Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/117/brinavess-20-mg-ml-infuzyon-icin-konsantre-cozelti
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/C01BG11

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
BRINAVESS 20 mg/ml infüzyon için konsantre çözelti.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Vernakalant hidroklorür 500 mg (25 ml konsantre 452.5 mg vernakalant serbest bazına eşdeğerdir)

Sulandırıldıktan sonra çözeltinin konsantrasyonu 4 mg/ml vernakalant hidroklorürdür.

Yardımcı madde:
Sodyum klorür 2.5 mg/ml

500 mg içeren her flakon yaklaşık 3.5 mmol (80 mg) sodyum içerir.

Seyreltilmiş çözeltinin uygulanan her mililitresi yaklaşık 3.5 mg sodyum (sodyum klorür 9 mg/ml (%0.9) enjeksiyon çözeltisi), 0.64 mg sodyum (%5 Dekstroz enjeksiyonu) veya 3.2 mg sodyum (Enjeksiyon için Laktatlı Ringer çözeltisi) içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
İnfüzyon için konsantre çözelti (steril çözelti)

pH'ı yaklaşık 5.5 olan berrak, renksiz-açık sarı arası renkte çözelti.

Tıbbi ürünün ozmolalitesi aşağıdaki sınırlarda kontrol edilir:
270-320 mOsmol/kg

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
Erişkinlerde yeni başlamış atriyal fibrilasyonun sinüs ritmine hızla dönüştürülmesinde endikedir.
-Cerrahi dışı hastalarda: ≤ 7 gün süren atriyal fibrilasyon
-Kalp cerrahisi geçirmiş hastalarda: ≤ 3 gün süren atriyal fibrilasyon

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
BRINAVESS kardiyoversiyon için uygun, takipli klinik ortamda intravenöz infüzyonla uygulanmalıdır. BRINAVESS sadece kalifiye tıp personeli tarafından uygulanmalıdır; hasta infüzyon süresince sık aralıklarla izlenmeli ve infüzyon tamamlandıktan sonra en az 15 dakika boyunca kan basıncı veya kalp hızında ani azalmaya işaret eden semptom ve bulgular yönünden

takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.4). Ürünle birlikte bir infüzyon öncesi kontrol listesi verilmektedir. İlaç uygulanmadan önce, hekimin verilen bu kontrol listesini kullanarak hastanın tedaviye uygunluğunu belirlemesi istenmektedir. Kontrol listesi BRINAVESS'i uygulayacak olan tıp personeli tarafından okunmak üzere infüzyon kabının üzerine konmalıdır.

Pozoloji:
BRINAVESS hastanın vücut ağırlığına göre uygulanır ve hesaplanan maksimum doz için 113 kg esas alınır. Tavsiye edilen başlangıç dozu 10 dakikada infüzyonla verilen 3 mg/kg'dır. Vücut ağırlığı 113 kg ve üzeri hastalarda, maksimum başlangıç dozu olarak 339 mg (4 mg/ml çözeltinin 84.7 ml'si) aşılmamalıdır. Sinüs ritmine dönüş (konversiyon) ilk infüzyonun bitiminden sonra 15 dakika içinde gerçekleşmezse, ikinci 10 dakikalık infüzyonla 2 mg/kg uygulanabilir. Vücut ağırlığı 113 kg ve üzeri hastalarda, maksimum ikinci infüzyon dozu olarak 226 mg (4 mg/ml çözeltinin 56.5 ml'si) aşılmamalıdır. 24 saat içinde 5 mg/kg'dan fazla kümülatif dozlar uygulanmamalıdır. Birinci ve ikinci infüzyondan sonra tekrarlı dozlara ilişkin klinik veriler yoktur. 24. saatte anlamlı olmayan vernakalant düzeyleri görülmektedir.

Sinüs ritmine dönüş birinci veya ikinci infüzyon sırasında gerçekleşirse, o infüzyona sinüs ritmine dönüş tamamlanıncaya kadar devam edilmelidir. Hemodinamik yönden stabil atriyal flater ilk dozdan sonra gözlenirse, BRINAVESS'in ikinci dozu uygulanabilir; çünkü hastalar sinüs ritmine dönebilir (bkz. bölüm 4.4, 4.8).

Tercih edilen uygulama cihazı infüzyon pompasıdır. Ancak hesaplanan hacmin belirlenen infüzyon süresi içinde doğru şekilde verilmesi şartıyla enjektör pompası da kabul edilebilir.

İntravenöz bolus veya puşe uygulamayınız.

Tavsiye edilen sulandırıcılar Enjeksiyon için %0.9 Sodyum Klorür, Enjeksiyon için Laktatlı Ringer Çözeltisi veya Enjeksiyon için %5 Dekstroz'dur.

Uygulamadan önce tüm basamakları okuyunuz.

İnfüzyon için BRINAVESS'in hazırlanması
1.Basamak: Uygulanmadan önce flakonlar partiküllü madde ve renk değişikliği açısından gözle kontrol edilmelidir. İçinde partiküller varsa veya renk değişikliği gözlenirse flakon kullanılmamalıdır. Not: BRINAVESS infüzyon için konsantre çözeltisi renksiz- açık sarı arası renktedir. Bu aralıktaki renk değişiklikleri ürünün potensini etkilemez.

2. Basamak: Konsantrenin seyreltilmesi
Doğru uygulama için, birinci ve ikinci infüzyon için gereken miktarı verebilmek amacıyla tedavinin başında BRINAVESS 20 mg/ml'nin yeterli miktarı hazırlanmalıdır.

Aşağıdaki kılavuzu kullanarak konsantrasyonu 4 mg/ml olan bir çözelti hazırlayınız:
100 kg ve daha düşük ağırlıklı hastalar: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml, 100 ml seyrelticiye eklenir.
100 kg'dan ağır hastalar: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml, 120 ml seyrelticiye eklenir.

3. Basamak: Çözeltinin incelenmesi
Sulandırılan steril çözelti, berrak ve renksiz- açık sarı arası renkte bir çözelti olmalıdır. Uygulamadan önce çözeltiyi partiküllü madde ve renk değişikliği açısından gözle kontrol ediniz.

Uygulama şekli:
BRINAVESS flakonları tek kullanım içindir ve uygulanmadan önce sulandırılmalıdır.

4. Basamak: Birinci infüzyonun uygulanması
BRINAVESS'in ilk infüzyonu 10 dakikada 3 mg/kg doz şeklinde uygulanır. Bu süre zarfında hasta kan basıncı veya kalp hızında ani azalmaya işaret eden semptom ve bulgular yönünden dikkatle takip edilmelidir. Semptomatik hipotansiyon veya bradikardi eşliğinde veya bunlar eşlik etmeden bu tip belirtiler gözlenirse infüzyon derhal durdurulmalıdır.

5. Basamak: Hastanın gözlenmesi
Sinüs ritmine dönüş gerçekleşmemişse, hastanın yaşamsal bulgularını ve kalp ritmini 15 dakika daha gözlemleyiniz.

6. Basamak: İkinci infüzyonun uygulanması
Birinci infüzyon ile veya 15 dakikalık gözlem döneminde sinüs ritmine dönüş gerçekleşmemişse, 10 dakika boyunca 2 mg/kg devam infüzyonu uygulayınız.

565 mg'ın üzerindeki kümülatif dozlar incelenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Kalp cerrahisi geçiren hastalar:
Doz ayarlamasına gerek yoktur.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:
Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. bölüm 4.4, 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
BRINAVESS'in bu endikasyon için çocuklarda ve adolesanlarda (<18 yaş) kullanımı sözkonusu değildir; bu nedenle bu popülasyonda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon (≥ 65 yaş):
Yaşa bağlı doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar
- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda (bkz. bölüm 6.1) kullanılması,
- Ciddi aort stenozlu, sistolik kan basıncı < 100 mm Hg ve NYHA III ve NYHA IV sınıfı kalp yetmezliği olan hastalarda,

• Başlangıçta QT aralığı uzamış (düzeltilmemiş >440 msn) veya ciddi bradikardi, sinüs düğümü disfonksiyonu veya kalp pili bulunmadan ikinci derece ve üçüncü derece kalp bloğu olan hastalarda,
• BRINAVESS uygulamasından önceki 4 saatte ve uygulamadan sonraki ilk 4 saatte ritmi kontrol eden intravenöz antiaritmiklerin (sınıf I ve sınıf III) uygulanması,
• Son 30 gün içinde akut koroner sendrom (miyokard enfarktüsü dahil) geçirmiş kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
BRINAVESS infüzyonu sırasında ve hemen sonrasında ciddi hipotansiyon vakaları rapor edilmiştir. Tüm infüzyon süresince ve infüzyon tamamlandıktan sonra en az 15 dakika boyunca hastalar yaşamsal bulgular değerlendirilerek ve devamlı kalp ritmi takibiyle dikkatle gözlem altında tutulmalıdır.

Aşağıdaki semptom ve bulgulardan herhangi biri ortaya çıkarsa, BRINAVESS uygulamasına son verilmeli ve bu hastalara uygun ilaç tedavisi verilmelidir:

- Semptomatik hipotansiyon veya bradikardi eşliğinde veya bunlar olmadan kan basıncında ani düşüş ya da kalp hızında ani yavaşlama
- Hipotansiyon
- Bradikardi
- EKG değişiklikleri (örn., klinik yönden anlamlı sinüs duraklaması, tam kalp bloğu, yeni dal demet bloğu, QRS veya QT aralığında anlamlı uzama, iskemi veya enfarktüs ile uyumlu değişiklikler ve ventriküler aritmi).

Bu olaylar BRINAVESS'in ilk infüzyonu sırasında gerçekleşirse, hastalar BRINAVESS'in ikinci dozunu almamalıdır.

Hasta infüzyon başlangıcından sonra 2 saat süreyle ve klinik EKG parametreleri stabilize oluncaya kadar ilave gözlem altında tutulmalıdır.

Tedaviye cevap vermeyen hastalarda doğru akımlı kardiyoversiyon düşünülebilir. Dozdan sonra iki saatin altında doğru akımlı kardiyoversiyon ile klinik deneyim mevcut değildir.

Farmakolojik kardiyoversiyona girişmeden önce, hastaların yeterince hidrate ve hemodinamik yönden optimal koşullarda olduğundan emin olunuz. Gerekirse hastalar tedavi kılavuzlarına uygun olarak antikoagülan tedavi almalıdır. Hipokalemisi düzeltilmemiş hastalarda (serum potasyumu 3.5 mmol/l'nin altında), potasyum düzeyleri BRINAVESS kullanılmadan önce düzeltilmelidir.

Hipotansiyon
Az sayıda hastada hipotansiyon görülmesi beklenebilir (vernakalant %7.6, plasebo %5.1). Hipotansiyon tipik olarak erken dönemde, infüzyon sırasında veya infüzyon bittikten kısa süre sonra görülür ve standart destekleyici yöntemlerle genellikle düzeltilebilir. Yaygın olmayan şekilde, ciddi hipotansiyon vakaları gözlenmiştir. Konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan

hastaların daha yüksek hipotansiyon riski taşıyan bir popülasyon olduğu belirlenmiştir (bkz. bölüm 4.8).

İnfüzyon süresince ve infüzyon tamamlandıktan sonra en az 15 dakika boyunca hastanın kan basıncı veya kalp hızında ani azalmaya işaret eden semptom ve bulgular yönünden takip edilmesi gereklidir.

Konjestif kalp yetmezliği
Konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastalarda hipotansif olayların genel insidansı vernakalant uygulanan hastalarda uygulamadan sonraki ilk 2 saatte plasebo alan hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %16.1 ve %4.7). KKY'si olmayan hastalarda hipotansiyon insidansı ise vernakalant uygulanan hastalarda uygulamadan sonraki ilk 2 saatte plasebodan anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (sırasıyla %5.7 ve %5.2). KKY olan hastalarda BRINAVESS uygulamasını takiben %2.9 oranında ve plasebo ile %0 oranında ortaya çıkan hipotansiyon ilacı bırakmaya sebep olan olay veya ciddi advers olay olarak bildirilmiştir.

KKY öyküsü olan hastalarda dozdan sonraki ilk iki saatte ventriküler aritmi insidansının daha yüksek olduğu görülmüştür (BRINAVESS ile %7.3, plasebo ile % 1.6). Bu aritmiler tipik olarak asemptomatik, monomorfik, devamlı olmayan (ortalama 3-4 vurum) ventriküler taşikardiler şeklinde ortaya çıkmıştır. Buna karşılık, BRINAVESS veya plasebo ile tedavi edilen KKY öyküsü olmayan hastalarda ventriküler aritmiler benzer sıklıklarla bildirilmiştir (BRINAVESS ile % 3.2, plasebo ile %3.6).

KKY'li hastalarda hipotansiyon ve ventriküler aritmi istenmeyen olaylarının daha yüksek insidansı nedeniyle, vernakalant NYHA fonksiyonel sınıf I-II KKY'li, hemodinamik yönden stabil hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Daha önce bildirilen SVEF'u (sol ventikül ejeksiyon fraksiyonu) ≤%35 olan hastalarda vernakalant kullanma deneyimi sınırlıdır. Dolayısıyla bu hastalarda kullanım önerilmez. NYHA sınıf III veya NYHA sınıf IV KKY'li hastalarda kullanım kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Atriyal flater
BRINAVESS'in tipik primer atriyal flaterin sinüs ritmine konversiyonunda etkin olduğu saptanmamıştır. BRINAVESS alan hastalarda, dozdan sonraki ilk 2 saatte atriyal flatere konversiyon insidansı daha yüksektir. Bu risk sınıf I antiaritmik ilaç alan hastalarda daha yüksektir (bkz. bölüm 4.8). Tedaviye sekonder olarak atriyal flater gözlenirse, infüzyona devam edilmesi düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.2).

BRINAVESS'den önce veya sonra AAİ'lerin (antiaritmik ilaçlar) kullanımı
Yeterli veri bulunmadığından, vernakalanttan 4-24 saat önce intravenöz AAİ'lerin (sınıf I ve III) uygulandığı hastalara BRINAVESS önerilmez. Vernakalanttan önceki 4 saatte intravenöz AAİ'ler (sınıf I ve III) alan hastalara BRINAVESS uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).
Sınırlı deneyim nedeniyle BRINAVESS oral AAİ'ler (sınıf I ve III) alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Sınıf I AAİ'ler alan hastalarda atriyal flater riski artabilir (bkz. yukarı).

BRINAVESS uygulandıktan sonraki ilk 4 saatte ritmi kontrol eden intravenöz antiaritmiklerin (sınıf I ve III) kullanımıyla ilgili deneyim sınırlıdır; dolayısıyla bu ajanlar bu süre içinde

kullanılmamalıdır. Vernakalant uygulandıktan 2 saat sonra oral idame antiaritmik tedaviye başlanması veya mevcut antiaritmik tedavisine devam edilmesi düşünülebilir.

Kalp kapak hastalığı
Kalp kapak hastalığı olan hastalardan vernakalant alanlarda ventriküler aritmi insidansı daha yüksek bulunmuştur. Bu hastalar yakından takip edilmelidir.

Çalışılmamış diğer hastalıklar ve durumlar
BRINAVESS düzeltilmemiş QT aralığı 440 msn'nin altında ve Torsade de Pointes için artmış risk taşımayan hastalara uygulanmıştır.

Ayrıca, BRINAVESS klinik yönden anlamlı kapak stenozu, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, restriktif kardiyomiyopati veya konstriktif perikarditli hastalarda incelenmemiştir ve bu tip olgularda kullanımı önerilemez. Kalp pili takılmış hastalarda BRINAVESS ile deneyim sınırlıdır.

İlerlemiş karaciğer bozukluğu olan hastalarda klinik çalışma deneyimi sınırlı olduğundan, vernakalant bu hastalara önerilmez.

Yardımcı madde:
500 mg içeren her flakon yaklaşık 3.5 mmol (80 mg) sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Vernakalant enjeksiyonla hiçbir formal etkileşim çalışması yapılmamıştır. Klinik gelişim programında, oral idame antiaritmik tedavisi BRINAVESS uygulandıktan sonra en az 2 saat kesilmiştir. Bu zaman diliminden sonra kesilmiş antiaritmik tedaviye tekrar başlanması veya oral antiaritmik idame tedavisine devam edilmesi düşünülebilir (bkz. bölüm 4.3, 4.4).

Her ne kadar vernakalant CYP2D6'nın bir substratı ise de, popülasyon farmakokinetik (FK) analizleri zayıf veya güçlü CYP2D6 inhibitörleri, vernakalant infüzyonundan 1 gün önce uygulandığında akut vernakalant maruz kalımında (C_{maks} ve $EAA_{0\text{-}90dak}$), CYP2D6 inhibitörleri ile eş zamanlı tedavi almayan hastalara göre hiçbir önemli fark olmadığını göstermiştir. Ayrıca, CYP2D6'yı zayıf metabolize eden kişilerde akut vernakalant maruz kalımı güçlü metabolize eden kişilerden sadece minimal düzeyde farklıdır. CYP2D6 metabolizması durumuna göre veya vernakalant 2D6 inhibitörleriyle birlikte uygulandığında vernakalant dozunda ayarlama yapılması gerekmez.

Vernakalant CYP2D6'nın orta derecede, yarışmalı bir inhibitörüdür. Ancak, vernakalantın akut intravenöz uygulanmasının, kronik olarak uygulanan 2D6 substratlarının FK'ni önemli ölçüde etkilemesi vernakalantın kısa yarılanma ömrü ve 2D6 inhibisyonunun geçici özelliği nedeniyle beklenmez. İnfüzyonla verilen vernakalantın, hızlı dağılım ve geçici maruz kalım, proteinlere düşük oranda bağlanma, test edilen diğer CYP P450 enzimlerinin (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 veya 2E1) inhibe olmaması ve digoksin transport testinde P-glikoprotein inhibisyonu olmaması nedeniyle anlamlı ilaç etkileşimlerine yol açması beklenmez.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi X' dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda vernakalant hidroklorür kullanımına ilişkin hiçbir veri yoktur (bkz. bölüm 5.3). Hayvanlarda yapılan çalışmalar tekrarlı oral maruz kalımdan sonra malformasyonları göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Tedbir olarak, gebelik döneminde vernakalant kullanımından tercihen kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi
İnsanlarda vernakalantın/metabolitlerinin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlarda anne sütüne vernakalant veya metabolitlerinin geçip geçmediği hakkında bilgi yoktur. Emzirilen çocuğa yönelik risk dışlanamaz. Emziren kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
Hayvan çalışmalarında vernakalantın fertiliteyi değiştirdiği gösterilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
BRINAVESS ile araç ve makine kullanma becerisi üzerindeki etkileri inceleyen hiçbir çalışma yapılmamıştır. Ancak, araç veya makine kullanırken, BRINAVESS alındıktan sonra ilk 2 saat içinde baş dönmesinin bildirildiği göz önüne alınmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler
BRINAVESS'in güvenliliği BRINAVESS ile tedavi edilen 883 hasta ve sağlıklı gönüllüyü içeren klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Altı faz 2 ve faz 3 çalışmaya katılan 773 hastanın verilerine dayanarak, BRINAVESS aldıktan sonra ilk 24 saatte görülen, en sık bildirilmiş istenmeyen ilaç reaksiyonları (> %5) tat duyumunda bozukluk (%20.1), hapşırma (%14.6) ve parestezidir (%9.7). Bu olaylar infüzyon yapıldığı sırada görülmüştür, geçicidir ve tedaviyi nadiren sınırlamıştır.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: Çok yaygın (≥1/10); Yaygın (≥1/100 ila <1/10); Yaygın olmayan (≥1/1,000 ila <1/100); Seyrek (≥1/10,000 ila <1/1,000); Çok seyrek (<1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerle hesaplanamıyor)

BRINAVESS* ile görülen advers reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Tat duyumunda bozukluk (disguzi)
Yaygın: Parestezi, baş ağrısı, baş dönmesi, hipoestezi
Yaygın olmayan: Yanma hissi, parosmi (koku alma duyumunda bozulma), uyku hali, vazovagal senkop

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: Göz tahrişi, gözlerde yaşarma, görme bozukluğu

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Bradikardi***, atriyal flater***
Yaygın olmayan: Sinüsal arrest, tam AV blok, birinci derece AV blok, sol dal demet bloğu, ventriküler ekstrasistoller, çarpıntı, sinüs bradikardisi, ventriküler taşikardi, EKG'de QRS kompleksinde uzama, EKG'de QT aralığında uzama, kardiyojenik şok**.

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Hipotansiyon
Yaygın olmayan: Sıcak basması, yüzde ve boyunda kızarıklık, cilt renginde solukluk

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar
Çok yaygın: Hapşırma
Yaygın: Öksürük, burunda rahatsızlık
Yaygın olmayan: Dispne, boğulma hissi, burun akıntısı, boğaz tahrişi

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Bulantı, kusma, ağız kuruluğu
Yaygın olmayan: Diyare, acil defekasyon hissi

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Kaşıntı, hiperhidrozis (aşırı terleme)
Yaygın olmayan: Genel kaşıntı, soğuk ter

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu hastalıkları
Yaygın olmayan: Ekstremite ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: İnfüzyon yerinde ağrı, infüzyon yerinde parestezi, sıcaklık hissi, yorgunluk
Yaygın olmayan: İnfüzyon yerinde tahriş, infüzyon yerinde aşırı duyarlılık, kırıklık, göğüs rahatsızlığı

* Yukarıda yer alan advers etkiler BRINAVESS uygulamasından sonraki 24 saatte içinde görülmüştür (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).
** Devam eden bir klinik çalışamada gözlenen olay dahil tahmini sıklık.
*** alttaki bölüme bakınız.

Klinik yönden anlamlı istenmeyen olaylar:
Klinik çalışmalarda gözlenen klinik yönden anlamlı istenmeyen olaylar hipotansiyon ve ventriküler aritmiyi içermiştir. (bkz. bölüm 4.4 Hipotansiyon, Konjestif kalp yetmezliği).

Bradikardi ağırlıklı olarak sinüs ritmine dönüş sırasında gözlenmiştir. BRINAVESS ile tedavi edilen hastalarda konversiyon oranı anlamlı olarak daha yüksek olduğundan, dozdan sonra ilk 2

saatte bradikardi insidansı vernakalant ile tedavi edilen hastalarda plaseboyla tedavi edilen hastalara göre daha yüksekti (sırasıyla %5.4 ve %3.8). Sinüs ritmine dönmeyen hastalarda, dozdan sonraki ilk 2 saatte bradikardi olaylarının insidansı plasebo ve vernakalant tedavisi alan hastalarda benzerdi (sırasıyla %4.0 ve %3.8). Genel olarak bradikardi BRINAVESS'in kesilmesine ve/veya atropin uygulanmasına iyi cevap vermiştir.

Atriyal flater
BRINAVESS alan atriyal fibrilasyonlu hastalarda dozdan sonraki ilk 2 saatte atriyal flatera dönüş insidansı daha yüksektir (%10; plasebo ile %2.5). İlacın infüzyonuna yukarıda önerilen şekilde devam edildiğinde, bu hastaların büyük kısmı sinüs ritmine dönmeye devam eder. Geri kalan hastalarda elektriksel kardioversiyon tavsiye edilebilir. Bugüne kadar yürütülen klinik çalışmalarda, BRINAVESS ile tedaviden sonra atriyal flater oluşan hastalarda 1:1 atriyoventriküler ileti gelişmemiştir.

AVRO Çalışması
BRINAVESS alan ve yakın zamanda atriyal fibrilasyon başlayan 116 hastada yürütülen bir klinik çalışmada, gözlenen istenmeyen olay profili önceki çalışmalarda bildirilen ile uyumluydu.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Klinik çalışmalarda BRINAVESS ile hiçbir doz aşımı olgusu bildirilmemiştir. Beş dakika içinde (önerilen 10 dakika yerine) 3 mg/kg BRINAVESS alan bir hastada hemodinamik yönden stabil, geniş kompleksli taşikardi gelişmiş ve ardında sekel bırakmadan iyileşmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grubu: Kardiyak tedavi, diğer antiaritmikler sınıf I ve III.

ATC kodu: C01BG11.

Etki mekanizması
Vernakalant atriyal refrakterliği uzatmak ve impuls iletimini hıza bağlı olarak yavaşlatmak üzere tercihen atriyumlarda etki gösteren antiaritmik bir ilaçtır. Refrakterlik ve iletim üzerindeki bu anti-fibrilasyon etkilerinin tekrar girişi (re-entry) baskıladığı düşünülmektedir ve bu etkiler atriyal fibrilasyon sırasında atriyumlarda güçlenir. Vernakalantın ventriküler refrakterlik yerine atriyal refrakterlik için relatif seçiciliğinin, ventriküllerde değil atriyumlarda ortaya çıkan akımlar bloke etmesinden ve fibrilasyon yapan atriyumların özel elektrofizyolojik durumundan kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Ancak ventriküllerde bulunan katyonik akımların (hERG kanalları ve kalp voltajına bağımlı sodyum kanalları dahil) bloke olduğu belgelenmiştir.

Farmakodinamik
Klinik öncesi çalışmalarda vernakalant atriyal aksiyon potansiyelinin tüm fazlarında akımları bloke etmiştir. Bunlara spesifik olarak atriyumlarda ortaya çıkan potasyum akımları dahildir (örn. ultra-hızlı gecikmiş düzeltici ve asetilkoline bağımlı potasyum akımları). Atriyal fibrilasyon sırasında, sodyum kanallarının frekansa ve voltaja bağımlı blokajı, ilacın etkisini daha düşük kalp hızlarında normal polarize ventrikül vurumundan çok, hızla aktive olan ve kısmen depolarize

atriyum dokusuna daha fazla odaklar. Ayrıca, vernakalantın sodyum akımının geç komponentini bloke etme becerisi, potasyum akımlarının ventrikülde blokajından kaynaklanan ventriküler repolarizasyon üzerindeki etkilerini sınırlar. Atriyum dokusu üzerinde hedefe yönelik etkilerle birlikte geç sodyum akımının blokajı vernakalantın proaritmi potansiyelinin düşük olabileceğini düşündürür. Genel olarak, vernakalantın kardiyak potasyum ve sodyum akımları üzerindeki etkilerinin kombinasyonu esas olarak atriyumlarda yoğunlaşan, önemli antiaritmik etkilerle sonuçlanır.

Hastalarda yürütülen bir elektrofizyoloji çalışmasında, vernakalant atriyal efektif refrakter periyodu doza bağlı şekilde anlamlı olarak uzatmıştır. Buna, ventriküler efektif refrakter periyotta anlamlı artış eşlik etmemiştir. Faz 3 popülasyonda, vernakalant tedavisi alan hastaların kalp hızına göre düzeltilmiş QT aralığında (Fridericia düzeltmesi kullanılarak, QTcF) plaseboya kıyasla uzama olmuştur (birinci ve ikinci infüzyonlardan sonra sırasıyla 22.1 msn ve 18.8 msn'de pikler (plasebo çıkarılmış)). İnfüzyona başladıktan sonra 90 dakikada bu fark 8.1 msn'ye inmiştir.

Klinik etkinlik
Klinik çalışma dizaynı: Atriyal fibrilasyonlu hastaların tedavisinde BRINAVESS'in klinik etkisi üç büyük randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada (ACT I, ACT II ve ACT III) ve intravenöz amiodaron ile yürütülen aktif-karşılaştırmalı bir çalışmada (AVRO) değerlendirilmiştir. Tipik atriyal flaterli bazı hastalar ACT II ve ACT III'e dahil edilmiş ve BRINAVESS'in atriyal flater konversiyonunda etkili olduğu saptanmamıştır. Klinik çalışmalarda BRINAVESS uygulanmadan önce antikoagülasyon gerekliliği tedavi uygulayan hekimin klinik pratiğine bağlı olarak değerlendirilmiştir. 48 saatten kısa süren atriyal fibrilasyonda acil kardiyoversiyona izin verilmiştir. 48 saatten uzun süren atriyal fibrilasyonda, antikoagülasyon tedavi kılavuzlarına uygun şekilde şart koşulmuştur.

ACT I ve ACT III, 3 saatten uzun süren devamlı (ancak 45 günden uzun değil) atriyal fibrilasyonlu hastaların tedavisinde BRINAVESS'in etkisini incelemiştir. ACT II BRINAVESS'in etkisini yakın tarihte koroner arter bypass graftı (CABG) ve/veya kapak cerrahisi geçirdikten sonra <3 gün süren atriyal fibrilasyon gelişen hastalarda incelemiştir (atriyal fibrilasyon cerrahiden 1 günden sonra, ancak 7 günden daha kısa sürede gelişmiştir). AVRO çalışması, yakın zamanda atriyal fibrilasyon gelişen (3 saat-48 saat içinde) hastalarda vernakalantın etkisini intravenöz amiodaron ile karşılaştırmıştır. Tüm çalışmalarda hastalar 10 dakikalık infüzyonla 3.0 mg/kg BRINAVESS (veya karşılık gelen plasebo) almış ve ardından 15 dakika gözlem altında tutulmuştur. 15 dakikalık gözlem döneminin sonunda hasta atriyal fibrilasyon veya atriyal flaterde kaldıysa, ikinci kez 10 dakikalık infüzyonla 2.0 mg/kg BRINAVESS (veya karşılık gelen plasebo) uygulanmıştır. Tedavi başarısı (cevap verenler) 90 dakika içerisinde atriyal fibrilasyondan sinüs ritmine geri dönüş olarak tanımlanmıştır. Tedaviye cevap vermeyen hastalara standart bakım kullanılarak hekim tarafından müdahale edilmiştir.

Atriyal fibrilasyonu devam eden hastalarda etkinlik (ACT I ve ACT III)
Primer etkinlik son noktası, kısa süreli atriyal fibrilasyonu olan (3 saat- 7 gün arası) ve çalışma ilacına ilk maruz kalımdan sonra 90 dakikada atriyal fibrilasyonu tedaviyle en az 1 dakika süreyle sinüs ritmine dönen hastaların oranıdır. Etkinlik kısa süreli atriyal fibrilasyonu olan, hemodinamik yönden stabil toplam 390 erişkin hastada incelenmiştir; bu hastalara hipertansiyon (%40.5), iskemik kalp hastalığı (%12.8), kalp kapak hastalığı (%9.2) ve KKY'si (%10.8) olan

hastalar dahildir. Bu çalışmalarda BRINAVESS tedavisi plaseboya göre atriyal fibrilasyonu sinüs ritmine etkin biçimde döndürmüştür (bkz. Tablo 1). Atriyal fibrilasyondan sinüs ritmine dönüş hızla gerçekleşmiştir (cevap veren hastalarda konversiyona kadar geçen süre ilk infüzyona başlandıktan sonra 10 dakikadır) ve sinüs ritmi 24 saat (%97) devam etmiştir. Vernakalant doz tavsiyesi, muhtemel iki doz basamağını içeren titrasyonlu tedavidir. Yürütülen klinik çalışmalarda, ikinci dozun ilave etkisi (eğer varsa) bağımsız şekilde belirlenememiştir.

Tablo 1: ACT I ve ACT III'de Atriyal fibrilasyonun Sinüs Ritmine Dönüşümü

Atriyal Fibrilasyon Süresi	**ACT I**			**ACT III**		
	BRINAVESS	**Plasebo**	**p Değeri†**	**BRINAVESS**	**Plasebo**	**p Değeri†**
> 3 saat ile ≤ 7 gün arası	74/145 (%51.0)	3/75 (%4.0)	<0.0001	44/86 (%51.2)	3/84 %(3.6)	<0.0001

†Cochran-Mantel-Haenszel testi

BRINAVESS'in sinüs ritmine dönüş ile uyumlu olarak atriyal fibrilasyon semptomlarını giderdiği gösterilmiştir.

Yaş, cinsiyet, hızı kontrol eden ilaçların kullanımı, antiaritmik ilaçların kullanımı, varfarin kullanımı, iskemik kalp hastalığı öyküsü, böbrek fonksiyon bozukluğu veya sitokrom P450 2D6 ekspresyonuna bağlı olarak güvenlilik veya etkinlik bakımından anlamlı farklar gözlenmemiştir.

BRINAVESS ile tedavi, çalışma ilacı uygulandıktan sonra 2-24 saat içerisinde elektriksel kardiyoversiyon denenen olgularda bu yönteme yanıt oranını etkilememiştir (başarılı kardiyoversiyon için gereken medyan şok veya joule düzeyi).

Daha uzun süren (> 7 gün ila ≤ 45 gün) atriyal fibrilasyonlu hastalarda atriyal fibrilasyonun konversiyonu (toplam 185 hastada sekonder etkinlik son noktası olarak incelenmiştir) BRINAVESS ile plasebo arasında anlamlı farklar göstermemiştir.

Kardiyak cerrahiden sonra atriyal fibrilasyon gelişen hastalarda etkinlik (ACT II)
Kardiyak cerrahiden sonra atriyal fibrilasyon gelişen hastalarda etkinlik, koroner arter bypass greft ve/veya kapak cerrahisinden sonra 24 saat ile 7 gün arasında devamlı atriyal fibrilasyon yaşayan (3 saat ile 72 saat arası) 150 hastada yürütülen bir faz 3 çift-kör, plasebo-kontrollü, paralel gruplu çalışmada (ACT II) incelenmiştir. BRINAVESS ile tedavi atriyal fibrilasyonu sinüs ritmine etkin biçimde döndürmüştür (%47.0 BRINAVESS; %14.0 plasebo; p değeri=0.0001). Atriyal fibrilasyondan sinüs ritmine dönüş hızlı olmuştur (infüzyon başlangıcından itibaren konversiyona kadar geçen medyan süre 12 dakikadır).

Amiodarona göre etkinlik (AVRO)
Vernakalant hipertansiyon (%74.1), iskemik kalp hastalığı (%19), kalp kapak hastalığı (%3.4) ve KKY'li (%17.2) hastalar dahil olmak üzere atriyal fibrilasyon gelişen (3 saat - 48 saatte) 116 hastada incelenmiştir. NYHA sınıf III/IV olan hiçbir hasta çalışmaya alınmamıştır. AVRO'da amiodaron infüzyonu 2 saatte verilmiştir (1 saatte 5 mg/kg yükleme dozu, ardından 1 saatte 50 mg idame infüzyon). Birincil son nokta, tedaviye başlandıktan 90 dakika sonra sinüs ritmine (SR) ulaşan hastaların oranıydı; bu, sonuçları bu zaman diliminde görülen etkilerle sınırlamıştır.

Vernakalant tedavisi hastaların %51.7'sini 90 dakikada SR'ye dönüştürürken, amiodaron alan hastalarda bu oran %5.2'ydi ve vernakalant amiodarona kıyasla ilk 90 dakikada AF'den SR'ye anlamlı olarak daha hızlı bir konversiyon sağlamıştır (log-rank p değeri <0.0001).

Pediyatrik Popülasyon
Avrupa İlaç Kurumu (EMA) atriyal fibrilasyonlu pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında BRINAVESS ile yürütülen çalışmaların sonuçlarının gönderilmesi zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Emilim: Hastalarda vernakalantın ortalama pik plazma konsantrasyonları 3 mg/kg vernakalant hidroklorürün tekli 10 dakikalık infüzyonundan sonra 3.9 µg/ml ve dozlar arasında 15 dakika bırakılarak 2 mg/kg dozuyla yapılan ikinci infüzyondan sonra 4.3 µg/ml'dir.
Dağılım: Vernakalant vücuda geniş ölçüde ve hızla dağılır ve dağılım hacmi yaklaşık 2 l/kg'dır. C_{maks} ve EAA, 0.5 mg/kg ile 5 mg/kg arasında dozla orantılıdır. Hastalarda vernakalantın tüm vücutta tipik klerensi 0.41 l/saat/kg olarak hesaplanmıştır.

Biyotransformasyon: İnsan serumunda vernakalantın serbest fraksiyonu 1 – 5 µg/ml konsantrasyon aralığında %53 –63'dür.

Eliminasyon: Vernakalant güçlü CYP2D6 metabolizması olan kişilerde esas olarak CYP2D6 aracılı O-demetilasyon ile elimine edilir. CYP2D6 metabolizması zayıf kişilerde glukuronidasyon ve böbreklerle atılım ana eliminasyon mekanizmalarıdır. Hastalarda vernakalantın ortalama eliminasyon yarı-ömrü CYP2D6 metabolizması güçlü kişilerde yaklaşık 3 saat ve CYP2D6 metabolizması zayıf kişilerde yaklaşık 5.5 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Akut maruz kalım cinsiyet, konjestif kalp yetmezliği, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu veya beta blokerlerin ve diğer ilaçların (varfarin, metoprolol, furosemid ve digoksin) eş zamanlı uygulanmasından anlamlı düzeyde etkilenmez. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda maruz kalımlar %9-25 oranında artmıştır. Bu durumlar için veya yaş, serum kreatinin düzeyi veya CYP2D6 metabolizmasının durumuna göre BRINAVESS dozunun ayarlanması gerekmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Güvenlilik farmakolojisi, tekli ve tekrarlayan doz toksisitesi ve genotoksisiteyi içeren klasik çalışmalara göre, klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemektedir.

Üremeye yönelik etkiler bakımından, vernakalant intravenöz yolla uygulandıktan sonra vernakalantın tekli intravenöz dozunun ardından insanlarda ulaşılan maruz kalım düzeylerinin (EAA) altında veya benzer kalım düzeylerinde gebelik, embriyofetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişme üzerinde hiçbir etki gözlenmemiştir. Vernakalantın günde iki kez oral yolla uygulandığı embriyofetal gelişim çalışmalarında, vernakalantın tekli intravenöz dozundan sonra insanlarda ulaşılandan genel olarak daha yüksek maruz kalım düzeyleri (EAA) gözlenmiş ve

sıçanlarda malformasyonlar (yarık damak, kavisli radius, kavisli/deforme köprücük kemiği, trakeada darlık, tiroid bezinin yokluğu, inmemiş testisler dahil deforme/kaynaşmış/hiç oluşmamış iskelet kemikleri) oluşmuş ve tavşanlarda, test edilen en yüksek dozlarda embriyo/fetus ölümleri ve kaynaşmış/ilave sternebralı fetusların sayısında artış görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit E330
Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su
Sodyum hidroksit E524 (pH ayarlaması için)

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün bölüm 4.2'de belirtilenler dışında başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. Sulandırılmış steril konsantre, sulandırıldıktan sonra 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında 12 saat boyunca kimyasal ve fiziksel olarak stabildir. Mikrobiyolojik nedenlerle ürün derhal kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanımdan önce merkezdeki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

BRINAVESS klorobütil kauçuk tıpa ve alüminyum üst kapaklı tek kullanımlık cam (Tip 1) flakonlar içerisinde sunulur. 1 flakonluk ambalajla sunulan her 30 ml flakon 500 mg vernakalant hidroklorür içerir.

Tüm paket büyüklükleri satılmayabilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

İnfüzyon için BRINAVESS'in hazırlanması hakkında bilgi için bkz. bölüm 4.2.

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Esentepe - İSTANBUL
Tel : 0212 336 10 00
Faks : 0212 215 27 33
E-posta: msdturkeyinfo@merck.com

8. RUHSAT NUMARASI

136/72

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.09.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ