

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

BRINAVESS 20 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý mililiter koncentrátu obsahuje 20 mg vernakalantiumchloridu, ktorý zodpovedá 18,1 mg vernakalantu.

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 200 mg vernakalantiumchloridu, čo zodpovedá 181 mg vernakalantu.

Každá 25 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg vernakalantiumchloridu, čo zodpovedá 452,5 mg vernakalantu.

Po zriedení je koncentrácia roztoku vernakalantiumchloridu 4 mg/ml.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka s 200 mg obsahuje približne 1,4 mmol (32 mg) sodíka.

Každá injekčná liekovka s 500 mg obsahuje približne 3,5 mmol (80 mg) sodíka.

Každý ml zriedeného roztoku obsahuje približne 3,5 mg sodíka (injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)), 0,64 mg sodíka (5 % injekčný roztok glukózy) alebo 3,2 mg sodíka (injekčný Ringerov laktátový roztok).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číry a bezfarebný až bledožltý roztok s pH približne 5,5.

Osmolalita lieku je regulovaná v rámci nasledujúceho rozmedzia: 270-320 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

BRINAVESS je u dospelých indikovaný na rýchlu konverziu nedávneho nástupu atriálnej fibrilácie na sínusový rytmus

- pre neoperovaných pacientov: trvanie atriálnej fibrilácie $\leq$ 7 dní,
- pre pacientov po chirurgickom zákroku na srdci: trvanie atriálnej fibrilácie $\leq$ 3 dni.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Vernakalant sa má podávať v monitorovanom klinickom prostredí, ktoré je vhodné pre kardioverziu. Liek má podávať len plne kvalifikovaný zdravotnícky pracovník.

Dávkovanie

Vernakalant sa dávkuje podľa telesnej hmotnosti pacienta, pričom maximálna vypočítaná dávka sa vypočítava zo 113 kg.

Odporúčaná úvodná infúzia je 3 mg/kg a má sa podávať počas 10 minút s maximálnou úvodnou dávkou 339 mg (84,7 ml roztoku s koncentráciou 4 mg/ml). Ak sa konverzia na sínusový rytmus

neobjaví v priebehu 15 minút po skončení úvodnej infúzie, môže sa podať druhá 10-minútová infúzia 2 mg/kg (s maximálnou dávkou druhej infúzie 226 mg (56,5 ml roztoku s koncentráciou 4 mg/ml)). V priebehu 24 hodín sa nemajú podávať kumulatívne dávky vyššie ako 5 mg/kg.

Úvodná infúzia sa podáva v dávke 3 mg/kg počas 10 minút. Počas tejto doby sa u pacienta majú pozorne sledovať akékoľvek prejavy alebo príznaky náhleho poklesu krvného tlaku alebo srdcovej frekvencie. Ak sa takéto prejavy objavia, či už so symptomatickou hypotenziou alebo bradykardiou alebo bez nich, infúzia sa má okamžite zastaviť.

Ak sa konverzia na sínusový rytmus neobjaví, majú sa životné funkcie a srdcový rytmus pacienta sledovať ďalších 15 minút.

Ak sa konverzia na sínusový rytmus neobjaví po úvodnej infúzii, ani v priebehu 15 minút ďalšieho pozorovania, má sa podať druhá infúzia v dávke 2 mg/kg počas 10 minút.

Ak sa konverzia na sínusový rytmus objaví v priebehu úvodnej alebo druhej infúzie, infúzia má pokračovať až do jej skončenia. Keď sa po úvodnej infúzii pozoruje hemodynamicky stabilný atriálny flutter, môže sa podať druhá infúzia, pretože pacienti môžu konvertovať na sínusový rytmus (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pacienti s telesnou hmotnosťou > 113 kg

Dávka vernakalantu je pre pacientov s telesnou hmotnosťou nad 113 kg fixne stanovená. Úvodná dávka je 339 mg (84,7 ml roztoku s koncentráciou 4 mg/ml). Ak ku konverzii na sínusový rytmus nedôjde do 15 minút po ukončení úvodnej infúzie, môže sa podať druhá 10-minútová infúzia s dávkou 226 mg (56,5 ml roztoku s koncentráciou 4 mg/ml). Kumulatívne dávky nad 565 mg sa nehodnotili.

Po chirurgickom zákroku na srdci

Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Použitie vernakalantu sa netýka detí a dospievajúcich vo veku < 18 rokov na rýchlu konverziu nedávneho nástupu fibrilácie predsiení na sínusový rytmus, a preto sa nemá v tejto skupine pacientov používať.

Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

Vernakalant sa nemá podávať vo forme intravenózneho injekcie alebo bolusu.

Injekčné liekovky sú len na jednorazové použitie a pred podávaním sa musia zriediť.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

- Pacienti s ťažkou aortálnou stenózou, pacienti so systolickým krvným tlakom < 100 mm Hg a pacienti so srdcovým zlyhaním triedy NYHA III a NYHA IV.
- Pacienti s predĺženým QT intervalom na začiatku (nekorigovaný > 440 ms) alebo s ťažkou bradykardiou, s dysfunkciou sínusového uzla alebo srdcovou bloádou druhého a tretieho stupňa bez kardiostimulátora.
- Použitie intravenózných antiarytmík na kontrolu rytmu (trieda I a trieda III) v priebehu 4 hodín pred podaním vernakalantu ako aj v priebehu prvých 4 hodín po jeho podaní.
- Akútny koronárny syndróm (vrátane infarktu myokardu) v priebehu posledných 30 dní.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Monitorovanie pacienta

Počas podávania a hneď po podaní infúzie vernakalantu boli hlásené prípady závažnej hypotenzie. Pacientov je potrebné pozorne sledovať počas celého trvania infúzie a počas minimálne 15 minút po ukončení infúzie s vyhodnotením vitálnych znakov a s nepretržitým monitorovaním srdcového rytmu.

Ak sa objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich znakov alebo príznakov, podávanie vernakalantu sa má ukončiť a títo pacienti majú dostať primeranú lekársku starostlivosť:

- náhle zníženie krvného tlaku alebo srdcovej frekvencie, so symptomatickou hypotenziou alebo bradykardiou alebo bez nich,
- hypotenzia,
- bradykardia,
- EKG zmeny (ako je klinicky významná sínusová pauza, úplná srdcová blokáda, nová blokáda ramienka, významné predĺženie intervalu QRS alebo QT, zmeny zhodné s ischémiou alebo infarktom a ventrikulárna arytmia).

Ak sa tieto udalosti vyskytnú počas prvej infúzie vernakalantu, pacienti nemajú dostať druhú dávku.

Pacienta je potrebné ďalej monitorovať počas 2 hodín po začatí infúzie a dovtedy, kým sa nestabilizujú klinické a EKG parametre.

Upozornenia pred infúziou

Pred snahou o farmakologickú kardioverziu majú byť pacienti primerane hydratovaní a hemodynamicky optimalizovaní a ak je to potrebné, pacienti majú dostať antikoagulanciá podľa liečebných usmernení. U pacientov s nekorigovanou hypokaliémiou (sérový draslík menej ako 3,5 mmol/l) sa majú pred použitím vernakalantu korigovať hladiny draslíka.

K lieku je priložený kontrolný zoznam, ktorý sa má použiť pred podaním infúzie. Pred podaním sa od predpisujúceho lekára vyžaduje, aby použitím priloženého kontrolného zoznamu určil vhodnosť pacienta. Kontrolný zoznam sa má umiestniť na obal s infúziou, aby si ho prečítal zdravotnícky pracovník, ktorý bude liek podávať.

Hypotenzia

U malého počtu pacientov sa môže objaviť hypotenzia (vernakalant 5,7 %, placebo 5,5 % počas prvých 2 hodín po podaní dávky). Hypotenzia sa zvyčajne vyskytuje skoro, buď počas infúzie alebo krátko po skončení infúzie a môže sa zvyčajne korigovať štandardnými podpornými opatreniami. Prípady závažnej hypotenzie boli pozorované menej často. Pacienti s kongestívnym srdcovým zlyhaním boli identifikovaní ako populácia s vyšším rizikom hypotenzie (pozri časť 4.8).

Počas trvania infúzie a minimálne 15 minút po ukončení infúzie sa vyžaduje, aby bol pacient monitorovaný kvôli znakom a príznakom náhleho zníženia tlaku krvi alebo srdcovej frekvencie.

Kongestívne srdcové zlyhanie

U pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním sa preukázal vyšší celkový výskyt hypotenzívnych udalostí počas prvých 2 hodín po podaní dávky u pacientov liečených s vernakalantom (13,4 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (4,7 %). Hypotenzia, hlásená ako závažná nežiaduca skúsenosť alebo skúsenosť, ktorá viedla k vysadeniu lieku, sa vyskytovala u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním po expozícii vernakalantu u 1,8 % týchto pacientov v porovnaní s 0,3 % pri placebe.

U pacientov s anamnézou kongestívneho srdcového zlyhania sa preukázal vyšší výskyt ventrikulárnej arytmie v priebehu prvých dvoch hodín po dávke (6,4 % pre vernakalant v porovnaní s 1,6 % pre placebo). Tieto arytmie sa zvyčajne vyznačujú asymptomatickými, monomorfnými, nie trvalými (v priemere 3 - 4 údery) ventrikulárnymi tachykardiami.

Z dôvodu vyššieho výskytu nežiaducich reakcií ako hypotenzia a ventrikulárna arytmia u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním sa má vernakalant používať opatrne u hemodynamicky stabilných pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním funkčných tried NYHA I až II. S používaním vernakalantu u pacientov s anamnézou ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF) ≤ 35 % sú k dispozícii obmedzené skúsenosti. Jeho používanie sa v tejto skupine pacientov neodporúča. Používanie u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, ktoré zodpovedá NYHA III alebo NYHA IV, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Valvulárne srdcové ochorenie

U pacientov s valvulárnym ochorením srdca bol u pacientov s vernakalantom vyšší výskyt prípadov ventrikulárnej arytmie do 24 hodín od podania dávky. V priebehu prvých 2 hodín sa ventrikulárna arytmia vyskytla u 6,4 % pacientov liečených vernakalantom v porovnaní so žiadnym pacientom po podaní placeba. Títo pacienti sa majú dôkladne sledovať.

Atriálny flutter

Nezistilo sa, že by bol vernakalant účinný v konvertovaní typicky primárneho atriálneho flutteru na sínusový rytmus. Pacienti, ktorí dostávajú vernakalant, majú vyšší výskyt konvertovania na atriálny flutter v priebehu prvých 2 hodín po dávke. Riziko je vyššie u pacientov, ktorí používajú antiarytmiká triedy I (pozri časť 4.8). Ak sa pozoruje atriálny flutter ako následok liečby, je potrebné zvážiť pokračovanie infúzie (pozri časť 4.2). Po uvedení lieku na trh sú zriedkavo pozorované prípady flutteru predstien s atrioventrikulárnym prevodom 1:1.

Iné neskúmané ochorenia a stavy

Vernakalant sa podával pacientom s nekorigovaným QT intervalom menej ako 440 ms bez zvýšeného rizika vzniku *torsades de pointes*.

Okrem toho sa neskúmal u pacientov s klinicky významnou valvulárnou stenózou, hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou, restriktčnou kardiomyopatiou alebo konstriktčnou perikarditídou a jeho používanie nemožno odporúčať v takýchto prípadoch. U pacientov s kardiostimulátorom sú skúsenosti s vernakalantom obmedzené.

Keďže skúsenosti z klinických skúšaní u pacientov s pokročilou poruchou funkcie pečene sú obmedzené, vernakalant sa u týchto pacientov neodporúča.

O opakovanom podaní dávky po úvodnej a druhej infúzii nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

Elektrická kardioverzia

U pacientov, ktorí nereagujú na liečbu, sa môže zvážiť kardioverzia jednosmerným prúdom. S kardioverziou jednosmerným prúdom do 2 hodín po podaní dávky nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti.

Použitie AA (antiarytmík) pred alebo po podaní vernakalantu

Vernakalant nie je možné odporúčať pacientom, ktorým sa 4 - 24 hodín pred vernakalantom podali intravenózne AA (trieda I a III), z dôvodu nedostatku údajov. Pacientom, ktorí dostali intravenózne AA (trieda I a III) do 4 hodín pred vernakalantom sa nesmie podávať (pozri časť 4.3).

U pacientov s perorálnymi AA (trieda I a III) sa má z dôvodu obmedzenej skúsenosti vernakalant používať s opatnosťou. U pacientov dostávajúcich AA triedy I sa môže zvýšiť riziko atriálneho flutteru (pozri vyššie).

S použitím intravenózných antiarytmík (trieda I a trieda III) na kontrolu rytmu v priebehu prvých 4 hodín po podaní vernakalantu sú k dispozícii obmedzené skúsenosti, preto sa tieto látky nesmú používať počas tohto obdobia (pozri časť 4.3).

Opätovné obnovenie alebo nasadenie perorálnej udržiavacej antiarytmickej liečby sa môže zvážiť 2 hodiny po podaní vernakalantu.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 32 mg sodíka v každej 200 mg injekčnej liekovke, čo zodpovedá 1,6 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Tento liek obsahuje 80 mg sodíka v každej 500 mg injekčnej liekovke, čo zodpovedá 4 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Vernakalant sa nesmie podávať pacientom, ktorí dostali intravenózne AA (triedy I a III) počas 4 hodín pred podaním vernakalantu (pozri časť 4.3).

V rámci klinického vývojového programu sa perorálna udržiavacia antiarytmická liečba prerušila na minimálne 2 hodiny po podaní vernakalantu. Po tomto intervale sa môže zvážiť opätovné obnovenie alebo nasadenie perorálnej udržiavacej antiarytmickej liečby (pozri časti 4.3 a 4.4).

Hoci je vernakalant substrátom CYP2D6, populačné farmakokinetické (FK) analýzy preukázali, že sa nepozorovali žiadne dôležité rozdiely v akútnej expozícii vernakalantu ($C_{\max}$ a $AUC_{0-90 \text{ min}}$), keď sa podávali slabé alebo silné inhibítory CYP2D6 v priebehu 1 dňa pred infúziou vernakalantu v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali súbežnú liečbu inhibítormi CYP2D6. Okrem toho je akútna expozícia vernakalantu u slabých CYP2D6 metabolizérov len minimálne odlišná, keď sa porovnáva s expozíciou u extenzívnych metabolizérov. Na základe metabolizačného statusu CYP2D6 sa nevyžaduje žiadna úprava dávky vernakalantu, ani keď sa vernakalant podáva súbežne s inhibítormi 2D6.

Vernakalant je stredne silný kompetitívny inhibítor CYP2D6. Neočakáva sa však, že by akútne intravenózne podanie vernakalantu značne ovplyvňovalo FK chronicky podávaných substrátov 2D6 z dôvodu krátkeho polčasu vernakalantu a následne prechodného charakteru inhibície 2D6. Nepredpokladá sa, že by vernakalant podávaný infúziou spôsobil významné liekové interakcie vzhľadom na rýchlu distribúciu a prechodnú expozíciu, nízku väzbu na bielkoviny, chýbajúcu inhibíciu iných skúšaných enzýmov CYP P450 (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 alebo 2E1) a chýbajúcu inhibíciu P-glykoproteínu v hodnotení transportu digoxínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití vernakalantiumchloridu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali malformácie po opakovanej perorálnej expozícii (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu vernakalantu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa vernakalant/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Nie sú žiadne informácie o vylučovaní vernakalantu/metabolitov do mlieka u zvierat. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Keď sa používa u dojčiacich žien, je potrebná opatrnosť.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali, že vernakalant ovplyvňuje fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vernakalant má malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. V priebehu prvých 2 hodín po podaní sa zaznamenal závrat (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrnný bezpečnostný profil

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (> 5 %) pozorované v priebehu prvých 24 hodín po podaní vernakalantu dysgeúzia (porucha chuti) (17,9 %), kýchanie (12,5 %) a parestézia (6,9 %). Tieto reakcie, ktoré sa vyskytovali približne v čase infúzie, boli prechodné a zriedkavo obmedzovali liečbu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie uvedený profil nežiaducich reakcií je založený na analýzach súhrnných klinických štúdií, na štúdiu bezpečnosti po registrácii lieku a na spontánných hláseniach. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie^a

Poruchy nervového systému	<i>Veľmi časté:</i> dysgeúzia <i>Časté:</i> parestézia; závrat <i>Menej časté:</i> hypoestézia; pocit pálenia; parosmia; synkopa; ospalosť
Poruchy oka	<i>Menej časté:</i> zvýšená lakrimácia; podráždenie oka; porucha videnia

Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<i>Časté:</i> bradykardia^b; atriálny flutter^b <i>Menej časté:</i> sínusová zástava; ventrikulárna tachykardia; palpitácie; blokáda ľavého ramienka; ventrikulárne extrasystoly; AV blokáda prvého stupňa; úplná AV blokáda; blokáda pravého ramienka; sínusová bradykardia; predĺženie komplexu QRS na EKG; kardiogénny šok; zvýšenie diastolického krvného tlaku <i>Zriedkavé:</i> atriálny flutter s atrioventrikulárnym prevodom 1:1^{b, c}
Poruchy ciev	<i>Časté:</i> hypotenzia <i>Menej časté:</i> sčervenanie; nával tepla; bledosť
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<i>Veľmi časté:</i> kýchanie <i>Časté:</i> kašeľ; nosové ťažkosti <i>Menej časté:</i> dyspnoe; podráždenie hrdla; orofaryngálna bolesť; nazálna kongescia; pocit dusenia; pocit dusenia; rinorea
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<i>Časté:</i> nauzea; orálna parestézia; vracanie <i>Menej časté:</i> sucho v ústach; hnačka; orálna hypoastézia; naliehavá defekácia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<i>Časté:</i> pruritus; hyperhidróza <i>Menej časté:</i> pruritus generalizovaný; studený pot
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<i>Menej časté:</i> bolesť v končatine
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<i>Časté:</i> bolesť v mieste infúzie; pocit horúčavy; parestézia v mieste infúzie <i>Menej časté:</i> únava; podráždenie v mieste infúzie; hypersenzitivita v mieste infúzie, svrbenie v mieste infúzie; malátnosť

^a Nežiaduce reakcie zahrnuté v tabuľke sa vyskytovali v priebehu 24 hodín po podaní vernakalantu (pozri časti 4.2 a 5.2) s incidenciou > 0,1 % u pacientov liečených vernakulantom a vyššou ako placebo.

^b pozri nižšie podnadpisy atriálny flutter a bradykardia

^c zistené zo skúseností po uvedení lieku na trh

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Medzi klinicky významné nežiaduce reakcie pozorované v klinických skúšaní patrili hypotenzia a ventrikulárna arytmia (pozri časť 4.4).

Bradykardia

Bradykardia sa pozorovala predovšetkým v čase konverzie na sínusový rytmus. Pri významne vyššej miere konverzie u pacientov liečených vernakalantom bola incidencia bradykardie vyššia v priebehu prvých 2 hodín u pacientov liečených vernakalantom (1,6 %) ako u pacientov dostávajúcich placebo (0 %). U pacientov, ktorí nekonvertovali na sínusový rytmus, bola incidencia bradykardie v priebehu prvých 2 hodín po podaní dávky podobná v skupine dostávajúcej placebo (4,0 %) aj liečenej

vernakalantom (3,8 %). Vo všeobecnosti bradykardia dobre reagovala na prerušenie liečby a/alebo podanie atropínu.

Atriálny flutter

Pacienti s atriálnou fibriláciou, ktorí dostávajú vernakalant, majú vyššiu incidencia konverzie na atriálny flutter v priebehu prvých 2 hodín po podaní dávky (1,2 % oproti 0 % pri placebe). Pri pokračovaní v infúzii lieku podľa odporúčania uvedeného vyššie väčšina týchto pacientov pokračuje v konverzii na sínusový rytmus. U zvyšných pacientov sa môže odporúčať elektrická kardioverzia. V doterajších klinických štúdiách sa u pacientov, u ktorých došlo po liečbe vernakalantom k atriálnemu flutteru, nerozvinula atrioventrikulárna kondukcia v pomere 1:1. Avšak po uvedení lieku na trh sú prípady flutteru predsiení s atrioventrikulárnym prevodom 1:1 pozorované zriedkavo.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

U jedného pacienta, ktorý dostal vernakalant v dávke 3 mg/kg počas 5 minút (namiesto odporúčaných 10 minút), sa vyvinul hemodynamicky stabilný široký komplex tachykardie, ktorý ustúpil bez následkov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardioterapia, iné antiarytmiká triedy I a III, ATC kód: C01BG11.

Mechanizmus účinku

Vernakalant je antiarytmikum, ktoré pôsobí prednostne v predsieňach, kde predlžuje atriálnu refraktérnosť a v závislosti od pulzu spomaľuje vedenie impulzov. O týchto antifibrilačných účinkoch na refraktérnosť a kondukciu sa predpokladá, že potláčajú opätovný návrat (re-entry) a sú potenciované v predsieňach počas atriálnej fibrilácie. O relatívnej selektivite vernakalantu na atriálnu oproti ventrikulárnej refraktérnosti sa predpokladá, že je následkom blokovania prúdov regulovaných iónovými kanálmi prítomných v predsieňach, ale nie v komorách, ako aj jedinečného elektrofyziológického stavu fibrilujúcich predsiení. Bola však dokumentovaná blokáda kationových prúdov vrátane hERG kanálov a napäťovo závislých sodíkových kanálov v srdci, ktoré sú prítomné v komorách.

Farmakodynamické účinky

V predklinických štúdiách vernakalant blokuje prúdy vo všetkých fázach atriálneho akčného potenciálu vrátane draslíkových prúdov, ktoré sa prejavujú výhradne v predsieňach (napr. draslíkové prúdy ultrarýchleho oneskoreného usmerňovača (ultra-rapid delayed rectifier) a draslíkové prúdy závislé od acetylcholínu). Počas atriálnej fibrilácie blokáda sodíkových kanálov závislá od frekvencie a napätia ďalej sústreďuje pôsobenie lieku skôr voči rýchlo sa aktivujúcemu a čiastočne depolarizovanému tkanivu predsieni ako voči normálne polarizovanej komore pulzujúcej s nižšou srdcovou frekvenciou. Okrem toho, schopnosť vernakalantu blokovat' neskorú zložku sodíkového prúdu obmedzuje účinky na ventrikulárnu repolarizáciu indukovanú blokádou draslíkových prúdov v komore. Cieľové účinky na atriálne tkanivo spojené s blokádou neskorého sodíkového prúdu naznačujú, že vernakalant vykazuje nízky proarytmický potenciál. Vo všeobecnosti má kombinácia účinkov vernakalantu na srdcové draslíkové a sodíkové prúdy za následok podstatné antiarytmické účinky, ktoré sú sústredené predovšetkým v predsieňach.

V elektrofyzologickej štúdií u pacientov vernakalant významne predlžoval atriálnu efektívnu refraktérnu periódu na dávke závislým spôsobom, ktorý nesúvisel s významným zvýšením ventrikulárnej efektívnej refraktérnej periódy. V populácii štúdie fázy 3 mali pacienti liečení vernakalantom zvýšený interval QT korigovaný na srdcovú frekvenciu (pomocou úpravy podľa Fridericia, QTcF) v porovnaní s placebom (22,1 ms a 18,8 ms, v uvedenom poradí maximálne hodnoty po prvej a druhej infúzii po odpočítaní placebo). Do 90 minút od začiatku infúzie sa tento rozdiel znížil na 8,1 ms.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dizajn klinického skúšania: Klinický účinok vernakalantu v liečbe pacientov s atriálnou fibriláciou sa hodnotil v troch randomizovaných dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách (ACT I, ACT II a ACT III) a v skúšaní s aktívnym komparátorom oproti intravenóznemu amiodarónu (AVRO). Do ACT II a ACT III boli zaradení niektorí pacienti s typickým atriálnym flutterom a nezistilo sa, že by bol vernakalant účinný v konvertovaní atriálneho flutteru. V klinických štúdiách sa potreba antikoagulácie pred podaním vernakalantu hodnotila podľa klinickej praxe ošetrojúceho lekára. Pri atriálnej fibrilácii trvajúcej menej ako 48 hodín bola povolená okamžitá kardioverzia. Pri atriálnej fibrilácii trvajúcej dlhšie ako 48 hodín sa vyžadovala antikoagulácia v súlade s liečebnými usmerneniami.

ACT I a ACT III skúmali účinok vernakalantu v liečbe pacientov s pretrvávajúcou atriálnou fibriláciou > 3 hodiny, nie však dlhšou ako 45 dní. ACT II skúmala účinok vernakalantu u pacientov, u ktorých sa vyvinula atriálna fibrilácia s trvaním < 3 dni po nedávnom podstúpení aorto-koronárneho premostenia (coronary artery bypass graft, CABG) a/alebo chirurgického zákroku na chlopni (atriálna fibrilácia sa vyskytla viac ako 1 deň, ale menej ako 7 dní po chirurgickom zákroku). Štúdia AVRO skúmala účinok vernakalantu oproti intravenóznemu amiodarónu u pacientov s nedávnym nástupom atriálnej fibrilácie (3 hodiny až 48 hodín). Vo všetkých štúdiách dostávali pacienti 10-minútovú infúziu BRINAVESSU v dávke 3,0 mg/kg (alebo zodpovedajúce placebo) s následným 15-minútovým obdobím sledovania. Ak mal pacient atriálnu fibriláciu alebo atriálny flutter na konci 15-minútového obdobia sledovania, bola podaná druhá 10-minútová infúzia BRINAVESSU v dávke 2,0 mg/kg (alebo zodpovedajúce placebo). Úspech liečby (reagujúci pacient) bol definovaný ako konverzia atriálnej fibrilácie na sínusový rytmus v priebehu 90 minút. Pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu, liečil lekár štandardnou starostlivosťou.

Účinnosť u pacientov s pretrvávajúcou atriálnou fibriláciou (ACT I a ACT III)

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bol podiel osôb s krátkodobou trvajúcou atriálnou fibriláciou (3 hodiny až 7 dní), ktorí mali liečbou indukovanú konverziu atriálnej fibrilácie na sínusový rytmus s trvaním minimálne jednu minútu v priebehu 90 minút od prvej expozície skúmanému liečivu. Účinnosť sa skúmala u celkovo 390 hemodynamicky stabilných dospelých pacientov s krátkym trvaním atriálnej fibrilácie vrátane pacientov s hypertenziou (40,5 %), s ischemickou chorobou srdca (12,8 %), s valvulárnym ochorením srdca (9,2 %) a kongestívnym srdcovým zlyhaním (10,8 %). V týchto štúdiách liečba vernakalantom v porovnaní s placebom účinne konvertovala atriálnu fibriláciu na sínusový rytmus (pozri tabuľku 2). Konverzia atriálnej fibrilácie na sínusový rytmus sa uskutočňovala rýchlo (u reagujúcich pacientov bol medián času do konverzie 10 minút od začiatku prvej infúzie) a sínusový rytmus sa udržal počas 24 hodín (97 %). Odporúčanie pre dávku vernakalantu je titrovanie liečby s 2 možnými krokmi dávkovania. V uskutočnených klinických štúdiách nie je možné nezávisle stanoviť aditívny účinok druhej dávky, ak existuje.

Tabuľka 2: Konverzia atriálnej fibrilácie na sínusový rytmus v ACT I a ACT III

Trvanie atriálnej fibrilácie	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	Placebo	hodnota P [†]	BRINAVESS	Placebo	hodnota P [†]
> 3 hodiny až ≤ 7 dní	74/145 (51,0 %)	3/75 (4,0 %)	< 0,0001	44/86 (51,2 %)	3/84 (3,6 %)	< 0,0001

[†] Cochranov-Mantelov-Haenszelov test

Preukázalo sa, že vernakalant zabezpečuje vymiznutie symptómov atriálnej fibrilácie v súlade s konverziou na sínusový rytmus.

Na základe veku, pohlavia, používania liekov na kontrolu pulzu, používania antiarytmík, používania warfarínu, anamnézy ischemickej choroby srdca, poruchy funkcie obličiek alebo expresie enzýmu cytochrómu P450 2D6 sa nepozorovali žiadne významné rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti.

Liečba vernakalantom neovplyvňovala mieru odpovede na elektrickú kardioverziu (vrátane mediánu počtu šokov alebo joulov potrebných na úspešnú kardioverziu) v prípadoch, keď sa skúšala v priebehu 2 až 24 hodín po podaní skúšaného lieku.

Konverzia atriálnej fibrilácie u pacientov s dlhším trvaním atriálnej fibrilácie (> 7 dní a ≤ 45 dní) hodnotená ako sekundárny koncový ukazovateľ účinnosti u celkovo 185 pacientov nepreukázala štatisticky významné rozdiely medzi vernakalantom a placebom.

Účinnosť u pacientov, u ktorých sa vyvinula atriálna fibrilácia po chirurgickom zákroku (ACT II)

Účinnosť sa skúmala u pacientov s atriálnou fibriláciou po chirurgickom zákroku v ACT II, vo fáze 3 dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s paralelnou skupinou (ACT II) u 150 pacientov s pretrvávajúcou atriálnou fibriláciou (s trvaním 3 hodiny až 72 hodín), ktorá sa objavila v rozmedzí 24 hodín a 7 dní po aorto-koronárnom premostení a/alebo chirurgickom zákroku na chlopni. Liečba vernakalantom účinne konvertovala atriálnu fibriláciu na sínusový rytmus (47,0 % pre vernakalant, 14,0 % pre placebo; hodnota P = 0,0001). Konverzia atriálnej fibrilácie na sínusový rytmus sa uskutočnila rýchlo (medián času do konverzie 12 minút od začiatku infúzie).

Účinnosť oproti amiodarónu (AVRO)

Vernakalant sa skúmal u 116 pacientov s atriálnou fibriláciou (3 hodiny až 48 hodín) vrátane pacientov s hypertenziou (74,1 %), IHD (19 %), s valvulárnym ochorením srdca (3,4 %) a kongestívnym srdcovým zlyhaním (17,2 %). Do štúdie nebol zaradený ani jeden pacient s NYHA III/IV. V štúdií AVRO sa infúzia amiodarónu podávala počas 2 hodín (t.j. 1-hodinová nárazová dávka 5 mg/kg, po ktorej nasledovala 1-hodinová udržiavacia infúzia 50 mg). Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí dosiahli sínusový rytmus (SR) 90 minút od začiatku liečby, čo limituje závery na účinky pozorované v tomto časovom rozsahu. Liečba vernakalantom konvertovala po 90 minútach na SR 51,7 % pacientov oproti 5,2 % pri amiodaróne, čo malo za následok významne rýchlejšiu mieru konverzie z AF na SR v priebehu prvých 90 minút v porovnaní s amiodarónom (hodnota P na logaritmickej stupnici < 0,0001).

Účinnosť z observačnej štúdie po uvedení lieku na trh

V štúdií bezpečnosti SPECTRUM po registrácii lieku, ktorá zahŕňala 1 778 pacientov s 2 009 epizódami liečby BRINAVESSOM, sa účinnosť hodnotila ako podiel pacientov, ktorí dosiahli sínusový rytmus najmenej po dobu jednej (1) minúty do 90 minút od začiatku infúzie, okrem pacientov, ktorí dostali elektrickú kardioverziu alebo intravenózne antiarytmiká triedy I/III na kardioverziu v rámci 90 minút. Celkovo bol BRINAVESS účinný u 70,2 % (1 359/1 936) z týchto pacientov. Medián času do konverzie na SR, ako bol zaznamenaný u všetkých pacientov, ktorí podľa rozhodnutia skúšajúceho prešli na SR, bol 12 minút a vo väčšine liečebných epizód (60,4 %) bola podaná iba jedna infúzia. Vyššia miera kardioverzie v štúdií SPECTRUM v porovnaní s klinickými štúdiami fázy 3 (70,2 % oproti 47 % až 51 %) koreluje s kratšou dĺžkou trvania indexu doby fibrilácie predsení (priemerná doba trvania 11,1 hodín v štúdií SPECTRUM oproti 17,7 až 28,2 hodín v klinických štúdiách).

Ak sa pacienti, ktorí dostali elektrickú kardioverziu, intravenózne antiarytmiká alebo perorálne propafenón/flekainid do 90 minút od začiatku infúzie lieku, považujú za zlyhanie liečby ako aj pacienti, ktorí nedosiahli konverziu po dobu jednej minúty do 90 minút, miera konverzie medzi 2 009 pacientmi, ktorí dostali BRINAVESS, bola 67,3 % (1 352/2 009). Pri stratifikácii analýzy podľa terapeutickú indikáciu (t.j. u pacientov bez chirurgického zákroku a po operácii srdca) nebol žiadny významný rozdiel.

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre vernakalant s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospelých pre atriálnu fibriláciu (pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

U pacientov bola po jednorazovej 10-minútovej infúzii vernakalantiumchloridu v dávke 3 mg/kg priemerná maximálna plazmatická koncentrácia vernakalantu 3,9 µg/ml a po druhej infúzii dávky 2 mg/kg s 15-minútovým intervalom medzi dávkami 4,3 µg/ml.

Distribúcia

Vernakalant je do značnej miery a rýchlo distribuovaný v tele, s distribučným objemom približne 2 l/kg. C_{max} a AUC boli úmerné dávke v rozmedzí 0,5 mg/kg a 5 mg/kg. U pacientov bol typický celkový telový klírens vernakalantu odhadovaný na 0,41 l/h/kg. Voľná frakcia vernakalantu v ľudskom sére je 53-63 % v koncentračnom rozmedzí 1-5 µg/ml.

Eliminácia

U extenzívnych CYP2D6 metabolizérov je vernakalant eliminovaný predovšetkým O-demetyláciou sprostredkovanou CYP2D6. U slabých CYP2D6 metabolizérov sú hlavnými mechanizmami eliminácie glukuronidácia a renálna exkrécia. Priemerný polčas eliminácie vernakalantu u pacientov bol približne 3 hodiny u extenzívnych CYP2D6 metabolizérov a približne 5,5 hodiny u slabých metabolizérov. Po 24 hodinách sa hladiny vernakalantu zdajú byť nevýznamné.

Osobitné skupiny pacientov

Rýchla farmakokinetika vernakalantu nie je významne ovplyvnená pohlavím, anamnézou kongestívneho srdcového zlyhania, poruchou funkcie obličiek alebo súbežným podávaním betablokátorov a iných liekov vrátane warfarínu, metoprololu, furosemidu a digoxínu. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa expozície zvýšili o 9 až 25 %. Pri týchto ochoreniach sa nevyžaduje žiadna úprava dávky ani na základe veku, sérového kreatinínu ani metabolizačného statusu CYP2D6.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Pokiaľ ide o reprodukciu po intravenóznom podaní vernakalantu, pri hladinách expozície (AUC) podobných alebo nižších ako sú hladiny expozície (AUC) u ľudí dosiahnuté po jednorazovej intravenózne dávke vernakalantu, sa nepozorovali žiadne účinky na graviditu, embryofetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. V štúdiách embryofetálneho vývoja s perorálnym podávaním vernakalantu dvakrát denne, čo malo za následok vo všeobecnosti vyššie hladiny expozície (AUC), ako sú hladiny dosiahnuté u ľudí po jednorazovej intravenózne dávke vernakalantu, sa u potkanov vyskytli malformácie (deformované/chýbajúce/spojené lebečné kosti vrátane rázštepú podnebia, ohnutej vretennej kosti, ohnutej/deformovanej lopatky, zúženej trachey, chýbajúcej štítnej žľazy, nezostúpených semenníkov) a u králikov boli pri najvyšších skúmaných dávkach pozorované zvýšená embryofetálna letalita, zvýšený počet plodov so spojenými a/alebo nadbytočnými sternebrae.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina citrónová (E330)
chlorid sodný
voda na injekcie
hydroxid sodný (E524) (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

Zriedený sterilný koncentrát je chemicky a fyzikálne stabilný po dobu 12 hodín pri teplote 25 °C alebo nižšej.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas uchovávania a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemali by byť za normálnych okolností dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykoná za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie lieku po zriedení, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jednorazové injekčné liekovky zo skla (typu I) s chlórbutylovým gumovým uzáverom a hliníkovým prstencom. Veľkosť balenia s 1 injekčnou liekovkou obsahuje buď 10 ml alebo 25 ml koncentráту.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a ďalšie zaobchádzanie

Pred podaním si prečítajte všetky kroky.

Uprednostňovanou aplikačnou pomôckou je infúzna pumpa. Pumpa s injekčnou striekačkou je však tiež prijateľná za predpokladu, že vypočítaný objem bude presne podaný v rámci stanovenej doby infúzie.

Príprava BRINAVESSU na infúziu

Krok 1:

Pred podaním sa injekčné liekovky BRINAVESSU majú vizuálne skontrolovať, či neobsahujú pevné častice a či nezmenili sfarbenie. Injekčné liekovky, ktoré obsahujú pevné častice alebo zmenili sfarbenie, sa nemajú používať. Poznámka: Sfarbenie infúzneho koncentráту BRINAVESS sa pohybuje od bezfarebného až po bledožlté. Zmeny sfarbenia v tomto rozmedzí neovplyvňujú účinnosť.

Krok 2: Zriedenie koncentráту

Na zabezpečenie správneho podania sa má na začiatku liečby pripraviť dostatočné množstvo BRINAVESSU 20 mg/ml, aby bolo možné podať úvodnú aj druhú infúziu, ak bude odôvodnená.

Pripravte roztok s koncentráciou 4 mg/ml podľa pokynov na zriedenie, uvedených nižšie:
Pacienti s telesnou hmotnosťou ≤ 100 kg: 25 ml BRINAVESSU 20 mg/ml sa pridáva do 100 ml riediaceho roztoku.
Pacienti s telesnou hmotnosťou > 100 kg: 30 ml BRINAVESSU 20 mg/ml sa pridáva do 120 ml riediaceho roztoku.

Odporúčané riediace roztoky sú injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), injekčný Ringerov roztok s mliečnanom alebo 5 % injekčný roztok glukózy.

Krok 3: Kontrola roztoku

Zriedený sterilný roztok má byť číry, bezfarebný až bleďožltý. Pred podaním sa má roztok opätovne vizuálne skontrolovať, či neobsahuje pevné častice a či nezmenil sfarbenie.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 01. september 2010
Dátum posledného predĺženia: 2. júna 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh vloží do každého balenia kontrolný zoznam, ktorého text je uvedený v Prílohe IIIA. Spoločnosť začne vkladať kontrolný zoznam pred podaním infúzie do balení zabalených v mieste balenia hneď, ako to bude možné, ale najneskôr 15. novembra 2012. Kontrolný zoznam sa bude dodávať s lepidlom, aby sa mohol umiestniť na obal s infúziou.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh zabezpečí, že všetci zdravotnícki pracovníci (ZP) podieľajúci sa na podávaní BRINAVESSU dostanú informačný balíček pre zdravotníckych pracovníkov, ktorý obsahuje:

edukačný materiál pre zdravotníckych pracovníkov,
súhrn charakteristických vlastností lieku, písomná informácia pre používateľa a označenie obalu.

Na znení a formáte edukačného materiálu spolu s plánom jeho komunikácie sa pred distribúciou musí držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh dohodnúť s miestnym kompetentným úradom.

Kľúčové body, ktoré má edukačný materiál obsahovať:

1. BRINAVESS sa má podávať formou intravenózneho infúzie v monitorovanom klinickom prostredí vybavenom na kardioverziu. BRINAVESS má podávať len plne kvalifikovaný zdravotnícky pracovník a počas trvania infúzie a počas minimálne 15 minút po ukončení infúzie má pacienta často monitorovať kvôli znakom a príznakom náhleho zníženia krvného tlaku alebo srdcovej frekvencie (pozri časť 4.4).

2. Príslušné opatrenia na riadenie a minimalizáciu rizík vrátane potreby dôkladného monitorovania počas podávania BRINAVESSU a po jeho podaní.

3. Kritériá výberu pacientov vrátane kontraindikácií, osobitných upozornení a opatrení pri používaní a informácií o populáciách pacientov, u ktorých sú dostupné obmedzené informácie z klinických skúšok.

- Upozorniť ZP na kontraindikácie BRINAVESSU:
 - Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
 - Pacienti s predĺženým QT intervalom na začiatku (nekorigovaný > 440 ms) alebo s ťažkou bradykardiou, s dysfunkciou v sínusovom uzle alebo srdcovou bloádou druhého a tretieho stupňa bez kardiostimulátora.
 - Použitie intravenózných antiarytmík na kontrolu rytmu (trieda I a trieda III) v priebehu 4 hodín pred podaním BRINAVESSU ako aj v priebehu prvých 4 hodín po jeho podaní.
 - Akútny koronárny syndróm (vrátane infarktu myokardu) v priebehu posledných 30 dní.
 - Pacienti s ťažkou aortálnou stenózou, pacienti so systolickým krvným tlakom < 100 mm Hg a pacienti so srdcovým zlyhaním triedy NYHA III a NYHA IV.
- Upozorniť ZP na osobitné upozornenia a opatrenia týkajúce sa BRINAVESSU u pacientov s klinicky významnou valvulárnou stenózou, hypertrofickou obštruktívnou kardiomyopatiou, reštriktívnou kardiomyopatiou alebo konstriktívnou perikarditídou, s anamnézou LVEF ≤ 35 %, pokročilým hepatálnym poškodením.
- Upozorniť ZP na potrebu preventívnych opatrení pri používaní BRINAVESSU u hemodynamicky stabilných pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním triedy NYHA I a NYHA II a na potrebu dôkladného monitorovania pacientov s valvulárnym ochorením srdca.
- Upozorniť ZP na nežiaduce reakcie, ku ktorým môže dôjsť po podaní BRINAVESSU, vrátane hypotenzie, bradykardie, atriálneho flutteru alebo ventrikulárnej arytmie.
- Upozorniť zdravotníckych pracovníkov na použitie antiarytmík (AA) pred podaním alebo po podaní BRINAVESSU.
 - BRINAVESS nie je možné odporúčať pacientom, ktorým sa 4 - 24 hodín pred vernakalantom podali intravenózne AA (trieda I a III), z dôvodu nedostatku údajov.
 - U pacientov s perorálnymi AA (trieda I a III) sa má z dôvodu obmedzenej skúsenosti BRINAVESS používať s opatrnosťou. U pacientov dostávajúcich AA triedy I sa môže zvýšiť riziko atriálneho flutteru.
 - Opätovné obnovenie alebo nasadenie perorálnej udržiavacej antiarytmickej liečby sa môže zväčšiť 2 hodiny po podaní BRINAVESSU.
 - Intravenózne AA na kontrolu rytmu sa nemajú v priebehu prvých 4 hodín po podaní BRINAVESSU používať.

4. Pokyny na výpočet dávky, prípravu infúzneho roztoku a spôsob podávania.

5. BRINAVESS môže byť dostupný v injekčných liekovkách rôznych veľkostí (dostupné veľkosti injekčných liekoviek uviesť lokálne). Počet injekčných liekoviek koncentrátu BRINAVESS potrebných na prípravu primeraného množstva roztoku na liečbu jednotlivého pacienta bude závisieť od hmotnosti pacienta a veľkosti injekčnej liekovky.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

BRINAVESS 20 mg/ml infúzny koncentrát
vernakalantiumchlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg vernakalantiumchloridu, čo zodpovedá 181 mg vernakalantu.

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg vernakalantiumchloridu, čo zodpovedá 452,5 mg vernakalantu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje kyselinu citrónovú, chlorid sodný, vodu na injekcie, hydroxid sodný (E524).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka
200 mg/10 ml

1 injekčná liekovka
500 mg/25 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po zriedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Zriedený roztok: použite v priebehu 12 hodín a uchovávajte pri teplote 25 °C alebo nižšej.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA INJEKČNÚ LIEKOVKU**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

BRINAVESS 20 mg/ml sterilný koncentrát
vernakalantiumchlorid
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím zriedťte.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

10 ml:
200 mg/10 ml

25 ml:
500 mg/25 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE (ŠKATULI)

KONTROLNÝ ZOZNAM PRED PODANÍM INFÚZIE

Dôležité pokyny pri používaní BRINAVESSU

Pred podaním sa od predpisujúceho lekára vyžaduje, aby použitím priloženého kontrolného zoznamu určil vhodnosť pacienta. Kontrolný zoznam sa má umiestniť na obal s infúziou, aby si ho zdravotnícky pracovník, ktorý bude podávať BRINAVESS, prečítal.

BRINAVESS sa má podávať na monitorovanom klinickom pracovisku vhodnom pre kardioverziu vyškoleným zdravotníckym pracovníkom. Pacientov je potrebné počas trvania infúzie a počas minimálne 15 minút po ukončení infúzie často sledovať kvôli znakom a príznakom náhleho zníženia krvného tlaku alebo srdcovej frekvencie.

Pred podaním BRINAVESSU si pozorne prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku a kartu s informáciou pre zdravotníckych pracovníkov.

BRINAVESS sa NESMIE podať žiadnemu pacientovi, u ktorého je na niektorú z nižšie uvedených otázok odpoveď „ÁNO“:

Má pacient zlyhávanie srdca triedy NYHA III alebo NYHA IV?	ÁNO NIE
Objavil sa u pacienta za posledných 30 dní akútny koronárny syndróm (vrátane infarktu myokardu)?	ÁNO NIE
Má pacient závažnú stenózu aorty?	ÁNO NIE
Má pacient systolický krvný tlak < 100 mm Hg?	ÁNO NIE
Má pacient na začiatku predĺžený QT interval (nekorigovaný > 440 ms)?	ÁNO NIE
Má pacient bez prítomnosti kardiostimulátora závažnú bradykardiu, dysfunkciu sínusového uzla alebo zástavu srdca druhého alebo tretieho stupňa?	ÁNO NIE
Dostal pacient intravenózne antiarytmikum (triedy I a/alebo triedy III) v priebehu 4 hodín predtým, ako sa mu bude infúzne podávať BRINAVESS?	ÁNO NIE
Má pacient precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok?	ÁNO NIE

NEPODÁVAJTE iné i.v. antiarytmiká (triedy I a/alebo triedy III) počas minimálne 4 hodín po infúzii BRINAVESSU.

Pri podávaní BRINAVESSU postupujte podľa týchto pokynov:

- Pred podaním BRINAVESSU má byť pacient primerane hydratovaný a hemodynamicky optimalizovaný a má sa zabezpečiť primeraná antikoagulácia (ak je to potrebné).
- Pacienta často a pozorne sledujte počas celého trvania infúzie a počas minimálne 15 minút po ukončení infúzie na:
 - akékoľvek znaky alebo príznaky náhleho poklesu krvného tlaku alebo srdcovej frekvencie so symptomatickou hypotenziou alebo bradykardiou alebo bez nich,
 - bradykardiu,
 - hypotenziu,
 - neočakávané zmeny EKG (pozri SPC).Ak sa takéto príznaky objavia, okamžite ukončíte podávanie BRINAVESSU a poskytnite vhodnú lekársku liečbu. Nezačínajte s opätovným podávaním BRINAVESSU.
- V sledovaní pacienta pokračujte počas 2 hodín po začatí infúzie a do stabilizovania klinických a EKG parametrov.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

BRINAVESS 20 mg/ml infúzny koncentrát vernakalantiumchlorid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je BRINAVESS a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete BRINAVESS
3. Ako sa BRINAVESS používa
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať BRINAVESS
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je BRINAVESS a na čo sa používa

BRINAVESS obsahuje liečivo vernakalantiumchlorid. BRINAVESS pôsobí tak, že mení váš nepravidelný alebo rýchly srdcový rytmus na normálny srdcový rytmus.

Používa sa u dospelých vtedy, keď máte rýchly, nepravidelný srdcový rytmus, nazývaný atriálna fibrilácia, ktorý začal nedávno, pred najviac 7 dňami, u pacientov, ktorí nemali operáciu a pred najviac 3 dňami u pacientov, ktorí mali operáciu srdca.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete BRINAVESS

Nepoužívajte BRINAVESS:

- ak ste alergický na vernakalantiumchlorid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste mali za posledných 30 dní novú bolesť na hrudi (angína) alebo sa bolesť na hrudi zhoršila a váš lekár ju diagnostikoval ako akútne koronárne syndróm, alebo ste za posledných 30 dní mali srdcový infarkt,
- ak máte veľmi úzku srdcovú chlopňu, systolický krvný tlak nižší ako 100 mm Hg alebo pokročilé srdcové zlyhanie s príznakmi pri minimálnej námahe alebo v pokoji,
- ak máte nezvyčajne pomalý tep srdca alebo vynechávajúci pulz srdca a nemáte kardiostimulátor, alebo keď máte poruchu vedenia nazývanú predĺženie QT intervalu – ktorú môže spozorovať váš lekár na EKG,
- ak užijete niektoré iné vnútrožilové lieky (antiarytmiká triedy I a III) používané na úpravu nezvyčajného srdcového rytmu 4 hodiny predtým, ako sa má užiť BRINAVESS.

Ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov, nesmiete použiť BRINAVESS. Ak si nie ste istý, pred použitím tohto lieku sa poraďte so svojím lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Pred podaním BRINAVESSU sa obráťte na svojho lekára ak máte:

- srdcové zlyhanie,
- určité srdcové ochorenia postihujúce srdcový sval, výstelku, ktorá obklopuje srdce a závažné zúženie srdcových chlopní,
- ochorenie srdcových chlopní,
- problémy s pečeňou,

- užívate iné lieky na kontrolu srdcového rytmu.

Ak máte veľmi nízky krvný tlak alebo pomalý pulz srdca alebo určité zmeny vo vašom EKG počas používania tohto lieku, váš lekár ukončí vašu liečbu.

Váš lekár zvaží, či potrebujete ďalší liek na kontrolu rytmu 4 hodiny po užití BRINAVESSU.

BRINAVESS nemusí pôsobiť v liečbe niektorých iných druhov nezvyčajného srdcového rytmu, váš lekár však bude o tom informovaný.

Oznámte svojmu lekárovi, ak máte kardiostimulátor.

Ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov (alebo si nie ste istý), poraďte sa so svojim lekárom. Podrobné informácie o upozorneniach a opatreniach týkajúcich sa vedľajších účinkov, ktoré by sa mohli vyskytnúť, sú uvedené v časti 4.

Krvné vyšetrenia

Pred podaním tohto lieku sa váš lekár rozhodne, či vyšetří vašu krv, aby zistil, ako veľmi sa zráža a tiež preto, aby zistil vašu hladinu draslíka.

Používanie u detí a dospelých

Tento liek nepodávajú deťom a dospelým mladším ako 18 rokov, pretože nie sú žiadne skúsenosti s jeho použitím v tejto populácii.

Iné lieky a BRINAVESS

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

BRINAVESS nepoužívajte, ak použijete niektoré iné vnútrožilové lieky (antiarytmiká triedy I a III) používané na úpravu nezvyčajného srdcového rytmu 4 hodiny predtým, ako sa má použiť BRINAVESS.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Je vhodnejšie vyhýbať sa používaniu BRINAVESSU počas tehotenstva.

Nie je známe, či BRINAVESS prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je potrebné vziať do úvahy, že niektorí ľudia môžu pociťovať po podaní BRINAVESSU závrat, zvyčajne v priebehu prvých 2 hodín. (pozri časť „Možné vedľajšie účinky“). Ak máte závrat, vyhýbajte sa vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov po podaní BRINAVESSU.

BRINAVESS obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 32 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej 200 mg injekčnej liekovke. To sa rovná 1,6 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Tento liek obsahuje 80 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej 500 mg injekčnej liekovke. To sa rovná 4 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako sa BRINAVESS používa

Množstvo BRINAVESSU, ktoré môžete dostať, bude závisieť od vašej telesnej hmotnosti.

Odporúčaná úvodná dávka je 3 mg/kg, pričom maximálna vypočítaná dávka vychádza z telesnej hmotnosti 113 kg. Ak vážite viac ako 113 kg, bude vám podaná fixná dávka 339 mg. Počas podávania BRINAVESSU vám budú kontrolovať vaše dýchanie, srdcový rytmus, krvný tlak a elektrickú činnosť vášho srdca.

Ak sa váš rytmus srdca nevrátil na normálnu hodnotu v priebehu 15 minút po skončení vašej prvej dávky, môžu vám podať druhú dávku. Bude to trochu nižšia dávka 2 mg/kg, pričom maximálna vypočítaná dávka vychádza z telesnej hmotnosti 113 kg. Ak vážite viac ako 113 kg, bude vám podaná fixná dávka 226 mg. V priebehu 24 hodín sa nemajú podávať celkové dávky vyššie ako 5 mg/kg.

BRINAVESS vám podá zdravotnícky pracovník. BRINAVESS sa zriedi predtým, ako vám ho podajú. Informácie o príprave roztoku sú uvedené na konci tejto písomnej informácie.

Bude vám podaný do žily (i.v. – intravenózne) v priebehu 10 minút.

Ak vám podajú viac BRINAVESSU ako treba

Ak si myslíte, že vám podali príliš veľa BRINAVESSU, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Váš lekár sa môže rozhodnúť zastaviť infúziu, keď spozoruje ktorékoľvek z nasledujúcich nezvyčajných zmien:

- vášho srdcového pulzu (napríklad veľmi rýchly (menej časté) alebo veľmi pomalý pulz srdca (časté), vynechávanie úderov (menej časté) srdca alebo krátke prerušenie normálnej činnosti srdca (menej časté)),
- vášho krvného tlaku (napríklad veľmi nízky krvný tlak, ktorý spôsobuje vážne problémy so srdcom) (menej časté),
- elektrickej aktivity vášho srdca (menej časté).

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- poruchy chuti,
- kýchanie.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- rýchly pulz srdca,
- bolesť alebo necitlivosť v mieste infúzie; necitlivosť, znížená kožná vnímavosť, alebo pocity mravčenia,
- nevoľnosť a vracanie,
- pocit horúčavy,
- nízky krvný tlak, pomalý pulz srdca, pocit závratu,
- kašeľ, boľavý nos,
- nadmerné potenie, svrbenie,
- necitlivosť alebo mravčenie vyskytujúce sa v sliznici alebo tkanivách ústnej dutiny.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- určité druhy problémov s pulzom srdca (napríklad uvedomovanie si búšenia srdca (palpitácie) alebo predčasný sťah srdca),
- znížená vnímavosť alebo citlivosť,
- podráždenie očí, vodnaté oči alebo zmeny vo vašom videní,
- zmena vo vašom vnímaní vône,
- bolesť v prstoch na rukách a nohách, pocit pálenia,
- studený pot, návaly horúčavy,
- naliehavé nutkanie na stolicu, hnačka,
- dýchavičnosť alebo tlak na hrudi,

- pocit dusenia,
- bolesť v ústach alebo v hrdle,
- podráždenie, svrbenie v mieste infúzie,
- vysoký krvný tlak,
- pocit točenia hlavy alebo mdloba, celkový pocit choroby, pocit ospalosti alebo letargie,
- výtok z nosa, bolesť hrdla,
- upchatý nos,
- sucho v ústach,
- bledá koža,
- celkové svrbenie,
- únava,
- znížená vnímavosť alebo citlivosť v ústach.

Tieto účinky, pozorované do 24 hodín od podania BRINAVESSU, by mali rýchlo odznieť, ak sa tak však nestane, poraďte sa so svojim lekárom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať BRINAVESS

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Pred používaním sa BRINAVESS musí riediť. Zriedený sterilný koncentrát je chemicky a fyzikálne stabilný po dobu 12 hodín pri teplote 25 °C alebo nižšej.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas uchovávania a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemá byť za normálnych okolností dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykoná v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete pevné častice alebo zmenu sfarbenia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo BRINAVESS obsahuje

- Liečivo je vernakalantiumchlorid. Každý mililiter koncentrátu obsahuje 20 mg vernakalantiumchloridu, čo zodpovedá 18,1 mg vernakalantu. Každá injekčná liekovka s 200 mg vernakalantiumchloridu zodpovedá 181 mg vernakalantu. Každá injekčná liekovka s 500 mg vernakalantiumchloridu zodpovedá 452,5 mg vernakalantu.
- Ďalšie zložky sú kyselina citrónová, chlorid sodný, hydroxid sodný (E524) a voda na injekcie (pozri časť 2. „BRINAVESS obsauje sodík“).

Ako vyzerá BRINAVESS a obsah balenia

BRINAVESS je infúzny koncentrát (sterilný koncentrát), ktorý je číry a bezfarebný až bledožltý.

BRINAVESS je dostupný vo veľkosti balenia s 1 injekčnou liekovkou s obsahom 200 mg alebo 500 mg vernakalantiumchloridu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Abcur AB
Sverige Tlf: +47 800 16 689
medicalinformation@advanzpharma.com

Ελλάδα

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

Österreich

Advanz Pharma Limited Tel: +43 (0)800 298 022
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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Advanz Pharma Limited Tel: +351 800 819 926
medicalinformation@advanzpharma.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Advanz Pharma Limited 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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pred použitím BRINAVESSU si prečítajte ďalšie informácie v súhrne charakteristických vlastností lieku a vo vzdelávacom materiáli.

KLINICKÉ ÚDAJE

Terapeutické indikácie

BRINAVESS je u dospelých indikovaný na rýchlu konverziu nedávneho nástupu atriálnej fibrilácie na sínusový rytmus

- pre neoperovaných pacientov: trvanie atriálnej fibrilácie ≤ 7 dní,
- pre pacientov po chirurgickom zákroku na srdci: trvanie atriálnej fibrilácie ≤ 3 dni.

Dávkovanie a spôsob podávania

Vernakalant sa má podávať v monitorovanom klinickom prostredí, ktoré je vhodné pre kardioverziu. Liek sa má podávať len plne kvalifikovaný zdravotnícky pracovník.

Dávkovanie

Vernakalant sa dávkuje podľa telesnej hmotnosti pacienta, pričom maximálna vypočítaná dávka sa vypočítava zo 113 kg. Odporúčaná úvodná infúzia je 3 mg/kg a má sa podávať počas 10 minút s maximálnou úvodnou dávkou 339 mg (84,7 ml roztoku s koncentráciou 4 mg/ml). Ak sa konverzia na sínusový rytmus neobjaví v priebehu 15 minút po skončení úvodnej infúzie, môže sa podať druhá 10-minútová infúzia 2 mg/kg (s maximálnou dávkou druhej infúzie 226 mg (56,5 ml roztoku s koncentráciou 4 mg/ml)). V priebehu 24 hodín sa nemajú podávať kumulatívne dávky vyššie ako 5 mg/kg.

Úvodná infúzia sa podáva v dávke 3 mg/kg počas 10 minút. Počas tejto doby sa u pacienta majú pozorne sledovať akékoľvek prejavy alebo príznaky náhleho poklesu krvného tlaku alebo srdcovej frekvencie. Ak sa takéto prejavy objavia, či už so symptomatickou hypotenziou alebo bradykardiou alebo bez nich, infúzia sa má okamžite zastaviť.

Ak sa konverzia na sínusový rytmus neobjaví, majú sa životné funkcie a srdcový rytmus pacienta sledovať ďalších 15 minút.

Ak sa konverzia na sínusový rytmus neobjaví po úvodnej infúzii ani v priebehu 15 minút ďalšieho pozorovania, má sa podať druhá infúzia v dávke 2 mg/kg počas 10 minút.

Ak sa konverzia na sínusový rytmus objaví v priebehu úvodnej alebo druhej infúzie, infúzia má pokračovať až do jej skončenia. Keď sa po úvodnej infúzii pozoruje hemodynamicky stabilný atriálny flutter, môže sa podať druhá infúzia, pretože pacienti môžu konvertovať na sínusový rytmus (pozri „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

Pacienti s telesnou hmotnosťou > 113 kg

Dávka vernakalantu je pre pacientov s telesnou hmotnosťou nad 113 kg fixne stanovená. Úvodná dávka je 339 mg (84,7 ml roztoku s koncentráciou 4 mg/ml). Ak ku konverzii na sínusový rytmus nedôjde do 15 minút po ukončení úvodnej infúzie, môže sa podať druhá 10-minútová infúzia s dávkou 226 mg (56,5 ml roztoku s koncentráciou 4 mg/ml). Kumulatívne dávky nad 565 mg sa nehodnotili.

Po chirurgickom zákroku na srdci

Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri „Farmakokinetické vlastnosti“).

Porucha funkcie pečene

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“ a „Farmakokinetické vlastnosti“).

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Použitie vernakalantu sa netýka detí a dospelých vo veku < 18 rokov na rýchlu konverziu nedávneho nástupu fibrilácie predsiení na sínusový rytmus, a preto sa nemá v tejto skupine pacientov používať.

Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

Vernakalant sa nemá podávať vo forme intravenózneho injekcie alebo bolusu.

Injekčné liekovky sú len na jednorazové použitie a pred podávaním sa musia zriediť.

Pokyny na riedenie pred podaním lieku, pozri časť „Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom“.

Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti „Zoznam pomocných látok“.
- Pacienti s ťažkou aortálnou stenózou, pacienti so systolickým krvným tlakom < 100 mm Hg a pacienti so srdcovým zlyhaním triedy NYHA III a NYHA IV.
- Pacienti s predĺženým QT intervalom na začiatku (nekorigovaný > 440 ms) alebo s ťažkou bradykardiou, s dysfunkciou sínusového uzla alebo srdcovou blokádou druhého a tretieho stupňa bez kardiostimulátora.
- Použitie intravenózných antiarytmík na kontrolu rytmu (trieda I a trieda III) v priebehu 4 hodín pred podaním vernakalantu ako aj v priebehu prvých 4 hodín po jeho podaní.
- Akútny koronárny syndróm (vrátane infarktu myokardu) v priebehu posledných 30 dní.

Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Monitorovanie pacienta

Počas podávania a hneď po podaní infúzie vernakalantu boli hlásené prípady závažnej hypotenzie. Pacientov je potrebné pozorne sledovať počas celého trvania infúzie a počas minimálne 15 minút po ukončení infúzie s vyhodnotením vitálnych znakov a s nepretržitým monitorovaním srdcového rytmu.

Ak sa objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich znakov alebo príznakov, podávanie vernakalantu sa má ukončiť a títo pacienti majú dostať primeranú lekársku starostlivosť:

- náhle zníženie krvného tlaku alebo srdcovej frekvencie, so symptomatickou hypotenziou alebo bradykardiou alebo bez nich,
- hypotenzia,
- bradykardia,
- EKG zmeny (ako je klinicky významná sínusová pauza, úplná srdcová blokáda, nová blokáda ramienka, významné predĺženie intervalu QRS alebo QT, zmeny zhodné s ischémiou alebo infarktom a ventrikulárna arytmia).

Ak sa tieto udalosti vyskytnú počas prvej infúzie vernakalantu, pacienti nemajú dostať druhú dávku.

Pacienta je potrebné ďalej monitorovať počas 2 hodín po začatí infúzie a dovtedy, kým sa nestabilizujú klinické a EKG parametre.

Upozornenia pred infúziou

Pred snahou o farmakologickú kardioverziu majú byť pacienti primerane hydratovaní a hemodynamicky optimalizovaní a ak je to potrebné, pacienti majú dostať antikoagulanciá podľa

liečebných usmernení. U pacientov s nekorigovanou hypokaliémiou (sérový draslík menej ako 3,5 mmol/l) sa majú pred použitím vernakalantu korigovať hladiny draslíka.

K lieku je priložený kontrolný zoznam, ktorý sa má použiť pred podaním infúzie. Pred podaním sa od predpisujúceho lekára vyžaduje, aby použitím priloženého kontrolného zoznamu určil vhodnosť pacienta. Kontrolný zoznam sa má umiestniť na obal s infúziou, aby si ho prečítal zdravotnícky pracovník, ktorý bude liek podávať.

Hypotenzia

U malého počtu pacientov sa môže objaviť hypotenzia (vernakalant 5,7 %, placebo 5,5 % počas prvých 2 hodín po podaní dávky). Hypotenzia sa zvyčajne vyskytuje skoro, buď počas infúzie alebo krátko po skončení infúzie a môže sa zvyčajne korigovať štandardnými podpornými opatreniami. Prípady závažnej hypotenzie boli pozorované menej často. Pacienti s kongestívnym srdcovým zlyhaním boli identifikovaní ako populácia s vyšším rizikom hypotenzie (pozri časť „Nežiaduce účinky“).

Počas trvania infúzie a minimálne 15 minút po ukončení infúzie sa vyžaduje, aby bol pacient monitorovaný kvôli znakom a príznakom náhleho zníženia tlaku krvi alebo srdcovej frekvencie.

Kongestívne srdcové zlyhanie

U pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním sa preukázal vyšší celkový výskyt hypotenzívnych udalostí počas prvých 2 hodín po podaní dávky u pacientov liečených s vernakalantom (13,4 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (4,7 %). Hypotenzia, hlásená ako závažná nežiaduca skúsenosť alebo skúsenosť, ktorá viedla k vysadeniu lieku, sa vyskytovala u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním po expozícii vernakalantu u 1,8 % týchto pacientov v porovnaní s 0,3 % pri placebe.

U pacientov s anamnézou kongestívneho srdcového zlyhanie sa preukázal vyšší výskyt ventrikulárnej arytmie v priebehu prvých dvoch hodín po dávke (6,4 % pre vernakalant v porovnaní s 1,6 % pre placebo). Tieto arytmie sa zvyčajne vyznačujú asymptomatickými, monomorfnými, nie trvalými (v priemere 3 - 4 údery) ventrikulárnymi tachykardiami. Z dôvodu vyššieho výskytu nežiaducich reakcií hypotenzie a ventrikulárnej arytmie u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním sa má vernakalant používať opatrne u hemodynamicky stabilných pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním funkčných tried NYHA I až II. S používaním vernakalantu u pacientov s anamnézou ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF) ≤ 35 % sú k dispozícii obmedzené skúsenosti. Jeho používanie sa v tejto skupine pacientov neodporúča. Používanie u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, ktoré zodpovedá NYHA III alebo NYHA IV, je kontraindikované (pozri časť „Kontraindikácie“).

Valvulárne srdcové ochorenie

U pacientov s valvulárnym ochorením srdca bol u pacientov s vernakalantom vyšší výskyt prípadov ventrikulárnej arytmie do 24 hodín od podania dávky. V priebehu prvých 2 hodín sa ventrikulárna arytmia vyskytla u 6,4 % pacientov liečených vernakalantom v porovnaní so žiadnym pacientom po podaní placeba. Títo pacienti sa majú dôkladne sledovať.

Atriálny flutter

Nezistilo sa, že by bol vernakalant účinný v konvertovaní typicky primárneho atriálneho flutteru na sínusový rytmus. Pacienti, ktorí dostávajú vernakalant, majú vyšší výskyt konvertovania na atriálny flutter v priebehu prvých 2 hodín po dávke. Riziko je vyššie u pacientov, ktorí používajú antiarytmiká triedy I (pozri časť „Nežiaduce účinky“). Ak sa pozoruje atriálny flutter ako následok liečby, je potrebné zvážiť pokračovanie infúzie (pozri časť „Dávkovanie a spôsob podávania“). Po uvedení lieku na trh sú zriedkavo pozorované prípady flutteru predsieň s atrioventrikulárnym prevodom 1:1.

Iné neskúmané ochorenia a stavy

Vernakalant sa podával pacientom s nekorigovaným QT intervalom menej ako 440 ms bez zvýšeného rizika vzniku *torsades de pointes*.

Okrem toho sa neskúmal u pacientov s klinicky významnou valvulárnou stenózou, hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou, restriktívou kardiomyopatiou alebo konstriktívou perikarditídou a jeho používanie nemožno odporúčať v takýchto prípadoch. U pacientov s kardiostimulátorom sú skúsenosti s vernakalantom obmedzené.

Keďže skúsenosti z klinických skúšaní u pacientov s pokročilou poruchou funkcie pečene sú obmedzené, vernakalant sa u týchto pacientov neodporúča.

O opakovanom podaní dávky po úvodnej a druhej infúzii nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

Elektrická kardioverzia

U pacientov, ktorí nereagujú na liečbu, sa môže zvážiť kardioverzia jednosmerným prúdom. S kardioverziou jednosmerným prúdom do 2 hodín po podaní dávky nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti.

Použitie AA (antiarytmík) pred alebo po podaní vernakalantu

Vernakalant nie je možné odporúčať pacientom, ktorým sa 4-24 hodín pred vernakalantom podali intravenózne AA (trieda I a III), z dôvodu nedostatku údajov. Pacientom, ktorí dostali intravenózne AA (trieda I a III) do 4 hodín pred vernakalantom sa BRINAVESS nesmie podávať (pozri časť „Kontraindikácie“).

U pacientov s perorálnymi AA (trieda I a III) sa má z dôvodu obmedzenej skúsenosti vernakalant používať s opatnosťou. U pacientov dostávajúcich AA triedy I sa môže zvýšiť riziko atriálneho flutteru (pozri vyššie).

S použitím intravenózných antiarytmík (trieda I a trieda III) na kontrolu rytmu v priebehu prvých 4 hodín po podaní vernakalantu sú k dispozícii obmedzené skúsenosti, preto sa tieto látky nesmú používať počas tohto obdobia (pozri časť „Kontraindikácie“).

Opätovné obnovenie alebo nasadenie perorálnej udržiavacej antiarytmickej liečby sa môže zvážiť 2 hodiny po podaní vernakalantu.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 32 mg sodíka v každej 200 mg injekčnej liekovke, čo zodpovedá 1,6 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Tento liek obsahuje 80 mg sodíka v každej 500 mg injekčnej liekovke, čo zodpovedá 4 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Vernakalant sa nesmie podávať pacientom, ktorí dostali intravenózne AA (triedy I a III) do 4 hodín pred vernakalantom (pozri časť „Kontraindikácie“).

V rámci klinického vývojového programu sa perorálna udržiavacia antiarytmická liečba prerušila na minimálne 2 hodiny po podaní vernakalantu. Po tomto intervale sa môže zvážiť opätovné obnovenie

alebo nasadenie perorálnej udržiavacej antiarytmickej liečby (pozri časti „Kontraindikácie“ a „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

Hoci je vernakalant substrátom CYP2D6, populačné farmakokinetické (FK) analýzy preukázali, že sa nepozorovali žiadne dôležité rozdiely v akútnej expozícii vernakalantu (C_{max} a $AUC_{0-90 \text{ min}}$), keď sa podávali slabé alebo silné inhibítory CYP2D6 v priebehu 1 dňa pred infúziou vernakalantu v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali súbežnú liečbu inhibítormi CYP2D6. Okrem toho je akútna expozícia vernakalantu u slabých CYP2D6 metabolizérov len minimálne odlišná, keď sa porovnáva s expozíciou u extenzívnych metabolizérov. Na základe metabolizačného statusu CYP2D6 sa nevyžaduje žiadna úprava dávky vernakalantu, ani keď sa vernakalant podáva súbežne s inhibítormi 2D6.

Vernakalant je stredne silný kompetitívny inhibítor CYP2D6. Neočakáva sa však, že by akútne intravenózne podanie vernakalantu značne ovplyvňovalo FK chronicky podávaných substrátov 2D6 z dôvodu krátkeho polčasu vernakalantu a následne prechodného charakteru inhibície 2D6. Nepredpokladá sa, že by vernakalant podávaný infúziou spôsobil významné liekové interakcie vzhľadom na rýchlu distribúciu a prechodnú expozíciu, nízku väzbu na bielkoviny, chýbajúcu inhibíciu iných skúšaných enzýmov CYP P450 (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 alebo 2E1) a chýbajúcu inhibíciu P-glykoproteínu v hodnotení transportu digoxínu.

Špeciálne opatrenia na likvidáciu a ďalšie zaobchádzanie

Pred podaním si prečítajte všetky kroky.

Uprednostňovanou aplikačnou pomôckou je infúzna pumpa. Pumpa s injekčnou striekačkou je však tiež prijateľná za predpokladu, že vypočítaný objem bude presne podaný v rámci stanovenej doby infúzie.

Príprava BRINAVESSU na infúziu

Krok 1

Pred podaním sa injekčné liekovky BRINAVESSU majú vizuálne skontrolovať, či neobsahujú pevné častice a či nezmenili sfarbenie. Injekčné liekovky, ktoré obsahujú pevné častice alebo zmenili sfarbenie sa nemajú používať. Poznámka: Sfarbenie infúzneho koncentráту BRINAVESSU sa pohybuje od bezfarebného až po bledožlté. Zmeny sfarbenia v tomto rozmedzí neovplyvňujú účinnosť.

Krok 2: Zriedenie koncentrátu

Na zabezpečenie správneho podania sa má na začiatku liečby pripraviť dostatočné množstvo BRINAVESSU 20 mg/ml, aby bolo možné podať úvodnú aj druhú infúziu, ak bude odôvodnená. Pripravte roztok s koncentráciou 4 mg/ml podľa pokynov na zriedenie uvedených nižšie:

Pacienti s telesnou hmotnosťou ≤ 100 kg: 25 ml BRINAVESSU 20 mg/ml sa pridáva do 100 ml riediaceho roztoku.

Pacienti s telesnou hmotnosťou > 100 kg: 30 ml BRINAVESSU 20 mg/ml sa pridáva do 120 ml riediaceho roztoku.

Odporúčané riediace roztoky sú injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), injekčný Ringerov roztok s mliečnanom alebo 5 % injekčný roztok glukózy.

Krok 3: Kontrola roztoku

Zriedený sterilný roztok má byť číry, bezfarebný až bledožltý. Pred podaním sa má roztok opätovne vizuálne skontrolovať, či neobsahuje pevné častice a či nezmenil sfarbenie.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.