

INFORMAÇÃO IMPORTANTE SOBRE A UTILIZAÇÃO SEGURA E EFECTIVA DE BRINALESS

concentrado para solução para perfusão

BRINALESS (vernacalant) está indicado para rápida conversão da fibrilhação auricular (FA) de instalação recente em ritmo sinusal, no adulto, em:

- **Doentes com FA de duração ≤ 7 dias não submetidos a cirurgia**
- **Doentes com FA de duração ≤ 3 dias pós-cirurgia cardíaca**

INFORMAÇÃO IMPORTANTE SOBRE A UTILIZAÇÃO SEGURA E EFECTIVA DE BRINAVESS

concentrado para solução para perfusão

BRINAVESS (vernacalant) está indicado para rápida conversão da fibrilhação auricular (FA) de instalação recente em ritmo sinusal, no adulto, em:

- Doentes com FA de duração ≤ 7 dias não submetidos a cirurgia
- Doentes com FA de duração ≤ 3 dias pós-cirurgia cardíaca

Contra-indicações:

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes;
- Doentes com estenose aórtica grave, doentes com pressão 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 marca-passo (pacemaker);
- Uso de antiarrítmicos para controlo do ritmo por via intravenosa (classe I e classe III) no período de 4 horas antes e nas 4 horas após a administração planeada de BRINAVESS;
- Que sofreram síndrome coronária aguda (incluindo enfarte agudo do miocárdio) nos últimos 30 dias.

BRINAVESS não é recomendado para os doentes

- Com fracção de ejeção ventricular esquerda ≤ 35 % previamente documentada;
- Com administração prévia de outros medicamentos antiarrítmicos por via intravenosa (classe I e classe III) 24 a 4 horas antes da administração planeada de BRINAVESS, devido a ausência de dados (ver contra-indicações);
- Com estenose valvular clinicamente significativa;
- Com miocardiopatia hipertrófica obstrutiva, miocardiopatia restritiva ou pericardite constrictiva;
- Com compromisso hepático avançado.

[Síntese:] Utilização concomitante de outros medicamentos antiarrítmicos intravenosos

- A utilização de antiarrítmicos para controlo do ritmo por via intravenosa (classe I e classe III) é **contra-indicada** nas 4 horas antes e nas 4 horas após a administração de BRINAVESS;
- Devido à ausência de dados, BRINAVESS **não é recomendado** para doentes que tenham recebido previamente outros antiarrítmicos para controlo do ritmo por via intravenosa (classe I e classe III) , entre as 4 e as 24 horas anteriores à administração planeada de BRINAVESS.

Advertências e precauções especiais/ Monitorização do doente

- Utilizar com precaução em doentes hemodinamicamente estáveis com insuficiência cardíaca classes I* ou II* da NYHA;
- Administrar por perfusão intravenosa num ambiente clínico com monitorização, com infra-estruturas e com pessoal médico adequadamente qualificado para cardioversão. Um profissional de saúde devidamente qualificado deve monitorizar frequentemente o doente durante a perfusão e durante um período mínimo de 15 minutos após o seu término;
- Os doentes devem ser mantidos sob observação, com avaliação dos sinais vitais e monitorização contínua do ritmo cardíaco, durante a administração de BRINAVESS, durante 2 horas após o início da perfusão e até que os parâmetros clínicos e do electrocardiograma se encontrem estabilizados. É igualmente requerida a frequente monitorização da pressão arterial durante pelo menos 15 minutos após o término da perfusão;
- Monitorizar cuidadosamente os doentes com doença cardíaca valvular;
- Utilizar BRINAVESS com precaução em doentes que receberam antiarrítmicos por via oral (classe I e classe III), devido a experiência limitada. O risco de *flutter* auricular está aumentado nos doentes que utilizam antiarrítmicos de classe I;
- Pode considerar-se a reinstituição ou início de uma terapêutica de manutenção oral com antiarrítmicos 2 horas após a administração de BRINAVESS.

Antes da administração de BRINAVESS

- Antes da administração de BRINAVESS, os doentes devem ser estudados no que respeita a sinais e sintomas de insuficiência cardíaca.
- Os doentes devem ser submetidos a anticoagulação adequada se necessário (Por favor consulte as normas orientadoras locais de tratamento relativas a anticoagulação na FA)
- Os doentes devem ser alvo de hidratação adequada e optimização hemodinâmica
- Dever-se-á corrigir qualquer hipocaliemia (potássio sérico <3,5 mmol/l)

Monitorização e notificação de acontecimentos adversos

- Tenha em atenção os seguintes efeitos adversos, que poderão ocorrer após a administração de BRINAVESS: hipotensão, bradicardia, *flutter* auricular ou arritmia ventricular. Pouco frequentemente foram observados casos de hipotensão severa. Durante a perfusão com BRINAVESS, se um doente desenvolver bradicardia clinicamente relevante, tiver uma descida inesperada da pressão arterial, ficar hipotenso, ou apresentar alterações no electrocardiograma**, a administração de BRINAVESS deve ser interrompida e os doentes devem receber tratamento médico apropriado. Se estes acontecimentos ocorrerem no decurso da primeira perfusão com BRINAVESS, os doentes não devem receber uma segunda dose de BRINAVESS.
- Em ensaios clínicos, os doentes com insuficiência cardíaca tiveram maior incidência de acontecimentos adversos relacionados com a hipotensão do que os doentes sem insuficiência cardíaca. Nos doentes com insuficiência cardíaca ocorreu mais frequentemente arritmia ventricular com BRINAVESS do que com o placebo
- Pedimos-lhe que notifique todas as suspeitas de reacções adversas que ocorram durante a utilização de BRINAVESS. Poderá notificar as suspeitas de reacções adversas à Merck Sharp & Dohme, Lda, utilizando os dados de contacto incluídos a seguir Isabel Duarte - Telefone 214465804; Telemóvel 966916108; e-mail: isabel_duarte@merck.com e/ou ao INFARMED, I.P. através dos seguintes contactos: Telefone: 217987140/41; Fax: 217987397; E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

* Classificação da New York Heart Association (NYHA):

Classe I da NYHA: Doentes com doença cardíaca mas sem limitações na actividade física. Actividade física normal não causa fadiga indevida, palpitações, dispneia ou dor anginosa.

Classe II da NYHA: Doentes com doença cardíaca com limitação ligeira na actividade física. Os doentes encontram-se estáveis em repouso. Actividade física normal causa fadiga, palpitações, dispneia ou dor anginosa.

Classe III da NYHA: Doentes com doença cardíaca com limitação acentuada na actividade física. Os doentes encontram-se estáveis em repouso. Actividade física inferior ao normal causa fadiga, palpitações, dispneia ou dor anginosa.

Classe IV da NYHA: Doentes com doença cardíaca com incapacidade de exercer qualquer actividade física sem desconforto. Os sintomas de insuficiência cardíaca ou síndrome anginosa podem estar presentes mesmo em repouso. O desconforto aumenta com qualquer actividade física realizada.

Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th Ed. Boston: Little, Brown and Company, 1994

** Ver a secção 4.4 do RCM de BRINAVESS para mais detalhes.

Consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) para mais informações sobre a selecção dos doentes e sobre as reacções adversas.

PREPARAÇÃO, POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO DE BRINAVESS

concentrado para solução para perfusão

Por favor consulte o RCM de BRINAVESS para informações pormenorizadas sobre a preparação, posologia e administração da solução de BRINAVESS

(secção 4.2 Posologia e modo de administração).

Preparação

- BRINAVESS é fornecido sob a forma de concentrado estéril contendo 20 mg/ml de cloridrato de vernacalant.
- BRINAVESS concentrado deve ser diluído antes da administração, de forma a obter uma solução de cloridrato de vernacalant com uma concentração de 4 mg/ml.
- Os solventes adequados incluem cloreto de sódio para injectáveis a 0,9%, lactato de Ringer para injectáveis e glucose para injectáveis a 5%
- BRINAVESS apenas está disponível em frascos para injectáveis de 25 ml. O número de frascos de BRINAVESS concentrado necessários para preparar a quantidade de solução adequada para o tratamento individual de um doente depende do peso do doente e do tamanho do frasco.

Posologia e administração

- Administrar BRINAVESS por perfusão intravenosa em 10 minutos (para cada perfusão)
- BRINAVESS só deve ser administrado por perfusão intravenosa. Não administrar sob a forma de pulsos ou bólus intravenosos.
- Calcule a dose correcta de BRINAVESS com base no peso do doente

Peso corporal: ≥ 40 kg e <113 kg

1. Administrar a perfusão inicial: Dose total = 3 mg/kg em 10 minutos
2. Monitorizar o doente após completar a perfusão inicial. Se não tiver ocorrido conversão em ritmo sinusal decorridos 15 minutos após o final da perfusão inicial, administrar a segunda perfusão.
3. Segunda perfusão (se necessário): Dose total = 2 mg/kg em 10 minutos

Peso corporal: ≥ 113 kg

1. Administrar a perfusão inicial: Dose máxima total = 339 mg em 10 minutos
2. Monitorizar o doente após completar a perfusão inicial. Se não tiver ocorrido conversão em ritmo sinusal decorridos 15 minutos após o final da perfusão inicial, administrar a segunda perfusão.
3. Segunda perfusão (se necessário): Dose máxima total = 226 mg em 10 minutos

- *As doses cumulativas superiores a 565 mg não foram avaliadas.*
- *Não devem ser administradas doses cumulativas superiores a 5 mg/Kg num período de 24 horas.*
- Caso se verifique conversão em ritmo sinusal no decurso da 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, poder-se-á administrar a segunda perfusão de BRINAVESS uma vez que pode verificar-se conversão em ritmo sinusal
- Outros antiarrítmicos por via intravenosa (classe I e classe III) estão contra-indicados no período de 4 horas antes e nas 4 horas após a administração de BRINAVESS
- Pode considerar-se a reinstituição ou início de uma terapêutica de manutenção oral com antiarrítmicos 2 horas após a administração de BRINAVESS

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DE BRINAVESS®

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 sob a forma de base livre. Cada frasco de 10 ml com 200 mg de cloridrato de vernacalant é equivalente a 181 mg de vernacalant sob a forma de base livre. Cada frasco de 25 ml com 500 mg de cloridrato de vernacalant é equivalente a 452,5 mg de vernacalant sob a forma de base livre. Após diluição, a concentração da solução corresponde a 4 mg/ml de cloridrato de vernacalant. Excipiente: 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 mililitro de solução diluída administrado contém cerca de 3,5 mg de sódio (cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) solução para injectáveis), 0,64 mg de sódio (Glucose para Injectáveis 5 %) ou 3,2 mg de sódio (Lactato de Ringer para Injectáveis). Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril). Solução límpida, incolor a amarelo pálido, com um valor 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, por pessoal clínico qualificado, num ambiente clínico com monitorização e apropriado para cardioversão. Um profissional de saúde devidamente qualificado deve monitorizar frequentemente o doente durante a perfusão e durante um período mínimo de 15 minutos após o seu término.

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). 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 devem ser administradas doses cumulativas superiores a 5 mg/kg num período de 24 horas. Não existem dados clínicos sobre repetição da dose após a perfusão inicial e a segunda perfusão. Decorridas 24 horas, os níveis de vernacalant parecem ser desprezíveis. 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). 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. Não administrar sob a forma de pulsos ou de bólus intravenoso. Os solventes recomendados são o Cloreto de Sódio para Injectáveis a 0,9 %, o Lactato de Ringer para Injectáveis ou a Glucose a 5 % para Injectáveis. Ler 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 pálido. As variações da cor dentro destes limites não afectam a potência.

Passo 2: Diluição do concentrado

Para garantir uma administração correcta, 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 ≤ 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 pálido. Re-inspeccionar visualmente a solução para detecção de partículas e de descoloração antes

da administração.

Modo de administração

Os frascos de BRINAVESS destinam-se apenas a utilização única e o seu conteúdo deve ser diluído antes da administração.

Passo 4: Administração da perfusão inicial

A perfusão inicial de BRINAVESS é administrada numa dose de 3 mg/kg, durante 10 minutos.

Passo 5: Observação do doente

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.

Passo 6: Administração da segunda perfusão

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. Não foram avaliadas doses cumulativas superiores a 565 mg

Em doentes submetidos a cirurgia cardíaca:

Não é necessário efectuar qualquer ajuste da dose.

Compromisso renal:

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

Compromisso hepático:

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

Idosos (≥ 65 anos):

Não é necessário efectuar 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 actual, pelo que este medicamento não deve ser utilizado nesta população.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes (ver secção 6.1).
- Os doentes com estenose aórtica grave, doentes com pressão 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 aurículo-ventricular de segundo e terceiro grau na ausência de marca-passo (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

Os doentes devem ser mantidos sob observação, com avaliação dos sinais vitais e monitorização contínua do ritmo cardíaco, durante a administração de BRINAVESS, durante 2 horas após o início da perfusão, e até que os parâmetros clínicos e do electrocardiograma se encontrem estabilizados. É igualmente requerida a frequente monitorização da pressão arterial durante pelo menos 15 minutos após o término da perfusão. Poder-se-á ponderar o recurso à cardioversão eléctrica em doentes que não respondam à terapêutica. Não se dispõe de experiência clínica com cardioversão eléctrica efectuada menos de duas horas após a dose. Antes de tentar a cardioversão farmacológica, assegure-se de que os doentes se encontram adequadamente hidratados e hemodinamicamente estáveis; se necessário, os doentes devem ser submetidos a anticoagulação em conformidade com as normas orientadoras terapêuticas. 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. Durante a perfusão com BRINAVESS, se um doente desenvolver bradicardia clinicamente relevante, tiver uma descida inesperada da pressão arterial, ficar hipotenso, ou apresentar alterações no electrocardiograma (tais como pausa sinusal clinicamente significativa, bloqueio aurículo ventricular completo, bloqueio de ramo de novo, prolongamento significativo do complexo QRS ou do intervalo QT, alterações consistentes com isquemia ou enfarte e arritmia ventricular), a administração de BRINAVESS deve ser interrompida e os doentes devem receber tratamento médico apropriado. Se estes acontecimentos ocorrerem no decurso da primeira perfusão com BRINAVESS, os doentes não devem receber uma segunda dose de 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).

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 %, respectivamente). 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 %, respectivamente). 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 \leq 35 % previamente documentada. Não é recomendada a sua utilização nestes doentes. É contra-indicada 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).

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 constritiva, 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. 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 interacção

Não se realizaram estudos formais de interacção com vernacalant injectável. 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 detectaram diferenças substanciais na exposição aguda a vernacalant (C_{máx} e AUC 0-90min) 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 efectuar 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 semi-vida 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

Não foram efectuados estudos sobre os efeitos de BRINALESS na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, ao conduzir veículos ou utilizar máquinas, dever-se-á ter em consideração que foram notificados casos de tonturas nas primeiras duas horas após a administração de BRINALESS. (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança de BRINALESS foi avaliada em estudos clínicos que incluíram 883 indivíduos (doentes e voluntários saudáveis) submetidos a um tratamento com BRINALESS. Com base nos dados obtidos em 773 doentes incluídos em seis estudos de Fase II e de Fase III, as reacções adversas notificadas com maior frequência (> 5 %) durante as primeiras 24 horas após a administração de BRINALESS foram disgeusia (perturbação do paladar) (20,1 %), crises esternutatórias (14,6 %) e parestesias (9,7 %). Estes acontecimentos ocorreram próximo do momento da perfusão, foram de

natureza transitória e raramente limitativas do tratamento.

As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e muito raros ($< 1/10000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Quadro 1:

Reacções adversas com BRINALESS *

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
Afecções oculares	<i>Pouco frequentes:</i> Irritação ocular, aumento do lacrimejo, perturbações visuais
Cardiopatias	<i>Frequentes:</i> Bradicardia***, <i>flutter</i> auricular*** <i>Pouco frequentes:</i> Paragem sinusal, bloqueio AV completo, bloqueio AV de 1º grau, bloqueio de ramo esquerdo, extrassístoles ventriculares, palpitações, bradicardia sinusal, taquicardia ventricular, prolongamento do complexo QRS no electrocardiograma, QT longo no electrocardiograma, choque cardiogénico**
Vasculopatias	<i>Frequentes:</i> Hipotensão <i>Pouco frequentes:</i> Rubor, afrontamentos, palidez
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<i>Muito frequentes:</i> Crises esternutatórias <i>Frequentes:</i> Tosse, desconforto nasal <i>Pouco frequentes:</i> Dispneia, sensação de sufocação, rinorreia, irritação da garganta
Doenças gastrointestinais	<i>Frequentes:</i> Náuseas, vômitos, xerostomia <i>Pouco frequentes:</i> Diarreia, urgência na defecação
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<i>Frequentes:</i> Prurido, hiperidrose <i>Pouco frequentes:</i> Prurido generalizado, suores frios
Afecções 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, parestesias no local da perfusão, sensação de calor, fadiga <i>Pouco frequentes:</i> Irritação no local da perfusão, hipersensibilidade no local da perfusão, mal-estar, desconforto torácico
---	---

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

** Frequência estimada, incluindo um acontecimento observado num ensaio clínico actualmente a decorrer

*** ver secção a seguir

Descrição de algumas reacções adversas:

As reacções 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 %, respectivamente). 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 %, respectivamente). 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 eléctrica. Nos estudos clínicos realizados até à data, os doentes que desenvolveram *flutter* auricular após o tratamento com BRINAVESS não desenvolveram condução aurículo-ventricular na proporção de 1:1.

Estudo AVRO

Num ensaio clínico que envolveu 116 doentes com fibrilhação auricular de instalação recente, tratados com BRINAVESS, o perfil de acontecimentos adversos observado foi aparentemente consistente com o notificado em ensaios realizados anteriormente.

4.9 Sobredosagem

Não foi referido qualquer caso de sobredosagem com BRINAVESS durante os ensaios clínicos. 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 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 Acção:** Vernacalant é um medicamento antiarrítmico que actua preferencialmente na aurícula de forma a prolongar o período refractário auricular e retardar, de um modo dependente da frequência, a condução do impulso. Pensa-se que estas acções anti-fibrilatórias sobre os períodos refractários e sobre a condução suprimem a reentrada e são potenciadas nas aurículas durante a fibrilhação auricular. Foi postulado que a selectividade relativa de vernacalant sobre os períodos refractários auriculares *versus* ventriculares resulta do bloqueio das correntes que são expressas nas aurículas mas não nos ventrículos, bem como da condição electrofisiológica 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 acção auricular, incluindo as correntes de potássio que são expressas especificamente nas aurículas (por ex., as correntes tardias ultra-rápidas rectificadoras e as correntes de potássio dependentes da acetilcolina). Durante a fibrilhação auricular, o bloqueio dos canais de sódio dependentes da frequência e da voltagem direcciona a acção do medicamento para o tecido auricular com rápida activação 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 direccionados 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 electrofisiologia realizado em doentes, vernacalant prolongou significativamente o período refractário efectivo auricular, de forma dose-dependente, não se associando a um aumento significativo do período refractário efectivo 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, respectivamente). Aos 90 minutos do início da perfusão, esta diferença diminuiu para 8,1 mseg.

Eficácia clínica

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 activo 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 efectiva 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.

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

Duração da Fibrilhação Auricular	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	Placebo	Valor de P†	BRINAVESS	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 afectou a taxa de resposta para cardioversão eléctrica (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 efectivamente 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 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 sub-grupos 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 microgramas/ml após uma perfusão única de 10 minutos com cloridrato de vernacalant 3 mg/kg e de 4,3 microgramas/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 $C_{máx}$ 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 fracção livre de vernacalant no soro humano é de 53-63 %, no intervalo de concentrações de 1-5 microgramas/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 renal, observou-se um aumento das exposições de 9 % a 25 %. Não é necessário efectuar 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 detectadas malformações (deformação/ausência/fusão dos ossos do crânio, incluindo fenda palatina, curvatura do rádio, malformação/agenesia da omoplata, estenose da traqueia, ausência da tireóide, 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 FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico E330. Cloreto de sódio. Água para preparações injectáveis. Hidróxido de sódio E524 (para ajuste do pH).

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 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, excepto 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 injectáveis de vidro de utilização única (Tipo 1), com tampa de borracha de clorobutilo e cápsula de alumínio. A embalagem de 1 frasco inclui 10 ml de solução de 200 mg ou 25 ml de solução de 500 mg. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Ver secção 4.2 sobre Preparação de BRINAVESS para perfusão. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. BRINAVESS não contém conservantes.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido

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: 1 Setembro 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04/2011

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

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(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada frasco de 10 ml contém 200 mg de cloridrato de vernacalant equivalente a 181 mg de vernacalant sob a forma de base livre.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ácido cítrico, cloreto de sódio, água para injectáveis, hidróxido de sódio.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Antes de utilizar, diluir para perfazer 4 mg/ml.

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

Manter fora do alcance e da vista 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. ENDEREÇO DO TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

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

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(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S))

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contém ácido cítrico, cloreto de sódio, água para injectáveis, hidróxido de sódio.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Antes de utilizar, diluir para perfazer 4 mg/ml.

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

Manter fora do alcance e da vista 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 GERAIS 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

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

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

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

Via intravenosa

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

Via intravenosa

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

B. FOLHETO INFORMATIVO

BRINAVESS 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão

cloridrato de vernacalant

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

O nome completo do seu medicamento é BRINAVESS 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão. Neste folheto é utilizado o nome abreviado BRINAVESS.

Neste folheto:

1. O que é BRINAVESS e para que é utilizado
2. Antes de utilizar BRINAVESS
3. Como utilizar BRINAVESS
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar BRINAVESS
6. Outras informações

1. O QUE É BRINAVESS E PARA QUE É UTILIZADO

BRINAVESS contém a substância activa cloridrato de vernacalant. BRINAVESS actua 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 que 7 dias) em doentes não submetidos a cirurgia e em menos de 3 dias em doentes após cirurgia cardíaca. O seu médico irá decidir se deve ser tratado com BRINAVESS.

2. ANTES DE UTILIZAR BRINAVESS

Não utilize BRINAVESS:

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao cloridrato de vernacalant ou a qualquer outro componente de BRINAVESS (ver 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 a mínimo esforço ou em repouso.
- se tem batimentos cardíacos anormalmente lentos ou falhas de batimentos cardíacos

e não tem um marca-passo (pacemaker), ou se tem uma alteração na condução conhecida por prolongamento do intervalo QT – que pode ser visualizado pelo seu médico num electrocardiograma

- se foi tratado com outros medicamentos intravenosos (antiarrítmicos de Classe I e III) utilizados para normalizar um ritmo cardíaco alterado, 4 horas antes do momento de administração de BRINAVESS

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

Tome especial cuidado com BRINAVESS

Antes de utilizar BRINAVESS verifique com o seu médico:

- 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 pressão arterial é muito baixa ou se a sua frequência cardíaca (ritmo do coração) é muito lenta, ou se tem determinadas alterações no seu electrocardiograma enquanto utiliza este medicamento, o seu médico poderá interromper o seu tratamento. O seu médico irá avaliar se necessita de mais algum medicamento para controlar o ritmo cardíaco, 4 horas após receber 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.

Análises de sangue

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

Utilização em Crianças

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.

Ao utilizar BRINALESS com outros medicamentos

Informe o seu médico se estiver a tomar ou se tomou recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica ou preparações de plantas medicinais e produtos naturais.

Gravidez e aleitamento

- Consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento se estiver grávida ou possa engravidar, visto ser preferível evitar a utilização de BRINALESS durante a gravidez.
- Se está a amamentar ou se planeia amamentar deve consultar o seu médico antes de utilizar BRINALESS, uma vez que BRINALESS deve ser utilizado com precaução por se desconhecer se passa para o leite materno.

Consulte o seu médico antes de tomar qualquer medicamento se estiver grávida ou a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Deve ter-se em consideração que algumas pessoas podem sentir tonturas após utilizar BRINALESS, habitualmente nas primeiras duas horas. (Ver EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS.) Se sentir tonturas, deve evitar conduzir veículos ou utilizar máquinas após utilizar BRINALESS.

Informação importante sobre alguns dos componentes de BRINALESS

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 este facto em consideração se estiver em dieta com restrição de sódio.

3. COMO UTILIZAR BRINALESS

- BRINALESS ser-lhe-á administrado por um profissional de saúde.
- Ser-lhe-á administrado por via intravenosa durante 10 minutos.
- A quantidade de BRINALESS que lhe será administrada dependerá do seu peso. A dose inicial recomendada é de 3 mg/kg. Enquanto estiver a receber BRINALESS, serão controladas a sua frequência respiratória (ritmo da respiração), frequência cardíaca, pressão arterial e a actividade eléctrica 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 BRINALESS do que deveria

Se acha que lhe está a ser administrada uma dose excessiva de BRINALESS, 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

A frequência dos efeitos secundários é definida de acordo com a seguinte classificação:

- | | |
|-------------------|--|
| muito frequentes: | afectam mais de 1 utilizador em cada 10 utilizadores |
| frequentes: | afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100 utilizadores |
| pouco frequentes: | afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000 utilizadores |

Como todos os medicamentos, BRINALESS 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 alterações anormais:

- nos seus batimentos cardíacos
- na sua pressão arterial
- na actividade eléctrica do seu coração

Os efeitos muito frequentes observados no período de 24 horas após a administração de BRINALESS incluem:

- alterações do paladar
- espirros

Estes efeitos devem desaparecer rapidamente.

Os outros efeitos secundários incluem:

Frequentes:

- dormência ou dor no local da perfusão, dormência ou redução da sensibilidade da pele, sensação de picadas ou entorpecimento
- náuseas (enjoo) e vômitos
- sensação de calor e de cansaço
- descida da pressão arterial, batimentos cardíacos lentos, rápidos ou irregulares
- tonturas
- dores de cabeça
- tosse, boca seca, desconforto nasal
- transpiração excessiva, formigueiro

Pouco frequentes:

- alguns tipos de problemas de batimentos cardíacos (como uma breve pausa na actividade normal do seu coração ou uma falha nos batimentos; consciência do bater do coração (palpitações)
- irritação ou secreções nos olhos ou alterações na visão; alteração do olfacto; dor nos dedos das mãos e pés; sensação de ardor; suores frios; afrontamentos; comichão
- necessidade de evacuar; diarreia
- falta de ar ou pressão sobre o peito
- irritação no local da perfusão
- estonteamento ou de perda dos sentidos; sensação de mal-estar generalizado,

sensação de peso na cabeça ou sonolência
- corrimento nasal (do nariz); dor de garganta
- palidez

- uma doença cardíaca grave causada por pressão arterial muito baixa

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

5. COMO CONSERVAR BRINALESS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize BRINALESS 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. BRINALESS 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, excepto nos casos em que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

Não utilize BRINALESS caso detecte a presença de partículas ou descoloração.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de BRINALESS

- A substância activa é o cloridrato de vernacalant. Cada ml de concentrado contém 20 mg de cloridrato de vernacalant equivalente a 18,1 mg de vernacalant sob a forma de base livre.

Cada frasco para injectáveis de 200 mg de cloridrato de vernacalant é equivalente a 181 mg de vernacalant sob a forma de base livre.

Cada frasco para injectáveis de 500 mg de cloridrato de vernacalant é equivalente a 452,5 mg de vernacalant sob a forma de base livre.

- Os outros componentes são: ácido cítrico, cloreto de sódio, hidróxido de sódio e água para injectáveis.

Qual o aspecto de BRINALESS e conteúdo da embalagem

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

Embalagem de 1 frasco

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

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

BE/LU
Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale
belge/Belgisch bijhuis
Tél/Tel.: +32 (0) 800 38693
MSDBelgium_info@merck.com

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

CZ
Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., org.
sl. Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

DK
Merck Sharp & Dohme
Tlf: +45 43 28 77 66
dkmail@merck.com

Fabricante:
Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39, Postbus 581
NL-2003 PC Haarlem
Países Baixos

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

HU
MSD Magyarország Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

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

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

DE
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: +49 (0) 89 4561 2612
Infocenter@msd.de

EE
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 613 9750
msdeesti@merck.com

EL
MSD ΑΦΒΕΕ
Τηλ.: +30 210 98 97 300 cora.greece.
gragcm@merck.com.

ES
España Merck Sharp & Dohme de
España, S.A. Tel: +34 91 321 06 00
BRINAVESS@msd.es

FR
Laboratoires Merck Sharp & Dohme
– Chibret
Tél: +33 (0) 1 47 54 87 00
contact@msd-france.com

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

IS
Icepharma hf. Sími:
+354 540 8000
ISmail@merck.com

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

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

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

PT
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700 informacao_
doente@merck.com

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

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

SK
Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc.
Tel.: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

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

CY
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.
Tel: 800 00 673 (+357 222866700)
cyprus_info@merck.com

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

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

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

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em 04/2011.

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e 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, por pessoal clínico qualificado, num ambiente clínico com monitorização e apropriado para cardioversão. Um profissional de saúde devidamente qualificado deve monitorizar frequentemente o doente durante a perfusão e durante um período mínimo de 15 minutos após o seu término.

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 \geq 113 kg, não deverá exceder-se a dose inicial máxima de 339 mg (84,7 ml de solução de 4 mg/ml). 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 \geq 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 devem ser administradas doses cumulativas superiores a 5 mg/kg num período de 24 horas. Não existem dados clínicos sobre repetição da dose após a perfusão inicial e a segunda perfusão. Decorridas 24 horas, os níveis de vernacalant parecem ser desprezíveis. 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).

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.

Não administrar sob a forma de pulsos ou de bólus intravenoso.

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

Ler 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 pálido. As variações da cor dentro destes limites não afectam a potência.

Passo 2: Diluição do concentrado

Para garantir uma administração correcta, 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 pálido. Re-inspeccionar visualmente a solução para detecção de partículas e de descoloração antes da administração.

Modo de administração

Os frascos de BRINAVESS destinam-se apenas a utilização única e o seu conteúdo deve ser diluído antes da administração.

Passo 4: Administração da perfusão inicial

A perfusão inicial de BRINAVESS é administrada numa dose de 3 mg/kg, durante 10 minutos.

Passo 5: Observação do doente

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.

Passo 6: Administração da segunda perfusão

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.

Não foram avaliadas doses cumulativas superiores a 565 mg

Em doentes submetidos a cirurgia cardíaca:

Não é necessário efectuar qualquer ajuste da dose.

Compromisso renal:

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

Compromisso hepática:

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

Idosos (\geq 65 anos):

Não é necessário efectuar 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 actual, pelo que este medicamento não deve ser utilizado nesta população.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes (ver secção 6.1).
- Os doentes com estenose aórtica grave, doentes com pressão 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 nóculo sinusal ou bloqueio aurículo-ventricular de segundo e terceiro grau na ausência de marca-passo (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

Os doentes devem ser mantidos sob observação, com avaliação dos sinais vitais e monitorização contínua do ritmo cardíaco, durante a administração de BRINAVESS, durante 2 horas após o início da perfusão, e até que os parâmetros clínicos e electrocardiogramase encontrem estabilizados. É igualmente requerido a frequente monitorização da pressão arterial durante pelo menos 15 minutos após o término da perfusão.

Poder-se-á ponderar o recurso à cardioversão eléctrica em doentes que não respondam à terapêutica. Não se dispõe de experiência clínica com cardioversão eléctrica efectuada menos de duas horas após a dose.

Antes de tentar a cardioversão farmacológica, assegure-se de que os doentes se encontram adequadamente hidratados e hemodinamicamente estáveis; se necessário, os doentes devem ser submetidos a anticoagulação em conformidade com as normas orientadoras terapêuticas. 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.

Durante a perfusão com BRINAVESS, se um doente desenvolver bradicardia clinicamente relevante, tiver uma queda inesperada na pressão arterial, ficar hipotenso, ou apresentar alterações no electrocardiograma (tais como pausa sinusal clinicamente significativa, bloqueio auricular ventricular completo, bloqueio de ramo de novo, prolongamento significativo do complexo QRS ou do intervalo QT, alterações consistentes com isquemia ou enfarte e arritmia ventricular), a administração de BRINAVESS deve ser interrompida e os doentes devem receber tratamento médico apropriado. Se estes acontecimentos ocorrerem no decurso da primeira perfusão com BRINAVESS, os doentes não devem receber uma segunda dose de 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)

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 %, respectivamente). 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 %, respectivamente). 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 \leq 35 % previamente documentada. Não é recomendada a sua utilização nestes doentes. É contra-indicada 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).

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 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. 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 interacção

Não se realizaram estudos formais de interacção com vernacalant injectável. 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 detectaram diferenças substanciais na exposição aguda a vernacalant (C_{max} e AUC 0-90min) 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 efectuar 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 semi-vida 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

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. BRINAVESS não contém conservantes.



Merck Sharp & Dohme Lda. - Edifício Vasco da Gama, 19 · Quinta da Fonte · 2770-192 Paço d'Arcos

Tel: 214465700. Fax: 214465880. NIPC 500 191 360. Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme, uma subsidiária de Merck & Co., Inc.,

Whitehouse Station, NJ, EUA. Todos os direitos reservados. NOV-2011 6221-2010-PT-2744-BT. Versão N° 2. Maio 2011.