

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

BRINAVESS 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 20 mg de cloridrato de vernacalant, equivalente a 18,1 mg de vernacalant.

Cada frasco de 10 ml contém 200 mg de cloridrato de vernacalant equivalente a 181 mg de vernacalant.

Cada frasco de 25 ml contém 500 mg de cloridrato de vernacalant equivalente a 452,5 mg de vernacalant.

Após diluição, a concentração da solução corresponde a 4 mg/ml de cloridrato de vernacalant.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada frasco de 200 mg contém aproximadamente 1,4 mmol (32 mg) de sódio. Cada frasco de 500 mg contém aproximadamente 3,5 mmol (80 mg) de sódio.

Cada ml de solução diluída contém cerca de 3,5 mg de sódio (cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) solução para injetáveis), 0,64 mg de sódio (solução de glucose para injeção 5 %) ou 3,2 mg de sódio (solução de lactato de Ringer para injeção).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução límpida, incolor a amarelo pálida, com um valor de pH de aproximadamente 5,5.

A osmolalidade do medicamento encontra-se controlada nos seguintes limites: 270-320 mOsmol/kg

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rápida conversão da fibrilhação auricular de instalação recente em ritmo sinusal, no adulto.

- Em doentes não submetidos a cirurgia: fibrilhação auricular com ≤ 7 dias de duração

- Em doentes pós-cirurgia cardíaca: fibrilhação auricular com ≤ 3 dias de duração

4.2 Posologia e modo de administração

BRINAVESS deve ser administrado por perfusão intravenosa num ambiente clínico com monitorização e apropriado para cardioversão. BRINAVESS deve ser administrado apenas por um profissional de saúde devidamente qualificado, que deve monitorizar frequentemente o doente durante o período de perfusão e por um período mínimo de 15 minutos após o seu término, para confirmação de existência de quaisquer sinais e sintomas de descida súbita da tensão arterial ou da frequência cardíaca (ver secção 4.4). Com o medicamento, é fornecida uma lista de verificação (*check-list*) para o período pré-perfusão. Antes da administração, o médico deve determinar a elegibilidade do doente recorrendo à lista de verificação fornecida. Esta lista de verificação deve ser colocada no recipiente de perfusão de modo a ser lida pelo profissional de saúde que irá administrar BRINAVESS.

Posologia

A dose de BRINAVESS é determinada de acordo com o peso corporal do doente, sendo a dose máxima calculada para 113 kg. A perfusão inicial recomendada é de 3 mg/kg, a perfundir durante um período de 10 minutos. Nos doentes com peso corporal ≥ 113 kg, a dose inicial máxima de 339 mg (84,7 ml de solução de 4 mg/ml) não deverá ser excedida. Se não ocorrer conversão em ritmo sinusal no período de 15 minutos após o final da perfusão inicial, pode administrar-se uma segunda perfusão de 2 mg/kg durante 10 minutos. Em doentes com peso corporal ≥ 113 kg, não deverá exceder-se na segunda perfusão uma dose máxima de 226 mg (56,5 ml de solução de 4 mg/ml) não deverá ser excedida. Não devem ser administradas doses cumulativas superiores a 5 mg/kg num período de 24 horas. Não foram avaliadas doses cumulativas superiores a 565 mg.

Não existem dados clínicos sobre a repetição da dose após a perfusão inicial e a segunda perfusão. Decorridas 24 horas, os níveis de vernacalant parecem ser desprezíveis.

A perfusão inicial de BRINAVESS administrada é de 3 mg/kg durante um período de 10 minutos. Durante este período, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado em relação a sinais ou sintomas de uma descida súbita na tensão arterial ou ritmo cardíaco. Se estes sinais se desenvolverem, com ou sem hipotensão ou bradicardia sintomáticas, a perfusão deverá ser imediatamente interrompida.

Caso não tenha ocorrido conversão em ritmo sinusal, manter o doente sob observação vigiando os seus sinais vitais e ritmo cardíaco durante um período adicional de 15 minutos.

Caso não tenha ocorrido conversão em ritmo sinusal com a perfusão inicial ou no período de observação de 15 minutos, administrar uma segunda perfusão de 2 mg/kg em 10 minutos.

Caso se verifique conversão em ritmo sinusal durante a perfusão inicial ou da segunda perfusão, deve prosseguir-se a referida perfusão até ao fim. Caso se observe *flutter* auricular hemodinamicamente estável após a perfusão inicial, pode ser administrada a segunda perfusão de BRINAVESS uma vez que os doentes podem fazer a conversão em ritmo sinusal (ver secções 4.4 e 4.8).

Em doentes submetidos a cirurgia cardíaca:

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose.

Doentes com compromisso renal:

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso hepático:

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose (ver secções 4.4 e 5.2).

Idosos (≥ 65 anos):

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose.

População pediátrica:

Não existe utilização relevante de BRINAVESS em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade na indicação atual, pelo que BRINAVESS não deve ser utilizado nesta população.

Modo de administração

Utilização intravenosa.

O dispositivo de administração mais adequado é uma bomba de perfusão. Contudo, é aceitável uma bomba de seringa desde que o volume calculado possa ser administrado com rigor dentro do tempo de perfusão especificado.

O BRINAVESS não deve ser administrado sob a forma de pulsos ou de bólus intravenosos.

Os frascos para injetáveis BRINAVESS destinam-se a uma única utilização e devem ser diluídos antes da administração.

Os solventes recomendados são o Cloreto de Sódio para Injetáveis a 0,9 %, o Lactato de Ringer para Injetáveis ou a Glucose a 5 % para Injetáveis.

Para indicações sobre a diluição do medicamento antes da administração, consulte a secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Os doentes com estenose aórtica grave, doentes com tensão arterial sistólica < 100 mmHg e doentes com insuficiência cardíaca, classes III e IV da NYHA.
- Doentes com QT longo antes do início do tratamento (não corrigido > 440 msec), ou bradicardia grave, disfunção do nódulo sinusal ou bloqueio auriculoventricular de segundo e terceiro grau na ausência de pacemaker.
- Uso de antiarrítmicos para controlo do ritmo por via intravenosa (classe I e classe III) 4 horas antes e 4 horas depois da administração de BRINAVESS.
- Síndrome coronária aguda (incluindo enfarte agudo do miocárdio) nos últimos 30 dias.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Têm sido notificados casos de hipotensão grave durante e imediatamente após a perfusão de BRINAVESS. Os doentes devem ser cuidadosamente observados durante toda a perfusão e pelo menos 15 minutos após o seu término, com avaliação dos sinais vitais e monitorização contínua do ritmo cardíaco.

A administração de BRINAVESS deve ser interrompida se algum dos seguintes sinais ou sintomas ocorrer e estes doentes devem receber tratamento médico apropriado:

- Uma queda súbita da tensão arterial ou da frequência cardíaca, com ou sem hipotensão sintomática ou bradicardia
- Hipotensão
- Bradicardia
- Alterações no eletrocardiograma (tais como pausa sinusal clinicamente significativa, bloqueio auriculoventricular completo, bloqueio de ramo *de novo*, prolongamento significativo do complexo QRS ou do intervalo QT, alterações consistentes com isquemia ou enfarte e arritmia ventricular)

Se estes acontecimentos ocorrerem no decurso da primeira perfusão com BRINAVESS, os doentes não devem receber uma segunda dose de BRINAVESS.

O doente deve continuar a ser monitorizado durante 2 horas após o início da perfusão e até que os parâmetros clínicos e do eletrocardiograma se encontrem estabilizados.

Poder-se-á ponderar o recurso à cardioversão elétrica em doentes que não respondam à terapêutica. Não se dispõe de experiência clínica com cardioversão elétrica efetuada menos de duas horas após o término da administração da dose.

Antes de tentar a cardioversão farmacológica, assegure-se de que os doentes devem ser adequadamente hidratados e hemodinamicamente estáveis e, se necessário, devem ser submetidos a anticoagulação em conformidade com as normas de orientação terapêutica. Nos doentes com hipocaliemia não corrigida (potássio sérico inferior a 3,5 mmol/l), os níveis de potássio devem ser corrigidos antes de administrar BRINAVESS.

Hipotensão

Poderá ocorrer hipotensão num pequeno número de doentes (vernacalant 7,6 %, placebo 5,1 %). A hipotensão ocorre, tipicamente, numa fase precoce, quer durante a perfusão quer pouco tempo depois de terminar a perfusão, podendo geralmente ser corrigida por medidas de suporte convencionais. Foram observados, pouco frequentemente, casos graves de hipotensão. Os doentes com insuficiência

cardíaca congestiva (ICC) foram identificados como a população com maior risco para hipotensão. (Ver secção 4.8.)

O doente deve ser monitorizado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de uma descida súbita da tensão arterial ou da frequência cardíaca, durante a perfusão e pelo menos 15 minutos após o seu término.

Insuficiência cardíaca congestiva

Os doentes com ICC demonstraram uma maior incidência global de acontecimentos hipotensivos, durante as primeiras 2 horas após a dose de vernacalant, quando comparados com os doentes que receberam placebo (16,1 % *versus* 4,7 %, respetivamente). Nos doentes sem ICC, a incidência de hipotensão, durante as primeiras 2 horas após a dose, não diferiu significativamente nos doentes tratados com vernacalant e nos doentes que receberam placebo (5,7 % *versus* 5,2 %, respetivamente). A hipotensão referida como efeito adverso grave ou conducente a interrupção do tratamento com o medicamento ocorreu em 2,9 % dos doentes com ICC após exposição a BRINAVESS, comparativamente com 0 % dos doentes que receberam placebo.

Os doentes com antecedentes de ICC evidenciaram uma maior incidência de arritmia ventricular nas primeiras duas doses após a administração (7,3 % com BRINAVESS *versus* 1,6 % com placebo). Estas arritmias apresentaram-se tipicamente sob a forma de taquicardias ventriculares assintomáticas, monomórficas, não mantidas (em média, 3 - 4 batimentos). Em contrapartida, foram notificadas frequências semelhantes de arritmias ventriculares em doentes sem história de ICC, tratados com BRINAVESS ou com placebo (3,2 % com BRINAVESS *versus* 3,6 % com placebo).

Dada a incidência mais elevada de reações adversas associadas a hipotensão e arritmia ventricular em doentes com ICC, vernacalant deve ser utilizado com precaução em doentes hemodinamicamente estáveis com ICC de classes funcionais I a II da NYHA. Dispõe-se de experiência limitada sobre o uso de vernacalant em doentes com FEVE ≤ 35 % previamente documentada. Não é recomendada a sua utilização nestes doentes. É contraindicada a sua utilização em doentes com ICC correspondente à classe III ou classe IV da NYHA (ver secção 4.3).

Flutter auricular

BRINAVESS não demonstrou ser eficaz na conversão do *flutter* auricular primário típico em ritmo sinusal. Os doentes tratados com BRINAVESS apresentam uma maior incidência de conversão para *flutter* auricular durante as primeiras 2 horas após a administração. Este risco é mais elevado nos doentes que utilizam antiarrítmicos de Classe I (ver secção 4.8). Caso se observe *flutter* auricular secundário ao tratamento, dever-se-á ponderar a continuação da perfusão (ver secção 4.2). Na experiência pós-comercialização casos muito raros de *flutter* auricular com condução auriculoventricular na proporção de 1:1 são observados.

Utilização de antiarrítmicos antes ou depois de BRINAVESS

BRINAVESS não pode ser recomendado em doentes com administração prévia de medicamentos antiarrítmicos por via intravenosa (classe I e classe III) 4 -24 horas antes da administração de vernacalant devido a ausência de dados. BRINAVESS não deve ser administrado em doentes que utilizaram antiarrítmicos por via intravenosa (classe I e classe III) no período de 4 horas anteriores ao vernacalant (ver secção 4.3).

BRINAVESS deve ser utilizado com precaução em doentes que utilizaram antiarrítmicos por via oral (classe I e classe III) devido a experiência limitada. O risco de *flutter* auricular pode estar aumentado nos doentes utilizam antiarrítmicos de Classe I (ver atrás).

A experiência sobre a utilização de antiarrítmicos para controlo do ritmo por via intravenosa (classe I e classe III) nas primeiras 4 horas após a administração de BRINAVESS é limitada, pelo que estes fármacos não devem ser utilizados durante esse período (ver secção 4.3).

Pode considerar-se a reinstituição ou início de uma terapêutica de manutenção oral com antiarrítmicos 2 horas após iniciar-se a administração de vernacalant.

Doença cardíaca valvular

Em doentes com doença cardíaca valvular, observou-se uma maior incidência de acontecimentos associados a arritmia ventricular em doentes tratados com vernacalant. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados.

Outras patologias e situações não estudadas

BRINAVESS tem sido administrado a doentes com QT não corrigido inferior a 440 mseg, sem um risco aumentado de *torsade de pointes*.

Além disso, BRINAVESS não foi avaliado em doentes com estenose valvular clinicamente significativa, miocardiopatia hipertrófica obstrutiva, miocardiopatia restritiva ou pericardite constrictiva, não podendo recomendar-se a sua utilização nestes casos. A experiência com BRINAVESS em doentes com pacemakers é limitada.

Uma vez que se dispõe de experiência limitada em ensaios clínicos realizados em doentes com compromisso hepático avançado, vernacalant não é recomendado nestes doentes.

Teor de sódio

Este medicamento contém cerca de 1,4 mmol (32 mg) de sódio em cada frasco de 200 mg. Cada frasco de 500 mg contém aproximadamente 3,5 mmol (80 mg) de sódio.

Este facto deve ser tomado em consideração em doentes submetidos a dieta com restrição de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não se realizaram estudos formais de interação com vernacalant injetável.

BRINAVESS não pode ser recomendado em doentes com administração prévia de medicamentos antiarrítmicos por via intravenosa (classe I e classe III) 4 horas antes da administração de vernacalant (ver secção 4.3).

No âmbito do programa de desenvolvimento clínico, foi interrompida uma terapêutica antiarrítmica de manutenção oral durante um período mínimo de 2 horas após a administração de BRINAVESS. Poder-se-á considerar a reinstituição ou o início de uma terapêutica antiarrítmica de manutenção oral decorrido esse período de tempo (ver secções 4.3 e 4.4).

Embora vernacalant seja um substrato da CYP2D6, as análises de farmacocinética populacional demonstraram que não se detetaram diferenças substanciais na exposição aguda a vernacalant ($C_{\text{máx}}$ e $AUC_{(0-90\text{min})}$) quando se administraram inibidores fracos ou potentes da CYP2D6 no dia anterior à perfusão de vernacalant comparativamente com os doentes que não estavam a receber uma terapêutica concomitante com inibidores da CYP2D6. Além disso, a exposição aguda a vernacalant em doentes que apresentam uma fraca metabolização da CYP2D6 revela apenas diferenças mínimas em relação à observada em doentes com metabolização extensa. Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose de vernacalant com base no seu perfil de metabolização da CYP2D6 ou quando vernacalant é administrado concomitantemente com inibidores da 2D6.

Vernacalant é um inibidor moderado, competitivo, da CYP2D6. Todavia, não é previsível que a administração intravenosa aguda de vernacalant exerça um impacto significativo sobre a farmacocinética de substratos 2D6 administrados cronicamente, devido à curta semivida de vernacalant e à consequente natureza transitória da inibição da 2D6. Não é previsível que vernacalant, administrado por perfusão, produza interações medicamentosas significativas devido a uma rápida distribuição e exposição transitória, reduzida ligação às proteínas, ausência de inibição de outras enzimas do CYP P450 testadas (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 ou 2E1) e ausência de inibição da glicoproteína-P num ensaio de transporte da digoxina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre o uso de cloridrato de vernacalant na mulher grávida. Os estudos realizados em animais demonstraram a presença de malformações após uma exposição oral repetida (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de vernacalant durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o vernacalant ou os seus metabolitos são excretados no leite materno. Não existe informação sobre a excreção de vernacalant/metabolitos no leite de animais a amamentar. Não é possível excluir um risco para o lactente. Recomenda-se precaução quando o medicamento é utilizado em mulheres a amamentar.

Fertilidade

Vernacalant não demonstrou alterar a fertilidade nos estudos realizados em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

BRINAVESS tem uma influência ligeira a moderada na capacidade de condução e utilização de máquinas. Foram notificados casos de tonturas nas primeiras duas horas após a administração de BRINAVESS (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de BRINAVESS foi avaliada em estudos clínicos que incluíram 1148 indivíduos (doentes e voluntários saudáveis) submetidos a um tratamento com BRINAVESS. Com base nos dados obtidos em 1018 doentes incluídos em oito estudos de Fase II e de Fase III, as reações adversas relacionadas com o medicamento notificadas com maior frequência ($> 5\%$) durante as primeiras 24 horas após a administração de BRINAVESS foram disgeusia (perturbação do paladar) (16,0 %), crises esternutatórias (12,5 %) e parestesias (6,9 %). Estas reações ocorreram próximo do momento da perfusão, foram de natureza transitória e raramente limitativas do tratamento.

Lista tabelada de reações adversas

As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Tabela 1:
Reações adversas com BRINAVESS *

Doenças do sistema nervoso	<i>Muito frequentes:</i> Disgeusia <i>Frequentes:</i> Parestesias; tonturas; cefaleias; hipoestesia <i>Pouco frequentes:</i> Sensação de ardor; parosmia; sonolência; síncope vasovagal
Afeções oculares	<i>Pouco frequentes:</i> Irritação ocular; aumento do lacrimejo; perturbações da visão
Cardiopatias	<i>Frequentes:</i> Bradicardia**, flutter auricular** <i>Pouco frequentes:</i> Paragem sinusal; bloqueio AV completo; bloqueio AV de 1º grau; bloqueio de ramo esquerdo; bloqueio de ramo direito; extrassístoles ventriculares; palpitações; bradicardia sinusal; taquicardia ventricular; prolongamento do complexo QRS no eletrocardiograma; QT prolongado no eletrocardiograma; choque cardiogénico
Vasculopatias	<i>Frequentes:</i> Hipotensão <i>Pouco frequentes:</i> Rubor; afrontamentos; palidez

Reações adversas com BRINAVESS *

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<i>Muito frequentes:</i> Espirros <i>Frequentes:</i> Tosse; desconforto nasal <i>Pouco frequentes:</i> Dispneia; sensação de sufocação; rinorreia; irritação da garganta; sensação de asfixia; congestão nasal
Doenças gastrointestinais	<i>Frequentes:</i> Náuseas; vômitos; parestesia oral <i>Pouco frequentes:</i> Diarreia; urgência na defecação; xerostomia; hipoestesia oral
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<i>Frequentes:</i> Prurido; hiperidrose <i>Pouco frequentes:</i> Prurido generalizado; suores frios
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<i>Pouco frequentes:</i> Dores nas extremidades
Problemas gerais e alterações no local de administração	<i>Frequentes:</i> Dor no local da perfusão; sensação de calor <i>Pouco frequentes:</i> Irritação no local da perfusão; hipersensibilidade no local da perfusão; parestesias no local da perfusão; mal-estar; desconforto torácico; fadiga

* As reações adversas incluídas no quadro ocorreram no período de 24 horas após a administração de BRINAVESS (ver secções 4.2 e 5.2)

**ver secção a seguir

Descrição de algumas reações adversas

As reações adversas clinicamente significativas observadas nos ensaios clínicos incluíram hipotensão e arritmia ventricular. (ver secção 4.4 Hipotensão, Insuficiência Cardíaca Congestiva.)

Foi observada bradicardia, em especial no momento da conversão em ritmo sinusal. Sendo a taxa de conversão significativamente mais elevada nos doentes tratados com BRINAVESS, a incidência de acontecimentos de bradicardia foi mais elevada nas primeiras 2 horas após o tratamento com vernacalant do que nos doentes que receberam placebo (5,4 % *versus* 3,8 %, respetivamente). Nos doentes que não apresentaram conversão em ritmo sinusal, a incidência de acontecimentos de bradicardia nas primeiras 2 horas após a dose foi semelhante no grupo que recebeu placebo e no grupo tratado com vernacalant (4,0 % e 3,8 %, respetivamente). Na generalidade, a bradicardia respondeu bem à interrupção do tratamento com BRINAVESS e/ou administração de atropina.

Flutter Auricular

Os doentes com fibrilhação auricular tratados com BRINAVESS demonstram uma maior incidência de conversão para *flutter* auricular nas primeiras 2 horas após a dose (10 % *versus* 2,5 % com placebo). Com a continuação da perfusão do medicamento conforme atrás recomendado, verifica-se a conversão em ritmo sinusal na maioria destes doentes. Nos restantes doentes, pode recomendar-se a cardioversão elétrica. Nos estudos clínicos realizados até à data, os doentes que desenvolveram *flutter* auricular após o tratamento com BRINAVESS não desenvolveram condução auriculoventricular na proporção de 1:1. No entanto, na experiência pós-comercialização casos muito raros de *flutter* auricular com condução auriculoventricular na proporção de 1:1 são observados.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Um dos doentes que recebeu 3 mg/kg de BRINAVESS durante 5 minutos (em vez dos 10 minutos recomendados) desenvolveu taquicardia de complexos amplos, hemodinamicamente estável, que se resolveu sem sequelas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Terapêutica cardíaca, outros antiarrítmicos classe I e III; código ATC: C01BG11.

Mecanismo de ação

Vernacalant é um medicamento antiarrítmico que atua preferencialmente na aurícula de forma a prolongar o período refratário auricular e retardar, de um modo dependente da frequência, a condução do impulso. Pensa-se que estas ações anti-fibrilatórias sobre os períodos refratários e sobre a condução suprimem a reentrada e são potenciadas nas aurículas durante a fibrilhação auricular. Foi postulado que a seletividade relativa de vernacalant sobre os períodos refratários auriculares *versus* ventriculares resulta do bloqueio das correntes que são expressas nas aurículas, mas não nos ventrículos, bem como da condição eletrofisiológica única das aurículas em fibrilhação. Contudo, tem sido documentado um bloqueio de correntes catiónicas, incluindo os canais hERG e os canais de sódio dependentes da voltagem cardíacos, que se encontram presentes nos ventrículos.

Efeitos farmacodinâmicos

Nos estudos pré-clínicos foi demonstrado que vernacalant bloqueia as correntes em todas as fases do potencial de ação auricular, incluindo as correntes de potássio que são expressas especificamente nas aurículas (por ex., as correntes tardias ultrarrápidas retificadoras e as correntes de potássio dependentes da acetilcolina). Durante a fibrilhação auricular, o bloqueio dos canais de sódio dependentes da frequência e da voltagem direciona a ação do medicamento para o tecido auricular com rápida ativação e despolarização parcial em vez do ventrículo com uma polarização normal e frequências cardíacas inferiores. Além disso, a capacidade de vernacalant bloquear o componente tardio da corrente de sódio limita os efeitos sobre a repolarização ventricular induzida pelo bloqueio das correntes de potássio no ventrículo. Os efeitos direcionados para o tecido auricular, associados ao bloqueio da corrente de sódio tardia, sugerem que vernacalant apresenta um reduzido potencial pro-arrítmico. Globalmente, a associação dos efeitos de vernacalant sobre as correntes de sódio e potássio cardíacas resulta em efeitos antiarrítmicos substanciais, que se concentram principalmente nas aurículas.

Num estudo sobre eletrofisiologia realizado em doentes, vernacalant prolongou significativamente o período refratário efetivo auricular, de forma dose-dependente, não se associando a um aumento significativo do período refratário efetivo ventricular. Na população dos estudos de Fase III, os doentes tratados com vernacalant apresentaram um aumento do intervalo QT corrigido para a frequência cardíaca (utilizando a correção de Fridericia, QTcF) em relação ao placebo (picos de 22,1 mseg e 18,8 mseg subtraídos do placebo após a primeira e segunda perfusões, respetivamente). Aos 90 minutos do início da perfusão, esta diferença diminuiu para 8,1 mseg.

Eficácia e segurança clínicas

Desenho do Estudo Clínico: O efeito clínico de BRINAVESS no tratamento dos doentes com fibrilhação auricular foi avaliado em três estudos de distribuição aleatória, em dupla ocultação, controlados com placebo (ACT I, ACT II e ACT III), e num estudo com comparador ativo *versus* amiodarona por via intravenosa (AVRO). Foram incluídos nos estudos ACT II e ACT III alguns doentes com *flutter* auricular típico; BRINAVESS não demonstrou ser eficaz na conversão do *flutter* auricular. Nos estudos clínicos realizados, a necessidade de anticoagulação antes da administração de vernacalant foi clinicamente avaliada pelo médico responsável pelo tratamento. Na fibrilhação auricular de duração inferior a 48 horas, foi permitida a cardioversão imediata. Na fibrilhação auricular de duração superior a 48 horas, foi necessária anticoagulação em conformidade com as normas orientadoras terapêuticas.

Nos ACT I e ACT III estudou-se o efeito de BRINAVESS no tratamento de doentes com fibrilhação auricular mantida durante > 3 horas, mas com uma duração não superior a 45 dias. No ACT II, investigou-se o efeito de BRINAVESS em doentes que desenvolveram fibrilhação auricular com < 3 dias de duração após cirurgia coronária recente com *bypass* aorto-coronário por enxerto (CABG) e/ou cirurgia valvular (fibrilhação auricular ocorrida mais de 1 dia mas menos de 7 dias após a intervenção cirúrgica). No AVRO, estudou-se o efeito de vernacalant *versus* amiodarona intravenosa em doentes com fibrilhação auricular de instalação recente (3 a 48 horas). Em todos os estudos, os doentes receberam uma perfusão de 10 minutos de 3,0 mg/kg de BRINAVESS (ou placebo equivalente), seguida de um período de observação de 15 minutos. Se o doente apresentava fibrilhação auricular ou *flutter* auricular no final do período de observação de 15 minutos, administrava-se uma segunda perfusão de 10 minutos de 2,0 mg/kg de BRINAVESS (ou placebo equivalente). O êxito do tratamento (resposta ao tratamento) foi definido pela conversão da fibrilhação auricular em ritmo sinusal no período de 90 minutos. Os doentes que não apresentaram resposta ao tratamento foram tratados pelo médico, utilizando cuidados convencionais.

Eficácia em doentes com fibrilhação auricular mantida (ACT I e ACT III)

O parâmetro de avaliação final primário de eficácia consistiu na percentagem de doentes com fibrilhação auricular de curta duração (3 horas a 7 dias), que apresentaram conversão da fibrilhação auricular em ritmo sinusal, induzida pelo tratamento, com uma duração mínima de um minuto num período de 90 minutos após a primeira exposição ao fármaco em estudo. A eficácia foi estudada num total de 390 doentes adultos hemodinamicamente estáveis, com fibrilhação auricular de curta duração, incluindo doentes hipertensos (40,5 %), com cardiopatia isquémica (12,8 %), valvulopatia cardíaca (9,2 %) e ICC (10,8 %). Nestes estudos, o tratamento com BRINAVESS induziu uma conversão efetiva da fibrilhação auricular em ritmo sinusal em relação ao placebo (ver Quadro 2). A conversão da fibrilhação auricular em ritmo sinusal ocorreu rapidamente (nos indivíduos com resposta ao tratamento, a mediana do tempo até à conversão foi de 10 minutos após o início da primeira perfusão), tendo-se mantido o ritmo sinusal durante 24 horas (97 %). As recomendações posológicas de vernacalant incluem a titulação da terapêutica, com dois passos possíveis de administração da dose. Nos estudos clínicos realizados, não foi possível estabelecer, de forma independente, qual o efeito aditivo, se algum, da segunda dose.

Tabela 2: Conversão da Fibrilhação Auricular em Ritmo Sinusal no ACT I e ACT III

Duração da Fibrilhação Auricular	ACT I			ACT III		
	BRINAVES S	Placebo	Valor de P†	BRINAVES S	Placebo	Valor de P†
>3 horas a ≤7 dias	74/145 (51,0 %)	3/75 (4,0 %)	< 0,0001	44/86 (51,2 %)	3/84 (3,6 %)	< 0,0001

†teste de Cochran-Mantel-Haenszel

BRINAVESS demonstrou proporcionar alívio dos sintomas de fibrilhação auricular, consistente com conversão em ritmo sinusal.

Não se observaram diferenças significativas na segurança ou eficácia, com base na idade, sexo, uso de medicamentos para controlo da frequência, uso de medicamentos antiarrítmicos, uso de varfarina, antecedentes de cardiopatia isquémica, compromisso renal ou expressão da enzima 2D6 do citocromo P450.

O tratamento com BRINAVESS não afetou a taxa de resposta para cardioversão elétrica (incluindo a mediana do número de choques ou de joules necessários para obter uma cardioversão eficaz), nos casos em que a tentativa de cardioversão foi realizada 2 a 24 horas após a administração do medicamento do estudo.

A conversão da fibrilhação auricular em doentes com fibrilhação auricular mais prolongada (>7 dias e ≤ 45 dias), avaliada como parâmetro de avaliação final secundário de eficácia num total de 185 doentes, não revelou diferenças estatisticamente significativas entre BRINAVESS e placebo.

Eficácia em doentes que desenvolveram fibrilhação auricular após cirurgia cardíaca (ACT II)

Estudou-se a eficácia em doentes com fibrilhação auricular após cirurgia cardíaca no ACT II, um estudo de Fase III, em dupla ocultação, controlado com placebo, de grupos paralelos (ACT II), realizado em 150 doentes com fibrilhação auricular mantida (duração de 3 horas a 72 horas), ocorrida 24 horas a 7 dias após cirurgia de *bypass* aorto-coronário por enxerto e/ou cirurgia valvular. O tratamento com BRINAVESS converteu efetivamente a fibrilhação auricular em ritmo sinusal (47,0 % BRINAVESS, 14,0 % placebo; valor de $P = 0,0001$). A conversão da fibrilhação auricular em ritmo sinusal ocorreu rapidamente (mediana do tempo até à conversão, 12 minutos desde o início da perfusão).

Eficácia versus amiodarona (AVRO):

Vernacalant foi estudado em 116 doentes com fibrilhação auricular (3 horas a 48 horas), incluindo doentes com hipertensão arterial (74,1 %), CI (19 %), valvulopatia cardíaca (3,4 %) e ICC (17,2 %). Não foram incluídos no estudo doentes das classes III/IV da NYHA. No AVRO, a perfusão de amiodarona foi administrada durante 2 horas (ou seja, dose de carga de 5 mg/kg durante 1 hora, seguida de perfusão de manutenção de 50 mg durante 1 hora). Como parâmetro de avaliação final primário utilizou-se a percentagem de doentes que atingiu o ritmo sinusal (RS) no período de 90 minutos após o início da terapêutica, limitando as conclusões aos efeitos observados nesta janela temporal. O tratamento com vernacalant, converteu 51,7 % dos doentes em RS decorridos 90 minutos *versus* 5,2 % com amiodarona resultando numa taxa de conversão significativamente mais rápida, de FA para RS, durante os primeiros 90 minutos, quando comparada com amiodarona (*log-rank*, valor de $P < 0,0001$).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com BRINAVESS em todos os subgrupos da população pediátrica na fibrilhação auricular (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Em indivíduos doentes, o pico da média das concentrações plasmáticas de vernacalant foi de 3,9 µg/ml após uma perfusão única de 10 minutos com cloridrato de vernacalant 3 mg/kg e de 4,3 µg/ml após uma segunda perfusão de 2 mg/kg, administrada após um intervalo de 15 minutos.

Distribuição

Vernacalant é extensa e rapidamente distribuído no organismo, com um volume de distribuição de aproximadamente 2 l/kg. A $C_{\text{máx}}$ e a AUC demonstraram proporcionalidade com a dose, entre 0,5 mg/kg e 5 mg/kg. Em doentes, a depuração total no organismo característica de vernacalant foi estimada em 0,41 l/h/kg. A fração livre de vernacalant no soro humano é de 53-63 %, no intervalo de concentrações de 1-5 µg/ml.

Eliminação/excreção

Vernacalant é eliminado principalmente por O-desmetilação mediada pela CYP2D6, nos metabolizadores extensos da CYP2D6. A glucuronidação e a excreção renal são os principais mecanismos de eliminação nos metabolizadores fracos da CYP2D6. A semivida de eliminação média de vernacalant em doentes foi de aproximadamente 3 horas nos metabolizadores potentes da CYP2D6 e de aproximadamente 5,5 horas nos metabolizadores fracos.

Grupos especiais de doentes

A exposição aguda não é significativamente influenciada pelo sexo, antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, compromisso renal ou administração concomitante de bloqueadores beta e de outros medicamentos, incluindo varfarina, metoprolol, furosemida e digoxina. Em doentes com compromisso hepático, observou-se um aumento das exposições de 9 % a 25 %. Não é necessário efetuar qualquer ajuste posológico de BRINAVESS nestas situações nem com base na idade, níveis de creatinemia ou perfil de metabolização da CYP2D6.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de doses única e repetida e genotoxicidade.

Relativamente à reprodução, não se observaram efeitos sobre a gravidez, desenvolvimento embriofetal, parto ou desenvolvimento pós-natal após a administração intravenosa de vernacalant em níveis de exposição (AUC) semelhantes ou inferiores aos níveis de exposição humana (AUC), atingidos após a administração de uma dose intravenosa única de vernacalant. Nos estudos sobre desenvolvimento embriofetal, em que vernacalant foi administrado por via oral duas vezes por dia, resultando em níveis de exposição (AUC) geralmente superiores aos atingidos no homem após uma dose intravenosa única de vernacalant, foram detetadas malformações (deformação/ausência/fusão dos ossos do crânio, incluindo fenda palatina, curvatura do rádio, malformação/agenesia da omoplata, estenose da traqueia, ausência da tiroide, criptorquidia), no rato, e aumento da mortalidade embriofetal e aumento do número de fetos com fusão das costelas e/ou costelas extranumerárias nos coelhos tratados com as doses máximas testadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico E330

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

Hidróxido de sódio E524 (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 4.2.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

O concentrado estéril diluído é química e fisicamente estável durante um período de 12 horas a uma temperatura igual ou inferior a 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deverá ser utilizado imediatamente após a preparação. Se o medicamento não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições de conservação anteriores à utilização serão da responsabilidade do utilizador e não deverão, em condições normais, ultrapassar 24 horas a uma temperatura entre 2°C e 8°C, exceto nos casos em que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer quaisquer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de vidro de utilização única (Tipo 1), com tampa de borracha de clorobutílo e cápsula de alumínio. A embalagem de 1 frasco inclui 10 ml ou 25 ml de concentrado.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e outro manuseamento

Leia todos os passos antes da administração

Preparação de BRINAVESS para perfusão

Passo 1: Inspeccionar visualmente os frascos de BRINAVESS para detecção de partículas e descoloração antes da administração. Não utilizar quaisquer frascos que apresentem partículas ou descoloração. Nota: a cor de BRINAVESS concentrado para solução para perfusão varia entre incolor a amarelo pálida. As variações da cor dentro destes limites não afetam a potência.

Passo 2: Diluição do concentrado

Para garantir uma administração correta, deve preparar-se uma quantidade suficiente de 20 mg/ml de BRINAVESS no início da terapêutica para administrar na perfusão inicial e na segunda perfusão, caso se justifique.

Preparar uma solução com uma concentração de 4 mg/ml seguindo as normas orientadoras sobre diluição abaixo indicadas:

Doentes $\leq$ 100 kg: adicionar 25 ml de BRINAVESS 20 mg/ml a 100 ml de solvente.

Doentes $>$ 100 kg: adicionar 30 ml de BRINAVESS 20 mg/ml a 120 ml de solvente.

Passo 3: Inspeccionar a solução

A solução estéril diluída deve apresentar-se límpida, incolor a amarelo pálida. Reinspeccionar visualmente a solução para detecção de partículas e de descoloração antes da administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Correvio

15 rue du Bicentenaire

92800 Puteaux

França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/645/001

EU/1/10/645/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 01 de setembro de 2010

Data da última renovação: 06 de setembro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Geodis Logistics Netherlands B.V.
Columbusweg 16
5928 LC Venlo
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do risco (PGR)

O titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

• Medidas adicionais de minimização do risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve fornecer uma lista de verificação em cada embalagem, cujo texto está incluído no Anexo IIIA. A empresa começará a incluir a lista de verificação para o período de pré-perfusão nas embalagens acondicionadas pelo fabricante de produto acabado, logo que possível, o mais tardar até 15 de novembro de 2012. A lista de verificação será fornecida com um adesivo de modo a ser colocada no recipiente de perfusão.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que todos os profissionais de saúde envolvidos na administração do BRINAVESS recebem um conjunto de informação para profissionais de saúde contendo o seguinte:

Material Educacional para Profissionais de Saúde
Resumo das Características do Medicamento, Folheto Informativo e Rotulagem

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve acordar com a Autoridade Regulamentar de Saúde Nacional o conteúdo e o formato do material educacional, assim como o plano de comunicação, antes da sua distribuição.

Principais elementos a serem incluídos no material educacional:

1. BRINAVESS deve ser administrado por perfusão intravenosa num ambiente clínico com monitorização e apropriado para cardioversão. BRINAVESS deve ser administrado apenas por um profissional de saúde devidamente qualificado, que deve monitorizar frequentemente o doente durante o período de perfusão e por um período mínimo de 15 minutos após o seu término, para confirmação de existência de quaisquer sinais e sintomas de descida súbita da tensão arterial ou da frequência cardíaca (ver secção 4.4).

2. Medidas apropriadas para gerir e minimizar os riscos, incluindo a necessidade de uma monitorização apropriada durante e após a administração de BRINAVESS.

3. Critérios de seleção dos doentes, incluindo contraindicações, advertências e precauções especiais de utilização e informação sobre populações de doentes com informação limitada resultante dos ensaios clínicos.

- Alertar os profissionais de saúde para as contraindicações do BRINAVESS:
 - Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
 - Doentes com QT longo antes do início do tratamento (não corrigido > 440 mseg), ou bradicardia grave, disfunção do nódulo sinusal ou bloqueio auriculoventricular de segundo e terceiro grau na ausência de pacemaker.
 - Uso de antiarrítmicos para controlo do ritmo por via intravenosa (classe I e classe III) 4 horas antes e 4 horas depois da administração de BRINAVESS.
 - Síndrome coronária aguda (incluindo enfarte agudo do miocárdio) nos últimos 30 dias.
 - Os doentes com estenose aórtica grave, doentes com tensão arterial sistólica < 100 mmHg e doentes com insuficiência cardíaca, classes III e IV da NYHA.
- Alertar os profissionais de saúde para as advertências e precauções especiais de utilização em doentes com estenose valvular clinicamente significativa, miocardiopatia hipertrófica obstrutiva, miocardiopatia restritiva ou pericardite constrictiva, FEVE ≤ 35 % previamente documentada, estágio avançado de compromisso hepático.
- Alertar os profissionais de saúde sobre a necessidade de precaução quando se utiliza BRINAVESS em doentes hemodinamicamente estáveis com insuficiência cardíaca congestiva classes I e II da NYHA e a necessidade de monitorizar cuidadosamente os doentes com doença cardíaca valvular.
- Alertar os profissionais de saúde para as reações adversas, que podem ocorrer após a administração de BRINAVESS, incluindo hipotensão, bradicardia, *flutter* auricular ou arritmia ventricular.
- Alertar os profissionais de saúde para a utilização de antiarrítmicos antes ou depois da administração de BRINAVESS.
 - BRINAVESS não pode ser recomendado em doentes com administração prévia de medicamentos antiarrítmicos por via intravenosa (classe I e classe III) 4 -24 horas antes da administração de vernacalant devido à ausência de dados.
 - BRINAVESS deve ser utilizado com precaução em doentes que utilizaram antiarrítmicos por via oral (classe I e classe III) devido a experiência limitada. O risco de *flutter* auricular pode estar aumentado nos doentes utilizam antiarrítmicos de Classe I.
 - Pode considerar-se a reinstituição ou início de uma terapêutica de manutenção oral com antiarrítmicos 2 horas após iniciar-se a administração de Brinavess.

- Uso de antiarrítmicos para controlo do ritmo por via intravenosa não devem ser utilizados nas primeiras 4 horas após a administração de Brinavess.
4. Instruções sobre o cálculo da dose, preparação da solução para perfusão e modo de administração.
5. BRINAVESS pode estar disponível em diferentes tamanhos de frasco (inserir localmente o tamanho de frascos disponíveis). O número de frascos de concentrado de BRINAVESS necessários para preparar a quantidade apropriada de solução para o tratamento individual de um doente irá depender do peso do doente e do tamanho do frasco.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM PARA O FRASCO DE 10 ML****1. NOME DO MEDICAMENTO**

BRINAVESS 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão
Cloridrato de vernacalant

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco contém 200 mg de cloridrato de vernacalant equivalente a 181 mg de vernacalant.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ácido cítrico, cloreto de sódio, água para injetáveis, hidróxido de sódio (E524).
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
200 mg/10 ml
1 frasco

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Diluir antes de usar.
Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP
Solução diluída: utilizar no período de 12 horas e não conservar acima de 25°C.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
França

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO)

EU/1/10/645/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM PARA O FRASCO DE 25 ML****1. NOME DO MEDICAMENTO**

BRINAVESS 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão
Cloridrato de vernacalant

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco de 25 ml contém 500 mg de cloridrato de vernacalant equivalente a 452,5 mg de vernacalant.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contém ácido cítrico, cloreto de sódio, água para injetáveis, hidróxido de sódio.
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
500 mg/25 ml
1 frasco

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Diluir antes de usar.
Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP
Solução diluída: utilizar no período de 12 horas e não conservar acima de 25°C.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
França

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/645/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Rótulo do Frasco de 10 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

BRINAVESS 20 mg/ml concentrado estéril
Cloridrato de vernacalant
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Diluir antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

200 mg/10 ml

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Rótulo do frasco de 25 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

BRINAVESS 20 mg/ml concentrado estéril
Cloridrato de vernacalant
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Diluir antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 mg/25 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO (CARTONAGEM)

Lista de verificação (*check-list*) pré-perfusão

Instruções importantes quando utiliza BRINAVESS

Antes da administração, o médico deve determinar a elegibilidade do doente recorrendo à lista de verificação fornecida. A lista de verificação deve ser colocada no recipiente de perfusão de modo a ser lida pelo profissional de saúde que irá administrar BRINAVESS.

BRINAVESS deve ser administrado em ambiente clínico apropriado para cardioversão e monitorizado por um profissional de saúde devidamente qualificado. Os doentes devem ser frequentemente monitorizados durante o período de perfusão e por um período mínimo de 15 minutos após o seu término, para confirmação de existência de quaisquer sinais e sintomas de descida súbita da tensão arterial ou da frequência cardíaca.

Leia atentamente o Resumo das Características do Medicamento e o Cartão de Informação para o Profissional de Saúde (Material Educacional) antes da administração de BRINAVESS

BRINAVESS NÃO deve ser administrado a nenhum doente se responder "SIM" a alguma das seguintes questões:

O doente tem insuficiência cardíaca de classe III ou IV da NYHA?	SIM	NÃO
O doente teve síndrome coronária aguda (incluindo enfarte do miocárdio) nos últimos 30 dias?	SIM	NÃO
O doente tem estenose aórtica grave?	SIM	NÃO
O doente tem uma tensão arterial sistólica < 100 mmHg?	SIM	NÃO
O doente tem intervalo QT prolongado antes do início do tratamento (não corrigido > 440 mseg)?	SIM	NÃO
O doente tem bradicardia grave, disfunção do nódulo sinusal ou bloqueio auriculoventricular de segundo e terceiro grau na ausência de pacemaker?	SIM	NÃO
O doente usou um antiarrítmico para controlo do ritmo por via intravenosa (classe I e/ou classe III) nas 4 horas antes da altura da administração de BRINAVESS?	SIM	NÃO
O doente tem hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes?	SIM	NÃO

NÃO dê outros medicamentos antiarrítmicos (classe I e/ou classe III) por via intravenosa por um período mínimo de 4 horas após a administração de BRINAVESS.

Quando administrar BRINAVESS siga estas instruções:

- O doente deve estar adequadamente hidratado, hemodinamicamente estável e sob terapêutica de anticoagulação adequada (se necessário) antes de lhe ser administrado BRINAVESS
- Mantenha o doente sob observação durante toda a perfusão e pelo menos 15 minutos após o término relativamente a:
 - Quaisquer sinais ou sintomas de uma descida súbita da tensão arterial ou da frequência cardíaca, com ou sem hipotensão sintomática ou bradicardia
 - Bradicardia
 - Hipotensão
 - Alterações inesperadas no eletrocardiograma (ver RCM)Se estes sinais ocorrerem, a administração de BRINAVESS deve ser imediatamente interrompida e os doentes devem receber tratamento médico apropriado. Não reinicie a administração de BRINAVESS.
- Continue a monitorizar o doente durante as 2 horas após o início da perfusão e até que os parâmetros clínicos e do eletrocardiograma tenham estabilizado.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

BRINAVESS 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão cloridrato de vernacalant

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é BRINAVESS e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar BRINAVESS
3. Como utilizar BRINAVESS
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar BRINAVESS
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é BRINAVESS e para que é utilizado

BRINAVESS contém a substância ativa cloridrato de vernacalant. BRINAVESS atua convertendo o seu batimento cardíaco rápido ou irregular num batimento cardíaco normal.

Utiliza-se em adultos caso tenham um batimento cardíaco rápido e irregular, conhecido por fibrilhação auricular, que se manifestou recentemente (menos de ou equivalente a 7 dias) em doentes não submetidos a cirurgia e menos de ou equivalente a 3 dias em doentes após cirurgia cardíaca.

2. O que precisa de saber antes de utilizar BRINAVESS

Não utilize BRINAVESS se:

- se tem alergia ao cloridrato de vernacalant ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se teve pela primeira vez dor no peito, ou se a sua dor no peito se agravou (angina), diagnosticada pelo seu médico como uma síndrome coronária aguda nos últimos 30 dias ou se teve um ataque cardíaco nos últimos 30 dias
- se tem uma válvula cardíaca muito estreita, tensão arterial sistólica inferior a 100 mmHg ou insuficiência cardíaca avançada com sintomas ao mínimo esforço ou em repouso.
- se tem batimentos cardíacos anormalmente lentos ou falhas de batimentos cardíacos e não tem um pacemaker, ou se tem uma alteração na condução conhecida por prolongamento do intervalo QT – que pode ser visualizado pelo seu médico num eletrocardiograma
- se toma outros medicamentos intravenosos (antiarrítmicos de Classe I e III) utilizados para normalizar um ritmo cardíaco alterado, 4 horas antes do momento de utilização de BRINAVESS

Não deverá utilizar BRINAVESS se alguma das situações atrás mencionadas se aplicar ao seu caso. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar BRINAVESS:

- se tem algum dos seguintes problemas:
 - insuficiência cardíaca

- determinadas doenças cardíacas (do coração) que envolvem o músculo cardíaco, o revestimento que rodeia o coração, e um estreitamento grave das válvulas cardíacas
- uma doença das válvulas cardíacas
- problemas de fígado
- se está a tomar outros medicamentos para controlar o ritmo cardíaco

Se a sua tensão arterial é muito baixa ou se a sua frequência cardíaca (ritmo do coração) é muito lenta, ou se tem determinadas alterações no seu eletrocardiograma enquanto utiliza este medicamento, o seu médico irá interromper o seu tratamento.

O seu médico irá avaliar se necessita de mais algum medicamento para controlar o ritmo cardíaco, 4 horas após utilizar BRINAVESS.

Embora BRINAVESS possa não ser eficaz no tratamento de alguns outros tipos de alterações do ritmo cardíaco, o seu médico saberá quais são.

Informe o seu médico se tem um pacemaker.

Se algumas das situações atrás mencionadas se aplicar a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico. Pode consultar informação detalhada sobre alertas e precauções relacionadas com efeitos secundários possíveis na secção 4.

Análises de sangue

Antes de lhe administrar este medicamento, o seu médico decidirá se deve efetuar análises de sangue para avaliar a sua coagulação, bem como os seus valores de "potássio".

Crianças e adolescentes

Não existe experiência sobre o uso de BRINAVESS em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade; portanto, não se recomenda a sua utilização.

Outros medicamentos e BRINAVESS

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não utilize BRINAVESS se estiver a tomar outros medicamentos intravenosos (antiarrítmicos de Classe I e III) utilizados para normalizar um ritmo cardíaco alterado, 4 horas antes do momento de utilização de BRINAVESS.

Gravidez e amamentação

Se estiver grávida ou a amamentar, pensar que pode estar grávida ou estiver a planejar engravidar, consulte o seu médico antes de tomar qualquer medicamento.

É preferível evitar a utilização de BRINAVESS durante a gravidez.

Não é conhecido se o BRINAVESS passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Deve ter-se em consideração que algumas pessoas podem sentir tonturas após utilizar BRINAVESS, habitualmente nas primeiras duas horas (ver secção “Efeitos secundários possíveis”). Se sentir tonturas, deve evitar conduzir veículos ou utilizar máquinas após utilizar BRINAVESS.

BRINAVESS contém sódio

Este medicamento contém cerca de 1,4 mmol (32 mg) de sódio em cada frasco de 200 mg.

Cada frasco de 500 mg contém aproximadamente 3,5 mmol (80 mg) de sódio.

Tenha estas quantidades em consideração se estiver em dieta com restrição de sódio.

3. Como utilizar BRINAVESS

- BRINAVESS ser-lhe-á administrado por um profissional de saúde. BRINAVESS será diluído antes de lhe ser administrado. A informação sobre como preparar a solução consta na parte final deste folheto.
- Ser-lhe-á administrado por via intravenosa durante 10 minutos.
- A quantidade de BRINAVESS que lhe será administrada dependerá do seu peso. A dose inicial recomendada é de 3 mg/kg. Enquanto estiver a receber BRINAVESS, serão controladas a sua frequência respiratória (ritmo da respiração), frequência cardíaca, tensão arterial e a atividade elétrica do seu coração.
- Se os seus batimentos cardíacos não tiverem normalizado 15 minutos após o final da primeira dose, pode ser-lhe administrada uma segunda dose, uma dose um pouco mais baixa de 2 mg/kg. A dose total não deve exceder 5 mg/kg no período de 24 horas.

Se lhe for administrada uma dose mais elevada de BRINAVESS do que deveria

Se acha que lhe está a ser administrada uma dose excessiva de BRINAVESS, informe de imediato o seu médico.

Caso tenha ainda algumas dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

O seu médico poderá decidir interromper a administração “gota a gota” caso observe quaisquer das seguintes alterações anormais:

- nos seus batimentos cardíacos (como batimento cardíaco irregular ou muito rápido (frequentes), falha de batimento (pouco frequentes) ou pausa breve na atividade normal do seu coração (pouco frequentes))
- na sua tensão arterial (como tensão arterial muito baixa provocando uma doença cardíaca grave) (pouco frequentes)
- na atividade elétrica do seu coração (pouco frequentes)

Outros efeitos secundários:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 pessoa em 10

- alterações do paladar
- espirros

Estes efeitos, observados no período de 24 horas depois de administração do BRINAVESS devem desaparecer rapidamente, no entanto, caso não passem, deve consultar o seu médico.

Frequentes: podem afetar mais de 1 pessoa em 10

- dor no local da perfusão, dormência ou redução da sensibilidade da pele, sensação de picadas ou entorpecimento
- náuseas (enjoo) e vômitos
- sensação de calor
- descida da tensão arterial, batimentos cardíacos lentos, tonturas
- dores de cabeça
- tosse, desconforto nasal
- transpiração excessiva, comichão
- adormecimento ou formigueiro na mucosa ou tecidos da cavidade oral

Pouco frequentes: podem afetar até 1 pessoa em 100

- alguns tipos de problemas de batimentos cardíacos (como consciência do bater do coração (palpitações))

- irritação ou secreções nos olhos ou alterações na visão
- alteração no olfato
- dor nos dedos das mãos e pés, uma sensação de ardor
- suores frios, afrontamentos
- necessidade de evacuar; diarreia
- falta de ar ou aperto no peito
- sensação de asfixia
- dormência no local da perfusão
- irritação no local da perfusão
- sensação de tonturas ou de perda dos sentidos, sensação de mal-estar generalizado, sensação de peso na cabeça ou sonolência
- corrimento nasal, dor de garganta
- nariz entupido
- boca seca
- palidez
- fadiga
- diminuição da sensibilidade da boca

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar BRINAVESS

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação.

BRINAVESS deve ser diluído antes de ser utilizado. O concentrado diluído, estéril é química e fisicamente estável durante 12 horas a temperatura máxima igual ou inferior a 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deverá ser utilizado imediatamente após a preparação. Se o medicamento não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições de conservação anteriores à utilização serão da responsabilidade do utilizador e não deverão, em condições normais, ultrapassar 24 horas a uma temperatura entre 2°C e 8°C, exceto nos casos em que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

Não utilize BRINAVESS caso detete a presença de partículas ou descoloração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de BRINAVESS

- A substância ativa é o cloridrato de vernacalant. Cada ml de concentrado contém 20 mg de cloridrato de vernacalant equivalente a 18,1 mg de vernacalant.

Cada frasco para injetáveis de 200 mg de cloridrato de vernacalant é equivalente a 181 mg de vernacalant

Cada frasco para injetáveis de 500 mg de cloridrato de vernacalant é equivalente a 452,5 mg de vernacalant

- Os outros componentes são: ácido cítrico, cloreto de sódio, hidróxido de sódio (E524) e água para injetáveis.

Qual o aspeto de BRINAVESS e conteúdo da embalagem

BRINAVESS é um concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril), límpido e incolor a amarelo pálido.

Embalagem de 1 frasco disponível em duas apresentações, contendo 200 mg ou 500 mg de cloridrato de vernacalant

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
França

Fabricante:

Geodis Logistics Netherlands B.V.
Columbusweg 16
5928 LC Venlo
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Correvio
Tél/Tel: +32 28 08 86 20

Lietuva

Correvio
Tel: +41 848 00 79 70

България

Correvio
Тел.: +41 848 00 79 70

Luxembourg/Luxemburg

Correvio
Tél/Tel: +41 848 00 79 70

Česká republika

Correvio
Tel: +41 848 00 79 70

Magyarország

Correvio
Tel: +41 848 00 79 70

Danmark

Correvio
Tlf: +45 8082 6022

Malta

Correvio
Tel: +41 848 00 79 70

Deutschland

Correvio
Tel: +49 69 33 29 62 76

Nederland

Correvio
Tel: +31 20 808 32 06

Eesti

Correvio
Tel: +41 848 00 79 70

Norge

Correvio
Tlf: +41 848 00 79 70

Ελλάδα

Correvio
Τηλ: +41 848 00 79 70

Österreich

Correvio
Tel: +41 848 00 79 70

Espanha
Correvio
Tel: +34 93 179 05 36

Polska
Correvio
Tel: +41 848 00 79 70

France
Correvio
Tél: +33 1 77 68 89 17

Portugal
Correvio
Tel: +41 848 00 79 70

Hrvatska
Correvio
Tél/Tel: +41 848 00 79 70

România
Correvio
Tel: +41 848 00 79 70

Ireland
Correvio
Tel: +41 848 00 79 70

Slovenija
Correvio
Tel: +41 848 00 79 70

Ísland
Correvio
Sími: +41 848 00 79 70

Slovenská republika
Correvio
Tel: +41 848 00 79 70

Italia
Correvio
Tel: +39 02 600 63037

Suomi/Finland
Correvio
Puh/Tel: +41 848 00 79 70

Κύπρος
Correvio
Τηλ: +41 848 00 79 70

Sverige
Correvio
Tel: +46 8 408 38440

Latvija
Correvio
Tel: +41 848 00 79 70

United Kingdom
Correvio
Tel: +44 203 002 8114

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Antes de utilizar BRINAVESS, consulte, por favor, o Resumo das Características do Medicamento e o material educacional para mais informações.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rápida conversão da fibrilhação auricular de instalação recente em ritmo sinusal, no adulto.

- Em doentes não submetidos a cirurgia: fibrilhação auricular com ≤ 7 dias de duração
- Em doentes pós-cirurgia cardíaca: fibrilhação auricular com ≤ 3 dias de duração

4.2 Posologia e modo de administração

BRINAVESS deve ser administrado por perfusão intravenosa num ambiente clínico com monitorização e apropriado para cardioversão. BRINAVESS deve ser administrado apenas por um profissional de saúde devidamente qualificado, que deve monitorizar frequentemente o doente durante o período de perfusão e por um período mínimo de 15 minutos após o seu término, para confirmação de existência de quaisquer sinais e sintomas de descida súbita da tensão arterial ou da frequência cardíaca (ver secção 4.4). Com o produto, é fornecida uma lista de verificação (check-list) com o medicamento para o período pré-perfusão. Antes da administração, o médico deve determinar a elegibilidade do doente recorrendo à lista de verificação fornecida. Esta lista de verificação deve ser colocada no recipiente de perfusão e deve ser lida pelo profissional de saúde que irá administrar BRINAVESS.

Posologia

A dose de BRINAVESS é determinada de acordo com o peso corporal do doente, sendo a dose máxima calculada para 113 kg. A perfusão inicial recomendada é de 3 mg/kg, a perfundir durante um período de 10 minutos. Nos doentes com peso corporal ≥ 113 kg, não deverá exceder-se a dose inicial máxima de 339 mg (84,7 ml de solução de 4 mg/ml) não deverá ser excedida. Se não ocorrer conversão em ritmo sinusal no período de 15 minutos após o final da perfusão inicial, pode administrar-se uma segunda perfusão de 2 mg/kg durante 10 minutos. Em doentes com peso corporal ≥ 113 kg, não deverá exceder-se na segunda perfusão uma dose máxima de 226 mg (56,5 ml de solução de 4 mg/ml) não deverá ser excedida. Não devem ser administradas doses cumulativas superiores a 5 mg/kg num período de 24 horas. Não foram avaliadas doses cumulativas superiores a 565 mg.

Não existem dados clínicos sobre a repetição da dose após a perfusão inicial e a segunda perfusão. Decorridas 24 horas, os níveis de vernacalant parecem ser desprezíveis.

A perfusão inicial de BRINAVESS administrada é de 3 mg/kg durante um período de 10 minutos. Durante este período, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado em relação a sinais ou sintomas de uma descida súbita na tensão arterial ou ritmo cardíaco. Se estes sinais se desenvolverem, com ou sem hipotensão ou bradicardia sintomáticas, a infusão deverá ser imediatamente interrompida.

Caso não tenha ocorrido conversão em ritmo sinusal, manter o doente sob observação vigiando os seus sinais vitais e ritmo cardíaco durante um período adicional de 15 minutos.

Caso não tenha ocorrido conversão em ritmo sinusal com a perfusão inicial ou no período de observação de 15 minutos, administrar uma segunda perfusão de 2 mg/kg em 10 minutos.

Caso se verifique conversão em ritmo sinusal durante a perfusão inicial ou da segunda perfusão, deve prosseguir-se a referida perfusão até ao fim. Caso se observe *flutter* auricular hemodinamicamente estável após a perfusão inicial, pode ser administrada a segunda perfusão de BRINAVESS uma vez que os doentes podem fazer a conversão em ritmo sinusal (ver secções 4.4 e 4.8).

Em doentes submetidos a cirurgia cardíaca:

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose.

Doentes com compromisso renal:

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso hepático:

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose (ver secções 4.4 e 5.2).

Idosos (≥ 65 anos):

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose.

População pediátrica:

Não existe utilização relevante de BRINAVESS em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade na indicação atual, pelo que BRINAVESS não deve ser utilizado nesta população.

Modo de administração

Utilização intravenosa.

O dispositivo de administração mais adequado é uma bomba de perfusão. Contudo, é aceitável uma bomba de seringa desde que o volume calculado possa ser administrado com rigor dentro do tempo de perfusão especificado.

O BRINAVESS não deve ser administrado sob a forma de pulsos ou de bólus intravenosos.

Os frascos para injetáveis BRINAVESS destinam-se a uma única utilização e devem ser diluídos antes da administração.

Os solventes recomendados são o Cloreto de Sódio para Injetáveis a 0,9 %, o Lactato de Ringer para Injetáveis ou a Glucose a 5 % para Injetáveis.

Para indicações sobre a diluição do medicamento antes da administração, consulte a secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Os doentes com estenose aórtica grave, doentes com tensão arterial sistólica < 100 mmHg e doentes com insuficiência cardíaca, classes III e IV da NYHA.
- Doentes com QT longo antes do início do tratamento (não corrigido > 440 mseg), ou bradicardia grave, disfunção do nódulo sinusal ou bloqueio auriculoventricular de segundo e terceiro grau na ausência de pacemaker.
- Uso de antiarrítmicos para controlo do ritmo por via intravenosa (classe I e classe III) 4 horas antes e 4 horas depois da administração de BRINAVESS.
- Síndrome coronária aguda (incluindo enfarte agudo do miocárdio) nos últimos 30 dias.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Têm sido notificados casos de hipotensão grave durante e imediatamente após a perfusão de BRINAVESS. Os doentes devem ser cuidadosamente observados durante toda a perfusão e pelo menos 15 minutos após o seu término, com avaliação dos sinais vitais e monitorização contínua do ritmo cardíaco.

A administração de BRINAVESS deve ser interrompida se algum dos seguintes sinais ou sintomas ocorrer e estes doentes devem receber tratamento médico apropriado:

- Uma queda súbita da tensão arterial ou da frequência cardíaca, com ou sem hipotensão sintomática ou bradicardia
- Hipotensão
- Bradicardia
- Alterações no eletrocardiograma (tais como pausa sinusal clinicamente significativa, bloqueio auriculoventricular completo, bloqueio de ramo *de novo*, prolongamento significativo do complexo QRS ou do intervalo QT, alterações consistentes com isquemia ou enfarte e arritmia ventricular)

Se estes acontecimentos ocorrerem no decurso da primeira perfusão com BRINAVESS, os doentes não devem receber uma segunda dose de BRINAVESS.

O doente deve continuar a ser monitorizado durante 2 horas após o início da perfusão e até que os parâmetros clínicos e do eletrocardiograma se encontrem estabilizados.

Poder-se-á ponderar o recurso à cardioversão elétrica em doentes que não respondam à terapêutica. Não se dispõe de experiência clínica com cardioversão elétrica efetuada menos de duas horas após o término da administração da dose.

Antes de tentar a cardioversão farmacológica, os doentes devem ser adequadamente hidratados e hemodinamicamente estáveis e, se necessário, devem ser submetidos a anticoagulação em conformidade com as normas de orientação terapêutica. Nos doentes com hipocaliemia não corrigida (potássio sérico inferior a 3,5 mmol/l), os níveis de potássio devem ser corrigidos antes de administrar BRINAVESS.

Hipotensão

Poderá ocorrer hipotensão num pequeno número de doentes (vernacalant 7,6 %, placebo 5,1 %). A hipotensão ocorre, tipicamente, numa fase precoce, quer durante a perfusão quer pouco tempo depois de terminar a perfusão, podendo geralmente ser corrigida por medidas de suporte convencionais. Foram observados, pouco frequentemente, casos graves de hipotensão. Os doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foram identificados como a população com maior risco para hipotensão. (Ver secção 4.8.)

O doente deve ser monitorizado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de uma descida súbita da tensão arterial ou da frequência cardíaca, durante a perfusão e pelo menos 15 minutos após o seu término.

Insuficiência cardíaca congestiva

Os doentes com ICC demonstraram uma maior incidência global de acontecimentos hipotensivos, durante as primeiras 2 horas após a dose de vernacalant, quando comparados com os doentes que receberam placebo (16,1 % *versus* 4,7 %, respetivamente). Nos doentes sem ICC, a incidência de hipotensão, durante as primeiras 2 horas após a dose, não diferiu significativamente nos doentes tratados com vernacalant e nos doentes que receberam placebo (5,7 % *versus* 5,2 %, respetivamente). A hipotensão referida como efeito adverso grave ou conducente a interrupção do tratamento com o fármaco ocorreu em 2,9 % dos doentes com ICC após exposição a BRINAVESS, comparativamente com 0 % dos doentes que receberam placebo.

Os doentes com antecedentes de ICC evidenciaram uma maior incidência de arritmia ventricular nas primeiras duas doses após a administração (7,3 % com BRINAVESS *versus* 1,6 % com placebo). Estas arritmias apresentaram-se tipicamente sob a forma de taquicardias ventriculares assintomáticas, monomórficas, não mantidas (em média, 3 - 4 batimentos). Em contrapartida, foram notificadas frequências semelhantes de arritmias ventriculares em doentes sem história de ICC, tratados com BRINAVESS ou com placebo (3,2 % com BRINAVESS *versus* 3,6 % com placebo).

Dada a incidência mais elevada de acontecimentos adversos associados a hipotensão e arritmia ventricular em doentes com ICC, vernacalant deve ser utilizado com precaução em doentes hemodinamicamente estáveis com ICC de classes funcionais I a II da NYHA. Dispõe-se de experiência limitada sobre o uso de vernacalant em doentes com FEVE ≤ 35 % previamente documentada. Não é recomendada a sua utilização nestes doentes. É contraindicada a sua utilização em doentes com ICC correspondente à classe III ou classe IV da NYHA (ver secção 4.3).

Flutter auricular

BRINAVESS não demonstrou ser eficaz na conversão do *flutter* auricular primário típico em ritmo sinusal. Os doentes tratados com BRINAVESS apresentam uma maior incidência de conversão para *flutter* auricular durante as primeiras 2 horas após a administração. Este risco é mais elevado nos doentes que utilizam antiarrítmicos de Classe I (ver secção 4.8). Caso se observe *flutter* auricular secundário ao tratamento, dever-se-á ponderar a continuação da perfusão (ver secção 4.2). Na experiência pós-comercialização são observados casos muito raros de *flutter* auricular com condução auriculoventricular na proporção de 1:1.

Utilização de antiarrítmicos antes ou depois de BRINAVESS

BRINAVESS não pode ser recomendado em doentes com administração prévia de medicamentos antiarrítmicos por via intravenosa (classe I e classe III) 4 -24 horas antes da administração de

vernacalant devido a ausência de dados. BRINAVESS não deve ser administrado em doentes que utilizaram antiarrítmicos por via intravenosa (classe I e classe III) no período de 4 horas antes de vernacalant (ver secção 4.3).

BRINAVESS deve ser utilizado com precaução em doentes que utilizaram antiarrítmicos por via oral (classe I e classe III) devido a experiência limitada. O risco de *flutter* auricular pode estar aumentado nos doentes utilizam antiarrítmicos de Classe I (ver atrás).

A experiência sobre a utilização de antiarrítmicos para controlo do ritmo por via intravenosa (classe I e classe III) nas primeiras 4 horas após a administração de BRINAVESS é limitada, pelo que estes fármacos não podem ser utilizados durante esse período (ver secção 4.3).

Pode considerar-se a reinstituição ou início de uma terapêutica de manutenção oral com antiarrítmicos 2 horas após iniciar-se a administração de vernacalant.

Doença cardíaca valvular

Em doentes com doença cardíaca valvular, observou-se uma maior incidência de acontecimentos associados a arritmia ventricular em doentes tratados com vernacalant. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados.

Outras patologias e situações não estudadas

BRINAVESS tem sido administrado a doentes com QT não corrigido inferior a 440 mseg, sem um risco aumentado de *torsade de pointes*.

Além disso, BRINAVESS não foi avaliado em doentes com estenose valvular clinicamente significativa, miocardiopatia hipertrófica obstrutiva, miocardiopatia restritiva ou pericardite constitutiva, não podendo recomendar-se a sua utilização nestes casos. A experiência com BRINAVESS em doentes com pacemakers é limitada.

Uma vez que se dispõe de experiência limitada em ensaios clínicos realizados em doentes com compromisso hepático avançado, vernacalant não é recomendado nestes doentes.

Teor de sódio

Este medicamento contém cerca de 1,4 mmol (32 mg) de sódio em cada frasco de 200 mg. Cada frasco de 500 mg contém aproximadamente 3,5 mmol (80 mg) de sódio.

Este facto deve ser tomado em consideração em doentes submetidos a dieta com restrição de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não se realizaram estudos formais de interação com vernacalant injetável.

BRINAVESS não pode ser recomendado em doentes com administração prévia de medicamentos antiarrítmicos por via intravenosa (classe I e classe III) 4 horas antes da administração de vernacalant (ver secção 4.3).

No âmbito do programa de desenvolvimento clínico, foi interrompida uma terapêutica antiarrítmica de manutenção oral durante um período mínimo de 2 horas após a administração de BRINAVESS. Poder-se-á considerar a reinstituição ou o início de uma terapêutica antiarrítmica de manutenção oral decorrido esse período de tempo (ver secções 4.3 e 4.4).

Embora vernacalant seja um substrato da CYP2D6, as análises de farmacocinética populacional demonstraram que não se detetaram diferenças substanciais na exposição aguda a vernacalant ($C_{\text{máx}}$ e $AUC_{0-90\text{min}}$) quando se administraram inibidores fracos ou potentes da CYP2D6 no dia anterior à perfusão de vernacalant comparativamente com os doentes que não estavam a receber uma terapêutica concomitante com inibidores da CYP2D6. Além disso, a exposição aguda a vernacalant em doentes que apresentam uma fraca metabolização da CYP2D6 revela apenas diferenças mínimas em relação à observada em doentes com metabolização extensa. Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose de

vernacalant com base no seu perfil de metabolização da CYP2D6, ou quando vernacalant é administrado concomitantemente com inibidores da 2D6.

Vernacalant é um inibidor moderado, competitivo, da CYP2D6. Todavia, não é previsível que a administração intravenosa aguda de vernacalant exerça um impacto significativo sobre a farmacocinética de substratos 2D6 administrados cronicamente, devido à curta semivida de vernacalant e à consequente natureza transitória da inibição da 2D6. Não é previsível que vernacalant, administrado por perfusão, produza interações medicamentosas significativas devido a uma rápida distribuição e exposição transitória, reduzida ligação às proteínas, ausência de inibição de outras enzimas do CYP P450 testadas (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 ou 2E1) e ausência de inibição da glicoproteína-P num ensaio de transporte da digoxina.

6.6 Precauções especiais de eliminação e outro manuseamento

Leia todos os passos antes da administração

Preparação de BRINAVESS para perfusão

Passo 1: Inspeccionar visualmente os frascos de BRINAVESS para detecção de partículas e descoloração antes da administração. Não utilizar quaisquer frascos que apresentem partículas ou descoloração. Nota: a cor de BRINAVESS concentrado para solução para perfusão varia entre incolor a amarelo pálida. As variações da cor dentro destes limites não afetam a potência.

Passo 2: Diluição do concentrado

Para garantir uma administração correta, deve preparar-se uma quantidade suficiente de 20 mg/ml de BRINAVESS no início da terapêutica para administrar na perfusão inicial e na segunda perfusão, caso se justifique.

Preparar uma solução com uma concentração de 4 mg/ml seguindo as normas orientadoras sobre diluição abaixo indicadas:

Doentes $\leq$ 100 kg: adicionar 25 ml de BRINAVESS 20 mg/ml a 100 ml de solvente.

Doentes > 100 kg: adicionar 30 ml de BRINAVESS 20 mg/ml a 120 ml de solvente.

Passo 3: Inspeccionar a solução

A solução estéril diluída deve apresentar-se límpida, incolor a amarelo pálida. Reinspeccionar visualmente a solução para detecção de partículas e de descoloração antes da administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. BRINAVESS não contém conservantes.