

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BRINAVESS 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

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

Substancja pomocnicza: każda fiolka 200 mg zawiera około 1,4 mmol (32 mg) sodu; każda fiolka 500 mg zawiera około 3,5 mmol (80 mg) sodu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

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

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szybkie przywracanie rytmu zatokowego u dorosłych pacjentów w epizodzie napadu migotania przedsionków trwającym

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

BRINAVESS należy podawać w dawce określonej na podstawie masy ciała pacjenta, przy czym maksymalna waga wynosi 113 kg. Zalecana dawka początkowa wynosi 3 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym podawanym w ciągu 10 minut. U pacjentów ważących ≥ 113 kg nie należy przekraczać maksymalnej dawki początkowej wynoszącej 339 mg (84,7 ml roztworu o stężeniu

4 mg/ml). Jeśli nie uda się przywrócić rytmu zatokowego w ciągu 15 minut po zakończeniu pierwszego wlewu, można podać drugą dawkę wielkości 2 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym trwającym 10 minut. U pacjentów ważących ≥ 113 kg nie należy przekraczać maksymalnej wielkości drugiej dawki wynoszącej 226 mg (56,5 ml roztworu o stężeniu 4 mg/ml). Nie należy podawać produktu leczniczego w łącznej dawce większej niż 5 mg/kg masy ciała w ciągu 24 godzin. Brak jest danych klinicznych dotyczących kolejnej dawki produktu leczniczego po podaniu pierwszego i drugiego wlewu. Po 24 godzinach stężenia wernakalantu okazują się nieistotne.

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

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

Nie należy podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w dawce uderzeniowej (tzw. bolus).

Zalecanymi rozcieńczalnikami są 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu do wstrzykiwań lub 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań.

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

Przygotowanie produktu leczniczego BRINAVESS do wlewu dożylnego

Etap 1: przed podaniem produktu leczniczego BRINAVESS należy obejrzeć fiolki, sprawdzając, czy nie znajdują się w nich nierozpuszczone cząstki i czy roztwór nie zmienił zabarwienia. Nie używać fiolek, w których widać nierozpuszczone cząstki lub zmienione zabarwienie. Uwaga: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji BRINAVESS może być bezbarwny do jasnożółtego. Różnice zabarwienia w podanym zakresie nie mają wpływu na siłę działania.

Etap 2: rozcieńczanie koncentratu

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

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

pacjenci o masie ciała ≤ 100 kg: 25 ml produktu leczniczego BRINAVESS 20 mg/ml należy dodać do 100 ml rozcieńczalnika;

pacjenci o masie ciała > 100 kg: 30 ml produktu leczniczego BRINAVESS 20 mg/ml należy dodać do 120 ml rozcieńczalnika.

Etap 3: sprawdzenie wyglądu roztworu

Rozcieńczony jałowy roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego. Przed podaniem roztwór należy ponownie obejrzeć, czy nie zawiera nierozpuszczonych cząstek i czy nie zmienił barwy.

Sposób podawania

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

Etap 4: podanie pierwszego wlewu dożylnego

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

Etap 5: obserwacja pacjenta

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

Etap 6: podanie drugiego wlewu

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

Nie oceniano dawek łącznych przekraczających 565 mg.

Pacjenci po operacji serca:

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

Zaburzenia czynności nerek:

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby:

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

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat):

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

Dzieci i młodzież:

Stosowanie produktu leczniczego BRINAVESS u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe w obecnych wskazaniach i z tego względu nie należy stosować go w tej populacji.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych objawów należy przerwać podawanie produktu leczniczego BRINAVESS i zastosować odpowiednie leczenie:

- nagły spadek ciśnienia tętniczego lub nagłe zwolnienie rytmu serca, któremu może (lecz nie musi) towarzyszyć objawowe niedociśnienie lub bradykardia;
- niedociśnienie;
- bradykardia;

- zmiany w zapisie EKG (takie jak znacząca klinicznie pauza zatokowa, całkowity blok serca, świeży blok odnogi pęczka Hisa, istotne wydłużenie odstępu QRS lub QT, zmiany wskazujące na niedokrwienie lub zawał serca i komorowe zaburzenia rytmu serca)

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

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

U pacjentów nieodpowiadających na leczenie można rozważyć kardiowersję elektryczną prądem stałym. Brak jest doświadczeń klinicznych związanych z wykonywaniem kardiowersji elektrycznej prądem stałym przed upływem 2 godzin od podania dawki.

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

Niedociśnienie

U niewielkiej liczby pacjentów może wystąpić niedociśnienie (wernakalant 7,6%, placebo 5,1%). Niedociśnienie zazwyczaj występuje wcześniej, w trakcie podawania pierwszego wlewu lub tuż po jego zakończeniu i zazwyczaj można je opanować stosując standardowe środki pomocnicze. Obserwowano niezbyt częste przypadki wystąpienia ciężkiego niedociśnienia. Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca stanowią populację zwiększonego ryzyka wystąpienia niedociśnienia. (Patrz punkt 4.8).

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

Zastoinowa niewydolność serca

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca ogólna częstość występowania incydentów niedociśnienia w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu dawki leku jest większa w przypadku osób leczonych wernakalantem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (odpowiednio 16,1% w porównaniu z 4,7%). U pacjentów bez zastoinowej niewydolności serca częstość występowania niedociśnienia w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu dawki leku nie różniła się istotnie w przypadku osób leczonych wernakalantem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (odpowiednio 5,7% w porównaniu z 5,2%). Wystąpienie niedociśnienia jako ciężkiego zdarzenia niepożądanego lub zdarzenia powodującego rezygnację z terapii odnotowano u 2,9% pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, którym podano BRINAVESS, w porównaniu z 0% w grupie placebo.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie stwierdzono częstsze występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu leku (7,3% osób przyjmujących BRINAVESS w porównaniu z 1,6% osób z grupy placebo). Zazwyczaj była to bezobjawowa, monomorficzna, nieutrwalona (przeciętnie 3-4 uderzenia) tachykardia komorowa. Natomiast występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca zgłaszano z podobną częstością u pacjentów bez zastoinowej niewydolności serca w wywiadzie przyjmujących BRINAVESS lub placebo (3,2% osób przyjmujących BRINAVESS w porównaniu z 3,6% z grupy placebo).

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

Trzepotanie przedsionków

Nie stwierdzono skuteczności działania produktu leczniczego BRINAVESS w zakresie konwersji typowego pierwotnego trzepotania przedsionków do rytmu zatokowego. U pacjentów przyjmujących BRINAVESS stwierdza się częstszą konwersję do trzepotania przedsionków w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu dawki leku. Ryzyko jest większe w przypadku pacjentów przyjmujących leki przeciwaritmiczne klasy I (patrz punkt 4.8). Jeśli trzepotanie przedsionków jest działaniem niepożądanym terapii, należy rozważyć kontynuację infuzji (patrz punkt 4.2).

Stosowanie leków przeciwaritmicznych przed lub po produkcie leczniczym BRINAVESS

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

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

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

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

Wady zastawek serca

Wśród pacjentów z wadami zastawek serca u osób przyjmujących wernakalant stwierdzano częstsze występowanie epizodów komorowych zaburzeń rytmu serca. Tych pacjentów należy starannie obserwować.

Inne nieoceniane stany i choroby

BRINAVESS stosowano u pacjentów z niewyrównanym skróceniem odstępu QT poniżej 440 msek. bez zwiększenia ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu „*torsade de pointes*”.

Poza tym nie oceniano działania produktu leczniczego BRINAVESS u pacjentów ze znaczącym klinicznie zwężeniem zastawek serca, z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu, z kardiomiopatią restrykcyjną czy z zaciskającym zapaleniem osierdza i nie należy zalecać stosowania produktu leczniczego BRINAVESS w tych przypadkach. Doświadczenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego BRINAVESS u pacjentów ze wszczepionym rozrusznikiem serca są ograniczone.

Ze względu na ograniczone doświadczenia z badań klinicznych prowadzonych z udziałem pacjentów z zaawansowaną niewydolnością wątroby, u tych chorych nie zaleca się stosowania wernakalantu.

Każda fiolka 200 mg zawiera około 1,4 mmol (32 mg) sodu. Każda fiolka 500 mg zawiera około 3,5 mmol (80 mg) sodu.

Należy to uwzględnić w przypadku pacjentów stosujących dietę z ograniczoną podażą sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono oficjalnych badań interakcji wernakalantu we wstrzyknięciach. W ramach programu klinicznych prac rozwojowych terapię podtrzymującą doustnymi lekami przeciwaritmicznymi wstrzymano na okres przynajmniej 2 godzin po podaniu leku BRINAVESS. Po

tym czasie można rozważyć włączenie lub wznowienie terapii podtrzymującej doustnymi lekami przeciowarytmicznymi (patrz punkty 4.3 i 4.4).

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania chlorowodorku wernakalantu u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach wykazano obecność wad rozwojowych po wielokrotnym podaniu leku drogą doustną (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania wernakalantu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy wernakalant/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Brak jest informacji dotyczących przenikania wernakalantu/metabolitów do mleka zwierząt.

Nie można wykluczyć istnienia zagrożenia dla dzieci karmionych piersią.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leku u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Nie wykazano wpływu wernakalantu na płodność w badaniach na zwierzętach.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu leczniczego BRINAVESS na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak w przypadku prowadzenia pojazdów czy obsługi maszyn należy wziąć pod uwagę, że zgłaszano występowanie zawrotów głowy w okresie pierwszych dwóch godzin po podaniu produktu leczniczego BRINAVESS (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego BRINAVESS oceniano w badaniach klinicznych, w których uczestniczyły 883 osoby (pacjenci i zdrowi ochotnicy) przyjmujące BRINAVESS. Według danych uzyskanych od 773 pacjentów uczestniczących w sześciu badaniach fazy 2. i fazy 3. do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (> 5%) występujących w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu leku BRINAVESS należały zaburzenia smaku (20,1%), kichanie (14,6%) i parestezje (9,7%). Zdarzenia te obserwowano w trakcie podawania wlewu lub w krótkim czasie po jego zakończeniu, miały one charakter przejściowy i rzadko przyczyniały się do ograniczania lub przerwania leczenia.

Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1:
Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego BRINAVESS*

Zaburzenia układu nerwowego	<i>Bardzo często:</i> zaburzenia smaku <i>Często:</i> parestezje, zawroty głowy, bóle głowy, niedoczulica <i>Niezbyt często:</i> uczucie pieczenia, parosmia (węch opaczny), senność, omdlenia wazowagalne
Zaburzenia oka	<i>Niezbyt często:</i> podrażnienie oczu, nasilone łzawienie, zaburzenia wzroku
Zaburzenia serca	<i>Często:</i> bradykardia***, trzepotanie przedsionków*** <i>Niezbyt często:</i> zahamowanie zatokowe, całkowity blok AV, blok AV pierwszego stopnia, blok lewej odnogi pęczka Hisa, ekstrasystolia komorowa, kołatanie serca, bradykardia zatokowa, tachykardia komorowa, wydłużenie zespołu QRS w EKG, wydłużenie odstępu QT w EKG, wstrząs kardiogeny**
Zaburzenia naczyniowe	<i>Często:</i> niedociśnienie <i>Niezbyt często:</i> zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca, zblednięcie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Bardzo często:</i> kichanie <i>Często:</i> kaszel, nieprzyjemne odczucia w jamie nosowej <i>Niezbyt często:</i> duszność, uczucie duszenia się, wodnista wydzielina z nosa, podrażnienie gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Często:</i> nudności, wymioty, suchość jamy ustnej <i>Niezbyt często:</i> biegunka, parcie na stolec
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Często:</i> świąd, nadmierna potliwość <i>Niezbyt często:</i> świąd uogólniony, zimne poty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Niezbyt często:</i> bóle kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Często:</i> ból w miejscu podania wlewu, parestezje w miejscu podania wlewu, wrażenie gorąca, zmęczenie <i>Niezbyt często:</i> podrażnienie w miejscu podania wlewu, nadmierna wrażliwość w miejscu podania wlewu, ogólne złe samopoczucie, nieprzyjemne odczucia w klatce piersiowej

* Podane w tabeli działania niepożądane wystąpiły w ciągu 24 godzin od podania produktu leczniczego BRINAVESS (patrz punkty 4.2 i 5.2)

** Częstość występowania ustalona z włączeniem zdarzenia zaobserwowanego w trwającym badaniu klinicznym

*** patrz punkt niżej

Opis wybranych działań niepożądanych:

Istotne klinicznie działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych włącznie z niedociśnieniem i komorowymi zaburzeniami rytmu. (Patrz punkty 4.4 Niedociśnienie, Zastoinowa niewydolność serca).

Bradykardię obserwowano przeważnie w momencie powrotu rytmu zatokowego. Przy istotnie większej liczbie przypadków powrotu rytmu zatokowego wśród pacjentów przyjmujących BRINAVESS, częstość występowania bradykardii w okresie pierwszych 2 godzin była wyższa w grupie leczonej wernakalantem niż w grupie placebo (odpowiednio 5,4% w porównaniu z 3,8%). W przypadku pacjentów, u których nie przywrócono rytmu zatokowego, częstość występowania bradykardii w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu leku była zbliżona w grupie placebo i w grupie

leczonej wernakalantem (odpowiednio 4,0% i 3,8%). Na ogół bradykardia ustępowała po odstawieniu BRINAVESS i (lub) podaniu atropiny.

Trzepotanie przedsionków

U pacjentów z migotaniem przedsionków przyjmujących BRINAVESS stwierdzono częstsze przypadki konwersji do trzepotania przedsionków w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu leku (10% w porównaniu z 2,5% w grupie placebo). W przypadku kontynuacji wlewu w sposób zalecany powyżej u większości tych pacjentów obserwuje się powrót rytmu zatokowego. U pozostałych pacjentów zaleca się wykonanie kardiowersji elektrycznej. W przeprowadzonych dotychczas badaniach klinicznych u pacjentów, u których po podaniu produktu leczniczego BRINAVESS wystąpiło trzepotanie przedsionków, nie stwierdzono zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego 1:1.

Badanie AVRO

W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem 116 pacjentów ze świeżym epizodem migotania przedsionków przyjmujących BRINAVESS, obserwowany profil działań niepożądanych wydawał się zgodny ze stwierdzonym we wcześniejszych badaniach.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania produktu leczniczego BRINAVESS. U jednego pacjenta, któremu podano BRINAVESS w dawce wynoszącej 3 mg/kg masy ciała we wlewie trwającym 5 minut (zamiast zalecanych 10 minut), wystąpiła stabilna hemodynamicznie tachykardia z szerokim zespołem QRS, która ustąpiła bez następstw.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

przeciwarytmiczne działanie leku skoncentrowane głównie w przedsionkach wynika z połączenia wpływu wernakalantu na prądy potasowe i sodowe w mięśniu sercowym.

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

Skuteczność kliniczna

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

W badaniach ACT I i ACT III oceniano wpływ stosowania produktu leczniczego BRINAVESS u pacjentów z długotrwałym migotaniem przedsionków utrzymującym się przez > 3 godziny, ale nie dłużej niż przez 45 dni. W badaniu ACT II oceniano wpływ stosowania produktu leczniczego BRINAVESS u pacjentów, u których migotanie przedsionków utrzymujące się krócej niż 3 dni wystąpiło po niedawno przeprowadzonej procedurze wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych (ang. *coronary artery bypass graft*, CABG) i (lub) operacji zastawek serca (migotanie przedsionków pojawiło się po więcej niż 1 dniu, ale mniej niż 7 dniach od operacji). W badaniu AVRO oceniano wpływ stosowania wernakalantu w porównaniu z amiodaronem w iniekcjach dożylnych u pacjentów ze świeżym epizodem migotania przedsionków (od 3 godz. do 48 godz.). We wszystkich badaniach pacjenci przyjmowali BRINAVESS w dawce wynoszącej 3,0 mg/kg (lub odpowiadające mu placebo) w trwającym 10 minut wlewie dożylnym, a następnie byli obserwowani przez 15 minut. Jeśli pod koniec 15-minutowej obserwacji u pacjenta stwierdzano migotanie lub trzepotanie przedsionków, ponownie podawano BRINAVESS w dawce wynoszącej 2,0 mg/kg (lub odpowiadające mu placebo) w trwającym 10 minut wlewie dożylnym. Powodzenie terapii (odpowiedź na leczenie) oznaczało uzyskanie konwersji migotania przedsionków do rytmu zatokowego w ciągu 90 minut. Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na terapię, byli leczeni standardowo.

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

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

klinicznych niemożliwe było ustalenie w sposób niezależny addytywnego efektu drugiej dawki, jeśli taki wystąpił.

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

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

†Test Cochran-Mantel-Haenszela

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

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

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

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

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

Skuteczność w porównaniu z amiodaronem (AVRO):

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Eliminacja/wydalanie

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

Szczególne populacje pacjentów

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 4.2.

6.3 Okres ważności

3 lata

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki szklane (typu 1) do jednorazowego zastosowania, zamknięte korkiem z kauczuku chlorobutylowego z aluminiowym kapslem. W opakowaniu znajduje się 1 fiolka zawierająca 200 mg substancji czynnej w 10 ml roztworu lub 500 mg substancji czynnej w 25 ml roztworu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Instrukcja przygotowania produktu leczniczego BRINAVESS do infuzji, patrz punkt 4.2.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. BRINAVESS nie zawiera konserwantów.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/645/001

EU/1/10/645/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data pierwszego pozwolenia: 1 września 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
NL-2031 BN Haarlem
Holandia

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

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

Najważniejsze elementy, jakie należy umieścić w materiałach szkoleniowych:

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

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

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

- Powiadomienie pracowników służby zdrowia o przeciwwskazaniach do stosowania produktu leczniczego BRINAVESS:
 - Pacjenci, u których stwierdza się wyjściowe wydłużenie odstępu QT (> 440 msek, niewyrównane), ciężką bradykardię, zaburzenia czynności węzła zatokowego lub blok przewodnictwa drugiego i trzeciego stopnia w przypadku braku rozrusznika.
 - Stosowanie dożylnych leków przeciwartmicyjnych (klasy I i klasy III) wpływających na częstość rytmu serca w okresie 4 godzin przed podaniem produktu leczniczego BRINAVESS oraz w ciągu pierwszych 4 godzin po jego podaniu.
 - Ostry zespół wieńcowy (z zawałem mięśnia sercowego włącznie) przebyty w ciągu minionych 30 dni.
 - Pacjenci z ciężką postacią zwężenia aorty, pacjenci ze skurczowym ciśnieniem krwi < 100 mm Hg oraz pacjenci z niewydolnością serca klasy III wg NYHA oraz klasy IV wg NYHA.

- Powiadomienie pracowników służby zdrowia o specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania produktu leczniczego BRINAVESS u pacjentów ze znaczącym klinicznie zwężeniem zastawki serca, przerostową kardiomiopatią zaporową, kardiomiopatią restrykcyjną, zaciskającym zapaleniem osierdzia, udokumentowaną wcześniej wartością $LVEF \leq 35\%$, zaawansowanym zaburzeniem czynności wątroby.
- Powiadomienie pracowników służby zdrowia o konieczności przedsięwzięcia środków ostrożności w przypadku stosowania produktu leczniczego BRINAVESS u stabilnych hemodynamicznie pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy I według NYHA i klasy II według NYHA II oraz o konieczności ścisłego monitorowania pacjentów z wadami zastawkowymi serca.
- Ostrzeżenie pracowników służby zdrowia przed zdarzeniami niepożądanymi, które mogą wystąpić po podaniu produktu leczniczego BRINAVESS, w tym przed niedociśnieniem, bradykardią, trzepotaniem przedsionków lub komorowymi zaburzeniami rytmu serca.
- Ostrzeżenie pracowników służby zdrowia dotyczące stosowania leków przeciwaritmicznych przed podaniem lub po podaniu produktu leczniczego BRINAVESS.
 - Ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania produktu leczniczego BRINAVESS w okresie 4-24 godzin po podaniu doustnym leków przeciwaritmicznych (klasy I i III).
 - Ze względu na ograniczone doświadczenie należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego BRINAVESS u pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwaritmiczne (klasy I i III). W przypadku osób przyjmujących leki przeciwaritmiczne klasy I ryzyko wystąpienia trzepotania przedsionków może być zwiększone.
 - Włączenie lub wznowienie terapii podtrzymującej doustnymi lekami przeciwaritmicznymi można rozważyć najwcześniej 2 godziny po podaniu produktu leczniczego BRINAVESS.
 - Nie należy stosować doustnych leków przeciwaritmicznych w okresie pierwszych 4 godzin po podaniu produktu leczniczego BRINAVESS.

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

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

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1. wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 1.3 (z dnia 23 czerwca 2010 r.) Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2. wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytocznymi CHMP dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawić:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO DLA FIOŁKI 10 ML****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka 10 ml zawiera 200 mg wernakalantu chlorowodoru, co odpowiada 181 mg wernakalantu zasady.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera kwas cytrynowy, sodu chlorek, wodę do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
200 mg/10 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie.
Przed użyciem należy rozcieńczyć do 4 mg/ml.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

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

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

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

EU/1/10/645/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO DLA FIOŁKI 25 ML****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka 25 ml zawiera 500 mg wernakalantu chlorowodoru, co odpowiada 452,5 mg wernakalantu zasady.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera kwas cytrynowy, sodu chlorek, wodę do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
500 mg/25 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie.
Przed użyciem należy rozcieńczyć do 4 mg/ml.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

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

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

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

EU/1/10/645/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta fiołki 10 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

BRINAVESS 20 mg/ml jałowy koncentrat
wernakalantu chlorowodorek
Podanie dożyłne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Rozcieńczyć przed użyciem.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

200 mg/10 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta fiołki 25 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

BRINAVESS 20 mg/ml jałowy koncentrat
wernakalantu chlorowodorek
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Rozcieńczyć przed użyciem.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

500 mg/25 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

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

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Pełna nazwa leku brzmi BRINAVESS 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. W tej ulotce używa się nazwy skróconej, BRINAVESS.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST BRINAVESS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Substancją czynną leku BRINAVESS jest chlorowodorek wernakalantu. Działanie leku BRINAVESS polega na przywróceniu prawidłowego rytmu serca u osób z arytmia lub przyspieszeniem akcji serca.

U osób dorosłych lek stosowany jest w przypadku występującego od niedawna (nie dłużej niż od 7 dni w przypadku pacjentów nieoperowanych i nie dłużej niż od 3 dni w przypadku pacjentów po operacji serca) przyspieszenia akcji serca z towarzyszącą arytmia, czyli stanu zwanego migotaniem przedsionków. O konieczności zastosowania leku BRINAVESS decyduje lekarz.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU BRINAVESS

Kiedy nie stosować leku BRINAVESS

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

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

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek BRINAVESS

Przed podaniem leku BRINAVESS należy poinformować lekarza

- jeśli u pacjenta występuje którekolwiek z następujących zaburzeń:
 - niewydolność serca
 - niektóre choroby mięśnia sercowego czy błony otaczającej mięsień sercowy (osierdzia) oraz znaczne zwężenie zastawek serca
 - choroby zastawek serca
 - zaburzenia czynności wątroby
 - stosowanie innych leków w celu przywrócenia prawidłowego rytmu serca

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

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

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

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

W przypadku stwierdzenia któregoś z wymienionych wyżej czynników (lub jakichkolwiek wątpliwości) należy skonsultować się z lekarzem.

Badania krwi

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

Stosowanie u dzieci

Brak jest doświadczeń dotyczących stosowania leku BRINAVESS u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat; dlatego nie zaleca się podawania leku pacjentom z tej grupy wiekowej.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty, czy też o lekach ziołowych i produktach naturalnych.

Ciąża i karmienie piersią

- Przed przyjęciem leku kobiety będące w ciąży lub mogące zajść w ciążę powinny poradzić się lekarza, ponieważ nie zaleca się stosowania leku BRINAVESS w okresie ciąży.
- Kobiety karmiące piersią lub zamierzające karmić piersią powinny poradzić się lekarza przed zastosowaniem leku BRINAVESS, ponieważ w takim przypadku należy zachować ostrożność ze względu na to, że nie wiadomo, czy BRINAVESS przenika do mleka kobiecego.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku w okresie ciąży lub karmienia piersią należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy wziąć pod uwagę, że u niektórych osób mogą wystąpić zawroty głowy po zastosowaniu leku BRINAVESS, zwykle w ciągu pierwszych dwóch godzin. (Patrz MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE.) W przypadku pojawienia się zawrotów głowy nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn po zastosowaniu leku BRINAVESS.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku BRINAVESS

Każda fiolka 200 mg zawiera około 1,4 mmol (32 mg) sodu. Każda fiolka 500 mg zawiera około 3,5 mmol (80 mg) sodu.

Należy to wziąć pod uwagę w przypadku osób przestrzegających diety z kontrolowaną zawartością sodu.

3. JAK STOSOWAĆ LEK BRINAVESS

- BRINAVESS podawany jest przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia.
- Lek podaje się dożylnie w czasie 10 minut.
- Dawka leku BRINAVESS zależy od masy ciała pacjenta. Zalecana dawka początkowa wynosi 3 mg/kg. W trakcie leczenia produktem BRINAVESS kontrolowane będą takie parametry, jak częstość oddechów, akcja serca, ciśnienie tętnicze oraz czynność elektryczna serca.
- Jeśli w ciągu 15 minut po zakończeniu podawania pierwszej dawki nie nastąpi powrót prawidłowej akcji serca, można podać drugą dawkę leku. Druga dawka będzie trochę niższa i będzie wynosiła 2 mg/kg. Nie należy podawać leku w dawce całkowitej przekraczającej 5 mg/kg w okresie 24 godzin.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku BRINAVESS

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

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Częstości występowania zgłaszanych działań niepożądanych określano następująco:

bardzo często: występują u więcej niż 1 na 10 leczonych pacjentów.

często: występują u 1 do 10 na 100 leczonych pacjentów.

niezbyt często: występują u 1 do 10 na 1000 leczonych pacjentów.

Jak każdy lek, BRINAVESS może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lekarz może zalecić przerwanie podawania wlewu, jeśli stwierdzi jakiegokolwiek nieprawidłowe zmiany:

- akcji serca
- ciśnienia tętniczego
- czynności elektrycznej serca

Do działań niepożądanych bardzo często obserwowanych w ciągu 24 godzin od podania leku BRINAVESS należą:

- zaburzenia smaku
- kichanie

Te działania powinny szybko ustąpić.

Inne działania niepożądane obejmują:

Często:

- drętwienie lub ból w miejscu podania wlewu, zdrętwienie lub osłabienie czucia skórno, uczucie mrowienia lub drętwienia
- nudności i wymioty
- uczucie gorąca i zmęczenie
- niskie ciśnienie tętnicze, nieregularny rytm serca albo jego zwolnienie lub przyspieszenie, zawroty głowy
- ból głowy

- kaszel, suchość w jamie ustnej, ból nosa
- pocenie się, swędzenie

Niezbyt często:

- pewnego rodzaju zmiany akcji serca (takie jak krótkie przerwy czy brak pojedynczych uderzeń, odczuwanie bicia serca (kołatanie serca))
- podrażnienie lub łzawienie oczu albo zmiany widzenia, zmiana węchu, ból palców dłoni i stóp; uczucie pieczenia; zimne poty; uderzenia gorąca; świąd
- parcie na stolec; biegunka
- duszność lub uczucie ucisku w klatce piersiowej
- podrażnienie w miejscu podania wlewu
- uczucie zamroczenia lub omdlenie, ogólnie złe samopoczucie, uczucie senności lub nadmierna senność w ciągu dnia
- katar; ból gardła
- bladość skóry
- poważna choroba serca spowodowana bardzo niskim ciśnieniem tętniczym

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK BRINAVESS

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego. BRINAVESS przed użyciem należy rozcieńczyć. Rozcieńczony jałowy koncentrat zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze nieprzekraczającej 25°C.

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

Nie należy stosować leku BRINAVESS w przypadku stwierdzenia zmiany zabarwienia lub obecności nierozpuszczonych cząstek w roztworze.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek BRINAVESS

- Substancją czynną leku jest chlorowodorek wernakalantu. Każdy mililitr koncentratu zawiera 20 mg chlorowodoru wernakalantu, co odpowiada 18,1 mg zasady wernakalantu. Każda fiolka zawiera 200 mg chlorowodoru wernakalantu, co odpowiada 181 mg zasady wernakalantu. Każda fiolka zawiera 500 mg chlorowodoru wernakalantu, co odpowiada 452,5 mg zasady wernakalantu.
- Ponadto lek zawiera kwas cytrynowy, sodu chlorek, sodu wodorotlenek i wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek BRINAVESS i co zawiera opakowanie

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

Wielkość opakowania – 1 fiolka

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

Wytwórca:

Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39, Postbus 581
NL-2003 PC Haarlem
Holandia

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

BE/LU

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

LT

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

BG

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

HU

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

CZ

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

MT

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: +357 22866700
malta_info@merck.com

DK

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

NL

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: + 31 (0)800 99 99 000 (+ 31 (0)23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

DE

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

NO

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

EE

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

AT

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

EL

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
cora.greece.gragcm@merck.com

PL

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

ES

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

FR

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

IE

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

ÍS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
ISmail@merck.com

IT

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
doccen@merck.com

CY

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

LV

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

PT

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 58 08
clic@merck.com

RO

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

SI

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

SK

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

FI

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

SE

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

UK

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szybkie przywracanie rytmu zatokowego u dorosłych pacjentów w napadowym migotaniu przedsionków trwającym

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

BRINAVESS jest podawany w dawce określonej na podstawie masy ciała pacjenta, przy czym maksymalna waga wynosi 113 kg. Zalecana dawka początkowa wynosi 3 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym podawanym w ciągu 10 minut. U pacjentów ważących ≥ 113 kg nie należy przekraczać maksymalnej dawki początkowej wynoszącej 339 mg (84,7 ml roztworu o stężeniu 4 mg/ml). Jeśli nie uda się przywrócić rytmu zatokowego w ciągu 15 minut po zakończeniu pierwszego wlewu, można podać drugą dawkę wielkości 2 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym trwającym 10 minut. U pacjentów ważących ≥ 113 kg nie należy przekraczać maksymalnej wielkości drugiej dawki wynoszącej 226 mg (56,5 ml roztworu o stężeniu 4 mg/ml). Nie należy podawać produktu leczniczego w łącznej dawce większej niż 5 mg/kg w ciągu 24 godzin. Brak jest danych klinicznych dotyczących kolejnej dawki produktu leczniczego po podaniu pierwszego i drugiego wlewu. Po 24 godzinach stężenia wernakalantu okazują się nieistotne.

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

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

Nie należy podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w dawce uderzeniowej (tzw. bolus).

Zalecanymi rozpuszczalnikami są 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu do wstrzykiwań lub 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań.

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

Przygotowanie produktu leczniczego BRINAVESS do wlewu dożylnego

Etap 1: przed podaniem produktu leczniczego BRINAVESS należy obejrzeć fiolki, sprawdzając, czy nie znajdują się w nich nierozpuszczone cząstki i czy roztwór nie zmienił zabarwienia. Nie używać fiolek, w których widać nierozpuszczone cząstki lub zmienione zabarwienie. Uwaga: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji BRINAVESS może być bezbarwny do jasnożółtego. Różnice zabarwienia w podanym zakresie nie mają wpływu na siłę działania.

Etap 2: rozcieńczanie koncentratu

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

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

pacjenci o masie ciała ≤ 100 kg: 25 ml produktu leczniczego BRINAVESS 20 mg/ml należy dodać do 100 ml rozcieńczalnika;

pacjenci o masie ciała > 100 kg: 30 ml produktu leczniczego BRINAVESS 20 mg/ml należy dodać do 120 ml rozcieńczalnika.

Etap 3: sprawdzenie wyglądu roztworu

Rozcieńczony jałowy roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego. Przed podaniem roztwór należy ponownie obejrzeć, czy nie zawiera nierozpuszczonych cząstek i czy nie zmienił barwy.

Sposób podawania

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

Etap 4: podanie pierwszego wlewu dożylnego

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

Etap 5: obserwacja pacjenta

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

Etap 6: podanie drugiego wlewu

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

Nie oceniano dawek łącznych przekraczających 565 mg.

Pacjenci po operacji serca:

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

Zaburzenia czynności nerek:

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby:

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

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat):

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

Dzieci i młodzież:

Stosowanie produktu leczniczego BRINAVESS u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe w obecnych wskazaniach i z tego względu nie należy stosować go w tej populacji.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych objawów należy przerwać podawanie produktu leczniczego BRINAVESS i zastosować odpowiednie leczenie:

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

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

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

U pacjentów nieodpowiadających na leczenie można rozważyć kardiowersję elektryczną prądem stałym. Brak jest doświadczeń klinicznych związanych z wykonywaniem kardiowersji elektrycznej prądem stałym przed upływem 2 godzin od podania dawki leku.

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

Niedociśnienie

U niewielkiej liczby pacjentów może wystąpić niedociśnienie (wernakalant 7,6%, placebo 5,1%). Niedociśnienie zazwyczaj występuje wcześniej, w trakcie podawania pierwszego wlewu lub tuż po jego zakończeniu i zazwyczaj można je opanować stosując standardowe środki pomocnicze. Obserwowano niezbyt częste przypadki wystąpienia ciężkiego niedociśnienia. Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca stanowią populację zwiększonego ryzyka wystąpienia niedociśnienia. (Patrz punkt 4.8).

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

Zastoinowa niewydolność serca

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca ogólna częstość występowania incydentów niedociśnienia w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu dawki leku jest większa w przypadku osób leczonych wernakalantem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (odpowiednio 16,1% w porównaniu z 4,7%). U pacjentów bez zastoinowej niewydolności serca częstość występowania niedociśnienia w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu dawki leku nie różniła się istotnie w przypadku osób leczonych wernakalantem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (odpowiednio 5,7% w porównaniu z 5,2%). Wystąpienie niedociśnienia jako ciężkiego zdarzenia niepożądanego lub zdarzenia powodującego rezygnację z terapii odnotowano u 2,9% pacjentów z zastoinową niewydolnością serca po podaniu leku BRINAVESS w porównaniu z 0% osób przyjmujących placebo.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie stwierdzono częstsze występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu leku (7,3% osób przyjmujących BRINAVESS w porównaniu z 1,6% osób z grupy placebo). Zazwyczaj była to bezobjawowa, monomorficzna, nieutralona (przeciętnie 3-4 uderzenia) tachykardia komorowa. Natomiast występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca zgłaszano z podobną częstością u pacjentów bez zastoinowej niewydolności serca w wywiadzie przyjmujących BRINAVESS lub placebo (3,2% osób przyjmujących BRINAVESS w porównaniu z 3,6% z grupy placebo).

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

Trzepotanie przedsionków

Nie stwierdzono skuteczności działania leku BRINAVESS w zakresie konwersji typowego pierwotnego trzepotania przedsionków do rytmu zatokowego. U pacjentów przyjmujących BRINAVESS stwierdza się częstszą konwersję do trzepotania przedsionków w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu dawki leku. Ryzyko jest większe w przypadku pacjentów przyjmujących leki przeciwaritmiczne klasy I (patrz punkt 4.8). Jeśli trzepotanie przedsionków jest skutkiem ubocznym terapii, należy rozważyć kontynuację infuzji (patrz punkt 4.2).

Stosowanie leków przeciwaritmicznych przed lub po produkcie leczniczym BRINAVESS

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

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

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

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

Wady zastawek serca

Wśród pacjentów z wadami zastawek serca u osób przyjmujących wernakalant stwierdzano częstsze występowanie epizodów komorowych zaburzeń rytmu serca. Tych pacjentów należy starannie obserwować.

Inne nieoceniane stany i choroby

BRINAVESS stosowano u pacjentów z niewyrównanym skróceniem odstępu QT poniżej 440 msek. bez zwiększenia ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu „*torsade de pointes*”.

Poza tym nie oceniano działania produktu leczniczego BRINAVESS u pacjentów ze znaczącym klinicznie zwężeniem zastawek serca, z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu, z kardiomiopatią restrykcyjną czy z zaciskającym zapaleniem osierdza i nie można zalecić stosowania produktu BRINAVESS w tych przypadkach. Doświadczenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego BRINAVESS u pacjentów ze wszczepionym rozrusznikiem serca są ograniczone.

Ze względu na ograniczone doświadczenia z badań klinicznych prowadzonych z udziałem pacjentów z zaawansowaną niewydolnością wątroby, u tych chorych nie zaleca się stosowania wernakalantu.

Każda fiolka 200 mg zawiera około 1,4 mmol (32 mg) sodu. Każda fiolka 500 mg zawiera około 3,5 mmol (80 mg) sodu. Należy to uwzględnić w przypadku pacjentów stosujących dietę z ograniczoną podażą sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono oficjalnych badań interakcji wernakalantu we wstrzyknięciach. W ramach programu klinicznych prac rozwojowych terapię podtrzymującą doustnymi lekami przeciwaritmicznymi wstrzymano na okres przynajmniej 2 godzin po podaniu leku BRINAVESS. Po tym czasie można rozważyć włączenie lub wznowienie terapii podtrzymującej doustnymi lekami przeciwaritmicznymi (patrz punkty 4.3 i 4.4).

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

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

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. BRINAVESS nie zawiera konserwantów.