

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

 **BRINA VESS™**

Chlorhydrate de vernakalant pour injection

solution

20 mg/mL

agent anti-arythmique

Cipher Pharmaceuticals Inc.
2345 Argentia Road, Suite 100A
Mississauga, Ontario
L5N 8K4

Date de rédaction:
25 Novembre 2015

Date de révision:
24 juillet 2018

Numéro de contrôle de la présentation: 218102

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
SURDOSAGE	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	24
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
ESSAIS CLINIQUES	26
TOXICOLOGIE	29
RÉFÉRENCES	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS SUR LES MÉDICAMENTS	32

BRINAVESS

Chlorhydrate de vernakalant

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Perfusion Intraveineuse	20 mg/mL en flacon de 25 mL	<i>Aucun</i> <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

BRINAVESS (chlorhydrate de vernakalant) est indiqué pour la conversion rapide de la fibrillation auriculaire d'installation récente en rythme sinusal:

- En l'absence d'intervention chirurgicale : avec fibrillation auriculaire d'une durée ≤ 7 jours
- Après une chirurgie cardiaque : avec fibrillation auriculaire d'une durée ≤ 3 jours.

BRINAVESS n'est PAS recommandée pour la conversion du flutter auriculaire au rythme sinusal (voir ESSAIS CLINIQUES).

Gériatrie (âge ≥ 65 ans):

Aucun ajustement posologique de BRINAVESS n'est nécessaire sur la base de l'âge.

Pédiatrie (âge < 18 ans):

Comme BRINAVESS n'a pas été étudié chez cette population de patients, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

CONTRE-INDICATIONS

- En raison du risque de développer une hypotension cliniquement pertinente ou des arythmies ventriculaires, chez les patients ayant :
 - une sténose aortique sévère
 - une pression artérielle systolique (PAS) < 100 mmHg

- une insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou NYHA IV
- En raison du risque de développer des arythmies cliniquement pertinentes, chez les patients ayant :
 - un allongement significatif de l'intervalle QT avant traitement (non corrigé > 440 msec),
 - un syndrome du QT long congénital ou acquis
- En raison du risque de développer des troubles de la conduction cardiaque, chez les patients ayant :
 - une bradycardie sévère
 - une dysfonction sinusale
 - un bloc auriculo-ventriculaire de deuxième ou de troisième degré sans pacemaker fonctionnel *in situ*
- Administration de médicaments anti-arythmiques par voie intraveineuse (classe I, ou classe III) dans les 4 heures précédant ou dans les 4 heures suivant l'administration de BRINAVESS (chlorhydrate de vernakalant) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu ou insuffisance cardiaque aiguë décompensée, au cours des 30 jours précédents.
- Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de sa formulation ou à un des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Des cas d'hypotension sévère ont été rapportés pendant et immédiatement après la perfusion de BRINAVESS (chlorhydrate de vernakalant). Les patients doivent rester sous étroite surveillance pendant la perfusion de BRINAVESS et pendant au moins 2 heures suivant la fin du traitement avec BRINAVESS, avec évaluation des signes vitaux et monitoring cardiaque continu (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le matériel de réanimation et la capacité de mise en place d'un pacemaker temporaire doivent être disponibles, car certains patients peuvent développer un arrêt sinusal ou une bradycardie cliniquement significative après la conversion au rythme sinusal (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Bradycardie).

Avant l'administration de BRINAVESS, les patients doivent être correctement hydratés, traités par un anticoagulant conformément aux recommandations thérapeutiques et toute hypokaliémie doit être écartée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Cardiovasculaire

Bradycardie

Des effets indésirables graves de bradycardie ont été rapportés pendant et après le traitement avec BRINAVESS. La plupart des cas sont survenus rapidement après la conversion au rythme sinusal.

En général, la bradycardie a bien répondu à l'arrêt de BRINAVESS et/ou à l'administration d'atropine, cependant, certains événements de bradycardie ayant nécessité une stimulation électrique ont été rapportés (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Bradycardie). Ces événements ont parfois été associés avec de l'hypotension de relevance clinique.

Hypotension

De l'hypotension a été observée avec la perfusion de BRINAVESS. En général, l'hypotension apparaît rapidement, soit pendant la perfusion ou peu après celle-ci et peut généralement être corrigée par un traitement symptomatique habituel. Des cas d'hypotension sévère ont été observés de façon peu fréquente (voir EFFETS INDESIRABLES, Effets indésirables Post-Marketing).

La durée moyenne des effets indésirables hypotensifs chez les patients traités avec BRINAVESS était d'environ 18 minutes, avec une survenue à environ 37 minutes du début de la première perfusion, c'est-à-dire 2 minutes après la fin programmée de la deuxième perfusion (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Tous les patients n'ont pas nécessité de traitement. En général, les patients ont été placés dans la position de Trendelenburg, et l'hypotension a répondu au traitement avec une perfusion saline. Globalement, l'hypotension liée à la perfusion de BRINAVESS, dans les patients enrôlés dans les essais cliniques, a été en général transitoire et a généralement répondu à l'arrêt du traitement du médicament d'étude et un traitement symptomatique habituel.

Des effets indésirables hypotensifs graves occasionnels ont été notés en association avec le traitement avec BRINAVESS. La plupart de ces patients ont reçu une seule perfusion de BRINAVESS, l'hypotension est survenue à environ 10-15 minutes après le début de la première perfusion, c'est-à-dire 5 minutes après la fin de la première perfusion de BRINAVESS.

Le patient doit être surveillé, à la recherche de signes ou symptômes évoquant une baisse brutale de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque, pendant la durée de la première perfusion et au minimum durant les 15 minutes suivant la fin de la perfusion avec une évaluation des signes vitaux et du rythme cardiaque du patient. A ce moment là, si les signes vitaux sont jugés stables, et le patient reste en fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire secondaire, une seconde perfusion à une dose inférieure peut être commencée. Le patient doit continuer à être surveillé pendant la durée de la seconde perfusion et au moins deux (2) heures après la fin de la perfusion, et jusqu'à ce que les paramètres cliniques et électrocardiographiques soient stabilisés (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive (ICC), l'incidence globale d'événements hypotensifs a été plus élevée pendant les deux premières heures suivant la perfusion chez les patients traités par BRINAVESS que chez ceux qui avaient reçu le placebo, à 13,4% contre 4,7%, respectivement (voir EFFETS INDESIRABLES, Patients avec une

Insuffisance Cardiaque Congestive). La prudence est requise chez ces patients. De plus, BRINAVESS est contre-indiqué chez les patients avec une insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou NYHA IV, ou chez ceux qui ont souffert d'un épisode d'insuffisance cardiaque aiguë décompensée, au cours des 30 jours précédents la date prévue du traitement (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les patients ayant une pression artérielle systolique (PAS) < 105 mm/Hg au moment de l'initiation de la perfusion de BRINAVESS, avaient une incidence 3 fois plus élevée d'hypotension, définie comme PAS < 90 mm Hg. La prudence est nécessaire chez ces patients. L'utilisation de BRINAVESS chez les patients avec PAS < 100 mm/Hg est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les patients qui prennent un traitement de fond de bêta-bloquants, et traités avec BRINAVESS ont un risque plus élevé d'hypotension dans les 2 premières heures suivant l'administration (BRINAVESS 7,6%, placebo 3,5%), par rapport aux patients n'en prenant pas (BRINAVESS 3,6%, placebo 8,5%). Ces patients doivent être étroitement surveillés.

Dans le programme de développement clinique, les doses de charge ou les suppléments par bolus de bêta-bloquants ont été interrompues 2 heures avant et jusqu'à 2 heures après la fin de la perfusion du médicament d'étude. Par conséquent, l'utilisation de bêta-bloquants par voie intraveineuse dans les 2 heures avant et après la perfusion de BRINAVESS n'est pas recommandée.

Flutter Auriculaire

L'incidence de transformation en flutter auriculaire dans les deux premières heures suivant l'administration est supérieure chez les patients recevant BRINAVESS que chez les patients ayant reçu un placebo (voir EFFETS INDESIRABLES, Flutter Auriculaire). Le risque est plus élevé chez les patients traités par des médicaments anti-arythmiques de classe I (voir INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES). Ces patients doivent être observés avec attention et recevoir le traitement symptomatique habituel, si nécessaire (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Flutter Auriculaire).

La plupart des patients développant un flutter auriculaire seront stabilisés sans traitement. Dans le cas de signes d'instabilité hémodynamique ou de développement de conduction auriculo-ventriculaire (AV) 1:1, la perfusion de BRINAVESS doit être arrêtée et la cardioversion électrique doit être envisagée.

Dans l'expérience post-marketing, de très rares cas de flutter auriculaire avec conduction AV 1:1 ont été observés en association au traitement avec BRINAVESS.

Insuffisance Cardiaque Congestive

En raison de l'incidence plus élevée d'effets indésirables d'hypotension chez les patients ayant des antécédents d'ICC, BRINAVESS doit être utilisé avec prudence chez les patients hémodynamiquement stables présentant une ICC de classe fonctionnelle NYHA I à II. L'expérience clinique concernant l'utilisation de BRINAVESS chez des patients ayant des antécédents documentés de FEVG ≤ 35 % sont limitées. Son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients. L'utilisation de BRINAVESS est contre-indiquée chez les patients d'ICC de

classe NYHA III ou de classe NYHA IV (voir CONTRE-INDICATIONS).

Syndrome du QT Long

L'allongement de l'intervalle QT peut survenir avec le traitement BRINAVESS (voir EFFETS INDESIRABLES, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique). BRINAVESS est contre-indiqué chez les patients avec des antécédents de syndrome du QT long ou ayant un allongement de l'intervalle QT non corrigé > 440 ms (voir CONTRE-INDICATIONS). BRINAVESS a été administré à des patients avec un intervalle QT non corrigé < 440 ms sans une augmentation du risque de torsades de pointes.

Les patients avec des antécédents familiaux de syndrome de QT long peuvent avoir un risque plus élevé de développer des torsades de pointes. L'utilisation de BRINAVESS n'est pas recommandée chez ces patients à moins qu'un diagnostic de syndrome du QT long n'ait été définitivement écarté par des tests spécialisés chez les patients à traiter.

Médicaments Anti-Arythmiques de Classes I et III

BRINAVESS doit être utilisé avec prudence chez les patients prenant un traitement oral de fond d'anti-arythmiques de Classes I ou III, en raison de l'expérience limitée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique). Le risque de flutter auriculaire peut être augmenté chez les patients prenant un traitement oral de fond d'anti-arythmiques de Classe I (voir Flutter Auriculaire).

A cause d'un risque accru d'effets indésirables, la perfusion de BRINAVESS est contre-indiquée dans les 4 heures d'un traitement intraveineux avec un médicament anti-arythmiques de Classe I ou III (voir CONTRE-INDICATIONS). BRINAVESS n'a pas été étudié lorsqu'il est utilisé en conjonction avec un traitement de médicaments anti-arythmiques de Classes I ou III, par voie intraveineuse.

Valvulopathie

Chez les patients présentant une valvulopathie, une incidence plus élevée d'épisodes d'arythmies ventriculaires et de bradycardie a été observée dans les deux heures suivant l'administration de BRINAVESS (voir EFFETS INDESIRABLES). Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Autres pathologies et affections

Comme BRINAVESS n'a pas été évalué chez les patients présentant une cardiomyopathie hypertrophique obstructive, une cardiomyopathie restrictive ou une péricardite constrictive, son utilisation ne peut être recommandée chez ces patients. Les données concernant l'utilisation de BRINAVESS chez les patients porteurs d'un pacemaker sont limitées.

Endocrinien/métabolisme

Le vernakalant est un substrat du CYP 2D6 et une inhibition compétitive, modérée du CYP 2D6 humain a été observée. Aucune des autres isoenzymes du CYP P450 n'est inhibé par le vernakalant. Des études *in vitro* indiquent que le vernakalant est un substrat, mais non un inhibiteur de la glycoprotéine-P. Pour plus d'information sur le métabolisme et les interactions médicamenteuses,

voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES).

Contenu en sodium de la perfusion de BRINAVESS

Un flacon de 500 mg de BRINAVESS contient environ 3,5 mmol (80 mg) de sodium. Ceci doit être pris en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

Populations particulières

Insuffisance Hépatique

Comme l'expérience clinique avec les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée, BRINAVESS n'est pas recommandé chez ces patients (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance Hépatique).

Femmes enceintes:

BRINAVESS n'a pas été étudié chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des malformations après une exposition orale répétée (voir TOXICOLOGIE). En conséquence, BRINAVESS ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Femmes qui allaitent:

On ne sait pas si le vernakalant ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Il n'existe pas de données sur leur excrétion dans le lait animal. Un risque pour le nourrisson allaité au sein ne peut être exclu. En conséquence, l'utilisation de BRINAVESS doit être évitée chez une femme qui allaite.

Gériatrie (âge ≥ 65 ans):

Aucun ajustement posologique de BRINAVESS n'est nécessaire sur la base de l'âge.

Pédiatrie (âge < 18 ans):

Comme BRINAVESS n'a pas été étudié chez cette population de patients, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

Surveillance et essais de laboratoire

BRINAVESS doit être administré en perfusion intraveineuse, sous une surveillance clinique appropriée pour la cardioversion. Seul un professionnel de santé qualifié doit administrer BRINAVESS et doit surveiller fréquemment, et avec attention, le patient pendant la durée de la perfusion, et au minimum durant les 2 heures suivant la fin du traitement avec BRINAVESS, avec une surveillance continue du rythme cardiaque et une évaluation des signes vitaux, à la recherche

de signes et symptômes d'une baisse brutale de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

La sécurité d'emploi de BRINAVESS (chlorhydrate de vernakalant) a été évaluée dans des études cliniques menées chez 1148 sujets incluant des patients et des volontaires sains qui ont été exposés à BRINAVESS. Selon les données de 1018 patients de huit études de Phase 2 et Phase 3, les effets indésirables les plus fréquemment observés (> 5 %) dans les 24 premières heures suivant l'administration de BRINAVESS ont été une dysgueusie (troubles du goût) (18,2 %), des étournements (12,9 %) et des paresthésies (7,4 %). Ces réactions sont survenues pendant ou peu après la perfusion, ont été transitoires et ont rarement été un facteur limitant pour le traitement.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les effets indésirables liés au traitement survenant dans les 24 heures suivant l'administration du médicament et observés chez au moins 1% des patients en fibrillation auriculaire (FA) recevant BRINAVESS au cours des huit essais de phase 2 et 3, randomisés et contrôlés, chez des patients présentant une FA d'au moins 3 heures et jusqu'à 45 jours, sont résumés dans le Tableau 1.

Tableau 1 – Résumé des effets indésirables fréquents survenant dans les 2 heures, et 24 heures, après l'initiation de la perfusion de BRINAVESS*

	0-2 hours		0-24 hours	
	BRINAVESS n = 1018 (%)	placebo n = 403 (%)	BRINAVESS n = 1018 (%)	placebo n = 403 (%)
Affections du système nerveux				
Dysgueusie	18,0	2,2	18,2	2,2
Paresthésies	7,2	0,7	7,4	1,2
Céphalées	1,6	2,5	3,7	3,5
Etourdissements	2,8	1,7	3,6	2,7

	0-2 hours		0-24 hours	
	BRINAVESS n = 1018	placebo n = 403	BRINAVESS n = 1018	placebo n = 403
	(%)	(%)	(%)	(%)
Affections cardiaques				
Fibrillation auriculaire	1,4	1,2	4,2	5,0
Bradycardie	2,4	0,2	3,1	1,7
Flutter auriculaire	2,0	0,2	2,5	0,5
Bradycardie sinusale	0,5	0	1,3	1,2
Tachycardie ventriculaire	0,4	0,2	1,1	0,7
Bloc AV de premier degré	0,4	0,2	1,0	0,7
Affections vasculaires				
Hypotension	3,6	1,5	4,9	3,7
Hypertension	1,4	0,5	1,6	0,7
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Eternuements	12,9	0	12,9	0
Toux	3,9	0,5	4,0	1,0
Gêne nasale	2,0	0	2,0	0
Dyspnée	0,8	0	1,5	0,5
Affections gastro-intestinales				
Nausée	4,6	0,2	5,7	1,2
Paresthésies buccales	1,9	0,2	1,9	0,2
Vomissements	1,1	0	1,3	0,2
Diarrhée	0,8	0,2	1,3	0,7
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Prurit	2,9	0	3,0	0
Hyperhidrose	2,6	0,2	2,8	0,7

	0-2 hours		0-24 hours	
	BRINAVESS n = 1018 (%)	placebo n = 403 (%)	BRINAVESS n = 1018 (%)	placebo n = 403 (%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	1,1	0,5	2,8	1,5
Sensation de chaleur	2,4	0,5	2,4	0,5
Douleur au site de perfusion	2,0	0,2	2,0	0,2

***≥1,0% effets indésirables non procéduraux de 0-24 heures suivant la perfusion de BRINAVESS**

Effets Indésirables Graves dans les deux premières heures suivant l'administration

Pendant les deux premières heures suivant l'administration, l'incidence d'effets indésirables graves était plus élevée dans le groupe BRINAVESS (2,8% BRINAVESS, 0,7% placebo). Cependant, aucune différence dans l'incidence d'effets indésirables graves n'a été constatée entre BRINAVESS et le placebo dans les premières 24 heures (4,7% BRINAVESS, 4,5% placebo). Dans les deux premières heures suivant l'administration, les effets indésirables graves survenant chez plus d'un (1) patient traité avec BRINAVESS et plus fréquemment avec BRINAVESS que le placebo incluent l'hypotension (0,8% BRINAVESS, 0% placebo), l'arrêt sinusal (0,2% BRINAVESS, 0% placebo), la bradycardie sinusale (0,2% BRINAVESS, 0% placebo), et la fibrillation ventriculaire (0,2% BRINAVESS, 0% placebo).

Les effets indésirables cliniquement significatifs observés dans les études cliniques incluent l'hypotension (voir MISES EN GARDE et PRECAUTIONS D'EMPLOI, Hypotension) et l'arythmie ventriculaire.

Patients avec une Insuffisance Cardiaque Congestive (ICC)

Chez les patients avec des antécédents d'ICC qui ont reçu BRINAVESS, il y a eu une augmentation significative de l'incidence d'hypotension dans les deux premières heures suivant l'administration, par rapport aux patients ayant reçu un placebo (13,4% contre 4,7%). Cette augmentation significative n'est pas constatée dans les 2-24 heures suivant l'administration ni dans l'analyse globale des premières 24 heures. Chez les patients sans antécédents d'ICC, l'incidence d'hypotension n'était pas significativement différente pendant les deux premières heures suivant l'administration chez les patients traités avec BRINAVESS, par rapport aux patients ayant reçu un placebo (4,2% contre 5,6%).

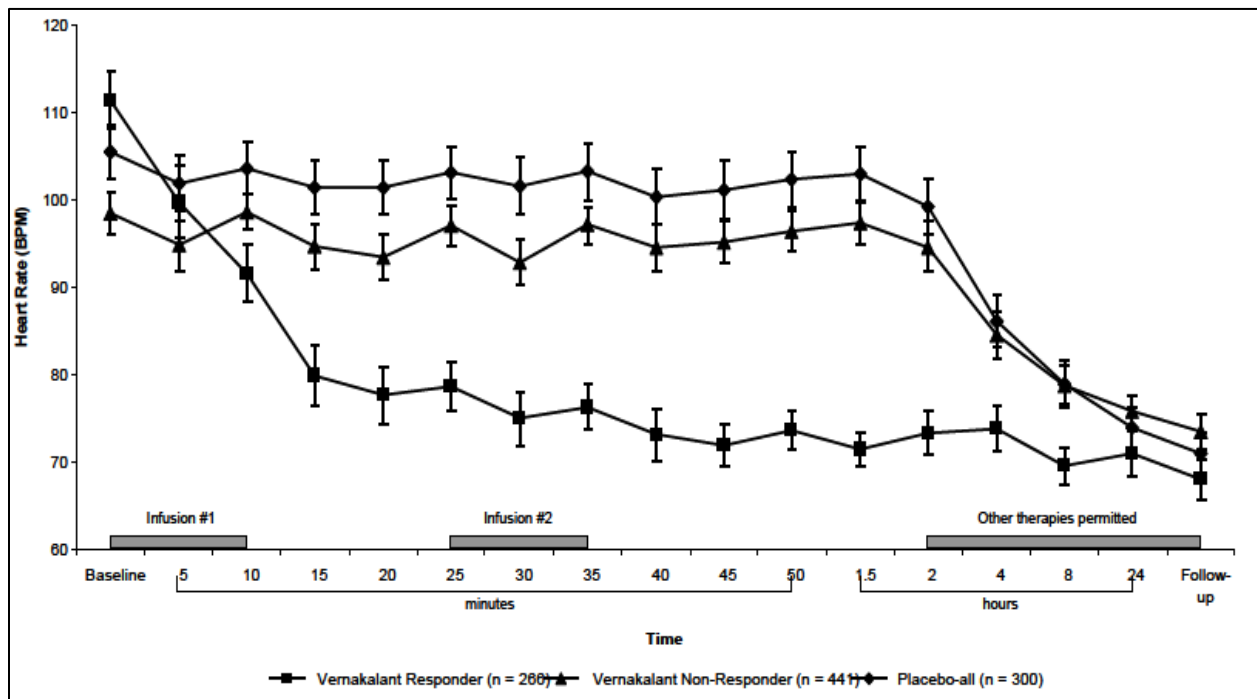
L'incidence d'arythmie ventriculaire chez les patients avec ICC dans les deux premières heures suivant l'administration était de 6,4% dans le groupe BRINAVESS, et de 1,6% dans le groupe placebo, et l'incidence de bradycardie chez les patients avec ICC était de 3,8% avec BRINAVESS, et 4,7% avec un placebo.

Bradycardie

Une bradycardie a été observée essentiellement au moment du retour en rythme sinusal. En général, avec la conversion de la fibrillation auriculaire d'installation récente en rythme sinusal, un ralentissement significatif du rythme cardiaque est attendu, voir la Figure 1, ci-dessous. La majorité des cas de bradycardie survenant dans les deux premières heures suivant l'administration surviennent pendant ou juste après la perfusion et se sont résolus spontanément.

Dans les deux premières heures suivant l'administration, l'incidence globale de la bradycardie était de 4,8% chez les patients ayant reçu BRINAVESS, et de 2,9% chez les patients ayant reçu un placebo. Dans l'analyse de 737 patients ayant reçu BRINAVESS et 315 patients traités avec un placebo dans les études de Phase 3, l'incidence de bradycardie dans les deux premières heures suivant l'administration, était similaire dans les groupes BRINAVESS et placebo (3,8% et 4,0%, respectivement), chez les patients qui n'ont pas converti en rythme sinusal dans les premières 90 minutes suivant l'administration. Le taux de bradycardie chez les patients traités avec BRINAVESS, et ayant converti dans les 90 minutes, était de 8,2% dans les deux premières heures suivant l'administration, et 0% chez les patients traités avec un placebo, voir également la Figure 1, ci-dessous. Chez les patients qui n'ont pas converti dans les premières 90 minutes, mais qui ont ensuite subi une cardioversion électrique, ou une autre thérapie, deux heures après l'administration, le taux de bradycardie durant 2-24 heures suivant l'administration était de 14,7% dans le groupe placebo, et de 7,7% dans le groupe BRINAVESS.

Figure 1. Fréquence Cardiaque Moyenne chez les patients répondant et non-répondant au traitement (\pm Erreur Standard de la Moyenne) au Cours du Temps*



*excluant les patients avec un pacemaker à la procédure de sélection

Flutter Auriculaire

Dans les études cliniques contrôlées contre placebo, la perfusion de vernakalant était associée avec

une incidence significativement plus élevée de développement de flutter auriculaire, chez les patients présentant une fibrillation auriculaire d'installation récente, dans les deux premières heures suivant l'administration, à 10,0%, par rapport au placebo à 2,5%. L'incidence rapportée de flutter auriculaire, dans la sous-population de patients avec un traitement de fond de médicaments anti-arythmique de Classe I, était de 17,6% avec le vernakalant, par rapport à 0% avec un placebo.

Dans les résultats combinés de la base de données cliniques de Phase 2 et Phase 3, le flutter auriculaire cliniquement significatif, rapporté comme grave ou nécessitant un arrêt du médicament d'étude, a été de 0,3% (3/1073) dans les deux premières heures suivant l'exposition au vernakalant, et 0% chez les patients traités avec un placebo. Aucun patient ayant présenté un flutter auriculaire suite au traitement par l'injection de vernakalant n'a développé de conduction auriculo-ventriculaire (AV) 1:1 dans cette base de données cliniques.

Dans les études contrôlées contre placebo, parmi les 31 patients qui ont présenté une fibrillation auriculaire (FA), dans les populations combinées de ACT I/III, et qui ont développé un nouvel épisode de flutter auriculaire dans les 90 minutes du début de la première dose de vernakalant, la majorité (87,1%) a ensuite converti en rythme sinusal sans séquelles. En particulier, 10 patients ont converti en rythme sinusal dans les 90 minutes du traitement avec vernakalant, 4 ont converti après 90 minutes, et 13 ont subi une cardioversion électrique dans les 24 heures. Les 4 derniers patients sont retournés en fibrillation auriculaire dans les 6 heures, et sont restés en FA jusqu'à l'heure 24.

Arythmie Ventriculaire

Globalement, le traitement avec BRINAVESS n'a pas été associé avec une augmentation significative du risque d'arythmie ventriculaire (torsade de pointes, arythmie ventriculaire, fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire). La majorité des cas d'arythmie ventriculaire constatés dans les groupes BRINAVESS et placebo correspondaient à de la tachycardie ventriculaire asymptomatique monomorphe non-soutenue (en moyenne 3-5 battements).

L'incidence globale des cas d'arythmie ventriculaire, dans les deux premières heures suivant l'administration, était similaire dans le groupe BRINAVESS (3,2%) et dans le groupe placebo (2,6%). Pendant les 2 premières heures, dans l'ensemble des données d'essais cliniques, aucun patient n'a souffert de torsade de pointes dans les groupes BRINAVESS ou placebo; 0,2% des patients ont souffert de fibrillation ventriculaire dans le groupe BRINAVESS, et aucun dans le groupe placebo (0%); il n'y avait pas de différence significative concernant la tachycardie ventriculaire rapporté (2,7% BRINAVESS contre 2,0% placebo), 1,8% des patients dans le groupe BRINAVESS ont souffert de tachycardie ventriculaire monomorphe non-soutenue, par rapport à 1,3% dans le groupe placebo; 0,1% des patients traités avec BRINAVESS ont souffert de tachycardie ventriculaire monomorphe soutenue, et aucun dans le groupe placebo (0%), et 0,5% des patients ont souffert de tachycardie ventriculaire polymorphe non-soutenue dans le groupe BRINAVESS, contre 1,0% dans le groupe placebo.

Pendant les deux premières heures, il y avait une incidence plus élevée d'arythmie ventriculaire chez les patients avec des antécédents de maladie cardiaque valvulaire, qui ont reçu BRINAVESS, par rapport au placebo (6,4% contre 0%), cette augmentation significative n'était pas apparente

dans la période 2-24 heures après l'administration.

Effets indésirables peu courants déterminés au cours des essais cliniques survenant dans les 24 heures après traitement (>0,1 % and <1,0 % des patients recevant BRINAVESS)

Affections Du Système Nerveux: hypoesthésie; parosmie; somnolence; syncope

Affections Endocriniennes: hyperthyroïdie

Troubles Généraux Et Anomalies Au Site D'Administration: asthénie; érythème au site de perfusion; gêne thoracique; douleur thoracique; frissons; prurit au site de perfusion; irritation ou douleur au site d'injection; réaction au site d'injection; malaise; œdème périphérique; fièvre

Affections Cardiaques: angor; thrombose auriculaire; bloc AV complet; bloc de branche gauche; bloc de branche droit; choc cardiogénique; insuffisance mitrale; rythme nodal; palpitations; arrêt sinusal; extrasystoles supraventriculaires; tachycardie supra-ventriculaire; extrasystoles ventriculaires; fibrillation ventriculaire; élargissement du complexe QRS; allongement de l'intervalle QT

Affections Gastro-Intestinales: gêne abdominale; douleur abdominale; constipation; urgence de la défécation; bouche sèche; dyspepsie; hypoesthésie buccale

Infections: cystite; rhinopharyngite; rhinite; infection des voies respiratoires supérieures; infection urinaire

Investigations De Laboratoire: élévation du taux de l'aspartate aminotransférase (ASAT); élévation de la créatininémie; diminution du taux de potassium sanguin; élévation du taux d'urée sanguine; élévation du taux des gamma-GT; diminution de l'hémoglobininémie

Troubles Du Métabolisme Et De La Nutrition: hyperkaliémie; hypokaliémie

Affections Musculo-Squelettiques Et Systémiques: arthralgies; douleur dorsale; spasmes musculaires; douleur musculo-squelettique; myalgies; douleur dans les extrémités

Affections Oculaires: irritation oculaire; hypersécrétion lacrymale; vision floue; déficience visuelle

Affections Psychiatriques: agitation; anxiété; confusion; insomnie

Affections Du Rein Et Des Voies Urinaires: hématurie; rétention urinaire; diminution du débit urinaire

Affections Respiratoires, Thoraciques Et Médiastinales: hyperventilation; congestion nasale; douleur oropharyngée; orthopnée; œdème pulmonaire; râles; rhinorrhée; sensation de suffocation; irritation pharyngée

Affections De La Peau Et Du Tissu Sous-Cutané: ecchymoses; érythème; prurit généralisé; éruption cutanée

Affections Vasculaires: rougeur; pâleur

Effets Indésirables Post-Marketing:

Dans une étude post-marketing incluant 1143 patients dont 1256 instances de traitement avec BRINAVESS, un total de 15 cas de d'hypotension prédéfinie comme médicalement significative, arythmie ventriculaire significative (définie comme tachycardie ventriculaire soutenue, torsades de pointes, fibrillation ventriculaire), flutter auriculaire significatif, bradycardie significative, ont été rapportés. Quatorze de ces cas sont survenus dans les deux heures suivant le début de la première perfusion de BRINAVESS, et un à 3 heures.

Parmi ces 15 cas, 12 correspondaient à des bradycardies significatives, définies comme une

bradycardie nécessitant une stimulation électrique, qu'elle soit temporaire ou permanente, ou n'importe quels autres effets indésirables graves incluant une bradycardie, équivalent à une incidence cumulée de 1,0%. Tous ces cas sont survenus dans les 2 premières heures après la perfusion de BRINAVESS. Parmi ces 12 cas de bradycardie significative, deux ont nécessité une stimulation électrique (tous les deux chez des patients après une chirurgie cardiaque), et deux sont survenus simultanément avec une hypotension significative, ces 2 cas sont équivalents à une incidence cumulée d'hypotension de 0,2%.

Dans l'expérience post-marketing, de très rares cas de flutter auriculaire avec conduction auriculo-ventriculaire 1:1 ont été observés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Flutter Auriculaire).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude d'interaction formelle n'a été réalisée avec le vernakalant, solution injectable.

Interaction pharmacocinétique

Bien que le vernakalant soit un substrat du CYP 2D6, les analyses de pharmacocinétique (PK) de population n'ont montré aucune différence substantielle dans l'exposition aiguë au vernakalant (C_{max} et $ASC_{0-90\ min}$) lorsque des inhibiteurs faibles ou puissants du CYP 2D6 étaient administrés dans la journée précédant la perfusion de BRINAVESS (chlorhydrate de vernakalant), par rapport aux patients ne recevant pas un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP 2D6. De plus, l'exposition aiguë au vernakalant, chez les métaboliseurs CYP 2D6 lents, semble n'être que marginalement différente de celle observée chez les métaboliseurs rapides. Aucune adaptation posologique de BRINAVESS n'est nécessaire en fonction du statut du métaboliseur CYP 2D6 ou lorsque le vernakalant est co-administré avec des inhibiteurs du CYP 2D6.

Le vernakalant est un inhibiteur compétitif modéré du CYP 2D6. BRINAVESS administré en perfusion est peu susceptible de causer des interactions médicamenteuses significatives, y compris avec CYP 2D6, en raison de sa distribution rapide et de l'exposition transitoire, de sa faible liaison protéique, de l'absence d'inhibition d'autres isoenzymes du cytochrome CYP P450 testées (CYP 3A4, 1A2, 2C9, 2C19 ou 2E1), et de l'absence d'inhibition de la glycoprotéine P dans un essai de transport de la digoxine.

Interaction médicament-médicament

Aucune étude d'interaction formelle n'a été réalisée avec BRINAVESS. Les études de pharmacocinétique ont montré que l'exposition aiguë n'est pas significativement influencée par l'administration concomitante des inhibiteurs du CYP 2D6, des bêta-bloquants, ou d'autres médicaments tels que la warfarine, le métoprolol, le fursoémide, et la digoxine, et qu'aucun ajustement posologique du vernakalant n'est nécessaire.

L'administration de warfarine n'a pas affecté la sécurité d'emploi de BRINAVESS.

Interactions médicament-aliment

Un flacon de 500 mg contient environ 3,5 mmol (80 mg) de sodium. Ceci doit être pris en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

Interaction médicament – herbes

Les interactions avec les préparations à base de plantes n'ont pas été étudiées.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

BRINAVESS (chlorhydrate de vernakalant) doit être administré en perfusion intraveineuse, sous surveillance clinique dans un centre médical approprié pour la cardioversion.

Des cas d'hypotension graves ont été reporté pendant et immédiatement après la perfusion de BRINAVESS. Les patients doivent rester en étroite observation pendant la perfusion de BRINAVESS et pendant au moins 2 heures suivant la fin du traitement avec BRINAVESS, avec évaluation des signes vitaux et monitoring cardiaque continu.

Si l'un des signes ou symptômes suivants surviennent, l'administration de BRINAVESS doit être immédiatement arrêtée et les patients doivent recevoir une prise en charge médicale appropriée (voir également MISES EN GARDE et PRECAUTIONS D'EMPLOI, et EFFETS INDESIRABLES) :

- Une baisse brutale de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque, avec ou sans hypotension ou bradycardie symptomatiques
- Hypotension
- Bradycardie
- Modifications de l'ECG (par exemple pause sinusale cliniquement significative, bloc auriculo-ventriculaire complet, nouveau bloc de branche, allongement significatif de l'intervalle QRS ou QT, modifications compatibles avec une ischémie, un infarctus ou arythmie ventriculaire)

Si ces événements surviennent pendant ou rapidement après la première perfusion de BRINAVESS, les patients ne doivent PAS recevoir la seconde perfusion de BRINAVESS.

Comme dans d'autres circonstances où la conversion de la fibrillation auriculaire au rythme sinusal se produit, des effets indésirables graves de bradycardie ou de dysfonctionnement du sinus peuvent se produire (voir MISES EN GARDE et PRECAUTIONS D'EMPLOI, Bradycardie). Dans certains cas de bradycardie, spécialement chez les patients après chirurgie cardiaque, la stimulation électrique peut être nécessaire.

Tous les patients doivent être surveillés pendant au moins deux (2) heures après l'arrêt de la perfusion de BRINAVESS, et jusqu'à la stabilisation des paramètres cliniques et électrocardiographiques.

Posologie recommandée et modification posologique

Avant l'administration de BRINAVESS, le Professionnel de Santé qui va administrer BRINAVESS doit confirmer l'éligibilité du patient en complétant la liste d'instructions avant perfusion fournie.

Une liste d'instructions avant perfusion est fournie avec le médicament et est aussi disponible à : <http://www.cipherpharma.com/products/hospital-acute-care/Brinavess-Preinfusion-Checklist-Canada.pdf>

Le matériel de réanimation et la capacité de mise en place d'un pacemaker temporaire doivent être disponibles, pour fournir un support hémodynamique, si nécessaire.

Les patients doivent être correctement hydratés et traités par un anticoagulant, conformément aux pratiques courantes, et testé pour l'hypokaliémie, avant l'utilisation de BRINAVESS. Chez les patients présentant une hypokaliémie non corrigée, c'est-à-dire potassium sérique < 3,5 mmol/L, le taux de potassium doit être corrigé avant l'administration de BRINAVESS.

La posologie de BRINAVESS est déterminée en fonction du poids du patient, avec une dose maximale de 565 mg (basée sur un poids corporel de 113 kg). La dose recommandée de la première perfusion est de 3 mg/kg, à administrer en 10 minutes. Chez les patients pesant 113 kg et plus, la dose initiale maximale de 339 mg (84,7 mL de solution 4 mg/mL) ne doit pas être dépassée. En l'absence de réduction de la fibrillation auriculaire dans les 15 minutes suivant la fin de la première perfusion, et si le patient reste hémodynamiquement stable, une seconde perfusion de 10 minutes à la dose de 2 mg/kg peut être administrée. Chez les patients pesant 113 kg et plus, la dose maximale de 226 mg (56,5 mL de solution 4 mg/mL) ne doit pas être dépassée pour la seconde perfusion. Les doses cumulées administrées en 24 heures ne doivent pas dépasser 5 mg/kg.

Il n'existe pas de données cliniques concernant une administration de doses répétées après la première et la seconde perfusion ou pour des doses cumulées supérieures à 565 mg.

Si la conversion en rythme sinusal se produit pendant la première ou la seconde perfusion, cette perfusion doit être administrée en totalité, si la condition clinique du patient le permet.

Ne pas administrer BRINAVESS chez les patients qui ont reçu un médicament anti-arythmique, de Classes I ou III, par voie intraveineuse, dans les 4 heures avant ou après la perfusion prévue de BRINAVESS (voir CONTRE-INDICATIONS, et MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Médicaments Anti-Arythmiques de Classes I et III). Ne pas recommencer ou démarrer un traitement avec un médicament anti-arythmique, de Classes I ou III jusqu'à au moins 2 heures après l'arrêt de la perfusion de BRINAVESS. L'utilisation de BRINAVESS n'a pas été étudiée dans les 2 heures de l'utilisation d'un bêta-bloquant par voie intraveineuse (voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Hypotension).

Flutter Auriculaire

De courtes séries de flutter auriculaire secondaire ont été observées chez des patients atteints de fibrillation auriculaire recevant BRINAVESS durant les 2 premières heures après l'administration. Avec la poursuite de la perfusion de BRINAVESS comme recommandé ci-dessus, la majorité de ces patients continuent à convertir au rythme sinusal. Chez les autres patients, la cardioversion électrique peut être recommandée.

Dans l'expérience post-marketing, de très rares cas de flutter auriculaire avec conduction auriculo-ventriculaire 1:1 ont été observés, la majorité ont nécessité un arrêt immédiat de la perfusion de BRINAVESS et une cardioversion électrique urgente.

Administration:

Concentré: doit être diluer avant utilisation.

BRINAVESS doit être administré en perfusion intraveineuse dans des conditions de surveillance clinique appropriées pour la cardioversion. Seul un professionnel de santé qualifié doit administrer BRINAVESS. Les patients doivent être surveillés fréquemment pendant et après l'administration de BRINAVESS, à la recherche de signes et symptômes évoquant une baisse brutale de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque, ou un changement dans la conduction cardiaque (voir rubrique MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS).

La pompe à perfusion est le dispositif d'administration de choix. Cependant, un pousse-seringue est acceptable sous réserve que le volume calculé exact puisse être administré sur la durée de perfusion spécifiée.

BRINAVESS ne doit PAS être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.

Les flacons de BRINAVESS sont à usage unique et le contenu doit être dilué avant l'administration.

Lire toutes les étapes de préparation avant l'administration.

Préparation de BRINAVESS pour la Perfusion:

Etape 1: avant l'administration, effectuer un contrôle visuel des flacons de BRINAVESS pour rechercher la présence de particules ou d'une couleur anormale. Ne pas utiliser un flacon présentant des particules ou une couleur anormale. Remarque : BRINAVESS est incolore à jaune clair. Les variations de couleur dans cette gamme n'affectent pas l'activité du produit.

Etape 2: reconstitution de la solution à diluer

Pour garantir une administration correcte, préparer avant de débiter la perfusion une quantité suffisante de BRINAVESS 20 mg/mL permettant d'effectuer la première et la seconde perfusion si cette dernière est nécessaire.

Préparer une solution à la concentration de 4 mg/mL en suivant les recommandations de dilution ci-dessous:

Patients pesant \leq 100 kg: ajouter 25 mL de BRINAVESS 20 mg/mL à 100 mL de solvant.

Patients pesant $>$ 100 kg: ajouter 30 mL de BRINAVESS 20 mg/mL à 120 mL de solvant.

Étape 3: contrôle visuel de la solution

La solution stérile diluée doit être limpide, incolore à jaune clair. Avant l'administration, vérifier à nouveau que la solution ne présente pas de particules ou de couleur anormale.

Reconstitution:

Produits parentéraux: Les solvants recommandés sont le chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion, les solutions de lactate Ringer pour perfusion ou le glucose à 5 % pour perfusion.

Tableau 2 :Reconstitution

Volume du flacon	Volume de solvant nécessaire par flacon	Volume approximatif du mélange obtenu	Concentration nominale par mL
25 mL	100 mL	125 mL	4 mg

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés ci-dessus.

SURDOSAGE

Un patient qui avait reçu 3 mg/kg de BRINAVESS (chlorhydrate de vernakalant) en 5 minutes, au lieu de la durée recommandée de 10 minutes, a développé une tachycardie à complexe large stable qui s'est résolue sans séquelles.

En cas d'overdose accidentelle ou d'un débit excessif de la perfusion BRINAVESS, arrêter la perfusion de BRINAVESS immédiatement. La fréquence cardiaque et la condition clinique du patient doivent être surveillés étroitement pendant au moins quatre (4) heures, et jusqu'à la stabilisation des paramètres cliniques et électrocardiographiques. Une prise en charge médicale appropriée doit être instituée pour maintenir la pression artérielle, et pour le traitement des arythmies dangereuses, si elles se produisent.

Le matériel de réanimation et la possibilité d'insérer un pacemaker temporaire doivent être disponibles, pour fournir un support hémodynamique, si nécessaire.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

BRINAVESS (chlorhydrate de vernakalant) est un médicament anti-arythmique qui agit préférentiellement au niveau des oreillettes en prolongeant la période réfractaire auriculaire et en ralentissant de façon fréquence-dépendante la conduction des impulsions. On pense que ces effets sur la période réfractaire et la conduction suppriment la réentrée auriculaire et qu'ils sont

probablement les propriétés électrophysiologiques prédominantes qui sous-tendent les effets anti-arythmiques du vernakalant. On estime que l'activité relative auriculaire sélective du vernakalant résulte en une période réfractaire auriculaire significativement prolongée sans effets significatifs sur la période réfractaire ventriculaire à des niveaux plasmatiques cliniquement pertinents dans les études électrophysiologiques. En raison de ses actions préférentielles auriculaires, le vernakalant ne s'intègre pas facilement dans la classification des médicaments anti-arythmiques de Vaughan Williams, qui est basée sur l'activité ventriculaire.

Pharmacodynamique

Le vernakalant bloque les courants potassiques, c'est-à-dire, $Kv1,5$ (I_{Kur} ou I_{Sus}), $Kv4,3$ (I_{to}), et hERG (I_{Kr}), ainsi que les courants potassiques dépendant de l'acétylcholine (I_{KACH}). Il exerce un effet minimal ou nul sur les canaux calciques de type L ($I_{ca,L}$), les canaux de potassium rectifiant entrant (I_{K1}) et le canal de potassium (I_{Ks}) redresseur temporisé. L'affinité micromolaire du vernakalant pour $Kv1,5$ (I_{Kur}) et $Kv4,3$ (I_{to}) peut être en partie responsable de ses effets préférentiels sur le tissu auriculaire.

Chez l'homme, les courants I_{Kur} , I_{to} , and I_{KACH} sont limités, ou fonctionnellement prédominants, aux myocytes auriculaires et ne sont pas fonctionnels dans le ventricule. Ainsi, on s'attend à ce que le vernakalant ait un effet plus important sur le prolongement des potentiels d'action auriculaire que sur les potentiels d'action ventriculaire.

Le blocage des canaux sodiques par le vernakalant est relativement rapide en associant et en utilisant des états dépendants, exhibant un état de bloc complet faible. Le vernakalant exerce également un bloc de canaux sodiques cardiaques dépendant de la tension, de sorte que lorsque le tissu est dépolarisé, comme dans la fibrillation auriculaire, le bloc du canal sodique est renforcé. Lorsque le tissu est normalement polarisé, comme dans le ventricule, vernakalant est relativement impuissant sur les canaux de sodium cardiaque.

Bien que les canaux hERG soient bloqués par le vernakalant, la puissance du vernakalant est d'environ 30 à 100 fois plus faible que celle de la quinidine ou de la propafénone. On pense que l'allongement de l'intervalle QT observé avec le vernakalant chez l'homme est le résultat de ses effets prolongés sur la durée du potentiel d'action, étant au moins partiellement compensé par sa capacité à bloquer une composante tardive du courant de sodium entrant, c'est-à-dire I_{Na} tardif, qui est actif pendant la repolarisation de la phase 3, en plus de son absence d'effets sur les I_{Ks} , préservant ainsi la réserve de repolarisation.

Dans une étude ouverte de phase 2B, à dose croissante, on a déterminé que l'injection de vernakalant prolonge la période réfractaire de l'oreillette de manière dose-dépendante et présentait un petit effet de ralentissement de la conduction dans l'oreillette et le nœud AV au dosage le plus élevé. En outre, une corrélation significative entre les concentrations dans le plasma, et l'intervalle PR et le temps de récupération du nœud sinusal étaient observés au dosage le plus élevé. Aucun effet significatif n'a été observé sur la période réfractaire du ventricule, la repolarisation ventriculaire ou l'intervalle QT. L'injection de vernakalant a eu tendance à ralentir la conduction dans le tissu ventriculaire au dosage le plus élevé.

Dans les essais cliniques, l'intervalle QTcF a augmenté après l'administration de vernakalant. On a enregistré des pics de +22,1 msec après soustraction des valeurs sous placebo (à la Minute 10 correspondant à la fin de la première infusion de vernakalant) et de +18,8 msec (à la Minute 35, correspondant à la fin de la seconde infusion). Suite à ces augmentations transitoires avec la perfusion de vernakalant, les valeurs de QTcF mesurées 50 minutes après la fin de l'administration étaient semblables aux valeurs observées à la sortie dans les deux groupes de traitement.

La modélisation des données cliniques a montré que le QTcF est affecté par la conversion de la fibrillation auriculaire au rythme sinusal, qui est associé à une augmentation d'environ 8-10 msec. Il existe un effet cohérent et reproductible de la concentration plasmatique de vernakalant sur l'intervalle QTcF. La modélisation prédit une augmentation médiane de ~ 20 msec de QTcF à C_{max} avec la dose intraveineuse recommandée.

Comme vernakalant agit sur le cœur par un blocage dépendant de la concentration des canaux potassiques à activateurs précoces et activés par l'acétylcholine, qui affectent principalement la repolarisation auriculaire, associé au blocage des canaux sodiques en fonction de la concentration, de la tension et de la fréquence, son effet net est une réfraction auriculaire prolongée et le ralentissement de la conduction auriculaire dépendant de la vitesse.

Dans le cadre de la fibrillation auriculaire, avec des dépolarisations auriculaires rapides, le prolongement de la période réfractaire de l'oreillette et le ralentissement de la conduction auriculaire par le vernakalant dépendent de la fréquence sont tous les deux augmentés. On pense que ces mécanismes sont la base par laquelle le vernakalant convertit la fibrillation auriculaire d'installation récente en rythme sinusal.

Dans une analyse globale des essais cliniques ACT I et ACT III, le temps de récupération de la systole électrique après la conversion (représentant le temps entre le dernier QRS dans la fibrillation auriculaire et le premier QRS dans le rythme sinusal) n'a pas été prolongé chez les patients traités par le vernakalant qui ont converti au rythme sinusal, par rapport à ceux qui ont converti au rythme sinusal après une cardioversion électrique. Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire qui ont convertis au rythme sinusal au cours des deux premières heures suivant la première perfusion de vernakalant, 1,8% de ces patients présentaient une pause sinusale ≥ 5 secondes immédiatement après la conversion au rythme sinusal, par rapport à 6,3% des patients traités par un placebo. L'injection de vernakalant n'a pas non plus supprimé la récupération de la fonction nodale après la fin de la fibrillation auriculaire, puisqu'un QRS supraventriculaire réalisé à partir d'une onde sinusale P a été observé chez deux fois plus de patients traités par perfusion de vernakalant (70,9%) que chez les patients traités par placebo (35,5%).

Pharmacocinétique

Tableau 3- Paramètres Pharmacocinétiques de BRINAVESS chez les Patients en Fibrillation Auriculaire

	C_{max}	t_½ (h)	ASC_{0-∞}	Clairance	Volume de distribution
Dose unique moyenne	3,9 µg/mL après la première perfusion; 4,3 µg/mL après la seconde perfusion	3-5,5	4141 ng*h/mL après la première perfusion 8968 ng*h/mL après la seconde perfusion	0,41 L/hr/kg	2 L/kg

Absorption: Chez les patients, la moyenne de la concentration plasmatique maximale du vernakalant a été de 3,9 µg/mL après une perfusion unique en 10 minutes de 3 mg/kg de chlorhydrate de vernakalant, et de 4,3 µg/mL après une seconde perfusion de 2 mg/kg avec un intervalle de 15 minutes entre les doses.

Distribution: Le vernakalant est distribué largement et rapidement dans l'organisme, avec un volume de distribution d'environ 2 L/kg. La C_{max} et l'ASC sont proportionnelles à la dose entre 0,5 mg/kg et 5 mg/kg. Chez les patients, la clairance corporelle totale habituelle du vernakalant est estimée à 0,41 L/h/kg. La fraction libre de vernakalant dans le sérum humain est de 53-63 % dans l'intervalle de concentrations de 1-5 µg/mL.

Métabolisme: Le métabolisme du vernakalant a été étudié dans les microsomes hépatiques de plusieurs espèces et dans des enzymes recombinantes. Les études humaines *in vitro* ont déterminé que CYP 2D6 est l'isoenzyme responsable de la production du métabolite le plus important (déméthylé). L'inhibition compétitive, modérée du CYP 2D6 a été observée avec une IC_{50} de 20,1 µM et un K_i de 3,0 µM. Aucun des autres isoenzymes du CYP P450 n'est inhibée par le vernakalant. Une étude *in vitro* réalisée pour évaluer la probabilité d'une interaction entre les inhibiteurs et les substrats du CYP 2D6 suggère que la fluoxétine, la propafénone et la paroxétine peuvent inhiber le métabolisme du vernakalant *in vivo*, contrairement au métoprolol. Ces effets peuvent entraîner une clairance retardée du vernakalant après administration par voie intraveineuse, mais n'affectent probablement pas la C_{max} , puisque le métabolisme du produit ne modifie pas la distribution tissulaire rapide et importante. Des études *in vitro* indiquent que le vernakalant est un substrat, mais non un inhibiteur de la glycoprotéine-P.

On ne s'attend pas à ce que la perfusion de vernakalant provoque des interactions médicamenteuses significatives, en raison de la distribution rapide et de l'exposition transitoire, de la faible liaison protéique, du manque d'inhibition d'autres enzymes CYP P450 testées (CYP 3A4, 1A2, 2C9, 2C19 ou 2E1) et du manque d'inhibition de la glycoprotéine P, dans un test de transport de la digoxine. Des études *in vitro* indiquent que le vernakalant est un substrat, mais pas un inhibiteur de la glycoprotéine P.

Chez les patients, la demi-vie d'élimination moyenne du vernakalant est d'environ 3 heures chez les métaboliseurs CYP 2D6 rapides et d'environ 5,5 heures chez les métaboliseurs lents.

Excrétion: Le vernakalant est éliminé essentiellement par O-déméthylation par le CYP 2D6 chez les métaboliseurs rapides pour le CYP 2D6. La glycoconjugaison et l'excrétion rénale sont les principaux mécanismes d'élimination chez les métaboliseurs CYP 2D6 lents.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie: Comme BRINAVESS n'a pas été étudié chez cette population de patients, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

Gériatrie: Aucune adaptation posologique de BRINAVESS n'est nécessaire sur la base de l'âge.

Sexe: L'exposition aiguë n'est pas significativement influencée par le sexe. Aucune adaptation

posologique de BRINAVESS n'est nécessaire sur la base du sexe.

Insuffisance Hépatique: L'exposition systématique au vernakalant a été augmenté d'environ 40% chez les patients insuffisants hépatiques, par rapport aux volontaires sains. Les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée n'ont pas montré d'augmentation systématique de l'exposition, par rapport aux volontaires sains. Aucune adaptation posologique de BRINAVESS n'est nécessaire pour cette condition. Cependant, l'utilisation de BRINAVESS n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Insuffisance Hépatique)

Insuffisance Rénale: L'exposition aiguë n'est pas significativement influencée par l'insuffisance rénale. Aucune adaptation posologique de BRINAVESS n'est nécessaire.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

BRINAVESS solution à diluer doit être conservé à température ambiante (15-30°C).

La solution diluée stérile reconstituée est chimiquement et physiquement stable pendant 12 heures à ou en dessous de 25°C.

Du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, ne pas conserver plus de 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque mL de BRINAVESS solution à diluer contient 20 mg de chlorhydrate de vernakalant, correspondant à 18,1 mg de vernakalant.

Ingrédients non médicinaux: acide citrique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Un flacon de 25 mL contient 500 mg de chlorhydrate de vernakalant équivalent à 452,5 mg de vernakalant.

Après dilution de BRINAVESS dans 100 mL d'un solvant recommandé (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution) la concentration de la solution est de 4 mg/mL de chlorhydrate de chlorhydrate de vernakalant.

Chaque mL de solution diluée contient environ 3,5 mg de sodium (solution injectable à diluer de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), 0,64 mg de sodium (solution injectable de glucose à 5 %) ou 3,2 mg de sodium (solution injectable de Ringer).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

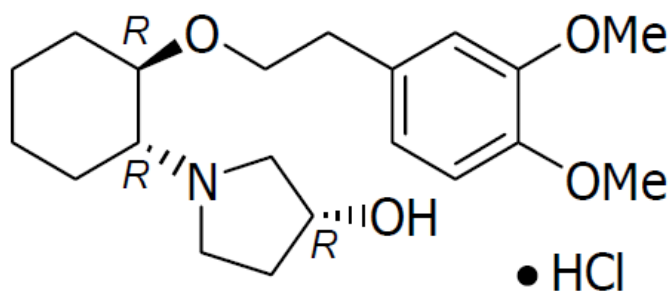
Substance pharmaceutique

Nom propre: Chlorhydrate de vernakalant

Nom chimique: 3-Pyrrolidinol, 1-[(1R,2R)-2-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy]cyclohexyl]-, hydrochloride, (3R)-

Formule moléculaire et masse moléculaire: $C_{20}H_{31}NO_4 \cdot HCl$, 385.93 g/mol

Formule développée:



Propriétés physicochimiques: Poudre blanche à beige
pH d'environ 5,7 dans l'eau
point de fusion: 147 à 155 °C

ESSAIS CLINIQUES

La perfusion de BRINAVESS (chlorhydrate de vernakalant) a été évaluée dans le traitement de patients présentant une fibrillation auriculaire d'installation récente dans quatre études randomisées en double aveugle contrôlées contre placebo (ACT I, ACT II, ACT III et ACT V) et dans une étude avec comparateur actif : amiodarone intraveineuse (AVRO). Dans les études cliniques, la nécessité d'une anticoagulation avant l'administration de BRINAVESS a été évaluée conformément à la pratique clinique du médecin traitant. Une cardioversion immédiate était autorisée en cas de fibrillation auriculaire d'une durée de moins de 48 heures. En cas de fibrillation auriculaire depuis plus de 48 heures, l'anticoagulation était obligatoire conformément aux recommandations thérapeutiques.

Quelques patients présentant un flutter auriculaire typique ont été inclus dans les études ACT II et ACT III. Cependant, il n'a pas été démontré que BRINAVESS était efficace pour la conversion de flutter auriculaire en rythme sinusal (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE). Dans

une autre étude évaluant des patients présentant un flutter auriculaire typique, moins de 5% des patients exposés à la perfusion de vernakalant ont converti au rythme sinusal dans les 90 minutes, par rapport à aucun dans ceux traités avec un placebo.

ACT I (N=336 patients, dont 221 traités au vernakalant) et ACT III (N=265 patients, dont 134 traités au vernakalant) visaient à étudier l'effet de BRINAVESS dans le traitement de patients présentant une fibrillation auriculaire soutenue d'une durée de plus de 3 heures mais de moins de 45 jours. ACT V (N=197 patients, dont 129 traités au vernakalant) a évalué l'effet de BRINAVESS chez des patients avec une fibrillation auriculaire symptomatique > 3 heures à ≤ 7 jours et sans antécédent ni preuve d'ICC. AVRO (N=232 patients, dont 116 traités au vernakalant) visait à étudier l'effet du BRINAVESS versus amiodarone intraveineuse chez des patients présentant une fibrillation auriculaire d'installation récente d'une durée de 3 à 48 heures. Dans toutes les études, les patients ont reçu 3,0 mg/kg de BRINAVESS (ou le placebo) en perfusion de 10 minutes, suivi par une période d'observation de 15 minutes. Si le patient était en fibrillation ou flutter auriculaire à la fin de la période d'observation de 15 minutes, une seconde perfusion de BRINAVESS à raison de 2,0 mg/kg (ou le placebo) était administrée en 10 minutes. Le succès du traitement, c'est-à-dire la réponse au traitement, était défini comme la conversion de la fibrillation auriculaire en rythme sinusal dans les 90 minutes. Les patients qui n'avaient pas répondu au traitement ont été pris en charge par le médecin selon la pratique habituelle.

Dans l'étude ACT II, l'efficacité a été étudiée chez des patients présentant une fibrillation auriculaire d'installation récente après une chirurgie cardiaque dans une étude de phase 3 en double aveugle contrôlée versus placebo en groupes parallèles menée chez 161 patients (dont 107 traités au vernakalant) présentant une fibrillation auriculaire soutenue, d'une durée de 3 à 72 heures, apparue 24 heures à 7 jours après un pontage aorto-coronaire et/ou une chirurgie valvulaire.

Dans l'étude AVRO, BRINAVESS a été étudié chez 116 patients en fibrillation auriculaire, d'une durée de 3 à 48 heures, incluant des patients présentant une hypertension (74,1 %), une cardiopathie ischémique (19 %), une valvulopathie (3,4 %) et une insuffisance cardiaque congestive (17,2 %). Aucun patient atteint d'insuffisance cardiaque de classe NYHA III/IV n'a été inclus dans l'étude. Dans l'étude AVRO, la perfusion d'amiodarone a été administrée en 2 heures, e.x., dose de charge de 5 mg/kg en 1 heure, suivie d'une perfusion d'entretien de 50 mg en 1 heure.

Résultats d'études cliniques

Tableau 4 - Résultats des études ACT I, ACT II, ACT III, ACT V et AVRO, limités aux patients avec une installation récente de FA d'une durée < 7 jours*

Critère d'évaluation primaire	Taux de conversion pour BRINAVESS par étude	Taux de conversion pour le placebo ou le traitement de référence par étude; Valeur et importance sur le plan statistique
Taux de conversion (Pourcentage de patients présentant une fibrillation auriculaire d'installation récente ayant obtenu, suite au traitement, une réduction de la fibrillation auriculaire en rythme sinusal pendant une durée minimale de 1 minute dans les 90 minutes suivant la première exposition au médicament de l'étude)	<p><u>ACT I</u> > 3 heures à ≤ 7 jours : 75/145 (51,7%)</p> <p><u>ACT II</u> > 3 heures à ≤ 72 heures : 47/100 (47,0%)</p> <p><u>ACT III</u> > 3 heures à ≤ 7 jours : 44/86 (51,2%)</p> <p><u>ACT V</u> > 3 heures à ≤ 7 jours : 59/129 (45,7%)</p>	<p><u>ACT I</u> > 3 heures à ≤ 7 jours : Placebo : 3/75 (4,0%) valeur p †: < 0,0001</p> <p><u>ACT II</u> > 3 heures à ≤ 72 heures : Placebo : 7/50 (14,0%) valeur p †= 0,0001</p> <p><u>ACT III</u> > 3 heures à ≤ 7 jours : Placebo : 3/84 (3,6%) valeur p †: < 0,0001</p> <p><u>ACT V</u> > 3 heures à ≤ 7 jours : Placebo : 1/68 (1,5%) valeur p †: < 0,0001</p>
Taux de conversion (Pourcentage de patients ayant obtenu un rythme sinusal (RS) 90 minutes après le début du traitement de l'étude, ce qui limite les conclusions sur les effets observés à ce laps de temps).	<p><u>AVRO</u> 60/116 (51,7%)</p>	<p><u>AVRO</u> Amiodarone : 6/116 (5,2 %) valeur p < 0,0001</p>

† Test Cochran-Mantel-Haenszel

* les patients présentant un flutter auriculaire ne sont pas inclus dans cette présentation

Le critère principal d'efficacité utilisé était le pourcentage de patients présentant une fibrillation auriculaire d'installation récente (>3 heures à 7 jours) qui avaient obtenu, suite au traitement, une réduction de la fibrillation auriculaire en rythme sinusal, pendant une durée minimale d'une minute dans les 90 minutes suivant la première exposition au médicament de l'étude. Dans ACT I et ACT III, l'efficacité a été étudiée chez 390 patients adultes hémodynamiquement stables présentant une fibrillation auriculaire récente, incluant des patients atteints d'hypertension (40,5 %), de cardiopathie ischémique (12,8 %), de valvulopathie (9,2 %) et d'ICC (10,8 %). Dans ces études,

le traitement par BRINAVESS a réduit efficacement la fibrillation auriculaire avec retour en rythme sinusal par rapport au placebo, voir tableau 4, ci-dessus.

Chez les répondeurs, la conversion de la fibrillation auriculaire avec retour en rythme sinusal survenait à un temps médian jusqu'à la cardioversion de 11 minutes à partir du début de la première perfusion. Le rythme sinusal a été maintenu durant 24 heures dans 97 % des patients qui ont converti en rythme sinusal.

Le traitement par BRINAVESS n'a pas affecté le taux de réponse à la cardioversion électrique, incluant le nombre médian de chocs ou de joules nécessaires pour le rétablissement du rythme sinusal, lorsque celle-ci a été tentée dans les 2 à 24 heures suivant l'administration du médicament à l'étude.

Comme pour ACT I et ACT III, une proportion significativement plus importante de patients ont converti de fibrillation auriculaire en rythme sinusal dans l'étude ACT V, voir tableau 4, ci-dessus.

Pour la cardioversion chez les patients présentant une fibrillation auriculaire de plus longue durée (> 7 jours et ≤ 45 jours), évaluée à titre de critère d'efficacité secondaire chez 185 patients au total, il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre BRINAVESS et le placebo. Dans les études ACT I et ACT III, la conversion de l'AF à plus longue durée (n = 185) a été obtenue chez seulement 6,5% (7/108) des patients traités par vernakalant, contre 1,3% (1/77) du groupe placebo (p = 0,14).

Dans l'étude AVRO, le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant obtenu un rythme sinusal (RS) 90 minutes après le début du traitement. Le traitement avec BRINAVESS a rétabli le RS chez 51,7 % des patients à 90 minutes contre 5,2 % avec l'amiodarone, résultant en un taux de conversion de FA en SR significativement plus élevé dans les 90 premières minutes, par rapport à l'amiodarone (valeur p < 0,0001).

Efficacité après une chirurgie cardiaque :

Dans l'étude ACT II, le traitement par BRINAVESS a induit une conversion de la fibrillation auriculaire en rythme sinusal (47,0 % pour BRINAVESS, 14,0 % pour le placebo ; valeur p = 0,0001). La conversion de la fibrillation auriculaire en rythme sinusal survient à un temps moyen jusqu'à la cardioversion de 12 minutes après le début de la perfusion.

TOXICOLOGIE

D'après des études de pharmacologie de sécurité, des effets indésirables liés au vernakalant ont été observés sur le système neurocomportemental, sur la fonction pulmonaire (hyperpnée, dyspnée) et sur le système cardiovasculaire (réduction de la fréquence cardiaque, augmentation des intervalles PR, QRS et QT chez le rat et des effets dose-dépendants et transitoires inotropes négatifs - une diminution modérée de la contractilité dans le ventriculaire gauche [dP / dt] - chez le chien).

Toxicité générale

Des études sur la toxicité d'une dose unique montrent que la dose maximale tolérée est de 40 mg/kg de vernakalant chez les rats et 20 mg/kg de vernakalant chez les chiens. Des études avec des doses répétées de vernakalant par voie intraveineuse ont été réalisées chez des rats et des chiens pendant une période pouvant atteindre 28 jours. Une certaine mortalité s'est produite chez des rats à des expositions semblables à l'exposition clinique proposée, basée sur l'ASC; aucune mortalité n'a été observée chez les chiens. Certains signes ont été notés chez les rats, incluant une activité fortement diminuée, une démarche non coordonnée légère à modérée, des convulsions cloniques sévères, une prostration, des tremblements, une respiration laborieuse et un arrêt respiratoire et chez les chiens, incluant une démarche non coordonnée, des tremblements, des convulsions toniques et un léchage excessif, une salivation, une ataxie, des vomissements, une agression accrue, une désorientation et une hypersensibilité, à des expositions semblables à l'exposition clinique proposée, sur la base de l'ASC. Les signes observés suggèrent des effets de vernakalant sur le système nerveux central chez le rat et le chien ainsi que sur le système respiratoire chez le rat.

Génotoxicité

Le vernakalant n'est pas génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse, le test de lymphome de souris, ou le test du micronoyau de la souris. Dans le test d'aberration chromosomique dans les cellules CHO, des augmentations statistiquement significatives d'aberrations ont uniquement été observées à des concentrations associées à une cytotoxicité significative ($\geq 60\%$).

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité à long-terme n'a été conduite pendant le développement de la perfusion de BRINAVESS (chlorhydrate de vernakalant), car son utilisation est uniquement prévue pour une administration ponctuelle.

Toxicologie de la reproduction et du développement

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité, le développement embryo-fœtal, la parturition ou le développement postnatal après administration intraveineuse de vernakalant à des expositions similaires ou inférieures aux niveaux d'exposition humains, basés sur l'ASC, obtenus après une dose intraveineuse unique de vernakalant chez le rat ou le lapin.

Dans les études de développement embryo-fœtal avec une administration orale de vernakalant deux fois par jour, résultant à des niveaux d'exposition généralement plus élevés que ceux atteints chez les humains après une seule dose intraveineuse de vernakalant, on a observé des malformations incluant la déformation/absence/fusion de l'os du crâne, fente palatine, radius déformé, omoplate déformé, trachée étranglée, thyroïde absente, testicules non descendus chez les rats et mortalité embryo-fœtale, un nombre accru de fœtus avec des sternèbres fusionnés et / ou additionnels chez les lapins aux doses les plus élevées testées.

RÉFÉRENCES

Roy D, Pratt CM, Torp- Pedersen C, et al; for the Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2008;117(12):1518–1525.

Pratt CM, Roy D, Torp-Pedersen C, et al; for the Atrial Arrhythmia Conversion Trial (ACT-III) Investigators. Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2010;106(9):1277–1283.

Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, et al; on behalf of the AVRO Investigators. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(3):313–321.

Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, et al; for the Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(6):652–659.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

BRINAVESS

Chlorhydrate de vernakalant pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **BRINAVESS** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **BRINAVESS**.

Pourquoi BRINAVESS est-il utilisé?

BRINAVESS est utilisé pour le traitement d'un rythme cardiaque irrégulier et rapide, appelé fibrillation auriculaire. Vous ne recevrez BRINAVESS que si votre rythme cardiaque irrégulier a commencé :

- dans les 7 derniers jours et si vous n'avez pas eu de chirurgie récemment
- dans les 3 derniers jours suite à une chirurgie cardiaque

Très probablement, vous recevrez BRINAVESS lorsque vous êtes dans un hôpital ou un service d'urgence.

Comment BRINAVESS agit-il?

BRINAVESS agit principalement sur les oreillettes du cœur. Les oreillettes sont les deux chambres supérieures du cœur. BRINAVESS peut aider à faire battre le cœur de manière plus régulière.

Quels sont les ingrédients de BRINAVESS?

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de vernakalant

Ingrédients non médicinaux : acide citrique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparation injectable.

BRINAVESS est disponible sous la forme posologique suivante:

Solution concentrée, 20 mg/mL

Ne prenez pas BRINAVESS si:

- vous êtes allergique au chlorhydrate de vernakalant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament
- vous avez un problème cardiaque comme :
 - une crise cardiaque ou une insuffisance cardiaque aiguë au cours des 30 derniers jours
 - des problèmes avec le rythme de votre cœur ou avec le système électrique dans votre cœur :
 - des battements de cœur très lents
 - un intervalle QT plus long que la normale

- un syndrome du QT long congénital ou acquis
- un dysfonction sinusale
- un bloc auriculo-ventriculaire de deuxième ou troisième degré sans pacemaker
 - un rétrécissement grave de la valve cardiaque aortique
 - une pression sanguine (systolique) inférieure à 100 mm Hg
 - une insuffisance cardiaque importante symptomatique lors d'une activité physique minimale ou au repos
- vous prenez d'autres médicaments intraveineux utilisés pour normaliser un rythme cardiaque irrégulier :
 - amiodarone
 - procainamide
 - ibutilide
 - flécaïnide

Ces médicaments ne peuvent pas être utilisés 4 heures avant ou après le traitement avec BRINAVESS.

BRINAVESS ne doit pas être utilisés chez les patients de moins de 18 ans.

Afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament, votre professionnel de la santé va compléter une liste d'instructions avant que vous ne preniez BRINAVESS. Les conditions ou problèmes de santé qui peuvent vous empêcher de prendre BRINAVESS incluent :

- une insuffisance cardiaque,
- des problèmes avec le rythme de votre cœur ou avec le système électrique de votre cœur
- des muscles du cœur élargis ou certaines maladies du muscle cardiaque
- un gonflement de la paroi du cœur
- une maladie des valves cardiaques ou un rétrécissement des valves cardiaques
- des problèmes de foie
- si vous êtes porteur d'un pacemaker

Autres mises en garde à connaître :

Surveillance

Vous serez surveillé pendant et après le traitement avec BRINAVESS. Votre respiration, rythme cardiaque, pression artérielle et l'activité électrique de votre cœur seront vérifiés.

Changements dans la pression artérielle

Vous pouvez développer une pression artérielle basse pendant et juste après le traitement avec BRINAVESS. Cet effet peut être grave et vous pourriez nécessiter un traitement. Ce risque est plus grand si vous :

- avez des antécédents d'insuffisance cardiaque
- utilisez d'autres médicaments, comme des bêta-bloquants.

Rythme cardiaque très lent

BRINAVESS peut trop ralentir votre cœur. Vous pouvez avoir besoin d'être traité avec un médicament pour aider votre rythme cardiaque. Plus rarement, vous pouvez avoir besoin qu'un

pacemaker soit placé pour vous aider.

Analyses de sang

Avant le traitement avec BRINAVESS, votre médecin peut faire des analyses de sang pour :

- savoir si votre sang coagule correctement
- déterminer votre taux de potassium.

Grossesse et allaitement

- BRINAVESS ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.
- On ne sait pas si BRINAVESS passe dans le lait maternel.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de santé douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec BRINAVESS:

Votre docteur s'assurera que vous n'avez pas utilisé ces médicaments 4 heures avant, ou 4 heures après que vous receviez BRINAVESS :

- Médicaments en injection intraveineuse utilisés pour contrôler votre un rythme cardiaque comme :
 - Amiodarone
 - Procainamide
 - Flécainide
 - Ibutilide

Comment prendre BRINAVESS:

- Vous recevrez un traitement avec BRINAVESS dans un hôpital ou un service d'urgence
- Pendant le traitement, votre respiration, rythme cardiaque, pression artérielle et l'activité électrique de votre cœur seront vérifiés. Le traitement avec BRINAVESS sera interrompu si vous développez :
 - une tension artérielle trop basse
 - un rythme cardiaque lent
 - certains changements dans votre électrocardiogramme (ECG)
- 2 heures après vous avoir donné BRINAVESS, votre docteur considérera si vous avez besoin d'autres médicaments pour normaliser votre rythme cardiaque.

Dose habituelle:

- La dose de BRINAVESS est basée sur votre poids, jusqu'à une dose maximale
- Vous recevrez une perfusion de BRINAVESS dans votre veine en 10 minutes.
- Vous pourrez recevoir une deuxième dose si votre rythme cardiaque n'est pas redevenu normal dans les 15 minutes suivant la première dose. Vous recevrez la deuxième dose seulement si elle est considérée comme sûre.

Surdosage:

Si vous croyez avoir pris trop de BRINAVESS, dites-le immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BRINAVESS?

En prenant BRINAVESS, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, contacter votre professionnel de la santé.

Très fréquents

- troubles du goût
- éternuements

Si vous ressentez un ou tous les effets ci-dessus, ce sera dans les 2 heures du traitement avec BRINAVESS. Normalement, ils disparaissent rapidement. Si ce n'est pas le cas, consultez votre docteur.

Fréquents

- sensation de brûlure, engourdissement, picotements
- tension artérielle basse
- rythme cardiaque lent
- engourdissement ou picotement au niveau des mains ou des pieds
- nausées, vomissements, diarrhée
- engourdissement ou picotement au niveau de la bouche
- étourdissements, faiblesse
- sensation de fatigue
- maux de tête
- sensation de chaleur
- transpiration excessive
- démangeaisons
- toux
- gêne nasale
- douleur au site de perfusion

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
FREQUENT Rythme cardiaque lent ou un battement manquant, ou une courte pause dans l'activité normale du cœur		√	
Tension artérielle basse entraînant des étourdissements, des évanouissements, ou une faiblesse			√
Rythme cardiaque irrégulier ou inhabituel		√	

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet \(http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php\)](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

BRINAVESS sera conservé à température ambiante (15-30°C) à l'hôpital.

Pour en savoir davantage au sujet de BRINAVESS:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada \(http://hc-sc.gc.ca\)](http://hc-sc.gc.ca); le site Web du fabricant <http://www.cipherpharma.com>, ou en téléphonant au 1-866-992-2749.

Le présent dépliant a été rédigé par Cipher Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision 24 juillet 2018