

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BRINAVESS® 20 mg/ml, koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentráту obsahuje 20 mg vernakalanti hydrochloridum, což odpovídá 18,1 mg volné báze vernakalantum.

Jedna 10 ml injekční lahvička s 200 mg vernakalanti hydrochloridum odpovídá 181 mg volné báze vernakalantum.

Jedna 25 ml injekční lahvička s 500 mg vernakalanti hydrochloridum odpovídá 452,5 mg volné báze vernakalantum.

Po naředění je koncentrace roztoku 4 mg/ml vernakalant–hydrochloridu.

Pomocná látka: jedna injekční lahvička s 200 mg obsahuje přibližně 1,4 mmol (32 mg) sodíku. Jedna injekční lahvička s 500 mg obsahuje přibližně 3,5 mmol (80 mg) sodíku.

Každý podaný mililitr naředěného roztoku obsahuje přibližně 3,5 mg sodíku (injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)), 0,64 mg sodíku (glukóza na injekci 5 %) nebo 3,2 mg sodíku (Ringerův laktátový injekční roztok).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku (sterilní koncentrát).

Čirý a bezbarvý až světle žlutý roztok s hodnotou pH přibližně 5,5.

Osmolalita léčivého přípravku je nastavena do následujícího rozmezí: 270 až 320 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rychlá konverze čerstvě vzniklé fibrilace síní na sinusový rytmus u dospělých

- U pacientů nepodstupujících chirurgický zákrok: fibrilace síní trvající ≤ 7 dní

- U pacientů po chirurgickém zákroku na srdci: fibrilace síní trvající ≤ 3 dny

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek BRINAVESS se musí podávat ve formě intravenózní infuze na monitorovacím klinickém pracovišti vhodném pro kardioverze. Přípravek BRINAVESS smí podávat pouze vyškolený zdravotnický pracovník, který musí během trvání infuze a nejméně 15 minut po jejím dokončení pacienta často kontrolovat s ohledem na projevy a příznaky náhlého poklesu krevního tlaku nebo tepové frekvence (viz bod 4.4).

Dávkování

Přípravek BRINAVESS se dává na základě tělesné hmotnosti pacienta, přičemž maximální počítaná dávka je založena na hmotnosti 113 kg. Doporučená první infuze je 3 mg/kg, která se má podat během 10 minut. U pacientů vážících ≥ 113 kg nepřekračujte maximální zahajovací dávku 339 mg (84,7 ml roztoku o koncentraci 4 mg/ml). Pokud ke konverzi na sinusový rytmus nedojde během 15 minut po ukončení infuze, lze podat druhou 10 minutovou infuzi 2 mg/kg. U pacientů vážících ≥ 113 kg nepřekračujte maximální dávku 226 mg v druhé infuzi (56,5 ml roztoku o koncentraci 4 mg/ml). Během 24 hodin se nesmí podat kumulativní dávka přesahující 5 mg/kg. Žádné klinické údaje týkající se opakovaných dávek po první a druhé infuzi nejsou k dispozici. Zdá se, že po uplynutí 24 hodin jsou hladiny vernakalantu nevýznamné.

Pokud ke konverzi na sinusový rytmus dojde buď během první nebo během druhé infuze, je nutno danou infuzi dokončit. Pokud se po první infuzi zjistí hemodynamicky stabilní flutter síní, lze druhou infuzi přípravku BRINAVESS podat, protože pacienta lze konvertovat na sinusový rytmus. (Viz body 4.4 a 4.8.)

Jako prostředek k podání léčiva je zvláště vhodná infuzní pumpa. Za předpokladu, že vypočítaný objem lze přesně podat během dané infuzní doby, je však přijatelná i stříkačková pumpa.

Nepodávejte jako intravenózní bolus.

Doporučenými rozpouštědly jsou 0,9 % roztok chloridu sodného na injekci, laktátový Ringerův roztok na injekci nebo 5 % roztok glukózy na injekci.

Před podáním si přečtěte všechny kroky.

Příprava přípravku BRINAVESS k infuzi

Krok 1: Injekční lahvičky přípravku BRINAVESS před podáním vizuálně zkontrolujte na výskyt částic a změnu barvy. Nepoužívejte žádné lahvičky, které obsahují částice nebo jejichž obsah má změněnou barvu. Poznámka: přípravek BRINAVESS koncentrát pro přípravu infuzního roztoku je bezbarvý až světle žlutý. Změny barvy v tomto rozmezí nemají vliv na účinnost přípravku.

Krok 2: Naředění koncentrátu

K zajištění řádného podání je nutno při zahájení léčby připravit dostatečné množství přípravku BRINAVESS 20 mg/ml, aby bylo možno podat jak první infuzi, tak druhou infuzi, jestliže to bude opodstatněné.

Podle pokynů k ředění uvedených dále vytvořte roztok o koncentraci 4 mg/ml:

Pacienti ≤ 100 kg: 25 ml přípravku BRINAVESS 20 mg/ml se přidá do 100 ml rozpouštědla.

Pacienti > 100 kg: 30 ml přípravku BRINAVESS 20 mg/ml se přidá do 120 ml rozpouštědla.

Krok 3: Roztok zkontrolujte

Naředěný sterilní roztok musí být čirý, bezbarvý až světle žlutý. Roztok před podáním znovu vizuálně zkontrolujte na výskyt částic a změnu barvy.

Způsob podání

Injekční lahvičky přípravku BRINAVESS jsou pouze na jedno použití a musí být naředěny před podáním.

Krok 4: Podání první infuze

První infuze přípravku BRINAVESS se podá jako dávka 3 mg/kg během 10 minut. Během této doby se pacient musí pečlivě sledovat s ohledem na jakékoli projevy a příznaky náhlého poklesu krevního tlaku nebo tepové frekvence. Pokud se příznaky objeví, se symptomatickou hypotenzí či bradykardií nebo bez nich, musí se infuze ihned ukončit.

Krok 5: Sledování pacienta

Pokud ke konverzi na sinusový rytmus nedošlo, sledujte pacientovy životní projevy a srdeční rytmus dalších 15 minut.

Krok 6: Podání druhé infuze

Pokud nedošlo ke konverzi na sinusový rytmus během první infuze nebo následného 15 minutového období sledování, podejte druhou infuzi v dávce 2 mg/kg trvajících 10 minut.

Kumulativní dávky přesahující 565 mg nebyly hodnoceny.

Pacienti po chirurgickém zákroku na srdci:

Úprava dávkování není potřebná.

Porucha funkce ledvin:

Úprava dávkování není potřebná (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater:

Úprava dávkování není potřebná (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (≥ 65 let):

Úprava dávkování není potřebná.

Pediatrická populace:

V současné indikaci není žádné relevantní použití přípravku BRINAVESS u dětí a dospívajících mladších 18 let, a proto se u této populace přípravek používat nesmí.

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz bod 6.1).
- Pacienti se závažnou stenózou aorty, pacienti se systolickým krevním tlakem < 100 mm Hg a pacienti se srdečním selháním třídy NYHA III a NYHA IV.
- Pacienti s prodlouženým intervalem QT jako výchozím stavem (nekorigovaný > 440 ms) nebo závažnou bradykardií, dysfunkcí sinusového uzlu nebo s bloádou vedení vzruchu v srdci druhého a třetího stupně bez kardiostimulátoru.
- Použití intravenózních antiarytmik (třídy I a třídy III) během 4 hodin před a během prvních 4 hodin po podání přípravku BRINAVESS.
- Akutní koronární syndrom (včetně infarktu myokardu) v posledních 30 dnech.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Během infuze přípravku BRINAVESS a bezprostředně po ní byly hlášeny případy závažné hypotenze. Pacienty je nutno po celou dobu trvání infuze a nejméně 15 minut po jejím ukončení pečlivě sledovat, přičemž se sledují životní funkce a kontinuálně se monitoruje srdeční rytmus.

Pokud se objeví kterýkoli z následujících projevů nebo příznaků, musí se podávání přípravku BRINAVESS ukončit a postižení pacienti musí být náležitě ošetřeni:

- náhlý pokles krevního tlaku nebo tepové frekvence, se symptomatickou hypotenzí či bradykardií nebo bez nich
- hypotenze
- bradykardie
- změny na EKG (jako je klinicky významná sinusová pauza, úplná srdeční blokáda, nová blokáda Tawarova raménka, významné prodloužení intervalu QRS nebo QT, změny odpovídající ischemii nebo infarktu myokardu a komorové arytmií).

Pokud k těmto příhodám dojde během první infuze přípravku BRINAVESS, pacienti nesmějí druhou dávku přípravku BRINAVESS dostat.

Pacienta je nutno i nadále sledovat po dobu dvou hodin po zahájení infuze až do stabilizace klinického obrazu a parametrů EKG.

U pacientů, kteří nereagují na léčbu, je možno zvážit elektrokardioverzi stejnosměrným proudem. S elektrokardioverzí stejnosměrným proudem provedenou do 2 hodin po podání dávky nejsou žádné klinické zkušenosti.

Před pokusem o farmakologickou kardioverzi se ujistěte, že jsou pacienti dostatečně hydratováni a hemodynamicky optimalizováni, přičemž v případě potřeby je nutno pacientům podat antikoagulancia podle terapeutických pokynů. U pacientů s neupravenou hypokalémií (sérový draslík nižší než 3,5 mmol/l) je nutno před podáním přípravku BRINAVESS hladiny draslíku upravit.

Hypotenze

U malého počtu pacientů se může objevit hypotenze (vernakalant 7,6 %, placebo 5,1 %). Hypotenze se obvykle objevuje časně, buď během podávání infuze nebo časně po jejím ukončení, přičemž obvykle ji lze korigovat standardními podpůrnými opatřeními. Případy těžké hypotenze byly pozorovány s frekvencí označovanou jako méně časté. Jako populace s vyšším rizikem hypotenze byli identifikováni pacienti s městnavým srdečním selháním. (Viz bod 4.8).

Během trvání infuze a nejméně 15 minut po jejím dokončení je nutno pacienta sledovat s ohledem na projevy a příznaky náhlého poklesu krevního tlaku nebo tepové frekvence.

Městnavé srdeční selhání

Pacienti s městnavým srdečním selháním vykazovali vyšší celkovou incidenci hypotenzních příhod, a to během prvních 2 hodin po podání dávky pacientům léčeným vernakalantem v porovnání s pacienty léčenými placebem (16,1 % versus 4,7 %, v uvedeném pořadí). U pacientů bez městnavého srdečního selhání se incidence hypotenze během prvních 2 hodin po podání dávky u pacientů léčených vernakalantem v porovnání s pacienty léčenými placebem významně nelišila (5,7 % versus 5,2 %, v uvedeném pořadí). Hypotenze hlášená jako závažná nežádoucí příhoda nebo vedoucí k vysazení léčiva se u pacientů s městnavým srdečním selháním po expozici přípravku BRINAVESS vyskytla u 2,9 % z nich, v porovnání s 0 % u pacientů léčených placebem.

Pacienti s městnavým srdečním selháním v anamnéze vykazovali během prvních dvou hodin po dávce vyšší incidenci komorových arytmií (7,3 % u přípravku BRINAVESS v porovnání s 1,6 % u placeba). Tyto arytmie byly obvykle asymptomatickými, monomorfními, nepřetrvávajícími (v průměru 3 až 4 tehy) komorovými tachykardiemi. Naproti tomu byly u pacientů bez městnavého srdečního selhání v anamnéze komorové arytmie hlášeny s podobnou četností jak u pacientů léčených přípravkem BRINAVESS, tak placebem (3,2 % u přípravku BRINAVESS versus 3,6 % u placeba).

V důsledku vyšší incidence nežádoucích příhod hypotenze a komorové arytmie u pacientů s městnavým srdečním selháním musí být vernakalant u hemodynamicky stabilních pacientů s městnavým srdečním selháním funkčních tříd NYHA I až II používán opatrně. Zkušenosti s používáním vernakalantu u pacientů s dokumentovanou ejekční frakcí levé komory (LVEF) ≤ 35 % jsou omezené. Jeho používání u těchto pacientů se nedoporučuje. Používání u pacientů s městnavým srdečním selháním s NYHA III nebo NYHA IV je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Flutter síní

Bylo zjištěno, že přípravek BRINAVESS není účinný při konverzi typického primárního flutteru síní na sinusový rytmus. Pacienti léčení přípravkem BRINAVESS mají během prvních 2 hodin po dávce vyšší incidenci konverze na flutter síní. Toto riziko je vyšší u pacientů, kteří užívají antiarytmika třídy I (viz bod 4.8). Pokud se flutter síní zjistí jako sekundární k léčbě, je nutno pokračování infuze zvážit (viz bod 4.2).

Používání antiarytmik před podáním přípravku BRINAVESS nebo po něm

Přípravek BRINAVESS nelze doporučit u pacientů, kterým byla podána intravenózně antiarytmika (třídy I a III) 4 až 24 hodin před podáním vernakalantu, a to kvůli nedostatku údajů. Přípravek BRINAVESS se nesmí podávat pacientům, kterým byla podána intravenózní antiarytmika (třídy I a III) během 4 hodin před podáním vernakalantu (viz bod 4.3).

Přípravek BRINAVESS se musí u pacientů léčených perorálními antiarytmiky (třídy I a III) používat opatrně, a to v důsledku nedostatku zkušeností. U pacientů léčených antiarytmiky třídy I je zvýšeno riziko flutteru síní (viz výše).

S používáním intravenózních antiarytmik (třídy I a třídy III) během prvních 4 hodin po podání přípravku BRINAVESS jsou jen omezené zkušenosti, proto se tyto látky během tohoto období nesmějí používat (viz bod 4.3).

Obnovení nebo zahájení perorální udržovací antiarytmické léčby lze zvážit po uplynutí 2 hodin od podání vernakalantu.

Choroba srdečních chlopní

U pacientů s onemocněním srdečních chlopní léčených vernakalantem byla vyšší incidence příhod komorových arytmií. Tyto pacienty je nutno pečlivě sledovat.

Další choroby a stavy, které nebyly hodnoceny

Přípravek BRINAVESS byl podáván pacientům s neupraveným QT kratším než 440 ms bez zvýšeného rizika vzniku torsade de pointes.

Přípravek BRINAVESS nebyl dále hodnocen u pacientů s klinicky významnou stenózou chlopní, hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií, restriktivní kardiomyopatií a konstriktivní perikarditidou, a jeho používání nelze v takových případech doporučit. S použitím přípravku BRINAVESS u pacientů s kardiostimulátorem jsou jen omezené zkušenosti.

Jelikož zkušenosti z klinických hodnocení u pacientů s pokročilou poruchou funkce jater jsou omezené, vernakalant se u nich nedoporučuje.

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné 200mg injekční lahvičce přibližně 1,4 mmol (32 mg) sodíku. Jedna injekční lahvička s obsahem 500 mg obsahuje přibližně 3,5 mmol (80 mg) sodíku. To je nutno vzít v potaz u pacientů na řízené sodíkové dietě.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S injekcemi vernakalantu nebyly provedeny žádné formální interakční studie. V rámci programu klinického vývoje byla perorální udržovací antiarytmická léčba zastavena alespoň po dobu 2 hodin po podání přípravku BRINAVESS. Po této době lze zvážit obnovení či zahájení perorální udržovací antiarytmické léčby (viz body 4.3 a 4.4).

I když je vernakalant substrátem CYP2D6, populační farmakokinetické analýzy prokázaly, že nebyly pozorovány žádné podstatné rozdíly v akutní expozici vernakalantu (C_{max} a AUC 0 až 90 min), pokud byly během 1 dne před infuzí vernakalantu podány slabé nebo silné inhibitory CYP2D6 v porovnání s pacienty, kteří současně nebyli léčeni žádným inhibitorem CYP2D6. Kromě toho akutní expozice vernakalantu u slabých metabolizátorů ohledně enzymu CYP2D6 je pouze minimálně odlišná při porovnání s expozicí u silných metabolizátorů. Na základě metabolizačního statutu CYP2D6 není potřebná žádná úprava dávky vernakalantu, úprava dávky není potřebná ani při současném podání vernakalantu spolu s inhibitory 2D6.

Vernakalant je středně silným kompetitivním inhibitorem CYP2D6. U akutního intravenózního podání vernakalantu se však nepředpokládá, že by mělo výrazný vliv na farmakokinetiku chronicky podávaných substrátů 2D6, a to v důsledku krátkého biologického poločasu vernakalantu a z něho vyplývající přechodné inhibice 2D6. Nepředpokládá se, že by vernakalant podávaný v infuzi vedl k významným lékovým interakcím, a to v důsledku rychlé distribuce a přechodné expozice, nízké vazby na proteiny, nepřítomnosti inhibice jiných testovaných enzymů CYP P450 (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 nebo 2E1) a nepřítomnosti inhibice P-glykoproteinu při stanovení transportu digoxinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání vernakalant–hydrochloridu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly malformace po opakované perorální expozici (viz bod 5.3). Jako opatření předběžné opatrnosti je vhodné se používání vernakalantu během těhotenství vyhnout.

Kojení

Není známo, zda se vernakalant/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. O vylučování vernakalantu/metabolitů do mateřského mléka zvířat nejsou žádné informace. Riziko pro kojence nelze vyloučit. Při používání u kojících žen je nutná opatrnost.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebylo prokázáno, že by vernakalant narušoval fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie o účincích přípravku BRINAVESS na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení dopravních prostředků či obsluze strojů je však nutno vzít v úvahu, že během prvních dvou hodin po použití přípravku BRINAVESS bylo hlášeno točení hlavy (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost přípravku BRINAVESS byla hodnocena v klinických studiích zahrnujících 883 subjektů hodnocení (pacienti a zdraví dobrovolníci), kterým byl podáván přípravek BRINAVESS. Na základě údajů získaných na 773 pacientech v šesti studiích fáze 2 a fáze 3 byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (> 5 %) pozorovanými během prvních 24 hodin po podání přípravku BRINAVESS poruchy vnímání chuti (20,1 %), kýchání (14,6 %) a parestézie (9,7 %). Tyto příhody se vyskytovaly v době okolo infuze, byly přechodné a vzácně omezovaly léčbu.

Četnosti jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 1:
Nežádoucí účinky přípravku BRINAVESS*

Poruchy nervového systému	<i>Velmi časté:</i> poruchy vnímání chuti <i>Časté:</i> parestézie, točení hlavy, bolesti hlavy, hypoestézie <i>Méně časté:</i> pocit pálení, poruchy čichu, ospalost, vasovagální synkopa
Poruchy oka	<i>Méně časté:</i> podráždění oka, zvýšené slzení, poruchy vidění
Srdeční poruchy	<i>Časté:</i> bradykardie***, flutter síní*** <i>Méně časté:</i> sinusová zástava, úplná AV blokáda, AV blokáda prvního stupně, blokáda levého Tawarova raménka, komorové extrasystoly, palpítace, sinusová bradykardie, komorová tachykardie, prodloužení komplexu QRS na EKG, prodloužení QT na EKG, kardiogenní šok**
Cévní poruchy	<i>Časté:</i> hypotenze <i>Méně časté:</i> zarudnutí, návaly horka, bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Velmi časté:</i> kýchání <i>Časté:</i> kašel, nepříjemný pocit v nose <i>Méně časté:</i> dušnost, pocit dušení, výtok z nosu, podráždění hrdla
Gastrointestinální poruchy	<i>Časté:</i> nauzea, zvracení, sucho v ústech <i>Méně časté:</i> průjem, naléhavý pocit nutkání na stolicí
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Časté:</i> svědění, hyperhidróza <i>Méně časté:</i> generalizované svědění, studený pot

Nežádoucí účinky přípravku BRINAVESS*

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<i>Méně časté:</i> bolesti v končetinách
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Časté:</i> bolest v místě infuze, parestézie v místě infuze, pocit horka, únava <i>Méně časté:</i> podráždění v místě infuze, přecitlivělost v místě infuze, celkový pocit nevolnosti, pocit nepohody na hrudi

*Nežádoucí účinky uvedené v tabulce se objevily do 24 hodin po podání přípravku BRINAVESS (viz body 4.2 a 5.2)

**Odhadovaná četnost včetně příhod pozorovaných v právě probíhající klinické studii

***viz bod níže

Popis vybraných nežádoucích účinků:

Klinicky významné nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních zahrnovaly hypotenzi a komorové arytmie. (Viz body 4.4 Hypotenze, Městnavé srdeční selhání).

Bradykardie byla pozorována hlavně v době konverze na sinusový rytmus. Při významně vyšší míře konverze u pacientů léčených přípravkem BRINAVESS byla incidence bradykardických příhod vyšší během prvních 2 hodin u pacientů léčených vernakalantem, než u pacientů léčených placebem (5,4 % versus 3,8 %, v uvedeném pořadí). Z pacientů, u kterých nedošlo ke konverzi na sinusový rytmus, byla incidence bradykardických příhod během prvních 2 hodin po dávce u skupin léčených placebem a vernakalantem podobná (4,0 % a 3,8 %, v uvedeném pořadí). Obecně platí, že bradykardie dobře reagovala na vysazení přípravku BRINAVESS a/nebo podání atropinu.

Flutter síní

Pacienti s fibrilací síní léčení přípravkem BRINAVESS měli vyšší incidenci konverze na flutter síní během prvních 2 hodin po dávce (10 % versus 2,5 % u placeba). Při pokračování v infuzi léku podle doporučení uvedeného výše došlo u většiny pacientů dále ke konverzi na sinusový rytmus. U zbývajících pacientů lze doporučit elektrokardioverzi. V dosavadních klinických studiích se u pacientů stížených po léčbě přípravkem BRINAVESS flutterem síní nevyvinulo atrioventrikulární vedení v poměru 1:1.

Studie AVRO

V klinickém hodnocení zahrnujícím 116 pacientů s nedávným vznikem fibrilace síní, kterým byl podán přípravek BRINAVESS, byl pozorovaný profil nežádoucích účinků konzistentní s profilem hlášeným v předchozích studiích.

4.9 Předávkování

V klinických hodnoceních přípravku BRINAVESS nebyl hlášen žádný případ předávkování. Jeden pacient, který dostal dávku přípravku BRINAVESS 3 mg/kg během 5 minut (místo doporučených 10 minut), byl stížen hemodynamicky stabilní tachykardií se širokými komplexy, která vymizela bez následků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčba srdce, jiná antiarytmika třídy I a III, ATC kód: C01BG11.

Mechanismus účinku: vernakalant je antiarytmikum, které působí převážně v síních tak, že prodlužuje refrakternost síní a zpomaluje vedení vzruchu v závislosti na rychlosti jeho vedení. Má se za to, že tyto antifibrilační účinky na refrakternost a vedení potlačují reentry vzruchu, přičemž jsou v síních během fibrilace síní potencovány. Má se za to, že relativní selektivita vernakalantu vůči síňové refrakternosti v porovnání s komorovou refrakterností je výsledkem blokády proudů, které vznikají v síních, nikoli však v komorách, stejně jako jedinečným elektrofyziologickým stavem fibrilujících síní. Byla však dokumentována blokáda kationtových proudů, včetně kanálů hERG a srdečních napěťově řízených sodíkových kanálů, které jsou přítomny v komorách.

Farmakodynamika: V preklinických studiích blokuje vernakalant proudy ve všech fázích síňového akčního potenciálu, včetně draslíkových proudů, které vznikají specificky v síních (např. ultrarychlý opožděný vyrovnávací draslíkový proud a na acetylcholinu závislý draslíkový proud). Při fibrilaci síní blokáda sodíkových kanálů závislá na frekvenci a napětí dále koncentruje účinek léčiva na rychle se aktivující a částečně depolarizovanou tkáň síní spíše než na normálně polarizovanou komoru tepající v pomalejším rytmu. Navíc schopnost vernakalantu blokovat pozdní složku sodíkového proudu omezuje účinky na repolarizaci komor indukovanou blokádu draslíkových proudů v komoře. Cílené účinky na tkáň síní spojené s blokádu pozdního sodíkového proudu naznačují, že vernakalant má nízký proarytmický potenciál. Celkově kombinace účinků vernakalantu na srdeční draslíkové a sodíkové proudy vede k podstatným antiarytmickým účinkům, které se soustředí hlavně v síních.

V elektrofyziologické studii na pacientech vernakalant významně prodlužoval efektivní refrakterní periody síní, a to způsobem závislým na dávce, což nebylo spojeno s významným prodloužením efektivní refrakterní periody komor. Napříč populací fáze 3 došlo u pacientů léčených vernakalantem v porovnání s placebem k prodloužení QT korigovaného dle srdečního tepu (pomocí Fridericiovy korekce, QTcF) (píky po odečtení placebo 22,1 ms po první infuzi a 18,8 ms po druhé infuzi). 90 minut po zahájení infuze se tento rozdíl snížil na 8,1 ms.

Klinická účinnost

Uspořádání klinických studií: klinický účinek přípravku BRINAVESS při léčení pacientů s fibrilací síní byl hodnocen ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (ACT I, ACT II a ACT III) a ve studii s aktivním komparátorem intravenózním amiodaronem (AVRO). Do studií ACT II a ACT III byli zahrnuti někteří pacienti s typickým flutterem síní, přičemž nebylo zjištěno, že by přípravek BRINAVESS byl při konverzi flutteru síní účinný. V klinických hodnoceních byla potřeba antikoagulace před podáním vernakalantu vyhodnocena podle klinické praxe ošetřujícího lékaře. Při fibrilaci síní trvající méně než 48 hodin byla umožněna okamžitá kardioverze. Při fibrilaci síní trvající déle než 48 hodin byla vyžadována antikoagulace podle terapeutických pokynů.

Studie ACT I a ACT III hodnotily účinky přípravku BRINAVESS při léčení pacientů s fibrilací síní trvající > 3 hodiny, ale ne více než 45 dní. Studie ACT II hodnotila účinky přípravku BRINAVESS na pacienty, u kterých se po zavedení koronárního bypassu (CABG) a/nebo zákroku na chlopních vyvinula fibrilace síní trvající < 3 dny (fibrilace síní se objevila více než 1 den, ale méně než 7 dní po zákroku). Studie AVRO hodnotila účinky vernakalantu v porovnání s intravenózním amiodaronem u pacientů s nedávným vznikem fibrilace síní (3 až 48 hodin). Ve všech studiích byla pacientům podána 10minutová infuze 3,0 mg/kg přípravku BRINAVESS (nebo odpovídajícího placeba), následovaná 15minutovou dobou pozorování. Pokud měl pacient na konci 15minutové doby pozorování fibrilaci síní nebo flutter síní, byla mu podána druhá 10minutová infuze 2,0 mg/kg přípravku BRINAVESS (nebo odpovídajícího placeba). Léčebný úspěch (respondér) byl definován jako konverze fibrilace síní na sinusový rytmus do 90 minut. Pacienti, kteří na léčbu nereagovali, byli ošetřeni standardními metodami.

Účinnost u pacientů s přetrvávající fibrilací síní, (ACT I a ACT III)

Primárním kritériem účinnosti byl podíl subjektů hodnocení s krátkým trváním fibrilace síní (3 hodiny až 7 dní), u kterých došlo ke konverzi fibrilace síní na sinusový rytmus indukované léčbou na dobu minimálně 1 minuty během 90 minut od první expozice hodnocenému léčivu. Účinnost byla hodnocena na celkem 390 hemodynamicky stabilních dospělých pacientech s krátkým trváním fibrilace síní včetně pacientů s hypertenzí (40,5 %), ischemickou chorobou srdeční (12,8 %), chorobou srdečních chlopní (9,2 %) a městnavým srdečním selháním (10,8 %). V těchto studiích léčba přípravkem BRINAVESS v porovnání s placebem účinně konvergovala fibrilace síní na sinusový rytmus (viz Tabulka 2). Konverze fibrilace síní na sinusový rytmus nastala rychle (u respondérů byl medián času do konverze 10 minut od začátku první infuze) a sinusový rytmus se udržel 24 hodin (97 %). Dávkovacím doporučením pro vernakalant je titrační léčba se dvěma možnými dávkovacími kroky. V uskutečněných klinických hodnoceních nelze aditivní účinek druhé dávky, pokud nějaký je, nezávisle vyhodnotit.

Tabulka 2: Konverze fibrilace síní na sinusový rytmus ve studiích ACT I a ACT III

Trvání fibrilace síní	ACT I			ACT III		
	Přípravek BRINAVESS	Placebo	Hodnota p†	Přípravek BRINAVESS	Placebo	Hodnota p†
> 3 hodiny až ≤ 7 dní	74/145 (51,0 %)	3/75 (4,0 %)	< 0,0001	44/86 (51,2 %)	3/84 (3,6 %)	< 0,0001

†Cochran-Mantel-Haenszelův test

Bylo prokázáno, že přípravek BRINAVESS poskytuje úlevu od symptomů fibrilace síní konverzí na sinusový rytmus.

S ohledem na věk, pohlaví, užívání léčiv kontrolujících srdeční tep, užívání antiarytmik, užívání warfarinu, anamnézu ischemické choroby srdeční, poruchu funkce ledvin nebo expresi enzymu 2D6 cytochromu P450 nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti.

Léčba přípravkem BRINAVESS neměla vliv na míru odpovědi na elektrokardioverzi (včetně mediánu počtu šoků nebo jouľů potřebných k úspěšné kardioverzi) v případech, kdy k ní došlo během 2 až 24 hodin po podání hodnoceného léčiva.

Konverze fibrilace síní u pacientů s fibrilací síní delšího trvání (> 7 dní a ≤ 45 dní) hodnocená jako druhotné kritérium hodnocení na celkem 185 pacientech nevykázala statisticky významné rozdíly mezi přípravkem BRINAVESS a placebem.

Účinnost u pacientů, u kterých došlo k fibrilaci síní po zákroku na srdci (ACT II)

Účinnost byla hodnocena na pacientech s fibrilací síní po chirurgickém zákroku na srdci ve studii ACT II, což byla studie fáze 3, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, s paralelní skupinou (ACT II) provedená na 150 pacientech s přetrvávající fibrilací síní (trvání 3 až 72 hodin), která se objevila v rozmezí 24 hodin až 7 dní po zavedení koronárního bypassu a/nebo zákroku na chlopních. Léčba přípravkem BRINAVESS účinně konvergovala fibrilaci síní na sinusový rytmus (47,0 % přípravek BRINAVESS, 14,0 % placebo; hodnota $p = 0,0001$). Konverze fibrilace síní na sinusový rytmus nastala rychle (medián doby do konverze 12 minut od zahájení infuze).

Účinnost v porovnání s amiodaronem (AVRO):

Vernakalant byl hodnocen na 116 pacientech s fibrilací síní (3 až 48 hodin), včetně pacientů s hypertenzí (74,1 %), ischemickou chorobou srdeční (19 %), chorobou srdečních chlopní (3,4 %) a městnavým srdečním selháním (17,2 %). Do studie nebyli zařazeni žádní pacienti s NYHA III/IV. Ve studii AVRO byla infuze amiodaronu podávána po dobu 2 hodin (tj. 1 hodina nasycovací dávky 5 mg/kg, následovaná 1 hodinou udržovací infuze 50 mg). Primárním kritériem hodnocení byl podíl pacientů, u kterých se dosáhlo sinusového rytmu 90 minut po zahájení léčby, což omezuje závěry na účinky pozorované v tomto časovém okně. Léčba vernakalantem vedla ke konverzi u 51,7 % pacientů na sinusový rytmus v porovnání s 5,2 % u amiodaronu, to vedlo v porovnání s amiodaronem k významně rychlejší konverzi z fibrilace síní na sinusový rytmus během prvních 90 minut (hodnota $p \text{ log-rank} < 0,0001$).

Pediatrická populace

Evropská léková agentura rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií přípravku BRINAVESS u všech podskupin pediatrické populace ohledně fibrilace síní (ohledně informací o pediatrickém použití viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U pacientů byly po jediné 10minutové infuzi dávky 3 mg/kg vernakalant–hydrochloridu průměrné maximální plasmatické koncentrace vernakalantu 3,9 $\mu\text{g/ml}$ a po druhé infuzi v dávce 2 mg/kg po 15minutové přestávce byly 4,3 $\mu\text{g/ml}$.

Distribuce

Vernakalant se v těle rozsáhle a rychle distribuuje, distribuční objem je přibližně 2 l/kg. Hodnoty C_{max} a AUC byly v dávkách od 0,5 mg/kg do 5 mg/kg na dávce závislé. U pacientů byla obvyklá celková tělesná clearance vernakalantu odhadnuta na 0,41 l/hod/kg. Volná frakce vernakalantu v lidském séru v rozmezí koncentrací 1 až 5 $\mu\text{g/ml}$ je 53 až 63 %.

Eliminace/vylučování

Vernakalant se u rychlých metabolizátorů na CYP2D6 eliminuje převážně O–demethylací zprostředkovanou CYP2D6. U pomalých metabolizátorů na CYP2D6 jsou hlavními mechanismy eliminace glukuronidace a vylučování ledvinami. Průměrná hodnota poločasu eliminace vernakalantu u pacientů byla přibližně 3 hodiny u rychlých metabolizátorů na CYP2D6 a přibližně 5,5 hodiny u pomalých metabolizátorů.

Zvláštní skupiny pacientů

Akutní expozice není významně ovlivněna pohlavím, městnavým srdečním selháním v anamnéze, poruchou funkce ledvin ani současným podáváním betablokátorů a jiných léků, včetně warfarinu, metoprololu, furosemidu a digoxinu. U pacientů s poruchou funkce jater byly expozice zvýšeny o 9 až 25 %. Při těchto stavech není žádná úprava dávkování přípravku BRINAVESS potřebná, a to ani na základě věku, sérového kreatininu či statutu ohledně metabolizace na CYP2D6.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií bezpečnosti, toxicity při jedné a opakovaných dávkách a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Pokud jde o reprodukci, nebyly po intravenózním podání vernakalantu při hladinách expozice (AUC) podobných nebo nižších, než jsou hladiny expozice (AUC) u lidí, jichž se dosahuje po jediné intravenózní dávce vernakalantu, pozorovány žádné účinky na březost, embryofetální vývoj, porod ani postnatální vývoj. Ve studiích embryofetálního vývoje při perorálním podávání vernakalantu dvakrát denně, které vedlo k obecně vyšším hladinám expozice (AUC), než jakých se dosahuje u lidí po jediné intravenózní dávce vernakalantu, se u potkanů objevily malformace (špatně tvarované/chybějící/srostlé lebeční kosti, včetně rozštěpů patra, ohnutý radius, ohnutá/špatně tvarovaná lopatka, zúžená trachea, chybějící štítná žláza, nesestouplá varlata), přičemž u králíků byla při nejvyšších testovaných dávkách pozorována zvýšená embryofetální letalita, zvýšený počet plodů se srostlými a/nebo nadbytečnými sternebry.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina citrónová E330
Chlorid sodný
Voda na injekci
Hydroxid sodný E524 (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 4.2.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Naředěný sterilní koncentrát je při teplotě 25°C nebo nižší chemicky a fyzikálně stabilní po dobu 12 hodin.

Z mikrobiologického hlediska by se přípravek měl použít ihned. Pokud se nepoužije ihned, jsou doby a podmínky uchovávání před použitím na odpovědnosti uživatele a obvykle by neměly být delší než 24 hodin při teplotě 2°C až 8°C, pokud k naředění nedošlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednorázové skleněné (typ I) injekční lahvičky s chlorbutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým krytem.

Velikost balení s 1 injekční lahvičkou obsahuje buď 10 ml roztoku se 200 mg, nebo 25 ml roztoku s 500 mg.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Příprava přípravku BRINAVESS k infuzi – viz bod 4.2.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Přípravek BRINAVESS neobsahuje konzervancia.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/10/645/001

EU/1/10/645/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1.9.2000

10. DATUM REVIZE TEXTU: 26/03/2012

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.