicamente antiaritmice (clasa I și/sau clasa III) i.v. timp de cel puțin 4 ore după perfuzia de BRINAVESS.

Când administrați BRINAVESS, urmați aceste instrucțiuni:

- Pacientul trebuie să fie hidratat corespunzător și stabil din punct de vedere hemodinamic și (dacă este necesar) tratat corespunzător cu medicamente anticoagulante înainte de a i se administra BRINAVESS
- Pacientul trebuie să fie supravegheat atent și frecvent pe întreaga durată a perfuziei și cel puțin 15 minute după terminarea perfuziei pentru:
 - Orice semne sau simptome ale unei scăderi bruște a tensiunii arteriale sau a frecvenței cardiace, cu sau fără hipotensiune arterială sau bradicardie simptomatice
 - Bradicardie
 - Hipotensiune arterială
 - Modificări neașteptate ale ECG (a se vedea RCP)Dacă apar astfel de semne, întrerupeți imediat administrarea BRINAVESS și asigurați tratament medical corespunzător. Nu reîncepeți administrarea BRINAVESS.
- Continuați monitorizarea pacientului timp de 2 ore după începerea perfuziei și până la stabilizarea parametrilor clinici și ECG.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

BRINAVESS 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă clorhidrat de vernakalant

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este BRINAVESS și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați BRINAVESS
3. Cum să utilizați BRINAVESS
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează BRINAVESS
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este BRINAVESS și pentru ce se utilizează

BRINAVESS conține substanța activă clorhidrat de vernakalant. BRINAVESS acționează prin transformarea ritmului dumneavoastră cardiac neregulat sau rapid în ritm cardiac normal.

Se utilizează la adulți dacă aveți un ritm cardiac rapid, neregulat, denumit fibrilație atrială, care a debutat recent, o perioadă mai scurtă decât sau egală cu 7 zile, pentru pacienți care nu au fost supuși unei intervenții chirurgicale și o perioadă mai scurtă decât sau egală cu 3 zile pentru pacienți care au fost supuși unei intervenții chirurgicale cardiace.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați BRINAVESS

Nu utilizați BRINAVESS:

- dacă sunteți alergic la clorhidrat de vernakalant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6)
- dacă ați avut durere toracică (angină) nouă sau agravată diagnosticată de medicul dumneavoastră ca un sindrom coronarian acut în ultimele 30 zile sau ați avut un infarct miocardic în ultimele 30 zile
- dacă aveți o valvă cardiacă foarte îngustă, tensiunea arterială sistolică mai mică de 100 mm Hg sau insuficiență cardiacă avansată cu simptome la efort minim sau în repaus
- dacă aveți o frecvență cardiacă anormal de lentă sau cu bătăi lipsă și nu aveți stimulator cardiac sau aveți o tulburare de conducere numită prelungirea intervalului QT – care poate fi văzută pe ECG de către medicul dumneavoastră
- dacă luați alte medicamente intravenoase (antiaritmice de clasa I și III) utilizate pentru normalizarea ritmului cardiac anormal, cu 4 ore înainte de a utiliza BRINAVESS

Nu trebuie să utilizați BRINAVESS dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră înainte să utilizați acest medicament.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați BRINAVESS, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți:

- insuficiență cardiacă

- anumite boli de inimă implicând mușchiul inimii, stratul care înconjoară inima și o îngustare severă a valvelor inimii
- o boală a valvelor inimii
- probleme la nivelul ficatului
- utilizați alte medicamente pentru controlul ritmului cardiac

Dacă aveți tensiunea arterială foarte mică sau bătăi încete ale inimii sau anumite modificări pe ECG în timp ce utilizați acest medicament, medicul dumneavoastră vă va întrerupe tratamentul.

Medicul dumneavoastră va decide dacă aveți nevoie de medicamente suplimentare pentru controlul ritmului inimii în 4 ore după utilizarea BRINAVESS.

Este posibil ca BRINAVESS să nu poată trata anumite anomalii ale ritmului inimii, cu toate acestea, medicul dumneavoastră va fi familiarizat cu acest aspect.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți stimulator cardiac.

Dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), spuneți-i medicului dumneavoastră. Informații detaliate despre atenționările și precauțiile referitoare la reacțiile adverse care ar putea apărea sunt prezentate la pct. 4.

Analize de sânge

Înainte de a vi se administra acest medicament, medicul dumneavoastră va decide dacă vă va efectua analize de sânge pentru a vedea cât de bine se coagulează sângele dumneavoastră și care este concentrația de potasiu.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta mai mică de 18 ani, deoarece nu există experiență privind utilizarea acestuia la această populație.

BRINAVESS împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu utilizați BRINAVESS dacă luați alte medicamente intravenoase (antiaritmice de clasa I și III) utilizate pentru normalizarea ritmului anormal de bătaie al inimii, cu 4 ore înainte de a utiliza BRINAVESS.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a utiliza medicament.

Este de preferat evitarea utilizării BRINAVESS în timpul sarcinii.

Nu se cunoaște dacă BRINAVESS se elimină în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trebuie ținut cont de faptul că unele persoane pot avea amețeli după administrarea BRINAVESS, de obicei în primele 2 ore (vezi punctul „Reacții adverse posibile“). Dacă vă simțiți amețit, trebuie să evitați conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor după administrarea BRINAVESS.

BRINAVESS conține sodiu

Acest medicament conține 32 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon de 200 mg. Aceasta este echivalentă cu 1,6% din aportul zilnic maxim de sodiu recomandat pentru un adult.

Acest medicament conține 80 mg sodiu (componenta principală stabilă/ sare de masă) în fiecare flacon de 500 mg. Aceasta este echivalentă cu 4% din aportul zilnic maxim de sodiu recomandat pentru un adult.

3. Cum să utilizați BRINAVESS

Cantitatea BRINAVESS care vi se poate administra depinde de greutatea dumneavoastră. Doza inițială recomandată este de 3 mg/kg, cu o doză maximă calculată până la 113 kg. Dacă cântăriți mai mult de 113 kg, veți primi o doză fixă de 339 mg. În timpul administrării BRINAVESS, vi se vor verifica ritmul respirator, frecvența cardiacă, tensiunea arterială și activitatea electrică a inimii.

Dacă ritmul dumneavoastră cardiac nu a revenit la normal la 15 minute după terminarea primei dumneavoastră doze, vi se poate administra o a doua doză. Aceasta va fi o doză puțin mai mică, de 2 mg/kg, cu o doză maximă calculată până la 113 kg. Dacă cântărești mai mult de 113 kg, vei primi o doză fixă de 226 mg. Nu se pot administra în decurs de 24 ore doze totale mai mari de 5 mg/kg.

BRINAVESS vi se va administra de către un profesionist din domeniul medical. BRINAVESS va fi diluat înainte de a vă fi administrat. Informații privind modul de preparare a soluției sunt disponibile la sfârșitul acestui prospect.

Vi se va administra într-o venă, timp de 10 minute.

Dacă vi se administrează mai mult BRINAVESS decât trebuie

În cazul în care considerați că este posibil să vi se fi administrat prea mult BRINAVESS, spuneți-i imediat medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Medicul dumneavoastră poate decide oprirea perfuziei dacă observă oricare din următoarele modificări anormale ale:

- ritmului inimii dumneavoastră (cum sunt un ritm al inimii foarte rapid (reacție adversă mai puțin frecventă) sau foarte lent (reacție adversă frecventă), o bătaie a inimii lipsă (reacție adversă mai puțin frecventă) sau o scurtă pauză în activitatea normală a inimii dumneavoastră (reacție adversă mai puțin frecventă))
- tensiunii dumneavoastră arteriale (cum este tensiune arterială foarte mică care determină o afecțiune gravă a inimii) (reacție adversă mai puțin frecventă)
- activității electrice a inimii dumneavoastră (reacție adversă mai puțin frecventă)

Alte reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- tulburări ale gustului
- strănut

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- bătăi rapide ale inimii
- durere sau amorțeală la locul de perfuzare, amorțeală sensibilitate scăzută la nivelul pielii, sau senzație de furnicături
- greață și vărsături
- senzație de căldură
- tensiune arterială scăzută, ritm cardiac lent, senzație de amețală
- tuse, durere la nivelul nasului
- transpirații excesive, mâncărime

- amorțeală sau furnicături care apar la nivelul mucoasei sau țesutului cavității bucale

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- anumite tipuri de probleme ale bătailor inimii, (cum este simțirea bătailor inimii dumneavoastră (palpitații)sau bătaii suplimentare ale inimii)
- scăderea simțului sau sensibilității
- iritație la nivelul ochilor, lăcrimare sau modificări ale vederii dumneavoastră
- o modificare a mirosului dumneavoastră
- durere la nivelul degetelor de la mâini și de la picioare, senzație de arsură
- transpirații reci, bufeuri
- nevoie urgentă de a avea tranzit intestinal, diaree
- dispnee sau senzație de presiune la nivelul pieptului
- senzație de înecare
- durere în gură sau în gât
- iritație, mâncărime la locul de perfuzare
- tensiune arterială mare
- senzație de cap ușor sau de leșin, stare generală de rău, senzație de moleșeală sau somnolență
- curgerea nasului, durere în gât
- nas înfundat
- senzație de uscăciune a gurii
- paloare a pielii
- mâncărime generalizată
- oboseală
- sensibilitate scăzută la nivelul gurii

Aceste reacții, observate în termen de 24 de ore de la administrarea BRINAVESS, ar trebui să treacă rapid; cu toate acestea, dacă nu trec, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează BRINAVESS

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta de flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Brinavess trebuie diluat înainte de utilizare. Concentratul steril diluat este stabil chimic și fizic timp de 12 ore la sau sub 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul scurs până la utilizare și condițiile de păstrare în acest interval de timp sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu ar trebui să depășească 24 ore la 2 °C până la 8 °C, în afară de cazul când diluarea s-a realizat în condiții aseptice controlate și validate.

A nu utiliza acest medicament dacă observați particule sau modificări de culoare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține BRINAVESS

- Substanța activă este clorhidrat de vernakalant. Fiecare ml de concentrat conține clorhidrat de vernakalant 20 mg, echivalent cu vernakalant 18,1 mg.
Fiecare flacon de 200 mg clorhidrat de vernakalant este echivalent cu vernakalant 181 mg.
Fiecare flacon de 500 mg clorhidrat de vernakalant este echivalent cu vernakalant 452,5 mg.
- Celelalte componente sunt acid citric, clorură de sodiu, hidroxid de sodiu (E524) și apă pentru preparate injectabile (vezi punctul 2 „BRINAVESS conține sodiu”).

Cum arată BRINAVESS și conținutul ambalajului

BRINAVESS este un concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) care este limpede și incolor până la galben pal.

BRINAVESS este disponibil în ambalaj de 1 flacon conținând fie 200 mg, fie 500 mg de clorhidrat de vernakalant.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Franța

Fabricantul:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

България

Correvio
Тел.: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Correvio
Tél/Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Česká republika

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Magyarország

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Danmark

Correvio
Tlf: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Malta

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Deutschland

Correvio
Tel: +49 (0)800 180 20 91
medicalinformation@advanzpharma.com

Nederland

Correvio
Tel: +31 (0)800 022 93 82
medicalinformation@advanzpharma.com

Eesti

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Ελλάδα

Correvio
Τηλ: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

España

Advanz Pharma Spain S.L.U
Tel: +34 900 834 889
medicalinformation@advanzpharma.com

France

Correvio
Tél: +33 1 77 68 89 17
medicalinformation@advanzpharma.com

Hrvatska

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Ireland

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Ísland

Correvio
Sími: +44 (0) 208 588
9131medicalinformation@advanzpharma.com

Italia

Correvio
Tel: +39 800 909 792
medicalinformation@advanzpharma.com

Κύπρος

Correvio
Τηλ: 208 588
9131medicalinformation@advanzpharma.com

Latvija

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588
9131medicalinformation@advanzpharma.com

Norge

Correvio
Tlf: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Österreich

Correvio
Tel: +43 (0)800 298 022
medicalinformation@advanzpharma.com

Polska

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Portugal

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

România

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588
9131medicalinformation@advanzpharma.com

Slovenija

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Slovenská republika

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Suomi/Finland

Correvio
Puh/Tel: +44 (0) 208 588
9131medicalinformation@advanzpharma.com

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului și materialul educațional pentru informații suplimentare înainte de utilizarea BRINAVESS

DATE CLINICE

Indicații terapeutice

Conversia rapidă la ritm sinusal a fibrilației atriale cu debut recent la adulți

-Pentru pacienți la care nu s-au efectuat intervenții chirurgicale: fibrilație atrială cu durată ≤ 7 zile

-Pentru pacienți care s-au efectuat intervenții chirurgicale cardiace: fibrilație atrială cu durată ≤ 3 zile

Doze și mod de administrare

Vernakalant trebuie administrat în condiții clinice monitorizate adecvate pentru cardioversie. Doar un profesionist calificat din domeniul sănătății trebuie să îl administreze. .

Doze

Doza de vernakalant se stabilește în funcție de greutatea corporală a pacientului, cu o doză maximă calculată pentru o greutate de 113 kg. Doza inițială recomandată pentru perfuzie este 3 mg/kg, administrată pe o perioadă de 10 minute, cu o doză inițială maximă de 339 mg (84,7 ml de soluție 4 mg/ml). În cazul în care conversia la ritmul sinusal nu are loc în 15 minute după terminarea perfuziei inițiale, se poate administra o a doua perfuzie de 2 mg/kg timp de 10 minute (doza maximă pentru a doua perfuzie de 226 mg (56,5 ml de soluție 4 mg/ml)). Nu trebuie administrate doze cumulative mai mari de 5 mg/kg în decurs de 24 ore.

Perfuzia inițială se administrează în doză de 3 mg/kg timp de 10 minute. În această perioadă, pacientul trebuie atent monitorizat pentru depistarea oricăror semne sau simptome de scădere bruscă a tensiunii arteriale sau a frecvenței cardiace. Dacă apar astfel de semne, cu sau fără hipotensiune arterială sau bradicardie simptomatică, perfuzia trebuie oprită imediat.

Dacă nu a avut loc conversia la ritmul sinusal, semnele vitale și ritmul cardiac al pacientului trebuie monitorizate timp de încă 15 minute.

Dacă nu a avut loc conversia la ritmul sinusal în urma perfuziei inițiale sau în perioada de monitorizare de 15 minute, administrați o a doua perfuzie în doză de 2 mg/kg timp de 10 minute.

În cazul în care conversia la ritmul sinusal are loc fie în timpul perfuziei inițiale, fie în timpul celei de-a doua perfuzii, cea de-a doua perfuzie trebuie continuată până se termină. Dacă se observă flutter atrial stabil hemodinamic după perfuzia inițială, se poate administra cea de-a doua perfuzie, deoarece pacienții pot fi convertiți la ritm sinusal (vezi Atenționări și precauții speciale de utilizare și Reacții adverse).

Pacienți cu greutatea corporală >113 kg

Pentru pacienții cu greutatea peste 113 kg, vernakalant are o doză fixă. Doza inițială este de 339 mg (84,7 ml soluție 4 mg/ml). În cazul în care conversia la ritmul sinusal nu are loc în termen de 15 minute de la sfârșitul perfuziei inițiale, se poate administra o a doua perfuzie de 10 minute de 226 mg (56,5 ml soluție de 4 mg/ml). Dozele cumulate de peste 565 mg nu au fost evaluate.

Post intervenții chirurgicale cardiace

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi Proprietăți farmacocinetice).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi Atenționări și precauții speciale de utilizare și Proprietăți farmacocinetice).

Vârșnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Nu există utilizare relevantă a vernakalant la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani pentru conversia rapidă în ritm sinusal a fibrilației atriale cu debut recent și, prin urmare, acesta nu trebuie utilizat la acest grup de pacienți.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Vernakalant nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Flacoanele sunt de unică folosință și conținutul acestora trebuie diluat înainte de administrare.

Pentru instrucțiuni cu privire la diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare .

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 „Lista excipienților”.
- Pacienți cu stenoză aortică severă, pacienți cu tensiune arterială sistolică < 100 mmHg și pacienți cu insuficiență cardiacă clasa NYHA III și NYHA IV.
- Pacienți cu interval QT prelungit inițial (necorectat > 440 ms) sau bradicardie severă, disfuncție de nod sinusal sau bloc cardiac de gradul doi și gradul trei în absența unui stimulator cardiac.
- Utilizarea de antiaritmice intravenoase pentru controlarea ritmului (clasa I și clasa III) în ultimele 4 ore dinainte, precum și în primele 4 ore după administrarea vernakalant.
- Sindrom coronarian acut (incluzând infarct miocardic) în ultimele 30 zile.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizarea pacientului

Au fost raportate cazuri grave de hipotensiune arterială în timpul și imediat după perfuzia cu vernakalant. Pacienții trebuie să fie atent supravegheați pe întreaga durată a perfuziei și cel puțin 15 minute după terminarea perfuziei cu evaluarea semnelor vitale și monitorizarea continuă a ritmului cardiac.

Dacă apar oricare dintre următoarele semne sau simptome, administrarea de vernakalant trebuie întreruptă și acești pacienți trebuie să beneficieze de tratament medical corespunzător:

- O scădere bruscă a tensiunii arteriale sau a frecvenței cardiace, cu sau fără hipotensiune arterială sau bradicardie simptomatice
- Hipotensiune arterială
- Bradicardie
- Modificări ECG (cum sunt o pauză sinusală semnificativă clinic, bloc cardiac complet, bloc de ramură nou, prelungirea semnificativă a complexului QRS sau a intervalului QT, modificări corespunzătoare ischemiei sau infarctului și aritmiei ventriculare)

Dacă aceste evenimente apar în timpul primei perfuzii de vernakalant, pacienților nu trebuie să li se administreze cea de-a doua doză.

Pacientul trebuie să fie monitorizat ulterior încă 2 ore după începerea perfuziei și până la stabilizarea parametrilor clinici și ECG.

Precauții înainte de perfuzie

Înainte de a încerca cardioversia farmacologică, pacienții trebuie hidratați corespunzător și stabili din punct de vedere hemodinamic și, dacă este necesar, pacienții trebuie tratați cu medicamente anticoagulante în conformitate cu ghidurile de tratament. La pacienții cu hipokaliemie necorectată (potasiu seric mai mic de 3,5 mmoli/l), concentrațiile plasmatice de potasiu trebuie corectate înainte de utilizarea vernakalant.

O listă de instrucțiuni anterior perfuzării este furnizată împreună cu medicamentul. Înainte de administrare, i se cere medicului să determine eligibilitatea pacientului prin utilizarea listei de instrucțiuni furnizate. Lista de instrucțiuni trebuie așezată pe flaconul de perfuzie pentru a fi citită de către profesionistul din domeniul sănătății care îl va administra.

Hipotensiune arterială

Hipotensiunea arterială poate apărea la un număr mic de pacienți (vernakalant 5,7 %, placebo 5,5 % în timpul primelor 2 ore după administrare). În mod obișnuit hipotensiunea arterială apare în stadii incipiente, fie în timpul perfuziei, fie la scurt timp după finalul perfuziei și poate fi corectată de obicei prin măsuri de susținere standard. Mai puțin frecvent, au fost observate cazuri de hipotensiune arterială severă. Pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC) au fost identificați a fi un grup de pacienți cu risc crescut de hipotensiune arterială. (Vezi "Reacții adverse".)

Pacientul trebuie să fie monitorizat pentru semne și simptome de scădere bruscă a tensiunii arteriale sau a frecvenței cardiace pe durata perfuziei și cel puțin 15 minute după terminarea perfuziei.

Insuficiența cardiacă congestivă

Pacienții cu ICC au demonstrat o incidență globală mai mare a evenimentelor hipotensive, în timpul primelor 2 ore după administrare la pacienții tratați cu vernakalant comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (13,4 % comparativ cu, respectiv, 4,7 %). Hipotensiunea arterială raportată ca reacție adversă gravă sau care duce la întreruperea administrării produsului medicamentos a apărut la pacienții cu ICC după expunerea la vernakalant la 1,8 % dintre acești pacienți comparativ cu 0,3 % în cazul placebo.

Pacienții cu antecedente de ICC au demonstrat o incidență mai mare a aritmiei ventriculare în primele două ore după administrarea dozei (6,4 % pentru vernakalant, comparativ cu 1,6 % pentru placebo). Aceste aritmii au fost în mod obișnuit tahicardii ventriculare asimptomatice, monomorfe, nesuținute (în medie 3-4 bătăi).

Datorită incidenței mai mari a reacțiilor adverse de hipotensiune arterială și aritmie ventriculară la pacienții cu ICC, vernakalantul trebuie utilizat cu precauție la pacienții stabili hemodinamic cu clasele funcționale de ICC NYHA I până la II. Există experiență limitată privind utilizarea vernakalantului la pacienții cu FEVS \leq 35% documentat anterior. Utilizarea sa la acești pacienți nu este recomandată. Utilizarea la pacienții cu ICC corespunzând la NYHA III sau NYHA IV este contraindicată (vezi "Contraindicații").

Boală cardiacă valvulară

La pacienții cu boală cardiacă valvulară, aritmia ventriculară a apărut cu o incidență mai mare la pacienții tratați cu vernakalant până la 24 de ore de la administrare. În primele 2 ore, aritmia

ventriculară a apărut la 6,4% dintre pacienții tratați cu vernakalant, comparativ cu nici unul după administrarea placebo. Acești pacienți trebuie monitorizați atent.

Flutter atrial

Nu a fost demonstrată eficacitatea vernakalant în convertirea flutterului atrial tipic primar la ritm sinus. Pacienții cărora li s-a administrat vernakalant au o incidență mai mare a conversiei la flutter atrial în primele 2 ore după administrarea dozei. Acest risc este mai mare la pacienții care utilizează antiaritmice clasa I (vezi "Reacții adverse"). Dacă se observă flutter atrial ca urmare a tratamentului, trebuie luată în considerare continuarea perfuziei (vezi "Doze și mod de administrare"). În experiența după punerea pe piață cazuri rare de flutter atrial, cu conducere atrioventriculară 1:1 sunt observate.

Alte boli și afecțiuni nestudiate

Vernakalanta fost administrat la pacienți cu un interval QT necorectat mai mic de 440 ms fără un risc crescut de apariție a torsadei vârfurilor.

În plus, acesta nu a fost evaluat la pacienți cu stenoză valvulară semnificativă clinic, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, cardiomiopatie restrictivă sau pericardită constrictivă și utilizarea sa nu poate fi recomandată în aceste cazuri. Există experiență limitată cu vernakalant la pacienți cu stimuloare cardiace.

Deoarece experiența din studiile clinice la pacienții cu insuficiență hepatică în stadiu avansat este limitată, vernakalant nu este recomandat la acești pacienți.

Nu există date clinice cu privire la administrarea de doze repetate după prima și a doua perfuzie.

Cardioconversia electrică

Cardioversia electrică poate fi luată în considerare pentru pacienții care nu răspund la tratament. Nu există experiență clinică privind cardioversia electrică în primele 2 ore după administrare.

Utilizarea medicamentelor antiaritmice (MAA) înainte sau după vernakalant

Datorită lipsei datelor, vernakalant nu poate fi recomandat pacienților cărora li s-au administrat anterior MAA intravenoase (clasa I și III) cu 4 - 24 ore înainte de vernakalant. Acesta nu trebuie administrat pacienților cărora li s-au administrat MAA intravenoase (clasa I și III) cu mai puțin de 4 ore înainte de vernakalant (vezi, "Contraindicații").

Datorită experienței limitate, vernakalant trebuie utilizat cu precauție la pacienții aflați sub tratament cu MAA orale (clasa I și III). Riscul de flutter atrial poate fi crescut la pacienții cărora li se administrează MAA clasa I (vezi mai sus).

Există experiență limitată privind utilizarea intravenoasă de antiaritmice (clasa I și clasa III) în primele 4 ore după administrarea vernakalant, prin urmare aceste medicamente nu trebuie utilizate în această perioadă (vezi "Contraindicații").

Inițierea sau reluarea pe cale orală a tratamentului antiaritmice de întreținere poate fi luată în considerare după primele 2 ore de la administrarea vernakalantului.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține 32 mg sodiu per flacon de 200 mg, echivalent cu 1,6% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține 80 mg sodiu per flacon de 500 mg, echivalent cu 4% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult..

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii de interacțiune

Vernakalant nu trebuie administrat pacienților care au primit MAA intravenoase (clasa I și III) cu mai puțin de 4 ore înainte de administrarea vernakalant (vezi “Contraindicații”).

În cadrul programului de dezvoltare clinică, tratamentul antiaritmie de întreținere pe cale orală a fost întrerupt timp de minim 2 ore după administrarea vernakalant. Poate fi luată în considerare reluarea sau inițierea tratamentului antiaritmie de întreținere pe cale orală după această perioadă de timp (vezi “Contraindicații” și “Avertizări și precauții speciale de utilizare”).

Deși vernakalant este un substrat al CYP2D6, analizele farmacocinetice (FC) populaționale au demonstrat că nu au fost observate diferențe semnificative între expunerea acută la vernakalant (C_{max} și $ASC_{0-90 \text{ min}}$) când au fost administrați inhibitori slabi sau potenți ai CYP2D6 în ziua dinaintea perfuziei cu vernakalant comparativ cu pacienții care nu au urmat un tratament concomitent cu inhibitori ai CYP2D6. În plus, expunerea acută la vernakalant a metabolizatorilor lenți CYP2D6 diferă foarte puțin când este comparată cu cea a metabolizatorilor rapizi. Nu este necesară ajustarea dozei de vernakalant în funcție de tipul de metabolizator CYP2D6 sau atunci când vernakalantul se administrează concomitent cu inhibitorii 2D6.

Vernakalantul este un inhibitor moderat, competitiv al CYP2D6. Cu toate acestea, nu este de așteptat ca administrarea intravenoasă acută de vernakalant să influențeze marcat FC substraturilor 2D6 administrate cronic, ca o consecință a timpului de înjumătățire plasmatică scurt al vernakalantului și prin urmare a naturii tranzitorii a inhibării 2D6. Nu este de așteptat ca vernakalantul administrat în perfuzie să determine interacțiuni medicamentoase semnificative datorită distribuției rapide și expunerii tranzitorii, legării slabe de proteinele plasmatică, lipsei inhibării altor enzime CYP P450 testate (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 sau 2E1) și lipsei inhibării glicoproteinei-P într-un test de transport al digoxinei.

Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Citiți toate etapele înainte de administrare.

Dispozitivul de administrare preferat este o pompă de perfuzie. Cu toate acestea, o seringă injectoare este acceptabilă cu condiția ca volumul calculat să poată fi administrat precis în timpul de perfuzare specificat.

Prepararea BRINAVESS pentru perfuzie

Etapa 1:

Înainte de administrare, flacoanele de BRINAVESS trebuie inspectate vizual pentru particule și modificări de culoare. Nu trebuie utilizat niciun flacon care prezintă particule sau modificări de culoare. Notă: BRINAVESS concentrat pentru soluție perfuzabilă variază de la incolor până la galben pal. Variațiile de culoare din acest interval nu îi afectează eficacitatea.

Etapa 2: Diluarea concentratului

Pentru a asigura o administrare adecvată, trebuie preparată o cantitate suficientă de BRINAVESS 20 mg/ml la începutul tratamentului pentru a asigura atât perfuzia inițială, cât și cea de-a doua perfuzie, dacă este justificată.

Preparați o soluție cu o concentrație de 4 mg/ml, urmând instrucțiunile de diluare de mai jos:

Pacienți \leq 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml se adaugă la 100 ml solvent

Pacienți $>$ 100 kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml se adaugă la 120 ml solvent

Solvenții recomandați sunt soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), soluție injectabilă Ringer lactat sau soluție injectabilă de glucoză 5 %.

Etapa 3: Inspectarea soluției

Soluția sterilă diluată trebuie să fie clară, incoloră până la galben pal. Înainte de administrare, soluția trebuie reinspectată vizual pentru a detecta orice particule și modificări de culoare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.