

## 1. IME ZDRAVILA

BRINAVESS 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 20 mg vernakalantijevega klorida, kar ustreza 18,1 mg proste baze vernakalanta.

Ena 10 ml viala z 200 mg vernakalantijevega klorida ustreza 181 mg proste baze vernakalanta.  
Ena 25 ml viala s 500 mg vernakalantijevega klorida ustreza 452,5 mg proste baze vernakalanta.

Po razredčenju je koncentracija raztopine 4 mg/ml vernakalantijevega klorida.

Pomožna snov: Ena viala z 200 mg vsebuje približno 1,4 mmol (32 mg) natrija. Ena viala s 500 mg vsebuje približno 3,5 mmol (80 mg) natrija.

En aplicirani mililiter razredčene raztopine vsebuje približno 3,5 mg natrija (9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje), 0,64 mg natrija (5 % glukoza za injiciranje) ali 3,2 mg natrija (Ringerjev laktat za injiciranje).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat)  
bistra in brezbarvna do blede rumena raztopina s pH približno 5,5

Osmolalnost zdravila je kontrolirana v območju 270–320 mOsmol/kg.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Hitra konverzija nedavno nastale atrijske fibrilacije v sinusni ritem pri odraslih

- za nekirurške bolnike: atrijska fibrilacija, ki traja  $\leq 7$  dni

- za bolnike po kardiokirurškem posegu: atrijska fibrilacija, ki traja  $\leq 3$  dni

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo BRINAVESS je treba dati v intravenski infuziji. Dati ga mora usposobljeno zdravstveno osebje v okolju primernem za kardioverzijo. Med infundiranjem in še vsaj 15 minut po zaključku infundiranja mora bolnika pogosto nadzorovati dobro usposobljen zdravstveni delavec.

#### Odmerjanje

Zdravilo BRINAVESS se odmerja glede na bolnikovo telesno maso z največjim izračunanim odmerkom na podlagi mase 113 kg.

Priporočena začetna infuzija je 3 mg/kg in jo je treba dati v teku 10 minut. Pri bolnikih s telesno maso  $\geq 113$  kg največji začetni odmerek ne sme preseči 339 mg (84,7 ml raztopine s koncentracijo 4 mg/ml). Če bolnik v 15 minutah po koncu začetne infuzije ne preide v sinusni ritem, je mogoče uporabiti drugo

10-minutno infuzijo 2 mg/kg. Pri bolnikih s telesno maso  $\geq 113$  kg največji odmerek za drugo infuzijo ne sme preseči 226 mg (56,5 ml raztopine s koncentracijo 4 mg/ml). V 24 urah se ne sme aplicirati kumulativnega odmerka, večjega od 5 mg/kg. Kliničnih podatkov o ponovni uporabi po začetni in drugi infuziji ni. Kot kaže, je koncentracija vernakalanta po 24 urah zanemarljiva.

Če bolnik med začetno ali med drugo infuzijo preide v sinusni ritem, je treba infuzijo dokončati. Če se po začetni infuziji pojavi hemodinamsko stabilna atrijska undulacija, je mogoče uporabiti drugo infuzijo zdravila BRINAVESS, kajti bolnik lahko preide v sinusni ritem (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Zdravilo je treba po možnosti dati z infuzijsko črpalko. Sprejemljiva pa je tudi injekcijska črpalka, če je izračunana količina lahko natančno aplicirana v določenem času za infundiranje.

Zdravila se ne sme injicirati z intravenskim vbrizganjem oz. kot bolus.

Priporočena sredstva za redčenje so 0,9 % raztopina natrijevega klorida za injiciranje, Ringerjev laktat za injiciranje in 5 % glukoza za injiciranje.

Pred dajanjem zdravila preberite vse korake.

#### Priprava zdravila BRINAVESS za infundiranje

1. korak: Pred uporabo morate vialo zdravila BRINAVESS pregledati in se prepričati, da ne vsebujejo delcev in da vsebina ni spremenila barve. Vial, ki vsebujejo delce ali imajo spremenjeno barvo vsebine, ne smete uporabiti. Opomba: Zdravilo BRINAVESS koncentrat za raztopino za infundiranje je brezbarvno do bledorumeno. Spremembe barve v tem razponu ne vplivajo na učinek.

2. korak: Razredčenje koncentrata

Za zagotovitev pravilnega dajanja je treba že na začetku zdravljenja pripraviti dovolj zdravila BRINAVESS 20 mg/ml, da je mogoče dati začetno infuzijo in drugo infuzijo, če se ta izkaže za potrebno. Pripravite raztopino s koncentracijo 4 mg/ml z upoštevanjem naslednjih navodil za razredčenje: Bolniki s telesno maso  $\leq 100$  kg: 25 ml zdravila BRINAVESS 20 mg/ml dodajte 100 ml sredstva za redčenje.

Bolniki s telesno maso  $> 100$  kg: 30 ml zdravila BRINAVESS 20 mg/ml dodajte 120 ml sredstva za redčenje.

3. korak: Raztopino preglejte.

Razredčena sterilna raztopina mora biti bistra in brezbarvna do blede rumena. Pred uporabo morate raztopino pregledati, da ne vsebuje delcev in da ni spremenila barve.

#### Način uporabe

Viale zdravila BRINAVESS so namenjene samo za enkratno uporabo. Njihovo vsebino je treba pred uporabo razredčiti.

4. korak: Dajanje začetne infuzije

Začetno infuzijo zdravila BRINAVESS je treba dati kot odmerek 3 mg/kg v teku 10 minut.

5. korak: Opazovanje bolnika

Če bolnik ne preide v sinusni ritem, morate še 15 minut spremljati njegove vitalne znake in srčni ritem.

6. korak: Dajanje druge infuzije

Če bolnik po začetni infuziji ali v 15-minutnem obdobju spremljanja ne preide v sinusni ritem, uporabite drugo infuzijo 2 mg/kg v teku 10 minut.

Kumulativni odmerki, večji od 565 mg, niso bili ovrednoteni.

*Bolniki po kardiokirurški operaciji:*  
Prilagoditev odmerka ni potrebna.

*Okvara ledvic:*  
Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

*Okvara jeter:*  
Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

*Starejši ( $\geq 65$  let):*  
Prilagoditev odmerka ni potrebna.

*Pediatrična populacija:*  
Za trenutno indikacijo zdravila BRINAVESS pri otrocih in mladostnikih, starih  $< 18$  let, ni primerne uporabe, zato se ga pri tej populaciji ne sme uporabljati.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).
- Bolniki s hudo aortno stenozo, bolniki s sistoličnim krvnim tlakom  $< 100$  mm Hg in bolniki s srčnim popuščanjem v razredu NYHA III ali NYHA IV.
- Bolniki z izhodiščnim podaljšanjem QT (nekorigirani QT  $> 440$  msec) ali s hudo bradikardijo, disfunkcijo sinusnega vozla ali srčnim blokom 2. ali 3. stopnje brez srčnega spodbujevalnika.
- Uporaba intravenskih antiaritmikov za kontrolo srčnega ritma (skupine I in III) v 4 urah pred uporabo in prve 4 ure po uporabi zdravila BRINAVESS.
- Akutni koronarni sindrom (vključno z miokardnim infarktom) v zadnjih 30 dneh.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Dve uri po začetku infundiranja ter dokler se klinični in elektrokardiografski parametri ne stabilizirajo je treba pri bolnikih pri uporabi zdravila BRINAVESS spremljati vitalne znake in ves čas nadzorovati srčni ritem. Med infundiranjem in vsaj še 15 minut po zaključku infundiranja je treba pogosto izmeriti tudi krvni tlak.

Za bolnike, ki se na zdravljenje ne odzovejo, pride v poštev kardioverzija z enosmernim tokom. Kliničnih izkušenj s kardioverzijo z enosmernim tokom manj kot dve uri po odmerku ni.

Pred poskusom farmakološke kardioverzije je treba poskrbeti, da so bolniki ustrezno hidrirani in hemodinamsko optimizirani. Če je potrebno, morajo biti na antikoagulantnem zdravljenju v skladu s terapevtskimi smernicami. Bolnikom z nekorigirano hipokaliemijo (koncentracija kalija v serumu manj kot 3,5 mmol/l) je treba pred uporabo zdravila BRINAVESS korigirati koncentracijo kalija.

Če se med infundiranjem zdravila BRINAVESS pojavijo klinično pomembna bradikardija, nepričakovan padec krvnega tlaka, hipotenzija ali spremembe EKG (npr. klinično pomembna sinusna pavza, kompletni srčni blok, nov kračni blok, pomembna razširitev kompleksa QRS ali podaljšanje intervala QT, spremembe, ki ustrezajo ishemiji ali infarktu, ali prekatne motnje srčnega ritma), je treba dajanje zdravila BRINAVESS prekiniti, bolniki pa morajo biti deležni ustrezne terapevtske obravnave. Če se takšni dogodki pojavijo med prvo infuzijo zdravila BRINAVESS, bolniki ne smejo dobiti drugega odmerka tega zdravila.

#### Hipotenzija

Pri maloštevilnih bolnikih se lahko pojavi hipotenzija (vernakalant 7,6 %, placebo 5,1 %). Hipotenzija se praviloma pojavi zgodaj, bodisi med infundiranjem bodisi kmalu po koncu infundiranja. Po navadi jo je mogoče odpraviti s standardnimi podpornimi ukrepi. Občasno so opazili primere hude hipotenzije. Ugotovili so, da je pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem tveganje za hipotenzijo večje (glejte poglavje 4.8).

#### Kongestivno srčno popuščanje

Med bolniki s kongestivnim srčnim popuščanjem je bila celotna pojavnost hipotenzivnih dogodkov v prvih 2 urah po odmerku zdravila večja med bolniki, ki so prejeli vernakalant (16,1 %), kot med bolniki, ki so prejeli placebo (4,7 %). Med bolniki brez kongestivnega srčnega popuščanja pojavnost hipotenzije v prvih 2 urah po odmerku zdravila ni bila pomembno večja med bolniki, ki so prejeli vernakalant (5,7 %), kot med tistimi, ki so prejeli placebo (5,2 %). Hipotenzija, ki so jo opisali kot resen neželen učinek ali je povzročila prenehanje uporabe zdravila, se je pojavila pri 2,9 % bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki so prejeli zdravilo BRINAVESS, in pri 0 % tistih, ki so prejeli placebo.

Pri bolnikih z anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja je bila v prvih dveh urah po odmerku pojavnost prekatnih motenj srčnega ritma večja (7,3 % z zdravilom BRINAVESS in 1,6 % s placebo). Te motnje srčnega ritma so se praviloma pojavljale kot asimptomatske, monomorfne, neobstoje (povprečno 3-4 utripi) prekatne tahikardije. V nasprotju s tem so bile prekatne motnje srčnega ritma pri bolnikih brez anamneze kongestivnega srčnega popuščanja enako pogosto opisane med uporabo zdravila BRINAVESS (3,2 %) kot placeba (3,6 %).

Zaradi večje pojavnosti teh neželenih učinkov (hipotenzije in prekatnih motenj srčnega ritma) pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost pri uporabi vernakalanta pri hemodinamsko stabilnih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem v funkcijskih razredih NYHA I in II. Izkušenj z uporabo vernakalanta pri bolnikih s predhodno dokumentiranim iztisnim deležem levega prekata (LVEF)  $\leq 35$  % je malo, zato njegove uporabe pri takšnih bolnikih ne priporočamo. Uporaba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem v razredu NYHA III ali NYHA IV je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### Atrijska undulacija

Za zdravilo BRINAVESS ni ugotovljeno, da bi učinkovito doseglo prehod tipične primarne atrijske undulacije v sinusni ritem. Med bolniki, ki prejmejo zdravilo BRINAVESS, je večja pojavnost prehoda v atrijsko undulacijo v prvih 2 urah po odmerku. Tveganje je večje pri bolnikih, ki prejemajo antiaritmike iz I. skupine (glejte poglavje 4.8). Če se sekundarno po uporabi zdravila pojavi atrijska undulacija, pride v poštev nadaljevanje infuzije (glejte poglavje 4.2).

#### Uporaba antiaritmikov pred zdravilom BRINAVESS ali po njem

Zdravila BRINAVESS zaradi pomanjkanja podatkov ne moremo priporočiti za bolnike, ki so 4-24 ur pred vernakalantom prejeli intravenske antiaritmike (skupine I in III). Zdravila BRINAVESS se ne sme aplicirati bolnikom, ki so v 4 urah pred vernakalantom prejeli intravenske antiaritmike (skupine I in III) (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo BRINAVESS je treba pri bolnikih, ki prejemajo peroralne antiaritmike (skupine I in III), zaradi pomanjkanja izkušenj uporabljati previdno. Tveganje za atrijsko undulacijo je lahko pri bolnikih, ki prejemajo antiaritmike skupine I, povečano (glejte zgoraj).

Z uporabo intravenskih antiaritmikov za kontrolo srčnega ritma (skupini I in III) v prvih 4 urah po uporabi zdravila BRINAVESS je malo izkušenj, zato se jih med tem obdobjem ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Ponoven začetek ali uvedba peroralnega vzdrževalnega antiaritmičnega zdravljenja pride v poštev 2 uri po uporabi vernakalanta.

### Bolezen srčnih zaklopk

Pri bolnikih z boleznijo srčnih zaklopk je bila pojavnost prekatnih motenj srčnega ritma večja pri tistih, ki so dobivali vernakalant. Takšne bolnike je treba natančno nadzorovati.

### Druge bolezni in neraziskana stanja

Zdravilo BRINAVESS so dajali bolnikom z nekorigiranim QT manj kot 440 msec brez večjega tveganja za pojav *torsade de pointes*.

Poleg tega zdravilo BRINAVESS ni bilo ovrednoteno pri bolnikih s klinično pomembno stenozo zaklopk, hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo, restriktivno kardiomiopatijo ali konstriktivnim perikarditisom. Zato pri bolnikih s temi boleznimi njegove uporabe ni mogoče priporočiti. Izkušenj z zdravilom BRINAVESS pri bolnikih s srčnim spodbujevalnikom je malo.

Izkušenj pri bolnikih z napredovalo okvaro jeter iz kliničnih preskušanj je malo, zato vernakalanta pri takšnih bolnikih ne priporočamo.

To zdravilo vsebuje približno 1,4 mmol (32 mg) natrija v eni viali z 200 mg. Ena viala s 500 mg vsebuje približno 3,5 mmol (80 mg) natrija. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Formalne študije medsebojnega delovanja z injekcijami vernakalanta niso bile izvedene. V programu kliničnega razvoja so peroralno vzdrževalno zdravljenje z antiaritmiki prekinili za vsaj 2 uri po dajanju zdravila BRINAVESS. Ponoven začetek ali uvedba peroralnega vzdrževalnega antiaritmičnega zdravljenja pride v poštev po tem obdobju (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Vernakalant je substrat za CYP2D6, toda populacijske farmakokinetične analize niso pokazale bistvene razlike v akutni izpostavljenosti vernakalantu ( $C_{max}$  in  $AUC_{0-90min}$ ), če so bili v 1 dnevu pred infuzijo vernakalanta uporabljeni šibki ali močni zaviralci CYP2D6, kot če je bil vernakalant uporabljen pri bolnikih, ki sočasno niso prejeli zaviralcev CYP2D6. Poleg tega je akutna izpostavljenost vernakalantu pri osebah s slabo funkcijo CYP2D6 le minimalno drugačna kot pri osebah z dobro funkcijo CYP2D6. Odmerka vernakalanta ni treba prilagoditi glede na funkcijo CYP2D6, ali če je vernakalant uporabljen sočasno z zaviralci 2D6.

Vernakalant zmerno, kompetitivno zavira CYP2D6. Vendar ni pričakovati, da bi akutno intravensko dajanje vernakalanta izrazito vplivalo na farmakokinetiko kronično uporabljenih substratov 2D6, ker je razpolovni čas vernakalanta kratek in zato inhibicija 2D6 prehodna. Ni pričakovati, da bi infundirani vernakalant povzročil pomembna medsebojna delovanja zdravil, ker se hitro porazdeli in je izpostavljenost prehodna, vezava na beljakovine majhna, ne zavira drugih testiranih encimov CYP P450 (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 ali 2E1) in v preizkusu transporta digoksina ne zavre P-glikoproteina.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatkov o uporabi vernakalantijevega klorida pri nosečnicah ni. Študije na živalih so po ponavljajoči se peroralni izpostavljenosti pokazale malformacije (glejte poglavje 5.3). Iz previdnosti se je uporabi vernakalanta med nosečnostjo bolje izogniti.

### Dojenje

Ni znano, ali se vernakalant oz. njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Informacij o izločanju vernakalanta oz. njegovih presnovkov v mleko pri živalih ni.

Tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti.  
Uporaba pri doječih ženskah zahteva previdnost.

#### Plodnost

V študijah na živalih vernakalant ni spremenil plodnosti.

### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivih zdravila BRINAVESS na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar pa je treba pri vožnji oz. upravljanju s stroji upoštevati, da je bila v prvih dveh urah po uporabi zdravila BRINAVESS opisana omotica (glejte poglavje 4.8).

### 4.8 Neželeni učinki

Varnost zdravila BRINAVESS je bila ocenjena v kliničnih študijah, ki so zajele 883 oseb (bolnikov in zdravih prostovoljcev), ki so prejeli zdravilo BRINAVESS. Na podlagi podatkov o 773 bolnikih v šestih preskušanjih 2. in 3. faze so bili najpogosteje poročani neželeni učinki (> 5 %), ki so se pojavili v prvih 24 urah po uporabi zdravila BRINAVESS, disgevizija (motnja okušanja) (20,1 %), kihanje (14,6 %) in parestezije (9,7 %). Ti dogodki so se pojavili okrog časa infundiranja, bili so prehodni in so redko omejili zdravljenje.

Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo)

#### **Preglednica 1: Neželeni učinki z zdravilom BRINAVESS\***

Bolezni živčevja	<i>Zelo pogosti:</i> disgevizija <i>Pogosti:</i> parestezije, omotica, glavobol, hipestezije <i>Občasni:</i> pekoč občutek, parozmija, zaspanost, vazovagalna sinkopa
Očesne bolezni	<i>Občasni:</i> draženje oči, močnejše solzenje, motnja vida
Srčne bolezni	<i>Pogosti:</i> bradikardija***, atrijska undulacija*** <i>Občasni:</i> sinusni zastoj, popolni AV blok, AV blok prve stopnje, levokračni blok, prekatne ekstrasistole, palpitanje, sinusna bradikardija, prekatna tahikardija, razširitev kompleksa QRS na EKG, podaljšanje QT na EKG, kardiogeni šok**
Žilne bolezni	<i>Pogosti:</i> hipotenzija <i>Občasni:</i> zardevanje, vročinski oblivi, bledica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>Zelo pogosti:</i> kihanje <i>Pogosti:</i> kašelj, nelagodje v nosu <i>Občasni:</i> dispneja, občutek dušenja, rinoreja, draženje žrela
Bolezni prebavil	<i>Pogosti:</i> navzea, bruhanje, suha usta <i>Občasni:</i> driska, nuja za defekacijo
Bolezni kože in podkožja	<i>Pogosti:</i> srbenje, hiperhidroza <i>Občasni:</i> generalizirano srbenje, hladen znoj

## Neželeni učinki z zdravilom BRINAVESS\*

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>Občasni:</i> bolečina v okončini
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>Pogosti:</i> bolečine na mestu infundiranja, parestezije na mestu infundiranja, občutek vročine, utrujenost <i>Občasni:</i> draženje na mestu infundiranja, preobčutljivost na mestu infundiranja, splošno slabo počutje, nelagodje v prsih

\* V preglednico vključeni neželeni učinki so se pojavili v 24 urah po uporabi zdravila BRINAVESS (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

\*\* Ocenjena pogostnost, ki vključuje dogodek, ki so ga opazili v potekajočem kliničnem preskušanju.

\*\*\* Glejte spodaj.

### Opis izbranih neželenih učinkov:

Med klinično pomembnimi neželenimi učinki v kliničnih preskušanjih so bile hipotenzija in prekatne motnje srčnega ritma (glejte poglavji 4.4 Hipotenzija, Kongestivno srčno popuščanje).

Bradikardijo so opažali predvsem v času prehoda v sinusni ritem. Zaradi pomembno večjega deleža konverzij med bolniki, zdravljenimi z zdravilom BRINAVESS, je bila pojavnost dogodkov bradikardije v prvih 2 urah večja pri bolnikih, ki so prejeli vernakalant (5,4 %), kot med tistimi, ki so prejeli placebo (3,8 %). Med bolniki, ki niso prešli v sinusni ritem, je bila pojavnost dogodkov bradikardije v prvih 2 urah po odmerku v skupini s placebom podobna (4,0 %) kot v skupini z vernakalantom (3,8 %). Na splošno so se bolniki, pri katerih se je pojavila bradikardija, dobro odzvali na prenehanje dajanja zdravila BRINAVESS in/ali uporabo atropina.

### Atrijska undulacija

Bolniki z atrijsko fibrilacijo, ki prejemajo zdravilo BRINAVESS, imajo v prvih 2 urah po odmerku večjo pojavnost prehoda v atrijsko undulacijo (10 % v primerjavi z 2,5 % pri placebo). Z nadaljevanjem infundiranja zdravila, kot je priporočeno zgoraj, večina teh bolnikov preide v sinusni ritem. Za preostale bolnike je mogoče priporočiti elektrokonverzijo. V kliničnih šudijah do danes se po zdravljenju z zdravilom BRINAVESS nobenemu bolniku, pri katerem se je pojavila atrijska undulacija, ni pojavilo atrioventrikularno prevajanje 1:1.

### Študija AVRO

V kliničnem preskušanju, ki je zajelo 116 bolnikov s pred kratkim nastalo atrijsko fibrilacijo in ki so dobili zdravilo BRINAVESS, je bil opaženi profil neželenih učinkov skladen s tistim, ki je bil ugotovljen med predhodnimi preskušnji.

## 4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih niso poročali o nobenem primeru prevelikega odmerjanja zdravila BRINAVESS. Enemu bolniku, ki je prejel 3 mg/kg zdravila BRINAVESS v 5 minutah (namesto v priporočenih 10 minutah), se je pojavila hemodinamsko stabilna tahikardija s širokimi kompleksi, ki je minila brez posledic.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni srca, drugi antiaritmiki skupine I in III, oznaka ATC: C01BG11.

Mehanizem delovanja: Vernakalant je antiaritmično zdravilo, ki prednostno deluje v preddvorih, tako da podaljša njihovo refraktarnost in od frekvence odvisno upočasni prevajanje impulzov. Domnevno ta antifibrilacijska učinka na refraktarnost in prevajanje zavreta kroženje in sta v preddvorih med atrijsko fibrilacijo izrazitejša. Sorazmerna selektivnost vernakalanta za refraktarnost preddvorov v primerjavi s prekatmi naj bi bila posledica blokade tokov, ki so izraženi v preddvorih, ne pa v prekatih, pa tudi edinstvenega elektrofiziološkega stanja v preddvorih med fibrilacijo. Dokumentirana pa je bila blokada kationskih tokov, vključno s kanali hERG in napetostno odvisnimi srčnimi natrijevimi kanali, ki so prisotni v prekatih.

Farmakodinamika: Predklinične študije so pokazale, da vernakalant blokira tokove v vseh fazah preddvornega akcijskega potenciala, vključno s kalijevimi tokovi, ki so specifično izraženi v preddvorih (tj. ultrahitri odloženi izravnalni in od acetilholina odvisni kalijevi tokovi). Med atrijsko fibrilacijo od frekvence in napetosti odvisna blokada natrijevih kanalov dodatno osredotoči delovanje zdravila na hitro aktivirajoče se in delno depolarizirano tkivo preddvorov, ne pa na normalno polarizirane prekate, ki utripajo z manjšo srčno frekvenco. Zmožnost vernakalanta za blokado pozne komponente natrijevega toka poleg tega omeji učinek na repolarizacijo prekatov, ki jo izzove blokada kalijevih tokov v prekatu. Usmerjeni učinki na tkivo preddvorov v povezavi z blokado poznega toka natrija kažejo, da je proaritmični potencial vernakalanta majhen. Skupaj tako kombinirani učinki vernakalanta na kalijeve in natrijeve tokove v srcu povzročijo izrazite antiaritmične učinke, ki so v glavnem osredotočeni na preddvore.

V elektrofiziološki študiji pri bolnikih je vernakalant bistveno in od odmerka odvisno podaljšal učinkovito refraktarno obdobje preddvorov, to pa ni bilo povezano z bistvenim podaljšanjem učinkovitega refraktarnega obdobja prekatov. V populacijah 3. faze so pri bolnikih, ki so prejeli vernakalant, ugotovili podaljšanje za srčno frekvenco korigiranega intervala QT (z uporabo Fridericieve korekcije, QTcF) v primerjavi s placebom (22,1 msec oz. 18,8 msec za vrhova z odštetim placebom po prvi oz. drugi infuziji). Do 90. minute po začetku infundiranja se je ta razlika zmanjšala na 8,1 msec.

#### Klinična učinkovitost

Načrt kliničnih preskušanj: Klinični učinek zdravila BRINAVESS pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo so ocenili v treh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah (ACT I, ACT II in ACT III) ter v preskušanju AVRO z aktivnim primerjalnim zdravilom (intravenski amiodaron). V študiji ACT II in ACT III je bilo vključenih nekaj bolnikov z značilno atrijsko undulacijo in za zdravilo BRINAVESS ni bilo ugotovljeno, da bi učinkovito konvertiralo atrijsko undulacijo. V kliničnih študijah je bila potreba po antikoagulantnem zdravljenju pred dajanjem vernakalanta določena glede na klinično prakso lečečega zdravnika. Za atrijsko fibrilacijo, ki je trajala manj kot 48 ur, je bila dovoljena takojšnja kardioverzija. Za atrijsko fibrilacijo, ki je trajala več kot 48 ur, je bilo zahtevano antikoagulantno zdravljenje v skladu s terapevtskimi smernicami.

Študiji ACT I in ACT III sta preučevali učinek zdravila BRINAVESS pri bolnikih z obstojno atrijsko fibrilacijo, ki je trajala > 3 ure in ne več kot 45 dni. Študija ACT II je preučevala učinek zdravila BRINAVESS pri bolnikih, ki se jim je pojavila < 3 dni trajajoča atrijska fibrilacija po nedavni obvodni koronarni operaciji (CABG) in/ali operaciji zaklopk (atrijska fibrilacija se je pojavila več kot 1 dan, a manj kot 7 dni po operaciji). Študija AVRO je primerjala učinek vernakalanta in intravenskega amiodarona pri bolnikih s pred kratkim nastalo atrijsko fibrilacijo (od 3 ure do 48 ur). V vseh študijah so bolniki dobili 10-minutno infuzijo 3,0 mg/kg zdravila BRINAVESS (ali ujemajoč se placebo), temu pa je sledilo 15-minutno obdobje opazovanja. Če je imel bolnik na koncu 15-minutnega obdobja opazovanja atrijsko fibrilacijo ali atrijsko undulacijo, je bila uporabljena druga 10-minutna infuzija 2,0 mg/kg zdravila BRINAVESS (ali ujemajočega se placeba). Uspeh zdravljenja (odzivni bolnik) je bil opredeljen kot prehod iz atrijske fibrilacije v sinusni ritem v 90 minutah. Bolnike, ki se na zdravljenje niso odzvali, je zdravnik obravnaval v skladu s standardno oskrbo.

### Učinkovitost pri bolnikih z obstojno atrijsko fibrilacijo (ACT I in ACT III)

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež preiskovancev s kratkotrajno atrijsko fibrilacijo (od 3 ure do 7 dni), pri katerih je bil z zdravilom dosežen prehod iz atrijske fibrilacije v sinusni ritem za vsaj eno minuto in v 90 minutah od prve izpostavljenosti raziskovanemu zdravilu. Učinkovitost so raziskali pri skupaj 390 hemodinamsko stabilnih odraslih bolnikih s kratkotrajno atrijsko fibrilacijo; med njimi so bili bolniki s hipertenzijo (40,5 %), ishemično boleznijo srca (12,8 %), boleznijo srčnih zaklopk (9,2 %) in kongestivnim srčnim popuščanjem (10,8 %). V teh študijah je zdravilo BRINAVESS učinkovito doseglo prehod iz atrijske fibrilacije v sinusni ritem v primerjavi s placebom (glejte preglednico 2). Prehod iz atrijske fibrilacije v sinusni ritem se je pojavil hitro (pri odzivnih bolnikih je bil mediani čas do prehoda 10 minut od začetka prve infuzije) in sinusni ritem se je ohranil v obdobju 24 ur (97 %). Za odmerjanje vernakalanta je priporočljivo titrirano zdravljenje z dvema možnima korakoma odmerjanja. Na podlagi opravljenih kliničnih študij ni mogoče neodvisno ugotoviti, kolikšen je prispevek uporabe drugega odmerka, če sploh je kakšen.

**Preglednica 2: Prehod iz atrijske fibrilacije v sinusni ritem v študijah ACT I in ACT III**

Trajanje atrijske fibrilacije	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	placebo	vrednost p†	BRINAVESS	placebo	vrednost p†
> 3 ure do ≤ 7 dni	74/145 (51,0 %)	3/75 (4,0 %)	< 0,0001	44/86 (51,2 %)	3/84 (3,6 %)	< 0,0001

†Cochran-Mantel-Haenszlov test

Ugotovljeno je bilo, da zdravilo BRINAVESS olajša simptome atrijske fibrilacije, skladno s prehodom v sinusni ritem.

Opazili niso nobenih pomembnih razlik v varnosti in učinkovitosti glede na starost, spol, uporabo zdravil za uravnavanje frekvence, uporabo antiaritmičnih zdravil, uporabo varfarina, anamnezo ishemične bolezni srca, okvaro ledvic ali ekspresijo encima 2D6 citokroma P450.

Zdravljenje z zdravilom BRINAVESS ni vplivalo na delež odziva na elektrokonverzijo (vključno z medianim številom šokov ali joulov, potrebnih za ustrezno kardioverzijo) v primerih, ko je bila ta poskušana v 2 do 24 urah po uporabi raziskovanega zdravila.

Prehod iz atrijske fibrilacije pri bolnikih z dolgotrajnejšo atrijsko fibrilacijo (> 7 dni in ≤ 45 dni), ocenjen kot sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti pri skupaj 185 bolnikih, se ni statistično značilno razlikoval med zdravilom BRINAVESS in placebom.

### Učinkovitost pri bolnikih, ki se jim je atrijska fibrilacija pojavila po kardiokirurškem posegu (ACT II)

Učinkovitost pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo po kardiokirurškem posegu so raziskali v študiji ACT II. To je bila dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija vzporednih skupin 3. faze. Zajela je 150 bolnikov z obstojno atrijsko fibrilacijo (trajanje od 3 ure do 72 ur), ki se je pojavila od 24 ur do 7 dni po obvodni operaciji koronarnih arterij in/ali operaciji zaklopk. Zdravilo BRINAVESS je učinkovito doseglo prehod iz atrijske fibrilacije v sinusni ritem (BRINAVESS 47,0 %, placebo 14,0 %, vrednost p = 0,0001). Prehod iz atrijske fibrilacije v sinusni ritem se je pojavil hitro (mediani čas do prehoda 12 minut od začetka infuzije).

### Učinkovitost v primerjavi z amiodaronom (AVRO):

Vernakalant so raziskali pri 116 bolnikih z atrijsko fibrilacijo (trajanje od 3 ure do 48 ur), med njimi so bili bolniki s hipertenzijo (74,1 %), ishemično boleznijo srca (19 %), boleznijo srčnih zaklopk (3,4 %) in kongestivnim srčnim popuščanjem (17,2 %). V študijo niso bili vključeni bolniki z NYHA III/IV. V študiji AVRO so infuzijo amiodarona dali v 2 urah (tj. 1-urni polnilni odmerek 5 mg/kg, nato 1-urna vzdrževalna infuzija 50 mg). Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so dosegli sinusni ritem v 90 minutah po uvedbi zdravljenja, pri čemer so zaključki omejeni na učinke, ki so bili vidni v tem

časovnem okvirju. Pri zdravljenju z vernakalantom je prehod v sinusni ritem v obdobju do 90 minut doseglo 51,7 % bolnikov, z amiodaronom pa 5,2 %, pri čemer je pri zdravljenju z vernakalantom značilno hitreje prišlo do prehoda iz atrijske fibrilacije v sinusni ritem v prvih 90 minutah kot pri zdravljenju z amiodaronom (vrednost p z log-rang testom < 0,0001).

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom BRINAVESS za vse skupine pediatrične populacije za atrijsko fibrilacijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Pri bolnikih je bila povprečna največja koncentracija vernakalanta v serumu 3,9 µg/ml po eni 10-minutni infuziji 3 mg/kg vernakalantijevega klorida ter 4,3 µg/ml po drugi infuziji 2 mg/kg s 15-minutnim presledkom med odmerkoma.

### Porazdelitev

Vernakalant se v telesu hitro in obsežno porazdeli; volumen porazdelitve je približno 2 l/kg.  $C_{max}$  in AUC sta bila v območju od 0,5 mg/kg in 5 mg/kg sorazmerni odmerku. Pri bolnikih je ocenjeni značilni celotni telesni očistek vernakalanta 0,41 l/h/kg. V območju koncentracij od 1 do 5 µg/ml je delež prostega vernakalanta v serumu pri človeku od 53 do 63 %.

### Odstranjevanje/izločanje

Vernakalant se pri dobrih metabolizatorjih s CYP2D6 v glavnem odstrani z O-demetilacijo, ki poteka s CYP2D6. Pri slabih metabolizatorjih s CYP2D6 sta glavna mehanizma odstranjevanja glukuronidacija in izločanje skozi ledvice. Povprečni eliminacijski razpolovni čas vernakalanta pri bolnikih je približno 3 ure pri dobrih metabolizatorjih s CYP2D6 in približno 5,5 ure pri slabih metabolizatorjih.

### Posebne skupine bolnikov

Spol, anamneza kongestivnega srčnega popuščanja, okvara ledvic ali sočasno prejemanje blokatorjev beta in drugih zdravil (vključno z varfarinom, metoprololom, furosemidom in digoksinom) ne vpliva pomembno na akutno izpostavljenost. Pri bolnikih z okvaro jeter je bila izpostavljenost za 9 do 25 % večja. Ta stanja ne zahtevajo prilagoditve odmerka zdravila BRINAVESS. Prav tako odmerka ni treba prilagoditi glede na starost, serumski kreatinin ali metabolno stanje s CYP2D6.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti enega in ponavljajočih se odmerkov in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Kar zadeva sposobnost razmnoževanja, ni bilo ugotovljenih učinkov na nosečnost, embriofetalni razvoj, porod ali postnatalni razvoj po intravenski uporabi vernakalanta ob izpostavljenosti (AUC), podobni ali manjši od izpostavljenosti (AUC), dosežene pri človeku po enem samem intravenskem odmerku vernakalanta. V študijah embriofetalnega razvoja so s peroralno uporabo vernakalanta dvakrat na dan dosegli izpostavljenost (AUC), ki je bila na splošno večja kot je dosežena pri človeku po enem intravenskem odmerku vernakalanta; pri največjih testiranih odmerkih so ugotovili malformacije (napačno oblikovane/odsotne/združene lobanjske kosti, vključno s palatoshizo, upognjeno koželjnico, upognjeno/napačno oblikovano lopatico, zožen sapnik, odsotnost ščitnice, nespuščena moda) pri podganah ter večjo embriofetalno umrljivost in večje število plodov z združenimi in/ali dodatnimi segmenti prsnice (*sternebrae*) pri kuncih.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

citronska kislina E330  
natrijev klorid  
voda za injekcije  
natrijev hidroksid E524 (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 4.2.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Razredčeni sterilni koncentrat je kemično in fizikalno stabilen 12 ur pri temperaturi do vključno 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za shranjevanje po pripravi in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; čas shranjevanja pri temperaturi od 2 °C do 8 °C običajno ne sme presegati 24 ur, razen če je priprava potekala v nadzorovanih in validiarnih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Viale iz stekla (tipa 1) za enkratno uporabo s klorobutilnim gumijastim zamaškom in aluminjsko prekrivno zaporko. Velikost pakiranja z 1 vialo obsega ali 10 ml raztopine z 200 mg ali 25 ml raztopine s 500 mg.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Za pripravo zdravila BRINAVESS za infuzijo glejte poglavje 4.2.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Zdravilo BRINAVESS ne vsebuje konzervansa.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Velika Britanija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/10/645/001

EU/1/10/645/002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 1. september 2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14. april 2011

<Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>>