

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

BRINAVESS 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum 20 mg vernakalant-hidrokloridot tartalmaz milliliterenként, ami 18,1 mg vernakalanttal egyenértékű.

200 mg vernakalant-hidrokloridot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként, ami 181 mg vernakalanttal egyenértékű.

500 mg vernakalant-hidrokloridot tartalmaz 25 ml-es injekciós üvegenként, ami 452,5 mg vernakalanttal egyenértékű.

Hígítást követően az oldat koncentrációja 4 mg/ml vernakalant-hidroklorid.

Ismert hatású segédanyagok:

Minden 200 mg-os injekciós üveg megközelítőleg 1,4 mmol (32 mg) nátriumot tartalmaz. Minden 500 mg-os injekciós üveg megközelítőleg 3,5 mmol (80 mg) nátriumot tartalmaz.

A hígított oldat ml-enként megközelítőleg 3,5 mg nátriumot (9 mg/ml-es [0,9%-os] nátrium-klorid oldatos injekcióban), 0,64 mg nátriumot (5%-os glükóz oldatos injekció) vagy 3,2 mg nátriumot (Ringer laktát oldatos injekció) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta és színtelen - halványsárga oldat, megközelítőleg 5,5-es pH-val.

A gyógyszer ozmolaritása a következő tartományban van beállítva: 270-320 mOsmol/kg

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Frissen kialakult pitvarfibrilláció gyors konverziója sinus ritmusba, felnőtteknél

- Nem sebészi betegeknél: pitvarfibrilláció időtartama ≤ 7 nap
- Szívműtét után lévő betegeknél: pitvarfibrilláció időtartama ≤ 3 nap

4.2 Adagolás és alkalmazás

A BRINAVESS-t intravénás infúzióban kell beadni cardioversióra alkalmas, monitorozott kórházi környezetben. A BRINAVESS-t csak jól képzett egészségügyi szakember adhatja be, és a beteg állapotát gyakran ellenőriznie kell az infúzió adása alatt és annak befejezését követően legalább 15 percig a vérnyomás illetve a pulzusszám hirtelen csökkenésére utaló bármilyen panasz vagy tünet detektálása érdekében (lásd 4.4 pont). A gyógyszerhez tartozik egy, az infúzió beadását megelőző ellenőrző lista. A beadás előtt a gyógyszerhez tartozó orvosnak a mellékelt ellenőrző lista segítségével meg kell állapítania, hogy a beteg megkaphatja-e a készítményt. Az ellenőrző listát az infúziós tartályon kell elhelyezni, és a BRINAVESS-t beadó egészségügyi szakembernek a beadás előtt el kell olvasnia.

Adagolás

A BRINAVESS a beteg testtömege alapján adagolandó, a maximális dózis a 113 kg alapján számított dózis lehet.

A javasolt kezdő infúzió 3 mg/kg, amit 10 perc alatt kell beadni. Azoknál a betegeknél, akiknek a testtömege ≥ 113 kg, a 339 mg-os maximális kezdő dózist (a 4 mg/ml-es oldatból 84,7 ml) nem szabad túllépni. Ha a sinus ritmus az első infúzió befejezése után 15 perccel nem áll helyre, akkor egy második, 10 percig tartó, 2 mg/kg-os infúzió adható. Azoknál a betegeknél, akiknek a testtömege ≥ 113 kg, a második infúzió 226 mg-os maximális dózisát (a 4 mg/ml-es oldatból 56,5 ml) nem szabad túllépni. 24 órán belül 5 mg/kg-nál nagyobb kumulatív dózist nem szabad adni. 565 mg feletti kumulatív dózisokat nem értékelték.

Az első és a második infúzió utáni ismételt adagokról nincsenek klinikai adatok. 24 óra elteltével a vernakalant-szint jelentéktelennek tűnik.

Az első BRINAVESS-infúziót 3 mg/kg-os adag formájában, 10 perc alatt kell beadni. Ez idő alatt a betegnél gondosan ellenőrizni kell a hirtelen vérnyomás-, illetve szívfrekvencia-csökkenés okozta esetleges panaszokat és tüneteket. Amennyiben ilyen tünetek alakulnak ki tüneteket okozó vagy tüneteket nem okozó hypotonia vagy bradycardia mellett, az infúziót azonnal le kell állítani.

Ha a sinus ritmus nem állt vissza, a beteg élettani paramétereit és szívritmusát további 15 percen át figyelni kell.

Ha a sinus ritmus nem állt vissza az első infúzió során vagy a 15 perces megfigyelési időszak alatt, akkor be kell adni egy 2 mg/kg-os második infúziót 10 perc alatt.

Ha a sinus ritmus az első vagy a második infúzió alatt áll helyre, annak az infúzióknak a beadását mindvégig folytatni kell. Ha az első infúzió után hemodinamikailag stabil pitvari flutter alakul ki, akkor a második BRINAVESS infúzió beadható, mivel a betegeknél a sinus ritmus visszaállhat (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Szívműtét után lévő betegek:

Dózismódosítás nem szükséges.

Beszűkült veseműködésű betegek:

Dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Beszűkült májműködésű betegek:

Dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Időskoruk (≥ 65 év):

Dózismódosítás nem szükséges.

Gyermekek:

A BRINAVESS-nek 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők esetében az aktuális javallat esetén nincs releváns alkalmazása, ezért a BRINAVESS-t ebben a populációban nem szabad alkalmazni.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

A beadáshoz infúziós pumpa alkalmazása preferált. Azonban az injekciós pumpa is elfogadható, feltéve, hogy a meghatározott infúziós idő alatt a számított térfogat pontosan beadható.

A BRINAVESS intravénás lökés vagy bolus formájában nem adható be!

A BRINAVESS injekciós üvegek kizárólag egyszeri alkalmazásra valók, és azok tartalmát a beadás előtt fel kell hígtani.

A hígításhoz 0,9%-os nátrium-klorid oldatos injekció, Ringer-laktát oldatos injekció vagy 5%-os glükóz oldatos injekció javasolt.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- A súlyos aorta stenosisban szenvedő betegek, olyan betegek, akiknek a systolés vérnyomása <100 Hgmm, valamint a NYHA III és NYHA IV stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegek.
- Azok a betegek, akiknek a kezelés megkezdésekor megnyúlt QT-távolságuk (korrekció nélkül > 440 msec) vagy súlyos bradycardiájuk, sinuscsomó dysfunciójuk vagy másodfokú és harmadfokú szívblokkjuk van, pacemaker nélkül.
- A BRINAVESS adását megelőző, valamint a beadást követő első 4 órában egy intravénás ritmuskontrollra való antiarrhythmias szer (I és III csoportú) alkalmazása.
- Akut coronaria szindróma (beleértve a myocardialis infarctust is) a megelőző 30 napban.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A BRINAVESS infúzió beadása alatt és közvetlenül azután fellépett súlyos hypotoniás esetek előfordulását jelentették. A betegeket az infúzió beadásának teljes időtartama alatt és az azt követő 15 perc során gondosan monitorozni kell a vitális paraméterek értékelésével és a szívritmus folyamatos monitorozásával.

Ha a következő jelek és tünetek bármelyike előfordul, a BRINAVESS beadását abba kell hagyni és a beteget megfelelő orvosi ellátásban kell részesíteni:

- hirtelen vérnyomás- vagy pulzusszám csökkenés tüneteket produkáló vérnyomáscsökkenéssel, illetve bradycardiával vagy ezek nélkül
- hypotonia
- bradycardia
- EKG eltérések (például klinikailag jelentős sinus pauza, teljes szívblokk, újonnan kialakult szívblokk, a QRS- vagy a QT-intervallum jelentős megnyúlása, ischaemiára vagy infarctusra és ventricularis arrhythmiaira jellemző eltérések)

Ha a fenti események a BRINAVESS első infúziója alatt alakulnak ki, a betegek nem kaphatják meg a BRINAVESS második adagját.

A betegeket az infúzió megkezdését követő 2 órában, egészen a klinikai és az EKG-paraméterek stabilizálódásáig további megfigyelés alatt kell tartani.

A kezelésre nem reagáló betegeknél egyenárammal végzett cardioversio mérlegelhető. Az adagolást követő 2 órán belül egyenárammal végzett cardioversióval nincs klinikai tapasztalat.

A gyógyszeres cardioversio megkísérlése előtt a betegeknek megfelelően hidratált és hemodinamikailag stabil, optimalizált állapotban kell lenniük, és ha szükséges, akkor a betegeket a terápiás ajánlásoknak megfelelően antikoagulálni kell. Nem korrigált hypokalemiás betegeknél (a szérumbkáliumsztint kevesebb, mint 3,5 mmol/l) a BRINAVESS beadása előtt a káliumsztint korrigálni kell.

Hypotonia

A betegek kis részénél hypotonia alakulhat ki (vernakalant 7,6%, placebo 5,1%). A hypotonia jellemző módon korán, vagy az infúzió alatt vagy nem sokkal az infúzió befejezése után alakul ki, és rendszerint a hagyományos, szupportív intézkedésekkel korrigálható. Nem gyakran súlyos hypotoniás eseteket figyeltek meg. Megállapították, hogy a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek populációjában magasabb a hypotonia kockázata (lásd 4.8 pont).

A beteget az infúzió beadása alatt és annak befejezését követően legalább 15 percig megfigyelés alatt kell tartani, a vérnyomás, illetve a pulzusszám hirtelen csökkenésére utaló bármilyen panasz vagy tünet detektálása érdekében.

Pangásos szívelégtelenség

A pangásos szívelégtelenségben szenvedő, vernakalanttal kezelt betegeknél az adagolást követő első 2 órában magasabb volt a hypotoniás események össz-incidenciája, mint a placebót kapóknál (sorrendben 16,1% versus 4,7%). Olyan, vernakalanttal kezelt betegeknél, akiknek nem volt pangásos szívelégtelenségük, a hypotoniának az adagolást követő első 2 órában észlelt előfordulási gyakorisága nem különbözött lényegesen a placebót kapó betegeknél észlelttől (sorrendben 5,7% versus 5,2%). A pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a BRINAVESS-expozíció után súlyos mellékhatásként jelentett vagy a gyógyszer adásának abbahagyásához vezető hypotonia ezeknek a betegeknél a 2,9%-ánál, míg a placebót kapók 0%-ánál fordult elő.

Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnesisében pangásos szívelégtelenség szerepel, az adagolást követő első 2 órában magasabb volt a ventricularis arrythmiák előfordulási gyakorisága (7,3% a BRINAVESS esetén, a placebo esetén észlelt 1,6%-kal szemben). Ezek az arrythmiák jellemző módon tünetmentes, monomorph, nem hosszan tartó (átlagosan 3-4 ütés) ventricularis tachycardiák formájában jelentkeztek. Ezzel szemben a pangásos szívelégtelenségben nem szenvedő betegeknél hasonló gyakorisággal számoltak be ventricularis arrythmiákról, akár BRINAVESS-szel, akár placebóval kezelték őket (3,2% a BRINAVESS, illetve 3,6% a placebo esetén).

A hypotonia és a ventricularis arrhythmia, mint mellékhatás, pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél észlelt magasabb előfordulási gyakorisága miatt a vernakalantot óvatosan kell alkalmazni a hemodinamikailag stabil, NYHA I-II funkcionális stádiumú, pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél. Azoknál a betegeknél, akiknél a korábban dokumentált balkamra ejekciós frakció (LVEF) $\leq 35\%$, a vernakalant alkalmazásával korlátozott a tapasztalat. Alkalmazása ezeknél a betegeknél nem javasolt. Alkalmazása a pangásos szívelégtelenségben szenvedő, NYHA III vagy NYHA IV stádiumú betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Pitvari flutter

A BRINAVESS-t nem találták hatásosnak a típusos, primer pitvari flutter sinus ritmussá történő konvertálására. A BRINAVESS-t kapó betegeknél az adagolást követő első 2 órában magasabb az incidenciája a pitvari flutterné történő konverzióknak. Ez a kockázat magasabb azoknál a betegeknél, akik I-es csoportba tartozó antiarrhythmias szereket kapnak (lásd 4.8 pont). A kezelés következtében kialakuló pitvari flutter észlelésekor az infúzió folytatását kell mérlegelni (lásd 4.2 pont). Poszt-marketing tapasztalatoknál nagyon ritka esetekben a pitvari flutter 1:1 arányú atrioventricularis átvezetése figyelhető meg.

Antiarrhythmias gyógyszer alkalmazása a BRINAVESS előtt vagy után

Adatok hiánya miatt a BRINAVESS nem javasolható olyan betegek számára, akiknek 4-24 órával a vernakalant előtt korábban antiarrhythmias gyógyszereket (I-es és III-as csoportú) adtak intravénásan. A BRINAVESS-t tilos adni olyan betegeknél, akik 4 órával a vernakalant előtt intravénás antiarrhythmias gyógyszereket (I-es és III-as csoportú) kaptak (lásd 4.3 pont).

A korlátozott tapasztalat miatt a BRINAVESS-t óvatosan kell alkalmazni a szájon át antiarrhythmias gyógyszereket (I-es és III-as csoportú) kapó betegeknél. Az I-es csoportú antiarrhythmias gyógyszereket kapó betegeknél magasabb lehet a pitvari flutter kockázata (lásd fent).

A BRINAVESS adását követő első 4 órában intravénás ritmuskontrollra való antiarrhythmias szer (I-es és III-as csoportú) alkalmazásával korlátozott a tapasztalat, ezért ezeket a szereket ezalatt az időszak alatt tilos alkalmazni (lásd 4.3 pont).

A vernakalant adása után 2 órával egy *per os*, fenntartó antiarrhythmias kezelés folytatása vagy elkezdése mérlegelhető.

Szívbillentyű-betegség

A szívbillentyű-betegségben szenvedő, vernakalantot kapó betegeknek magasabb volt a ventricularis arrhythmias események előfordulási gyakorisága. Ezeket a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Egyéb, nem vizsgált betegségek és állapotok

A BRINAVESS-t 440 msec-nál rövidebb, nem korrigált QT-távolságú betegeknek a torsade de pointes kockázatának növekedése nélkül adták.

Ezen kívül, a BRINAVESS-t nem vizsgálták klinikailag jelentős valvularis stenosisban, hypertrophiás obstructiv cardiomyopathiában, restrictiv cardiomyopathiában vagy constrictiv pericarditisben szenvedő betegeknek, és alkalmazása ilyen esetekben nem javasolható. A pacemaker-es betegeknek a BRINAVESS-szel szerzett tapasztalat korlátozott.

Mivel az előrehaladott májbetegségben szenvedő betegekkel a klinikai vizsgálatok során szerzett tapasztalat korlátozott, ezért ezeknél a betegeknek a vernakalant alkalmazása nem javasolt.

Nátriumtartalom

A készítmény 200 mg-os injekciós üvegenként 1,4 mmol (32 mg) nátriumot tartalmaz. Minden 500 mg-os injekciós üveg megközelítőleg 3,5 mmol (80 mg) nátriumot tartalmaz. Ezt a kontrollált nátrium diétát tartó betegek esetén figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A vernakalant injekcióval szabályszerű interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Tilos alkalmazni a BRINAVESS-et olyan betegeknek, akik intravénás antiarrhythmias szereket (I. és III. osztályú) kaptak a vernakalant alkalmazását megelőző 4 órán belül (lásd 4.3 pont).

A klinikai fejlesztési program alatt a *per os* fenntartó antiarrhythmias kezelést minimum a BRINAVESS adását követő 2 órában felfüggesztették. A vernakalant adása után 2 órával egy *per os*, fenntartó antiarrhythmias kezelés folytatása vagy elkezdése mérlegelhető (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Noha a vernakalant a CYP2D6 szubsztrátja, a populációs farmakokinetikai elemzések azt igazolták, hogy az egyidejűleg CYP2D6-inhibitor kezelést nem kapó betegeknek észlelhető képest nem volt lényeges különbség a vernakalant akut expozíciójában (C_{max} és $AUC_{0-90min}$), ha a vernakalant infúzióját megelőző 1 napon belül gyenge vagy potens CYP2D6-inhibitorokat adtak. Ezen kívül a gyenge CYP2D6-metabolizálónál a vernakalant akut expozíciója csak minimálisan tért el az extenzíven metabolizálókétól. A CYP2D6-metabolizáló státusz alapján, vagy akkor, ha a vernakalantot 2D6-inhibitorokkal adják egyidejűleg, a vernakalant dózisának módosítása nem szükséges.

A vernakalant a CYP2D6 közepesen erős, kompetitív inhibitora. Azonban a vernakalant rövid ideig tartó intravénás adásának a vernakalant rövid felezési ideje és a 2D6-gátlás ebből eredő átmeneti természete következtében várhatóan nincs jelentős hatása a tartósan adott 2D6-szubsztrátok farmakokinetikájára. A gyors eloszlás és a tranziens expozíció, az alacsony fehérjekötődés, más, vizsgált CYP P450 enzimek (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 vagy 2E1) gátlásának hiánya, valamint a P-glikoprotein gátlásnak a digoxin-transzport vizsgálatban észlelt hiánya következtében az infúzióban adott vernakalant várhatóan nem okoz jelentős gyógyszerkölcsonhatásokat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A vernakalant-hidroklorid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatkísérletek során ismételt *per os* expozíciót követően malformációkat igazoltak (lásd 5.3 pont).

A vernakalant alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a vernakalant / a vernakalant metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A vernakalantnak / a vernakalant metabolitjainak állati anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Szoptató nőknél történő alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges.

Termékenység

Állatkísérletekben nem mutatták ki, hogy a vernakalant megváltoztatná a fertilitást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A BRINAVESS kis- vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A BRINAVESS beadását követő első 2 órán belül szédülésről számoltak be (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A BRINAVESS biztonságosságát klinikai vizsgálatokban értékelték, amelyekben 1148, BRINAVESS-kezelést kapó személy (betegek és egészséges önkéntesek) vett részt. Nyolc fázis II és fázis III vizsgálatban résztvevő, 1018 beteg adatai alapján, a BRINAVESS adását követő első 24 órában a leggyakrabban (> 5%) jelentett gyógyszerfüggő mellékhatások a dysgeusia (ízérzékszavar) (16,0%), tüsszögés (12,5%) és a paraesthesia (6,9%) voltak. Ezek a reakciók az infúzió adása körüli időben alakultak ki, átmeneti jellegűek voltak, és csak ritkán korlátozták a kezelést.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

**1. táblázat:
A BRINAVESS-szel észlelt mellékhatások***

Idegrendszeri betegségek és tünetek	<i>Nagyon gyakori:</i> Dysgeusia <i>Gyakori:</i> Paraesthesia; szédülés; fejfájás; hypaesthesia <i>Nem gyakori:</i> Égő érzés; parosmia; somnolencia; vasovagalis syncope
Szembetegségek és szemészeti tünetek	<i>Nem gyakori:</i> Szem irritáció; fokozott könnyezés; látásromlás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	<i>Gyakori:</i> Bradycardia**; pitvari flutter** <i>Nem gyakori:</i> Sinus leállás; teljes AV-blokk; elsőfokú AV-blokk; balszárblokk; jobbszárblokk; ventricularis extrasystolék; palpitatiók; sinus bradycardia; ventricularis tachycardia; az EKG-n a QRS-komplexum megnyúlása; az EKG-n a QT-távolság megnyúlása; cardiogen sokk
Érbetegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> Hypotonia <i>Nem gyakori:</i> Kipirulás; hőhullám; sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	<i>Nagyon gyakori:</i> Tüsszögés <i>Gyakori:</i> Köhögés; nasalis diszkomfort <i>Nem gyakori:</i> Dyspnoe; fulladásérzés; rhinorrhoea; torok irritáció; fojtogató érzés; orrdugulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> Hányinger; hányás; orális paraesthesia <i>Nem gyakori:</i> Diarrhoea; székletürítési kényszer; szájszárazság; orális hypaesthesia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	<i>Gyakori:</i> Pruritus; hyperhidrosis <i>Nem gyakori:</i> Generalizált pruritus; hideg veríték

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	<i>Nem gyakori:</i> Végtagfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<i>Gyakori:</i> Fájdalom az infúzió helyén; forróságérzet <i>Nem gyakori:</i> Irritáció az infúzió helyén; túlérzékenység az infúzió helyén; paraesthesia az infúzió helyén; rossz közérzet; mellkasi diszkomfort; fáradtság

* A táblázatban lévő mellékhatások a BRINAVESS adását követő 24 órán belül alakultak ki (lásd 4.2 és 5.2 pont).

** Lásd az alábbi bekezdést.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A klinikai vizsgálatok során észlelt, klinikailag jelentős mellékhatások közé tartozik a hypotonia és a ventricularis arrhythmia. (lásd 4.4 pont Hypotonia, pangásos szívelégtelenség).

Bradycardiát, elsősorban a sinus ritmusra történő konverzió időpontjában észleltek. A BRINAVESS-szel kezelt betegeknél észlelt, szignifikánsan magasabb konverziós ráta mellett a vernakalanttal kezelt betegeknél az első 2 órában a bradycardiás események előfordulási gyakorisága magasabb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél (sorrendben 5,4% versus 3,8%). Azoknál a betegeknél, akiknél a sinus ritmus nem állt vissza, az adag beadását követő első 2 órában a bradycardiás események előfordulási gyakorisága a placebóval és a vernakalanttal kezelt csoportban hasonló volt (sorrendben 4,0% és 3,8%). Általánosságban a bradycardia a BRINAVESS abbahagyására és/vagy atropin adására jól reagált.

Pitvari flutter

A BRINAVESS-t kapó pitvarfibrilláló betegeknél az adag beadását követő első 2 órában magasabb volt a pitvari flutterbe történő konverzió (10% versus 2,5% a placebo esetén). A gyógyszeres infúzió fentiek szerint ajánlott folytatásával ezeknek a betegeknél a többségénél visszaáll a sinus ritmus. A fennmaradó betegeknél elektromos cardioversio ajánlható. A mai napig a klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akiknél a BRINAVESS-kezelést követően pitvari flutter alakult ki, nem alakult ki 1:1 arányú atrioventricularis átvezetés. Poszt-marketing tapasztalatoknál azonban nagyon ritka esetekben a pitvari flutter 1:1 arányú atrioventricularis átvezetése figyelhető meg.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Egy betegnél, aki 5 perc alatt kapott 3 mg/kg BRINAVESS-t (a javasolt 10 perc helyett), hemodinamikailag stabil, széles komplexű tachycardia alakult ki, ami következmény nélkül szűnt meg.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szívre ható szerek, egyéb antiarrhythmias szerek, I és III csoport: ATC kód: C01BG11

Hatásmechanizmus

A vernakalant egy antiarrhythmias gyógyszer, ami kedvezően hat a pitvarra, és meghosszabbítja a pitvar refrakteritását és a frekvenciától függően lassítja az impulzusvezetést. Az elképzelések szerint

ezek, a refrakteritásra és vezetésre gyakorolt, fibrilláció-ellenes hatások gátolják a re-entry mechanizmust, és a pitvarfibrilláció alatt a pitvarban felerősödnek. A vernakalantnak a kamraival szemben a pitvari refrakteritásra gyakorolt, relatív szelektivitása feltehetőleg a kamrai áramok blokkolása nélkül, a pitvarban kialakuló áramok blokkolásának, valamint a fibrilláló pitvar egyedülálló elektrofiziológiai állapotának az eredménye. Ugyanakkor a kationáramok, köztük a kamrákban jelenlévő hERG (human Ether-à-go-go Related Gene) -csatornák és cardiális feszültség-függő nátriumcsatornák blokkolását igazolták.

Farmakodinámiás hatások

Preklinikai vizsgálatokban a vernakalant a pitvari akciós potenciál minden fázisában blokkolja az áramokat, köztük a specifikusan a pitvarban kialakuló káliumáramot is (pl. az ultragyors, késői egyenirányító káliumáramot és az acetilkolin-dependens káliumáramot). Pitvarfibrilláció alatt a nátriumcsatornák frekvencia- és feszültségfüggő blokkja a gyógyszer hatását a lassabb pulzusszámmal verő, normálisan polarizált kamra helyett még inkább a gyorsan aktiválódó és részlegesen repolarizálódó pitvarszövet irányába fókuszálja. Emellett a vernakalantnak a nátriumáram késői komponensét blokkoló képessége korlátozza a kamrában lévő káliumáram blokádja által indukált ventricularis repolarizációra gyakorolt hatásait. A késői nátriumáram blokkolásával párosuló, pitvarszöveten érvényesülő hatásai arra utalnak, hogy a vernakalant alacsony proarrhythmias potenciállal bír. Összességében a vernakalant cardiális kálium- és nátriumáramra gyakorolt hatásainak kombinációja főként a pitvarra irányuló, jelentős antiarrhythmias hatást eredményez.

Egy betegeken végzett elektrofiziológiai vizsgálatban a vernakalant dózisfüggő módon, jelentősen meghosszabbította a pitvari effektív refrakter periódust, ami nem járt a kamrai effektív refrakter periódus lényeges meghosszabbodásával. A fázis III populációban a vernakalanttal kezelt betegeknél a placebót kapókhöz képest megnyúlt a pulzusszámmra korrigált QT-idő (Fridericia-féle korrekció szerint, QTcF) (sorrendben 22,1 msec és 18,8 msec, az első és a második infúzió utáni, placebóra korrigált csúcs). Az infúzió elindítása után 90 perccel ez a különbség 8,1 msec-ra csökkent.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A klinikai vizsgálat tervezete: A BRINAVESS pitvarfibrilláló betegek kezelése során mutatott klinikai hatásosságát három randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (ACT I, ACT II és ACT III), valamint egy aktív komparátorral, az intravénás amiodaronnal végzett összehasonlító vizsgálatban (AVRO) értékelték. Az ACT II- és az ACT III-vizsgálatba néhány, típusos pitvari flutterrel bíró beteget is bevontak, és a BRINAVESS hatástalannak bizonyult a pitvari flutter konverziójára. A klinikai vizsgálatokban a vernakalant adása előtti antikoagulálás szükségességét a kezelőorvos a saját klinikai tapasztalata alapján ítélte meg. A 48 óránál rövidebb ideje tartó pitvarfibrilláció esetén megengedett volt az azonnali cardioversio. A 48 óránál hosszabb ideje tartó pitvarfibrilláció esetén a terápiás irányelvek szerinti antikoaguláció szükséges volt.

Az ACT I- és az ACT III-vizsgálat a BRINAVESS-nek a tartósan, > 3 órája, de legfeljebb 45 napja pitvarfibrilláló betegek kezelése során mutatott hatásosságát értékelte. Az ACT II-vizsgálat a BRINAVESS hatásosságát olyan betegeknél értékelte, akiknél a pitvarfibrilláció < 3 napja tartott egy nemrégiben elvégzett coronaria bypass graft műtét (CABG) és/vagy billentyűműtét után (a pitvarfibrilláció több mint 1 nappal, de kevesebb, mint 7 nappal a műtét után kezdődött). Az AVRO-vizsgálat a vernakalant és az intravénásan adott amiodaron hatását hasonlította össze olyan betegeknél, akiknél a pitvarfibrilláció nemrégiben kezdődött (3 óra – 48 óra). A betegek mindegyik vizsgálatban egy 10 percig tartó, 3,0 mg/kg-os BRINAVESS infúziót (vagy annak megfelelő placebót) kaptak, amit egy 15 percig tartó obszervációs időszak követett. Ha a betegnek a 15 percig tartó obszervációs időszak végén pitvarfibrillációja vagy pitvari flutterje volt, akkor egy második, 10 percig tartó, 2,0 mg/kg-os BRINAVESS infúziót (vagy annak megfelelő placebót) adtak neki. Sikeres kezelésnek (a kezelésre reagálónak) azt definiálták, ha a pitvarfibrilláció 90 percen belül sinus ritmusra váltott. A kezelésre nem reagáló betegeket a kezelőorvos a standard terápiás elvek szerint kezelte.

Hatásosság tartósan pitvarfibrilláló betegeknél (ACT I és ACT III)

Az elsődleges hatásossági végpont azoknak, a rövid ideje pitvarfibrilláló (3 óra – 7 nap) betegeknél az aránya volt, akiknél a kezelés hatására a pitvarfibrilláció a vizsgálati gyógyszer első expozícióját

követő 90 percen belül minimum egy percen át sinus ritmussá konvertálódott. A hatásosságot összesen 390, hemodinamikailag stabil, hypertoniás (40,5%), ischaemiás szívbetegségben (12,8%), szívbillentyű-betegségben (9,2%) és pangásos szívelégtelenségben szenvedő (10,8%), rövid ideje pitvarfibrilláló felnőtt betegnél vizsgálták. Ezekben a vizsgálatokban a BRINAVESS-kezelés a placebohoz viszonyítva hatásosan konvertálta a pitvarfibrillációt sinus ritmussá (lásd 2. táblázat). A pitvarfibrilláció sinus ritmussá történő konverziója gyorsan kialakult (a kezelésre reagálóknál a konverzió medián időtartama az első infúzió elindításától számítva 10 perc volt), és a sinus ritmus 24 órán át fennmaradt (97%). A vernakalant adagolási ajánlása egy kitrált kezelés, esetleg két lépésben adagolva. Az elvégzett klinikai vizsgálatokban a második dózis additív hatását, ha volt egyáltalán, nem lehetett az elsőtől függetlenül megállapítani.

2. táblázat: A pitvarfibrilláció sinus ritmussá történő konverziója az ACT I- és az ACT III-vizsgálatokban

A pitvarfibrilláció időtartama	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	Placebo	p-érték†	BRINAVESS	Placebo	p-érték†
> 3 óra - ≤ 7 nap	74/145 (51,0%)	3/75 (4,0%)	< 0,0001	44/86 (51,2%)	3/84 (3,6%)	< 0,0001

†Cochran-Mantel-Haenszel-féle teszt

Kimutatták, hogy a BRINAVESS a sinus ritmusra történő konverzióval együtt enyhíti a pitvarfibrilláció tüneteit.

Az életkor, a nem, a frekvenciakontrollt biztosító gyógyszer, az antiarrhythmias gyógyszer, valamint a warfarin alkalmazása, az anamnesisben szereplő ischaemiás szívbetegség, a beszűkült veseműködés vagy a citokróm P450 2D6 enzim expressziója alapján nem észleltek jelentős különbségeket a biztonságosságban vagy a hatásosságban.

A BRINAVESS-kezelés nem befolyásolta az elektromos cardioverzióra adott válaszarányt (beleértve a sikeres cardioverzióhoz szükséges elektromos sokkolások medián számát vagy a joule-okat) azokban az esetekben, amikor azt a vizsgált gyógyszer adását követő 2 - 24 óra alatt kísérelték meg.

Annál, az összesen 185, hosszabb ideje fennálló (> 7 nap és ≤ 45 nap) pitvarfibrillációban szenvedő betegnél, akiknél a pitvarfibrilláció konverzióját szekunder hatásossági végpontként értékelték, nem találtak statisztikailag szignifikáns különbséget a BRINAVESS és a placebo között.

Hatásosság olyan betegeknél, akiknél szívműtét után alakult ki pitvarfibrilláció (ACT II)

A szívműtét után pitvarfibrilláló betegeknél a hatásosságot az ACT II-vizsgálatban értékelték, ami egy fázis III, kettős-vak, placebo-kontrollos, párhuzamos csoportú vizsgálat (ACT II) volt, és amit 150 olyan, tartósan (3-72 órája) pitvarfibrilláló betegnél végeztek, ami egy coronaria bypass graft műtétet és/vagy billentyűműtétet követően legalább 24 órával és legfeljebb 7 napon belül alakult ki. A BRINAVESS-kezelés hatásosan konvertálta a pitvarfibrillációt sinus ritmussá (47,0% BRINAVESS, 14,0% placebo; p-érték = 0,0001). A pitvarfibrilláció sinus ritmussá történő konverziója gyorsan kialakult (a konverzió medián időtartama az infúzió elindításától számítva 12 perc volt).

Az amiodaronhoz viszonyított hatásosság (AVRO):

A vernakalantot 116, pitvarfibrilláló betegnél (3 - 48 óra), köztük hypertoniás (74,1%), ischaemiás szívbetegségben (19%), szívbillentyű-betegségben (3,4%) és pangásos szívelégtelenségben szenvedő (17,2%) betegeknél vizsgálták. A vizsgálatban egyetlen NYHA III/IV stádiumú beteg sem vett részt. Az AVRO-vizsgálatban az amiodaron infúziót 2 óra alatt adták be (azaz 1 órás, 5 mg/kg-os telítő dózis, amit 1 órán át egy 50 mg-os fenntartó infúzió követett). Az elsődleges végpont azoknak a betegeknél az aránya volt, akiknél a kezelés megkezdése után 90 perccel sinus ritmus alakult ki, a levonható következtetéseket az ez alatt az időtartam alatt észlelhető hatásokra korlátozva. A vernakalant-kezelés a 90. percre a betegek 51,7%-át állította át sinus ritmusra, szemben az amiodaron kapó betegek 5,2%-ával, ami az amiodaronhoz képest a pitvarfibrillációról sinus ritmusra történő, első 90 percen belüli konverzió szignifikánsan gyorsabb sebességét eredményezte (lograng p-érték < 0,0001).

Gyermekek:

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál eltekint a BRINAVESS vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől pitvarfibrillációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A betegeknél a vernakalant átlagos plazma csúcskoncentrációja egyetlen, 10 percig tartó, 3,0 mg/kg-os vernakalant-hidroklorid infúzió után 3,9 µg/ml, és egy második, 2,0 mg/kg-os infúzió után 4,3 µg/ml volt úgy, hogy a dózisok között 15 perces szünet volt.

Megoszlás

A vernakalant nagymértékben és gyorsan eloszlik a szervezetben, a megoszlási térfogata megközelítőleg 2 l/kg. A C_{max} és az AUC 0,5 mg/kg és 5 mg/kg között a dózissal arányos volt. A betegeknél a vernakalant jellemző, becsült teljestest-clearance-e 0,41 l/óra/kg volt. A vernakalant szabad frakciója a humán szérumban 1-5 µg/ml-es koncentrációtartományban 53-63%.

Elimináció/excretio

A vernakalant az extenzív CYP2D6 metabolizálóknál főként CYP2D6-mediálta O-demetiláció útján eliminálódott. A gyenge CYP2D6 metabolizálóknál az elimináció fő mechanizmusa a glükuronidáció és a renalis excretio. A vernakalant átlagos eliminációs felezési ideje megközelítőleg 3 óra volt az extenzív CYP2D6 metabolizálóknál és megközelítőleg 5,5 óra a gyengén metabolizálóknál.

Speciális betegcsoportok

Az akut expozíciót nem befolyásolja jelentősen a nem, az anamnesisben szereplő pangásos szívelégtelenség, a beszűkült veseműködés vagy a béta-blokkolók és más gyógyszerek, köztük a warfarin, metoprolol, furoszemid és digoxin együttes alkalmazása. Májkárosodásban szenvedő betegeknél az expozíció 9 - 25%-kal emelkedett. Sem ezekben az esetekben, sem az életkor, a szérumkreatinin-szint vagy a CYP2D6 metabolizáló státusz alapján nem szükséges a BRINAVESS dózisának módosítása.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, egyszeri- és ismételt dózistoxicitási, valamint genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A reprodukciót illetően, a vernakalantnak az egyetlen intravénás vernakalant dózis után elért humán expozíciós szinthez (AUC) hasonló vagy az alatti expozíciós szintet (AUC) eredményező intravénás adagolása után nem észlelték a terhességre, az embryofoetális fejlődésre, a szülésre vagy a postnatális fejlődésre gyakorolt hatását.

Az embryofoetális fejlődési vizsgálatokban a vernakalant napi kétszeri *per os* adása, ami az embereknél az egyetlen intravénás vernakalant dózis adása után elért expozíciós szintnél (AUC) általában magasabb expozíciós szintet eredményezett, a legmagasabb, vizsgált dózisokban patkányoknál malformációkat okozott (torz/hiányzó/fuzionált koponyacsontokat, köztük szájpadhasadékot, hajlott radiust, hajlott/torz scapulát, beszűkült tracheát, hiányzó pajzsmirigyet, le nem szállt testiseket), és nyulaknál növelte az embryofoetális lethálisitást, és a fuzionált és/vagy számfeletti sternum-szegmensű foetusok számának növekedését idézte elő.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Citromsav (E330)
Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz
Nátrium-hidroxid (E524) (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 4.2 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

A hígított steril koncentrátum legfeljebb 25°C-on kémiaiilag és fizikailag 12 órán át stabil.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor felhasználásra kész állapotban a felhasználás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, de az normális esetben 2°C - 8°C között sem lehet hosszabb, mint 24 óra, kivéve, ha a hígítás ellenőrzöten és validáltan aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egyszer használatos üveg (I-es típusú) injekciós üveg, klórbutil gumidugóval alumínium zárókupakkal. Az egy injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben vagy 10 ml koncentrátum vagy 25 ml koncentrátum van.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A beadás előtt minden lépést olvasson el!

A BRINAVESS infúzió elkészítése

1. lépés: A beadás előtt szemügyre kell venni a BRINAVESS injekciós üveget, és ellenőrizni kell, hogy az oldat nem tartalmaz-e részecskéket vagy nem színeződött-e el. Olyan injekciós üveget, amelyben részecskék vagy elszíneződés látható, nem szabad felhasználni. Megjegyzés: A BRINAVESS oldatos infúzióhoz való koncentrátum színe a színtelen és a halványárga között változhat. A színnek ezen a tartományon belüli változása nem befolyásolja a hatásosságot.

2. lépés: A koncentrátum hígítása

A megfelelő alkalmazás biztosítása érdekében a kezelés kezdetén elegendő mennyiségű BRINAVESS 20 mg/ml-t kell elkészíteni, hogy az biztosan kiadja az első és a második infúzió szükséges mennyiségét.

Az alábbi hígítási útmutatót követve készítsen 4 mg/ml-es koncentrációjú oldatot:

Ha a beteg testtömege ≤ 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml-t kell 100 ml oldószerhez adni.

Ha a beteg testtömege > 100 kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml-t kell 120 ml oldószerhez adni.

3. lépés: Az oldat megvizsgálása

A hígított, steril oldatnak tisztának és a színtelentől a halványsárgáig terjedő színűnek kell lennie. A beadás előtt újra szemügyre kell venni az oldatot, és ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e részecskéket vagy nem színeződött-e el.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Cardiome UK Limited
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BD
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/645/001

EU/1/10/645/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. szeptember 1.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. szeptember 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Geodis Logistics Netherlands B.V.
Columbusweg 16
5928 LC Venlo
Hollandia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja minden csomagban egy ellenőrző listát fog elhelyezni, melynek szövege a III.A. Mellékletben található. A vállalat a csomagolóhelyen minél előbb, de legkésőbb 2012. november 15-én elkezd az infúzió beadása előtt használt ellenőrző lista elhelyezését a csomagolásban. Az ellenőrző lista egy öntapadó résszel lesz ellátva, hogy felhelyezhető legyen az infúziós tartályra.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja gondoskodni fog arról, hogy minden, a BRINAVESS adásában résztvevő összes orvos kapjon egy orvosoknak szóló információs csomagot, amely a következőket tartalmazza:

Orvosoknak szóló képzési anyag
Alkalmazási előírás, Betegtájékoztató és Címkeszöveg

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a képzési anyag kiosztását megelőzően az illetékes nemzeti hatósággal egyeztetnie kell a képzési anyag tartalmát és formátumát, valamint a kommunikációs tervet.

A képzési anyag által tartalmazott legfontosabb elemek:

1. A BRINAVESS-t intravénás infúzióban kell beadni cardioversióra alkalmas, monitorozott kórházi környezetben. A BRINAVESS-t csak jól képzett egészségügyi szakember adhatja be, és a beteg állapotát gyakran ellenőriznie kell az infúzió adása alatt és annak befejezését követően legalább 15 percig a vérnyomás illetve a pulzusszám hirtelen csökkenésére utaló bármilyen panasz vagy tünet detektálása érdekében (lásd 4.4 pont).
 2. A kockázatok kézben tartása és minimalizálása érdekében megfelelő intézkedéseket kell tenni, beleértve a BRINAVESS adása alatti és utáni szoros monitorozás szükségességét is.
 3. A betegek kiválasztási kritériumai, beleértve az ellenjavallatokat, a különleges figyelmeztetéseket és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedéseket, valamint azokat a betegpopulációkat, amelyekkel kapcsolatosan a klinikai vizsgálatokból korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.
- Az orvosok figyelmét fel kell hívni az ellenjavallatokra:
- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
 - Azok a betegek, akiknek a kezelés megkezdésekor megnyúlt QT-távolságuk (korrekció nélkül > 440 msec) vagy súlyos bradycardiájuk, sinuscsomó dyszfunkciójuk vagy másodfokú és harmadfokú szívblokkjuk van, pacemaker nélkül.
 - A BRINAVESS adását megelőző, valamint a beadást követő első 4 órában intravénás ritmuskontrollra való antiarrhythmias szer (I és III csoportú) alkalmazása.
 - Akut coronaria szindróma (beleértve a myocardialis infarctust is) a megelőző 30 napban.
 - A súlyos aorta stenosisban szenvedő betegek, olyan betegek, akiknek a systolés vérnyomása <100 Hgmm, valamint a NYHA III és NYHA IV stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegek.
- Az orvosok figyelmét fel kell hívni a BRINAVESS-szel kapcsolatos, az olyan betegek esetén érvényes különleges figyelmeztetésekre és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedésekre, akiknek klinikailag jelentős valvularis stenosisuk, hypertrophias obstructiv cardiomyopathiájuk, restrictiv cardiomyopathiájuk vagy constrictiv pericarditisük van, akiknél a korábbi, dokumentált LVEF \leq 35% vagy előrehaladott májkárosodásuk van.
- Az orvosok figyelmét fel kell hívni a BRINAVESS alkalmazásával kapcsolatos, szükséges óvintézkedésekre, ha azt NYHA I és NYHA II stádiumú pangásos szívelégtelenségben szenvedő, hemodinamikailag stabil betegeknél alkalmazzák, valamint arra, hogy a szívbillentyű-betegségben szenvedő betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.
- Az orvosok figyelmét fel kell hívni a BRINAVESS adása után esetleg fellépő mellékhatásokra, köztük a hypotoniára, bradycardiára, pitvari flutterre vagy ventricularis arrhythmiaira.
- Az orvosok figyelmét fel kell hívni az antiarrhythmias gyógyszerek (antiarrhythmic drugs – AAD) BRINAVESS előtti vagy utáni alkalmazására.
- Adatok hiánya miatt a BRINAVESS nem javasolt olyan betegek számára, akiknek 4-24 órával a vernakalant előtt korábban antiarrhythmias gyógyszereket (I-es és III-as csoportú) adtak intravénásan.
 - A korlátozott tapasztalat miatt a BRINAVESS-t óvatosan kell alkalmazni a szájon át antiarrhythmias gyógyszereket (I-es és III-as csoportú) kapó betegeknél. Az I-es csoportú antiarrhythmias gyógyszereket kapó betegeknél magasabb lehet a pitvari flutter kockázata.
 - A BRINAVESS adása után 2 órával egy per os, fenntartó antiarrhythmias kezelés folytatása vagy elkezdése mérlegelhető.

- A BRINAVESS adását követő első 4 órában az intravénás ritmuskontrollra való antiarrhythmias szereket nem szabad alkalmazni.

4. A dózis kiszámítására, az oldatos infúzió elkészítésére és az alkalmazás módjára vonatkozó utasítások.

5. A BRINAVESS különböző méretű injekciós üvegekben kapható (a forgalomba kerülő injekciós üvegek méretét a helyi képviselő írja be). Egy adott beteg kezeléséhez a kellő mennyiségű oldat elkészítéséhez szükséges BRINAVESS koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegek száma a beteg testtömegétől és az injekciós üveg méretétől függ.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 10 ML-ES INJEKCIÓS ÜVEG KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

BRINA VESS 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
vernakalant-hidroklorid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

200 mg vernakalant-hidroklorid injekciós üvegenként, ami 181 mg vernakalanttal egyenértékű.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Citromsavat, nátrium-kloridot, injekcióhoz való vizet és nátrium-hidroxidot (E524) tartalmaz.
A további információkat illetően lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

200 mg/10 ml

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Az alkalmazás előtt hígítani kell.
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Hígított oldat: 12 órán belül fel kell használni, és legfeljebb 25°C-on tárolandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Cardiome UK Limited
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BD
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/645/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 25 ML-ES INJEKCIÓS ÜVEG KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

BRINAVESS 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
vernakalant-hidroklorid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

500 mg vernakalant-hidroklorid injekciós üvegenként, ami 452,5 mg vernakalanttal egyenértékű.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Citromsavat, nátrium-kloridot, injekcióhoz való vizet és nátrium-hidroxidot tartalmaz.
A további információkat illetően lásd a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

500 mg/25 ml

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Az alkalmazás előtt hígítani kell.
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Hígított oldat: 12 órán belül fel kell használni, és legfeljebb 25°C-on tárolandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Cardiome UK Limited
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BD
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/645/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10 ml-es injekciós üveg címke

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

BRINAVESS 20 mg/ml steril koncentrátum
vernakalant-hidroklorid
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Az alkalmazás előtt hígítani kell.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

200 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

25 ml-es injekciós üveg címke

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

BRINAVESS 20 mg/ml steril koncentrátum
vernakalant-hidroklorid
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Az alkalmazás előtt hígítani kell.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

500 mg/25 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON (DOBOZON) BELÜL FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Az infúzió beadását megelőző ellenőrző lista

Fontos utasítások a BRINAVESS alkalmazása során

A beadás előtt a gyógyszert elrendelő orvosnak a mellékelt ellenőrző lista segítségével meg kell állapítania, hogy a beteg megkaphatja-e a készítményt. Az ellenőrző listát az infúziós tartályon kell elhelyezni, és a BRINAVESS-t beadó egészségügyi szakembernek a beadás előtt el kell olvasnia.

A BRINAVESS-t egy jól képzett egészségügyi szakembernek kell beadnia, cardioversióra alkalmas, monitorozott kórházi környezetben. A vérnyomás, illetve a pulzusszám hirtelen csökkenésére utaló bármilyen panasz vagy tünet detektálása érdekében a beteg állapotát gyakran ellenőrizni kell az infúzió adása alatt és annak befejezését követően legalább 15 percig.

A BRINAVESS beadását megelőzően olvassa el figyelmesen az Alkalmazási előírást, valamint az egészségügyi szakembereknek szóló információkat tartalmazó Oktatókártyát.

A BRINAVESS NEM adható be olyan betegeknek, akiknél a lenti válaszok bármelyike „IGEN”:

A beteg NYHA III. vagy NYHA IV. stádiumú szívelégtelenségben szenved?	IGEN NEM
Az elmúlt 30 napban volt a betegnek akut coronaria szindrómája (beleértve a myocardialis infarctust is)?	IGEN NEM
A beteg súlyos aorta stenosisban szenved?	IGEN NEM
A beteg systolés vérnyomása <100 Hgmm?	IGEN NEM
A kezelés megkezdése előtti időszakban a betegnél a QT-távolság megnyúlt (korrekció nélkül >440 ms)?	IGEN NEM
A betegnek súlyos bradycardiája, sinuscsomó dysfunctiója vagy másodfokú és harmadfokú szívblokkja van, pacemaker nélkül?	IGEN NEM
A BRINAVESS tervezett beadását megelőző 4 órában kapott a beteg intravénásan antiarrhythmias gyógyszert (I. és/vagy III. csoportba tartozót)?	IGEN NEM
Túlérzékeny a beteg a hatóanyagra vagy bármely segédanyagra?	IGEN NEM

A BRINAVESS beadását követően legalább 4 óráig NE adjon be a betegnek más I. és/vagy III. csoportba tartozó intravénás antiarrhythmias gyógyszert!

A BRINAVESS beadása során kövesse az alábbi utasításokat:

- A BRINAVESS beadása előtt a beteg legyen megfelelően hidratált és hemodinamikailag optimalizált állapotban, illetve (ha szükséges) megfelelően antikoagulálva.
 - A beteget az infúzió beadása alatt és annak befejezését követően legalább 15 percig gyakori és gondos megfigyelés alatt kell tartani, hogy fellép-e:
 - Hirtelen vérnyomáscsökkenésre vagy szívfrekvencia-csökkenésre utaló bármilyen jel vagy tünet, hypotoniával vagy bradycardiával, illetve anélkül
 - Bradycardia
 - Hypotonia
 - Váratlan EKG eltérések (lásd Alkalmazási előírást)
- Ha ilyen jelek lépnek fel, azonnal hagyja abba a BRINAVESS beadását és a beteget részesítse megfelelő orvosi ellátásban. Ne kezdje újra a BRINAVESS adását!
- Folytassa a beteg megfigyelését az infúzió megkezdését követő 2 órában, egészen a klinikai és az EKG-paraméterek stabilizálódásáig.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

BRINAVESS 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz vernakalant-hidroklorid

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a BRINAVESS és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a BRINAVESS alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a BRINAVESS-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a BRINAVESS-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a BRINAVESS és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A BRINAVESS-ben lévő hatóanyag a vernakalant-hidroklorid. A BRINAVESS hatása, hogy szabálytalan vagy gyors szívverését normális szívverésre változtatja.

Felnőtteknél akkor alkalmazzák, ha Önnek olyan, pitvarfibrillációnak nevezett gyors, szabálytalan szívverése van, ami nemrégiben kezdődött (7 napja vagy rövidebb ideje) a nem sebészeti betegekénél, és 3 napja vagy rövidebb ideje a szívműtéten átesett betegekénél.

2. Tudnivalók a BRINAVESS alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a BRINAVESS-t:

- ha allergiás a vernakalant-hidrokloridra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Önnek az elmúlt 30 napban újonnan kialakult vagy súlyosbodó mellkasi fájdalma (angina) volt, amit kezelőorvosa heveny koszorúér-szindrómának diagnosztizált, vagy ha szívrohama volt az elmúlt 30 napban.
- ha Önnek jelentős szívbillentyű-szűkülete van, a szisztolés vérnyomása alacsonyabb, mint 100 Hgmm vagy minimális terhelésre vagy nyugalomban jelentkező tünetekkel járó, előrehaladott szívelégtelensége van.
- ha kórosan lassú szívverése van vagy szívverései maradnak ki, és nincs beültetett szívritmusszabályzója (pésmékere), vagy QT-megnyúlásnak nevezett vezetési zavara van – amit kezelőorvosa az Ön EKG-ján láthat.
- ha Ön a szívritmuszavar kezelésére 4 órával a BRINAVESS tervezett alkalmazása előtt más, meghatározott gyógyszereket (I. és III. csoportba sorolt, szívritmuszavar elleni szereket) kapott a vénáján keresztül.

Tilos alkalmaznia a BRINAVESS-t, ha a fentiek bármelyike igaz Önre. Ha nem biztos benne, akkor beszéljen kezelőorvosával, mielőtt alkalmaznák Önnél ezt a gyógyszert.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A BRINAVESS alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával,:

- ha a következő betegségek bármelyikében szenved:
 - szívelégtelenség,
 - a szívizomzatot, a szívet körülvevő szövetet érintő bizonyos megbetegedések, valamint a szívbillentyűk súlyos szűkülete,
 - a szívbillentyűk betegsége,
 - májbetegségek
 - ha Ön egyéb, szívritmus-szabályozó gyógyszereket is szed.

Kezelőorvosa le fogja állítani a kezelését, ha nagyon alacsony a vérnyomása, vagy lassú a szívverése vagy bizonyos eltérések vannak az EKG-ján, miközben ezt a gyógyszert kapja. Kezelőorvosa mérlegelni fogja, hogy a szívritmuszavar kezelése érdekében van-e Önnek szüksége a BRINAVESS alkalmazását követő 4 órában kiegészítő gyógyszerre.

Előfordulhat, hogy a BRINAVESS nem hat bizonyos, más típusú szívritmuszavarokra, azonban kezelőorvosa tisztában van ezekkel.

Mondja el kezelőorvosának, ha Önnek beültetett szívritmus-szabályozója (pésmékere) van.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre (vagy nem biztos benne), akkor beszéljen kezelőorvosával. Az esetlegesen előforduló mellékhatásokkal kapcsolatos figyelmeztetésekre és óvintézkedésekre vonatkozó részletes tájékoztatás a 4. pontban olvasható.

Vérvizsgálatok

Mielőtt beadnák Önnek ezt a gyógyszert, kezelőorvosa eldönti majd, van-e Önnél vérvizsgálatra szükség, hogy megtudja, mennyire alvad a vére, és lássa a káliumszintjét.

Gyermekek és serdülők

A BRINAVESS gyermekeknél és 18 éves kor alatti serdülőknél történő alkalmazásával nincs tapasztalat, alkalmazása ezért nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a BRINAVESS

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne alkalmazza a BRINAVESS-t, ha bizonyos egyéb, vénába adott (intravénás) gyógyszereket (I. és II. osztályba sorolt, ritmuszavar elleni szerek) alkalmaz a szívritmuszavar normalizálására a BRINAVESS tervezett alkalmazása előtt 4 órával.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, kérje kezelőorvosa tanácsát, mielőtt bármilyen gyógyszert bevenne.

A BRINAVESS terhesség alatt történő alkalmazását jobb elkerülni.
Nem ismert, hogy a BRINAVESS kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Számolni kell azzal, hogy az emberek egy része szédülhet a BRINAVESS beadása után, rendszerint az első 2 órában (lásd „Lehetséges mellékhatások”). Ha szédül, akkor a BRINAVESS beadása után kerülnie kell a gépjárművezetést és a gépek kezelését.

A BRINAVESS nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 200 mg-os injekciós üvegenként mintegy 1,4 mmol (32 mg) nátriumot tartalmaz. Az 500 mg-os injekciós üveg mintegy 3,5 mmol (80 mg) nátriumot tartalmaz.
Ha Ön ellenőrzött nátrium-mennyiséget tartalmazó étrendet tart, kérjük, ezeket a mennyiségeket vegye figyelembe.

3. Hogyan kell alkalmazni a BRINAVESS-t?

- A BRINAVESS-t egy egészségügyi szakember fogja beadni Önnek. A BRINAVESS-t hígítani fogják, mielőtt beadnák Önnek. Az oldat elkészítésének módjára vonatkozó információk megtalálhatók a jelen betegtájékoztató végén.
- A gyűjtőerébe (vénájába) fogják beadni, 10 perc alatt.
- A BRINAVESS beadandó mennyisége az Ön testsúlyától függ. A javasolt kezdő adag 3 mg/kg. Miközben a BRINAVESS-t beadják Önnek, ellenőrzik majd a légzését, szívverését, vérnyomását és a szíve elektromos tevékenységét.
- Ha az első adag beadása után 15 perccel a szívverése nem lesz normális, lehet, hogy egy második adagot kap. Ez egy kicsit kisebb, 2 mg/kg-os adag lesz. Nem szabad 24 óra alatt összesen 5 mg/kg-nál nagyobb adagot beadni.

Ha az előírtnál több BRINAVESS-t kapott

Ha úgy gondolja, hogy túl sok BRINAVESS-t kapott, azonnal szóljon kezelőorvosának.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja az infúziót, ha bármilyen kóros változást észlel a következőkben:

- a szívverésében (például szabálytalan vagy nagyon gyors szívverés (gyakori), kimaradó szívverés (nem gyakori) vagy rövid szünet a szív normális tevékenységében (nem gyakori));
- a vérnyomásában (például súlyos szívproblémát okozó nagyon alacsony vérnyomás) (nem gyakori);
- a szíve elektromos tevékenységében (nem gyakori)

Egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet

- az ízérezésviz
- a tüszögés

Ezeknek a mellékhatásoknak, amelyek a BRINAVESS adását követő 24 órán belül jelentkeznek, gyorsan el kell múlniuk, ha azonban nem múlnak el, kezelőorvosához kell fordulnia.

Gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1-10 beteget érinthet

- az infúzió helyén kialakuló fájdalom, zsibbadás vagy csökkent tapintásérzés a bőrön, bizsergés vagy zsibbadás
- hányinger és hányás
- forróságérzés
- alacsony vérnyomás, lassú, gyors vagy szabálytalan szívverés, szédülés
- fejfájás
- köhögés, orrfájdalom
- verejtékezés, bőrvizketés
- a szájüreg nyálkahártyáján vagy szöveteiben fellépő zsibbadás vagy bizsergés

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1-10 beteget érinthet

- bizonyos fajta szívritmuszavarok (például a szív normális működésében beálló rövid szünet)
- szem irritáció vagy könnyes szemek vagy a látásában bekövetkező változás
- a szaglás megváltozása
- a kéz- és lábujjak fájdalma, égő érzés
- hideg veríték, hőhullám
- székletürítési kényszer, hasmenés
- légszomj vagy mellkasi szorító érzés
- fulladásérzés
- az infúzió helyén kialakuló zsibbadás
- az infúzió helyén kialakuló irritáció
- szédülés vagy ájulás, általános rossz közérzet, aluszékonyság vagy álmoság
- orrfolyás, torokfájás
- orrdugulás
- szájszárazság
- sápadt bőr
- fáradtság
- a száj érzékelésének és érzékenységének csökkenése

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a BRINAVESS-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A BRINAVESS-t az alkalmazása előtt hígítani kell. A hígított, steril koncentrátum legfeljebb 25°C-on tárolva kémiai és fizikai 12 órán át stabil.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor felhasználásra kész állapotban a felhasználás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, de az normális esetben 2°C - 8°C között sem lehet hosszabb, mint 24 óra, kivéve, ha a hígítás ellenőrzöten és validáltan aszeptikus körülmények között történt.

Ne alkalmazza a BRINAVESS-t, ha látható részecskéket észlel benne vagy elszíneződött.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a BRINAVESS

- A készítmény hatóanyaga a vernakalant-hidroklorid. A koncentrátum minden millilitere 20 mg vernakalant-hidrokloridot tartalmaz, ami 18,1 mg vernakalanttal egyenértékű. 200 mg vernakalant-hidroklorid injekciós üvegenként, ami 181 mg vernakalanttal egyenértékű. 500 mg vernakalant-hidroklorid injekciós üvegenként, ami 452,5 mg vernakalanttal egyenértékű.
- Egyéb összetevők citromsav, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid (E524) és injekcióhoz való víz.

Milyen a BRINAVESS külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A BRINAVESS egy koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum), ami tiszta és színtelen - halványsárga.

Kiszerezése: 1 db injekciós üveg, amely kétféle, 200 mg vagy 500 mg vernakalant-hidrokloridot tartalmazó változatban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Cardiome UK Limited
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BD
Nagy-Britannia

Gyártó:

Geodis Logistics Netherlands B.V.
Columbusweg 16
5928 LC Venlo
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Cardiome UK Limited
Tél/Tel: +32 28 08 86 20

Lietuva

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

България

Cardiome UK Limited
Тел.: +41 848 00 79 70

Luxembourg/Luxemburg

Cardiome UK Limited
Tél/Tel: +41 848 00 79 70

Česká republika

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Magyarország

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Danmark

Cardiome UK Limited
Tlf: +45 8082 6022

Malta

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Deutschland

Cardiome UK Limited
Tel: +49 69 33 29 62 76

Nederland

Cardiome UK Limited
Tel: +31 20 808 32 06

Eesti

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Ελλάδα

Cardiome UK Limited
Τηλ: +41 848 00 79 70

España

Cardiome UK Limited
Tel: +34 93 179 05 36

France

CORREVIO
Tél: +33 1 77 68 89 17

Hrvatska

Cardiome UK Limited
Tél/Tel: +41 848 00 79 70

Ireland

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Ísland

Cardiome UK Limited
Sími: +41 848 00 79 70

Italia

Cardiome UK Limited
Tel: +39 02 600 63037

Κύπρος

Cardiome UK Limited
Τηλ: +41 848 00 79 70

Latvija

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Norge

Cardiome UK Limited
Tlf: +41 848 00 79 70

Österreich

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Polska

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Portugal

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

România

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Slovenija

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Slovenská republika

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Suomi/Finland

Cardiome UK Limited
Puh/Tel: +41 848 00 79 70

Sverige

Cardiome UK Limited
Tel: +46 8 408 38440

United Kingdom

Cardiome UK Limited
Tel: +44 203 002 8114

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Kérjük, a BRINAVESS alkalmazása előtt olvassa el az Alkalmazási Előírást és az oktatási anyagot.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Frissen kialakult pitvarfibrilláció gyors konverziója sinus ritmusba, felnőtteknél

- Nem sebészi betegeknél: pitvarfibrilláció időtartama ≤ 7 nap
- Szívűtét után lévő betegeknél: pitvarfibrilláció időtartama ≤ 3 nap

4.2 Adagolás és alkalmazás

A BRINAVESS-t intravénás infúzióban kell beadni cardioversióra alkalmas, monitorozott kórházi környezetben. A BRINAVESS-t csak jól képzett egészségügyi szakember adhatja be, és a beteg állapotát gyakran ellenőriznie kell az infúzió adása alatt és annak befejezését követően legalább 15 percig a vérnyomás illetve a pulzusszám hirtelen csökkenésére utaló bármilyen panasz vagy tünet detektálása érdekében (lásd 4.4 pont). A gyógyszerhez tartozik egy, az infúzió beadását megelőző ellenőrző lista. A beadás előtt a gyógyszert elrendelő orvosnak a mellékelt ellenőrző lista segítségével meg kell állapítania, hogy a beteg megkaphatja-e a készítményt. Az ellenőrző listát az infúziós tartályon kell elhelyezni, és a BRINAVESS-t beadó egészségügyi szakembernek a beadás előtt el kell olvasnia.

Adagolás

A BRINAVESS a beteg testtömege alapján adagolandó, a maximális dózis a 113 kg alapján számított dózis lehet. A javasolt kezdő infúzió 3 mg/kg, amit 10 perc alatt kell beadni. Azoknál a betegeknél, akiknek a testtömege ≥ 113 kg, a 339 mg-os maximális kezdő dózist (a 4 mg/ml-es oldatból 84,7 ml) nem szabad túllépni. Ha a sinus ritmus az első infúzió befejezése után 15 perccel nem áll helyre, akkor egy második, 10 percig tartó, 2 mg/kg-os infúzió adható. Azoknál a betegeknél, akiknek a testtömege ≥ 113 kg, a második infúzió 226 mg-os maximális dózist (a 4 mg/ml-es oldatból 56,5 ml) nem szabad túllépni. 24 órán belül 5 mg/kg-nál nagyobb kumulatív dózist nem szabad adni. 565 mg feletti kumulatív dózisokat nem értékelték.

Az első és a második infúzió utáni ismételt adagokról nincsenek klinikai adatok. 24 óra elteltével a vernakalant-szint jelentéktelennek tűnik.

Az első BRINAVESS-infúziót 3 mg/kg-os adag formájában, 10 perc alatt kell beadni. Ez idő alatt a betegnél gondosan ellenőrizni kell a hirtelen vérnyomás-, illetve szívfrekvencia-csökkenés okozta esetleges panaszokat és tüneteket. Amennyiben ilyen tünetek alakulnak ki tüneteket okozó vagy tüneteket nem okozó hypotonia vagy bradycardia mellett, az infúziót azonnal le kell állítani.

Ha a sinus ritmus nem állt vissza, a beteg élettani paramétereit és szívritmusát további 15 percen át kell figyelni.

Ha a sinus ritmus nem állt vissza az első infúzió során vagy a 15 perces megfigyelési időszak alatt, akkor be kell adni egy 2 mg/kg-os második infúziót 10 perc alatt.

Ha a sinus ritmus az első vagy a második infúzió alatt áll helyre, annak az infúzióknak a beadását mindvégig folytatni kell. Ha az első infúzió után hemodinamikailag stabil pitvari flutter alakul ki, akkor a második BRINAVESS infúzió beadható, mivel a betegeknél a sinus ritmus visszaállhat (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Szívűtét után lévő betegek:

Dózismódosítás nem szükséges.

Beszűkült veseműködésű betegek:

Dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Beszűkült májműködésű betegek:

Dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Időskoruk (≥ 65 év):

Dózismódosítás nem szükséges.

Gyermekek:

A BRINAVESS-nek 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők esetében az aktuális javallat esetén nincs releváns alkalmazása, ezért a BRINAVESS-t ebben a populációban nem szabad alkalmazni.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

A beadáshoz infúziós pumpa alkalmazása preferált. Azonban az injekciós pumpa is elfogadható, feltéve, hogy a meghatározott infúziós idő alatt a számított térfogat pontosan beadható.

A BRINAVESS intravénás lökés vagy bolus formájában nem adható be!

A BRINAVESS injekciós üvegek kizárólag egyszeri alkalmazásra valók, és azok tartalmát a beadás előtt fel kell hígítani.

A hígításhoz 0,9%-os nátrium-klorid oldatos injekció, Ringer-laktát oldatos injekció vagy 5%-os glükóz oldatos injekció javasolt.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- A súlyos aorta stenosisban szenvedő betegek, olyan betegek, akiknek a systolés vérnyomása <100 Hgmm, valamint a NYHA III és NYHA IV stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegek.
- Azok a betegek, akiknek a kezelés megkezdésekor megnyúlt QT-távolságuk (korrekció nélkül > 440 msec) vagy súlyos bradycardiájuk, sinuscsomó dysfunciójuk vagy másodfokú és harmadfokú szívblokkjuk van, pacemaker nélkül.
- A BRINAVESS adását megelőző, valamint a beadást követő első 4 órában egy intravénás ritmuskontrollra való antiarrhythmias szer (I és III csoportú) alkalmazása.
- Akut coronaria szindróma (beleértve a myocardialis infarctust is) a megelőző 30 napban.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A BRINAVESS infúzió beadása alatt és közvetlenül azután fellépett súlyos hypotoniás esetek előfordulását jelentették. A betegeket az infúzió beadásának teljes időtartama alatt és az azt követő 15 perc során gondosan monitorozni kell a vitális paraméterek értékelésével és a szívritmus folyamatos monitorozásával.

Ha a következő jelek és tünetek bármelyike előfordul, a BRINAVESS beadását abba kell hagyni és a beteget megfelelő orvosi ellátásban kell részesíteni:

- hirtelen vérnyomás- vagy pulzusszám csökkenés tüneteket produkáló vérnyomáscsökkenéssel, illetve bradycardiával vagy ezek nélkül
- hypotonia
- bradycardia
- EKG eltérések (például klinikailag jelentős sinus pauza, teljes szívblokk, újonnan kialakult szívblokk, a QRS- vagy a QT-intervallum jelentős megnyúlása, ischaemiára vagy infarctusra és ventricularis arrhythmia jellemező eltérések)

Ha a fenti események a BRINAVESS első infúziója alatt alakulnak ki, a betegek nem kaphatják meg a BRINAVESS második adagját.

A betegeket az infúzió megkezdését követő 2 órában, egészen a klinikai és az EKG-paraméterek stabilizálódásáig további megfigyelés alatt kell tartani.

A kezelésre nem reagáló betegeknél egyenárammal végzett cardioversio mérlegelhető. Az adagolást követő 2 órán belül egyenárammal végzett cardioversióval nincs klinikai tapasztalat.

A gyógyszeres cardioversio megkísérlése előtt a betegeknél megfelelően hidratált és hemodinamikailag stabil, optimalizált állapotban kell lenniük, és ha szükséges, akkor a betegeket a terápiás ajánlásoknak megfelelően antikoagulálni kell. Nem korrigált hypokalemiás betegeknél (a szérumbkáliumsztint kevesebb, mint 3,5 mmol/l) a BRINAVESS beadása előtt a káliumsztintet korrigálni kell.

Hypotonia

A betegek kis részénél hypotonia alakulhat ki (vernakalant 7,6%, placebo 5,1%). A hypotonia jellemző módon korán, vagy az infúzió alatt vagy nem sokkal az infúzió befejezése után alakul ki, és rendszerint a hagyományos, szupportív intézkedésekkel korrigálható. Nem gyakran súlyos hypotoniás eseteket figyeltek meg. Megállapították, hogy a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek populációjában magasabb a hypotonia kockázata (lásd 4.8 pont).

A beteget az infúzió beadása alatt és annak befejezését követően legalább 15 percig megfigyelés alatt kell tartani, a vérnyomás, illetve a pulzusszám hirtelen csökkenésére utaló bármilyen panasz vagy tünet detektálása érdekében.

Pangásos szívelégtelenség

A pangásos szívelégtelenségben szenvedő, vernakalanttal kezelt betegeknél az adagolást követő első 2 órában magasabb volt a hypotoniás események össz-incidenciája, mint a placebót kapóknál (sorrendben 16,1% versus 4,7%). Olyan, vernakalanttal kezelt betegeknél, akiknek nem volt pangásos szívelégtelenségük, a hypotoniának az adagolást követő első 2 órában észlelt előfordulási gyakorisága nem különbözött lényegesen a placebót kapó betegeknél észlelttől (sorrendben 5,7% versus 5,2%). A pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a BRINAVESS-expozíció után súlyos mellékhatásként jelentett vagy a gyógyszer adásának abbahagyásához vezető hypotonia ezeknek a betegeknél a 2,9%-ánál, míg a placebót kapók 0%-ánál fordult elő.

Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnesisében pangásos szívelégtelenség szerepel, az adagolást követő első 2 órában magasabb volt a ventricularis arrhythmia előfordulási gyakorisága (7,3% a BRINAVESS esetén, a placebo esetén észlelt 1,6%-kal szemben). Ezek az arrhythmia jellemző módon tünetmentes, monomorph, nem hosszan tartó (átlagosan 3-4 ütés) ventricularis tachycardiák formájában jelentkeztek. Ezzel szemben a pangásos szívelégtelenségben nem szenvedő betegeknél hasonló gyakorisággal számoltak be ventricularis arrhythmiairól, akár BRINAVESS-szel, akár placeboval kezelték őket (3,2% a BRINAVESS, illetve 3,6% a placebo esetén).

A hypotonia és a ventricularis arrhythmia, mint nemkívánatos esemény, pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél észlelt magasabb előfordulási gyakorisága miatt a vernakalantot óvatosan kell alkalmazni a hemodinamikailag stabil, NYHA I-II funkcionális stádiumú, pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél. Azoknál a betegeknél, akiknél a korábban dokumentált balkamra ejekciós frakció (LVEF) $\leq 35\%$, a vernakalant alkalmazásával korlátozott a tapasztalat. Alkalmazása ezeknél a betegeknél nem javasolt. Alkalmazása a pangásos szívelégtelenségben szenvedő, NYHA III vagy NYHA IV stádiumú betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Pitvari flutter

A BRINAVESS-t nem találták hatásosnak a típusos, primer pitvari flutter sinus ritmussá történő konvertálására. A BRINAVESS-t kapó betegeknél az adagolást követő első 2 órában magasabb az incidenciája a pitvari flutterné történő konverzióknak. Ez a kockázat magasabb azoknál a betegeknél, akik I-es csoportba tartozó antiarrhythmia szereket kapnak (lásd 4.8 pont). A kezelés következtében kialakuló pitvari flutter észlelésekor az infúzió folytatását kell mérlegelni (lásd 4.2 pont). Poszt-

marketing tapasztalatoknál nagyon ritka esetekben a pitvari flattern 1:1 arányú atrioventricularis átvezetése figyelhető meg.

Antiarrhythmias gyógyszer alkalmazása a BRINAVESS előtt vagy után

Adatok hiánya miatt a BRINAVESS nem javasolható olyan betegek számára, akiknek 4-24 órával a vernakalant előtt korábban antiarrhythmias gyógyszereket (I-es és III-as csoportú) adtak intravénásan. A BRINAVESS-t tilos adni olyan betegeknek, akik 4 órával a vernakalant előtt intravénás antiarrhythmias gyógyszereket (I-es és III-as csoportú) kaptak (lásd 4.3 pont).

A korlátozott tapasztalat miatt a BRINAVESS-t óvatosan kell alkalmazni a szájon át antiarrhythmias gyógyszereket (I-es és III-as csoportú) kapó betegeknél. Az I-es csoportú antiarrhythmias gyógyszereket kapó betegeknél magasabb lehet a pitvari flattern kockázata (lásd fent).

A BRINAVESS adását követő első 4 órában intravénás ritmuskontrollra való antiarrhythmias szer (I-es és III-as csoportú) alkalmazásával korlátozott a tapasztalat, ezért ezeket a szereket ezalatt az időszak alatt tilos alkalmazni (lásd 4.3 pont).

A vernakalant adása után 2 órával egy *per os*, fenntartó antiarrhythmias kezelés folytatása vagy elkezdése mérlegelhető.

Szívbillentyű-betegség

A szívbillentyű-betegségben szenvedő, vernakalantot kapó betegeknél magasabb volt a ventricularis arrhythmias események előfordulási gyakorisága. Ezeket a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Egyéb, nem vizsgált betegségek és állapotok

A BRINAVESS-t 440 msec-nél rövidebb, nem korrigált QT-távolságú betegeknek a torsade de pointes kockázatának növekedése nélkül adták.

Ezen kívül, a BRINAVESS-t nem vizsgálták klinikailag jelentős valvularis stenosisban, hypertrophiás obstructiv cardiomyopathiában, restrictiv cardiomyopathiában vagy constrictiv pericarditisben szenvedő betegeknél, és alkalmazása ilyen esetekben nem javasolható. A pacemaker-es betegeknél a BRINAVESS-szel szerzett tapasztalat korlátozott.

Mivel az előrehaladott májbetegségben szenvedő betegeknél a klinikai vizsgálatok során szerzett tapasztalat korlátozott, ezért ezeknél a betegeknél a vernakalant alkalmazása nem javasolt.

Nátriumtartalom

A készítmény 200 mg-os injekciós üvegenként 1,4 mmol (32 mg) nátriumot tartalmaz. Minden 500 mg-os injekciós üveg megközelítőleg 3,5 mmol (80 mg) nátriumot tartalmaz. Ezt a kontrollált nátrium diétát tartó betegek esetén figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A vernakalant injekcióval szabályszerű interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Tilos alkalmazni a BRINAVESS-et olyan betegeknél, akik intravénás antiarrhythmias szereket (I. és III. osztályú) kaptak a vernakalant alkalmazását megelőző 4 órán belül (lásd 4.3 pont).

A klinikai fejlesztési program alatt a *per os* fenntartó antiarrhythmias kezelést minimum a BRINAVESS adását követő 2 órában felfüggesztették. A vernakalant adása után 2 órával egy *per os*, fenntartó antiarrhythmias kezelés folytatása vagy elkezdése mérlegelhető (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Noha a vernakalant a CYP2D6 szubsztrátja, a populációs farmakokinetikai elemzések azt igazolták, hogy az egyidejűleg CYP2D6-inhibitor kezelést nem kapó betegeknél észlelhető képest nem volt lényeges különbség a vernakalant akut expozíciójában (C_{max} és $AUC_{0-90min}$), ha a vernakalant infúzióját megelőző 1 napon belül gyenge vagy potens CYP2D6-inhibitorokat adtak. Ezen kívül a gyenge

CYP2D6-metabolizálónál a vernakalant akut expozíciója csak minimálisan tért el az extenzíven metabolizálókétól. A CYP2D6-metabolizáló státusz alapján, vagy akkor, ha a vernakalantot 2D6-inhibitorokkal adják egyidejűleg, a vernakalant dózisának módosítása nem szükséges.

A vernakalant a CYP2D6 közepesen erős, kompetitív inhibitora. Azonban a vernakalant rövid ideig tartó intravénás adásának a vernakalant rövid felezési ideje és a 2D6-gátlás ebből eredő átmeneti természete következtében várhatóan nincs jelentős hatása a tartósan adott 2D6-szubsztrátok farmakokinetikájára. A gyors eloszlás és a tranziens expozíció, az alacsony fehérjekötődés, más, vizsgált CYP P450 enzimek (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 vagy 2E1) gátlásának hiánya, valamint a P-glikoprotein gátlásnak a digoxin-transzport vizsgálatban észlelt hiánya következtében az infúzióban adott vernakalant várhatóan nem okoz jelentős gyógyszerköcsönhatásokat.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A beadás előtt minden lépést olvasson el!

A BRINAVESS infúzió elkészítése

1. lépés: A beadás előtt szemügyre kell venni a BRINAVESS injekciós üveget, és ellenőrizni kell, hogy az oldat nem tartalmaz-e részecskéket vagy nem színeződött-e el. Olyan injekciós üveget, amelyben részecskék vagy elszíneződés látható, nem szabad felhasználni. Megjegyzés: A BRINAVESS oldatos infúzióhoz való koncentrátum színe a színtelen és a halványsárga között változhat. A színnek ezen a tartományon belüli változása nem befolyásolja a hatásosságot.

2. lépés: A koncentrátum hígítása

A megfelelő alkalmazás biztosítása érdekében a kezelés kezdetén elegendő mennyiségű BRINAVESS 20 mg/ml-t kell elkészíteni, hogy az biztosan kiadja az első és a második infúzió szükséges mennyiségét.

Az alábbi hígítási útmutatót követve készítsen 4 mg/ml-es koncentrációjú oldatot:

Ha a beteg testtömege \leq 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml-t kell 100 ml oldószerhez adni.

Ha a beteg testtömege $>$ 100 kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml-t kell 120 ml oldószerhez adni.

3. lépés: Az oldat megvizsgálása

A hígított, steril oldatnak tisztának és a színtelentől a halványsárgáig terjedő színűnek kell lennie. A beadás előtt újra szemügyre kell venni az oldatot, és ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e részecskéket vagy nem színeződött-e el.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.