

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BRINAVESS 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kontsentraadi 1 ml sisaldab 20 mg vernakalantvesinikkloriidi, mis vastab 18,1 mg vernakalandile.

Iga 10 ml viaal sisaldab 200 mg vernakalantvesinikkloriidi, mis vastab 181 mg vernakalandile.

Iga 25 ml viaal sisaldab 500 mg vernakalantvesinikkloriidi, mis vastab 452,5 mg vernakalandile.

Pärast lahjendamist on lahuse kontsentratsioon 4 mg/ml vernakalantvesinikkloriidi.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga 200 mg viaal sisaldab ligikaudu 1,4 mmol (32 mg) naatriumi. Iga 500 mg viaal sisaldab ligikaudu 3,5 mmol (80 mg) naatriumi.

Lahjendatud lahuse iga ml sisaldab ligikaudu 3,5 mg naatriumi (naatriumkloriid 9 mg/ml (0,9%) süstelahus), 0,64 mg naatriumi (5% glükoosi süstelahus) või 3,2 mg naatriumi (Ringer - laktaadi süstelahus).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge ja värvitu kuni kahvatukollane lahus, mille pH on umbes 5,5.

Ravimpreparaadi osmolaalsus jääb vahemikku 270...320 mOsmol/kg.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

BRINAVESS on näidustatud siinusrütmi kiireks taastamiseks hiljuti tekkinud kodade fibrillatsiooni korral täiskasvanutel.

- Opereerimata patsientidel: kodade virvendusarütmia kestusega  $\leq 7$  päeva.

- Patsientidel, kellele on tehtud südameoperatsioon: kodade virvendusarütmia kestusega  $\leq 3$  päeva.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Vernakalanti peab manustama kardioversiooni teostamiseks sobivas kliinilises ravisutuses. Ravimit tohib manustada ainult vastava väljaõppe saanud tervishoiutöötaja.

### Annustamine

Vernakalandi annus määratakse patsiendi kehakaalu alusel, maksimaalne kalkuleeritud annus baseerub kehakaalul 113 kg. Soovitav esialgne infusioon on 3 mg/kg 10 minuti jooksul, maksimaalne algannus 339 mg (84,7 ml 4 mg/ml lahust). Kui siinusrütm ei taastu 15 minuti jooksul pärast esmase infusiooni lõppu, tuleb manustada teine infusioon annuses 2 mg/kg 10 minuti jooksul. Teise infusiooni maksimaalne annus on 226 mg (56,5 ml 4 mg/ml lahust). 24 tunni jooksul manustatav kumulatiivne annus ei tohi ületada 5 mg/kg.

Esmane infusioon manustatakse annuses 3 mg/kg 10 minuti vältel. Selle aja jooksul tuleb patsienti hoolikalt jälgida vererõhu või südame löögisageduse äkilise languse sümptomite suhtes. Selliste sümptomite esinemisel kas koos või ilma sümptomaatilise hüpotensiooni või bradükardiaga tuleb infusioon kohe peatada.

Kui siinusrütm ei taastu, tuleb patsiendi elulisi näitajaid ja südamerütmi jälgida veel 15 minutit.

Kui siinusrütm ei taastu esmase infusiooni käigus ega 15-minutilise jälgimisperioodi vältel, tuleb 10 minuti vältel manustada teine infusioon annuses 2 mg/kg.

Kui siinusrütm taastub esimese või teise infusiooni ajal, tuleb infusioon viia lõpuni. Kui pärast esimest infusiooni täheldatakse hemodünaamiliselt stabiilset kodade laperdusarütmiat, võib manustada teise infusiooni, sest patsiendi siinusrütm võib taastuda (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

#### *Patsiendid kehakaaluga > 113 kg*

Üle 113 kg kaaluvatele patsientidele on vernakalanti annus fikseeritud. Algannus on 339 mg (84,7 ml 4 mg/ml lahust). Kui siinusrütm ei taastu 15 minuti jooksul pärast esmase infusiooni lõppu, tuleb manustada teine 10-minutiline infusioon annusega 226 mg (56,5 ml 4 mg/ml lahust). Kumulatiivseid annuseid üle 565 mg ei ole hinnatud.

#### *Südameoperatsiooni läbinud:*

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

#### *Neerukahjustus*

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

#### *Maksakahjustus:*

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### *Eakad (≥ 65 aastat)*

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

#### *Lapsed*

Vernakalanti kasutamine alla 18-aastastel lastel ja noorukitel siinusrütmi kiireks taastamiseks hiljuti tekkinud kodade virvendusarütmi korral ei ole asjakohane, seetõttu ei tohi seda selles populatsioonis kasutada.

### Manustamisviis

Intravenoosne.

Vernakalanti ei tohi manustada kiire veenisüsti ehk boolusena.

Viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks ning nende sisu tuleb enne manustamist lahjendada.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Patsiendid, kellel esineb raske aordistenoos, süstoolne vererõhk < 100 mmHg ning NYHA III ja IV astme südamepuudulikkus.
- Patsiendid, kellel esineb ravieelselt QT-intervalli pikenemine (korrigeerimata > 440 msek) või raske bradükardia, siinussõlme düsfunktsioon või teise ja kolmanda astme atrioventrikulaarblokaad juhul kui tehisrütmur puudub.

- Intravenoosete (I ja III klassi) antiarütmikumide kasutamine 4 tunni jooksul enne, samuti 4 tunni jooksul pärast, vernakalandi manustamist.
- Äge koronaarsündroom (kaasa arvatud müokardiinfarkt) viimase 30 päeva jooksul.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Patsiendi jälgimine

Teatud on tõsise hüpotensiooni juhtudest vernakalandi infusiooni ajal ja vahetult pärast seda. Kogu infusiooni kestel ja vähemalt 15 minutit pärast infusiooni lõpetamist tuleb patsiente hoolikalt jälgida koos eluliste näitajate hindamise ja pideva südamerütmi monitooringuga.

Kui tekib mõni järgmistest nähtudest või sümptomitest, tuleb vernakalandi manustamine katkestada ja patsient peab saama õiget arstiabi:

- äkiline vererõhu langus või pulsisageduse vähenemine, koos sümptomaatilise hüpotensiooni või bradükardiaga või ilma;
- hüpotensioon;
- bradükardia;
- EKG muutused (nt kliiniliselt oluline siinuspaus, täielik atrioventrikulaarblokaad, uus Hisi kimbu sääre blokaad, QRS-kompleksi või QT-intervalli oluline pikenemine, isheemiaele või infarktile iseloomulikud muutused ja ventrikulaarne arütmia).

Kui need ilmingud tekivad vernakalandi esimese infusiooni ajal, ei tohi patsientidele teist annust manustada.

Patsienti tuleb edasi jälgida 2 tundi alates infusiooni algusest ja seni kuni kliinilised ja EKG parameetrid on stabiliseerunud.

##### Infusioonieelsed ettevaatusabinõud

Enne farmakoloogilise kardioversiooni teostamist peab patsient olema piisavalt hüdreeritud ja hemodünaamika optimeeritud ning vajadusel tuleb kasutada antikoagulantravi vastavalt ravijuhistele. Korrigeerimata hüpokaleemiaga (seerumi kaaliumisisaldus alla 3,5 mmol/l) patsientidel tuleb enne vernakalandi manustamist korrigeerida kaaliumitase.

Ravimiga on kaasas infusioonieelne kontrollnimekiri. Enne manustamist peab ravimi määraja kindlaks tegema ravimi sobilikkuse patsiendile, kasutades selleks ravimiga kaasas olevat kontrollnimekirja. Kontrollnimekiri tuleb paigutada infusioonimahutile, et ravimi manustama hakkav tervishoiutöötaja saaks selle läbi lugeda.

##### Hüpotensioon

Väikesel arvul patsientidel võib tekkida hüpotensioon (vernakalant 5,7%, platseebo 5,5% esimese 2 tunni jooksul pärast annustamist). Hüpotensioon tekib tüüpiliselt varakult, kas infusiooni ajal või vahetult pärast infusiooni lõppu ning seda aitab tavaliselt korrigeerida tavapäraste toetavate meetmete rakendamine. Aeg-ajalt on kirjeldatud raske hüpotensiooni tekkimist. Kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel on suurem risk hüpotensiooni tekkeks. (Vt lõik 4.8.)

Infusiooni ajal ja vähemalt 15 minutit pärast infusiooni lõpetamist peab patsienti jälgima äkilise vererõhu languse või pulsisageduse vähenemise nähtude ja sümptomite suhtes.

##### Südame paispuudulikkus

Südame paispuudulikkusega patsientidel on suurem hüpotensiivsete episoodide üldine esinemissagedus esimese 2 tunni jooksul pärast vernakalandi manustamist platseeboga võrreldes (vastavalt 13,4% ja 4,7%). Südame paispuudulikkusega patsientide seas teatati pärast BRINAVESS'i manustamist hüpotensioonist kui tõsisest kõrvaltoimest või ravimpreparaadi ärajätmise põhjustest 1,8%-l võrreldes 0,3%-ga platseebot saanutel.

Südame paispuudulikkuse anamneesiga patsientidel oli ventrikulaarse arütmia esinemissagedus suurem esimese kahe tunni jooksul pärast manustamist (vernakalandi puhul 6,4%, platseebo puhul 1,6%). Need arütmiaid esinesid tüüpiliselt asümptomaatiliste, monomorfsete, mittepidevate (keskmiselt 3..4 lööki) ventrikulaarsete tahhükardiatena.

Hüpotensiooni ja ventrikulaarse arütmia reaktsioonide suurema esinemissageduse tõttu südame paispuudulikkusega patsientidel tuleb vernakalanti kasutada ettevaatlikult hemodünaamiliselt stabiilsetel patsientidel, kellel on NYHA I..II funktsionaalse klassi südame paispuudulikkus. Vernakalandi kasutamise kogemus on piiratud patsientidel, kellel on eelnevalt dokumenteeritud vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF)  $\leq 35\%$ , selle kasutamine neil patsientidel ei ole soovitatav. NYHA III või NYHA IV klassi südame paispuudulikkusega patsientidel on ravimi kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### Südameklapi rike

Südameklapi rikkega patsientide seas esines vernakalandi patsientidel kuni 24 tundi pärast annustamist suurem vatsakeste arütmiajuhtude esinemus. Esimese 2 tunni jooksul esines vatsakeste arütmia 6,4%-l vernakalandiga ravitud patsientidest võrreldes mitte ühegi juhuga pärast platseebo manustamist. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

### Kodade laperdusarütmia

Leiti, et vernakalant ei ole efektiivne siinusrütmi taastamisel tüüpilise esmase kodade laperdusarütmia korral. Vernakalandi saavatel patsientidel on suurem kodade laperdusarütmia tekkesagedus esimese 2 tunni jooksul pärast ravimi manustamist. See risk on suurem I klassi antiarütmikumide kasutatavatel patsientidel (vt lõik 4.8). Kui raviga seoses täheldatakse kodade laperdusarütmiaid, tuleb kaaluda infusiooni jätkamist (vt lõik 4.2). Turuletulekujärgselt on harva täheldatud kodade laperdusarütmiaid 1:1 atrioventrikulaarse juhtivusega.

### Muud haigused ja seisundid, mida ei ole uuritud

Vernakalandi on manustatud patsientidele, kellel on korrigeerimata QT-intervall alla 440 msek, ilma *torsade de pointes*'i riski suurenemiseta.

Kasutamist ei ole hinnatud patsientidel, kellel esineb kliiniliselt oluline klapistenoos, hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia, restriktiivne kardiomiopaatia või konstriktiivne perikardiit, ning nende haiguste korral ei saa soovitada ravimi kasutamist. Südamestimulaatoriga patsientidel on vernakalandi kasutamiskogemus piiratud.

Kuna kauglearenenud maksakahjustusega patsientide kohta kliinilistest uuringutest saadud kogemus on piiratud, ei ole nendel patsientidel vernakalandi kasutamine soovitatav. Puuduvad kliinilised andmed ravimi korduva manustamise kohta pärast esimest ja teist infusiooni.

### Elektriline kardioversioon

Patsientidel, kes ei allu ravile, võib kaaluda alalisvoolu-kardioversiooni teostamist. Puudub kliiniline kogemus alalisvoolu kardioversiooni kasutamisega vähem kui kaks tundi pärast ravimi manustamist.

### Antiarütmikumide kasutamine enne või pärast vernakalandi

Vernakalandi ei saa soovitada patsientidele, kes on 4..24 tundi enne vernakalandi saanud intravenoosseid antiarütmikumide (klass I ja III) andmete vähesuse tõttu. Seda ravimit ei tohi manustada patsientidele, kes said intravenoosseid (I ja III klassi) antiarütmikumide kuni 4 tundi enne vernakalandi (vt lõik 4.3).

Patsientidel, kes kasutavad suukaudseid (I ja III klassi) antiarütmikume, tuleb vernakalanti kasutada ettevaatusega vähese kogemuse tõttu. Kodade laperdusarütmia risk võib suureneda patsientidel, kes saavad I klassi antiarütmikume (vt ülalt).

Intravenoosete (I ja III klassi) antiarütmikumide kasutamise kogemus esimese 4 tunni jooksul pärast vernakalanti manustamist on piiratud, seetõttu ei tohi neid ravimeid antud perioodi jooksul kasutada (vt lõik 4.3).

Suukaudse antiarütmilise säilitusravi taasalustamist või alustamist võib kaaluda alates sellest, kui vernakalanti manustamisest on möödunud 2 tundi.

#### Naatriumisaldus

See ravimpreparaat sisaldab 32 mg naatriumi 200 mg viaalis, mis on võrdne 1,6%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

See ravimpreparaat sisaldab 80 mg naatriumi 500 mg viaalis, mis on võrdne 4%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.

Vernakalanti ei tohi manustada patsientidele, kes on saanud intravenoosseid antiarütmikume (I ja III klass) 4 tunni vältel enne vernakalanti manustamist (vt lõik 4.3).

Kliinilise arendusprogrammi raames peatati suukaudne antiarütmiline säilitusravi vähemalt kaheks tunniks pärast vernakalanti manustamist. Kaaluda võib suukaudse antiarütmilise säilitusravi taasalustamist või alustamist pärast selle ajavahemiku möödumist (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Kuigi vernakalant on CYP2D6 substraat, näitasid populatsioonifarmakokineetika analüüsid oluliste erinevuste puudumist vernakalanti ekspositsiooni ( $C_{max}$  ja  $AUC_{0-90min}$ ) osas, kui nõrku või tugevaid CYP2D6 inhibiitoreid manustati ühe päeva jooksul enne vernakalanti infusiooni, võrreldes patsientidega, kes ei saanud samaaegset ravi CYP2D6 inhibiitoritega. Lisaks on vernakalanti ekspositsioon CYP2D6 aeglastel metaboliseerijatel vaid minimaalselt erinev kiirete metaboliseerijatega võrreldes. CYP2D6 metaboliseerimise kiiruse alusel või kui vernakalanti manustatakse koos 2D6 inhibiitoritega, ei ole vaja vernakalanti annust korrigeerida.

Vernakalant on CYP2D6 mõõdukas, konkureeriv inhibiitor. Kuid vernakalanti lühiajaline veenisisene manustamine ei tohiks märkimisväärselt mõjutada pikaajaliselt manustatavate 2D6 substraatide farmakokineetikat vernakalanti lühikese poolväärtusaja ja 2D6 inhibeerimise mööduva iseloomu tõttu. Infusiooni teel manustatav vernakalant ei tohiks põhjustada märkimisväärsed koostoimed, sest ravim jaotub kiiresti ja selle ekspositsioon on ajutine, ravim seondub vähesel määral valkudega, ei inhibeeri teisi uuritud CYP P450 ensüüme (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 või 2E1) ega P-glükoproteiini digoksiini transpordi analüüsis.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Vernakalantvesinikkloriidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud väärarengute teket pärast korduvat suukaudset manustamist (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on eelistatav raseduse ajal vernakalanti kasutamisest hoiduda.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas vernakalant/metaboliidid erituvad rinnapiima.

Puuduvad andmed vernakalanti/metaboliitide eritumise kohta loomade piima.

Ei saa välistada riski rinnapiimatoidul vastsündinule/imikule.  
Ravimi kasutamisel rinnaga toitmise ajal peab olema ettevaatlik.

## Fertiilsus

Loomkatsetes ei ole vernakalandi kasutamisel ilmnenu fertiilsuse muutusi.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Vernakalant mõjutab kergelt kuni mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Esimese kahe tunni jooksul pärast manustamist on kirjeldatud peeringlust (vt lõik 4.8).

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed (> 5%), mida täheldati esimese 24 tunni jooksul pärast vernakalandi saamist, düsgeusia (maitsehäire) (17,9%), aevastamine (12,5%) ja paresteesia (6,9%). Need reaktsioonid tekkisid infusiooni ajal või vahetult pärast seda, olid mööduvad ja harva ravi limiteerivad.

#### Kõrvaltoimete loend tabelis

Allpool esitatud kõrvaltoimete profiil põhineb kliiniliste uuringute koondanalüüsil, müügiloa saamise järgsetel ohutusuuringutel ja spontaansetel teatistel. Esinemissagedused on määratletud kui: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )

**Tabel 1: Kõrvaltoimed<sup>a</sup>**

Närvisüsteemi häired	<i>Väga sage:</i> düsgeusia <i>Sage:</i> paresteesia, peeringlus <i>Aeg-ajalt:</i> hüpesteesia, põletustunne, parosmia, minestus, somnolentsus
Silma kahjustused	<i>Aeg-ajalt:</i> suurenenud pisaravool, silmärritus, nägemiskahjustus
Südame häired	<i>Sage:</i> bradükardia <sup>a</sup> , kodade laperdusarütmia <sup>b</sup> <i>Aeg-ajalt:</i> siinusseiskus, ventrikulaarne tahhükardia, südamepekslemine, Hisi kimbu vasaku sääre blokaad, ventrikulaarsed ekstrasüstolid, esimese astme AV-blokaad, täielik AV-blokaad, Hisi kimbu parema sääre blokaad, siinusbradükardia, EKG-l QRS-kompleksi laienemine, kardiogeenne šokk, diastoolse vererõhu tõus <i>Harv:</i> kodade laperdus atrioventrikulaarse juhtivusega 1: 1 <sup>b,c</sup>
Vaskulaarsed häired	<i>Sage:</i> hüpotensioon <i>Aeg-ajalt:</i> õhetus, kuumahood, kahvatus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<i>Väga sage:</i> aevastamine <i>Sage:</i> köha, ebamugavustunne ninas <i>Aeg-ajalt:</i> hingeldus, kurguärritus, orofarüingeaalne valu, ninakinnisus lämbumistunne, kägistustunne, ninavoolus
Seedetrakti häired	<i>Sage:</i> iiveldus, oraalne paresteesia, oksendamine <i>Aeg-ajalt:</i> suukuivus, kõhulahtisus, oraalne hüpesteesia, roojapakitsus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Sage:</i> sügelus, liighigistus <i>Aeg-ajalt:</i> üldine sügelus, külm higi
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<i>Aeg-ajalt:</i> jäsemevalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Sage:</i> infusioonikoha valu, kuumatunne, infusioonikoha paresteesia <i>Aeg-ajalt:</i> väsimus, infusioonikoha ärritus, infusioonikoha ülitundlikkus, infusioonikoha sügelus, halb enesetunne

<sup>a</sup> Tabelis esitatud kõrvaltoimed ilmnedid 24 tunni jooksul pärast vernakalandi manustamist (vt lõigud 4.2 ja 5.2), esinemus oli > 0,1% vernakalanti saanud patsientidest ja suurem kui platseeboga.

<sup>b</sup> Vt lõik kodade laperdusarütmia, bradükardia allpool.

<sup>c</sup> Tuvastatud turuletulekujärgselt

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliinilistes uuringutes täheldatud kliiniliselt olulisteks kõrvaltoimeteks olid hüpotensioon ja ventrikulaarne arütmia (vt lõik 4.4).

#### Bradükardia

Bradükardiat täheldati peamiselt siinusrütmi taastumise ajal. Kuna vernakalandiga ravitud patsientidel on oluliselt suurem siinusrütmi taastumise sagedus, oli esimese 2 tunni jooksul bradükardia episoodide esinemissagedus suurem vernakalandiga ravitud kui platseebot saanud patsientidel (vastavalt 1,6% ja 0%). Patsientide seas, kellel siinusrütm ei taastunud, oli bradükardia episoodide esinemissagedus esimese 2 tunni jooksul pärast ravimi manustamist sarnane platseebo- ja vernakalandi rühmades (vastavalt 4,0% ja 3,8%). Üldiselt allus bradükardia hästi ravi ärajätmisele ja/või atropiini manustamisele.

#### Kodade laperdusarütmia

Vernakalanti saavatel kodade virvendusarütmia patsientidel on kodade laperdusarütmia tekkesagedus suurem esimese 2 tunni jooksul pärast ravimi manustamist (1,2% versus 0% platseebo puhul). Jätkaes infusiooni vastavalt eespool toodud soovitudele, taastub enamusel nendest patsientidest siinusrütm. Ülejäänud patsientide puhul võib soovitada elektrilist kardioversiooni. Kliinilistes uuringutes ei ole käesoleva ajani patsientidel, kellel tekkis ravi järgselt vernakalandiga kodade laperdusarütmia, tekkinud 1:1 atrioventrikulaarset ülejuhet. Turuletulekujärgselt on väga harva täheldatud kodade laperdusarütmia 1:1 atrioventrikulaarse juhtivusega.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet.

Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi, (vt [V lisa](#)) kaudu.



## 4.9 Üleannustamine

Ühel patsiendil, kes sai 3 mg/kg vernakalanti 5 minuti jooksul (soovitatava 10 minuti asemel), tekkis hemodünaamiliselt stabiilne laia QRS-kompleksiga tahhükardia, mis taandus ilma järelnähtudeta.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: südamehaiguste ravi, teised I ja III klassi antiarütmikumid, ATC-kood: C01BG11.

#### Toimemehhanism

Vernakalant on antiarütmikum, mille toime avaldub eelistatult kodades, pikendades kodade refraktaarsust ja löögisagedusest sõltuvalt aeglustades impulsi ülejuhet. Need virvenduse vastased toimed refraktaarsusele ja ülejuhtele arvatakse pärssivat pöörislainet (*re-entry*) ning need toimed potentseeruvad kodades kodade virvendusarütmia ajal. Vernakalandi suhteline selektiivsus kodade *versus* vatsakeste refraktaarsusele on tingitud kodades (kuid mitte vatsakestes) väljenduvate ionikanalite voolude blokeerimises, mis väljendub kodades, kuid mitte vatsakestes, samuti fibrilleeriva koja ainulaadse elektrofüsioloogilise seisundiga. Siiski on dokumenteeritud ka katioonide voolu, kaasa arvatud hERG kanalite ja südame voltaazist sõltuvate naatriumkanalite blokaadi, mida leidub ka vatsakestes.

#### Farmakodünaamilised toimed

Prekliinilistes uuringutes blokeeris vernakalant voolud kõikides kodade aktsioonipotentsiaali faasides, kaasa arvatud kaaliumivoolu, mis on väljendunud spetsiifiliselt kodades (nt ülikiire hiline rektifitseeriv [*ultra-rapid delayed rectifier*] ja atsetüülkoliinist sõltuv kaaliumivool). Kodade virvendusarütmia ajal koondab sagedusest ja voltaazist sõltuv naatriumkanalite blokaad ravimi toime pigem kiiresti aktiveeruvale ja osaliselt depolariseerunud kodade koele kui normaalselt polariseerunud vatsakesele, mille löögisagedus on väiksem. Lisaks piirab vernakalandi naatriumivoolu hilise komponendi blokeerimise võime toimeid vatsakese repolarisatsioonile, mille kutsus esile kaaliumivoolu blokaad vatsakeses. Suunatud toime kodade koele koos hilise naatriumivoolu blokeerimisega näitab, et vernakalandil on madal proarütmiline toime. Üldiselt viib vernakalandi kombineeritud toime südame kaaliumi- ja naatriumivoolule märkimisväärse antiarütmilise toimeni, mis on põhiliselt koondunud kodadesse.

Patsientidega läbi viidud elektrofüsioloogilises uuringus pikendas vernakalant annusest sõltuval viisil oluliselt kodade efektiivset refraktaarperioodi, mis ei olnud seotud vatsakeste efektiivse refraktaarperioodi olulise pikenemisega. III faasi uuringute populatsiooni lõikes esines vernakalandiga ravitud patsientidel südame löögisageduse järgi korrigeeritud QT-intervalli (kasutades Fridericia korrigeerimise, QTcF) pikenemine platseeboga võrreldes (22,1 msek ja 18,8 msek platsebo-lahutatud maksimumid pärast vastavalt esimest ja teist infusiooni). Kui infusiooni algusest oli möödunud 90 minutit, oli see erinevus vähenenud 8,1 msek-ni.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilised uuringud: BRINAVESS'i kliinilist toimet kodade virvendusarütmia patsientidel on hinnatud kolmes randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga kontrollitud uuringus (ACT I, ACT II ja ACT III) ning aktiivse võrdlusravimi, intravenoosse amiodarooniga kontrollitud uuringus (AVRO). Uuringutesse ACT II ja ACT III kaasati mõned tüüpilise kodade laperdusarütmia patsiendid ning leiti, et BRINAVESS ei ole efektiivne siinusrütmi taastamisel kodade laperdusarütmia korral. Kliinilistes uuringutes hindas raviarst vajadust vernakalandi manustamise eelse antikoagulantravi järele. Alla 48 tunni kestnud kodade virvendusarütmia korral oli lubatud kohene kardioversioon. Üle 48 tunni kestnud kodade virvendusarütmia korral oli vajalik antikoagulantravi vastavalt ravijuhistele.

ACT I ja ACT III uurisid vernakalandi toimet püsiva kodade virvendusarütmia (kestus > 3 tunni, kuid mitte üle 45 päeva) patsientidel. ACT II uuris vernakalandi toimet patsientidel, kellel tekkis < 3 päeva kestnud kodade virvendusarütmia pärast hiljuti tehtud koronaararteri šunteerimist ja/või klapioperatsiooni (kodade virvendusarütmia tekkis üle 1 päeva, kuid vähem kui 7 päeva pärast operatsiooni). AVRO uuris vernakalandi toimet võrreldes intravenoosse amiodarooniga hiljuti tekkinud (3...48 tundi) kodade virvendusarütmia patsientidel. Kõikides uuringutes said patsiendid 3,0 mg/kg BRINAVESS'i (või vastava platseebo) infusiooni 10 minuti jooksul, millele järgnes 15 minutit kestnud jälgimisperiod. Kui patsiendil esines 15-minutilise jälgimisperiodi lõppedes kodade virvendus- või laperdusarütmia, manustati BRINAVESS'i (või vastava platseebo) teine 2,0 mg/kg infusioon 10 minuti jooksul. Ravi edukust (ravile reageerimist) defineeriti kui siinusrütmi taastumist 90 minuti jooksul. Patsientidele, kes ei allunud ravile, määras arst standardravi.

Efektiivsus püsiva kodade virvendusarütmia patsientidel (ACT I ja ACT III)

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli lühikest aega (3 tundi kuni 7 päeva) kestnud kodade virvendusarütmia uuritavate protsent, kellel taastus ravi toimet siinusrütm vähemalt üheks minutiks 90 minuti jooksul pärast uuringuravimi esimest manustamist. Efektiivsust hinnati kokku 390-l hemodünaamiliselt stabiilsel täiskasvanud patsiendil, kellel oli lühikest aega kestnud kodade virvendusarütmia, sh hüpertensiooni (40,5%), südame isheemiatõve (12,8%), südameklappide haiguse (9,2%) ja kongestiivse südamepuudulikkusega (10,8%) patsiendid. Nendes uuringutes oli vernakalandiga ravi efektiivne siinusrütmi taastamisel kodade virvendusarütmia korral platseeboga võrreldes (vt tabel 2). Siinusrütm taastus kiiresti (ravile reageerimisel oli keskmine aeg siinusrütmi taastumiseni 10 minutit alates esimese infusiooni algusest) ning siinusrütm püsis 24 tunni jooksul (97%). Vernakalandi annustamissoovitus on tiitritav ravi kahes võimalikus etapis. Läbi viidud kliinilistes uuringutes ei saa sõltumatult kindlaks määrata teise annuse, kui seda peaks manustatama, täiendavat efekti.

**Tabel 2: Siinusrütmi taastumine kodade virvendusarütmia korral uuringutes ACT I ja ACT III**

Kodade virvendusarütmia kestus	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	Platseebo	p-väärtus†	BRINAVESS	Platseebo	p-väärtus †
> 3 tundi kuni ≤ 7 päeva	74/145 (51,0%)	3/75 (4,0%)	< 0,0001	44/86 (51,2%)	3/84 (3,6%)	< 0,0001

†Cochran-Mantel-Haenszeli test

Vernakalandi toimet taandusid kodade virvendusarütmia sümptomid, mis on kooskõlas siinusrütmi taastumisega.

Ohutuse või efektiivsuse osas ei täheldatud olulisi erinevusi vanuse, soo, südame löögisagedust kontrollivate ravimite kasutamise, antiarütmikumide kasutamise, varfariini kasutamise, südame isheemiatõve anamneesi, neerukahjustuse või tsütokroom P450 2D6 ensüümi ekspressiooni alusel.

Ravi vernakalandiga ei mõjutanud elektrilisele kardioversioonile reageerimist (kaasa arvatud edukaks kardioversiooniks vajalike elektrilöövide või džaulide keskmist arvu) 2...24 tunni jooksul pärast uuringuravimi manustamist.

Siinusrütmi taastumise osas ei esinenud statistiliselt olulisi erinevusi vernakalandi ja platseebo vahel kauem kestnud (> 7 päeva ja ≤ 45 päeva) kodade virvendusarütmia patsientidel, mida hinnati teisese efektiivsuse tulemusnäitajana kokku 185-l patsiendil.

Efektiivsus patsientidel, kellel tekkis kodade virvendusarütmia pärast südameoperatsiooni (ACT II)

Uuringus ACT II uuriti efektiivsust patsientidel, kellel tekkis kodade virvendusarütmia pärast südameoperatsiooni. ACT II oli III faasi topeltpime, platseeboga kontrollitud, paralleelsete rühmadega uuring, kus osales 150 patsienti püsiva kodade virvendusarütmia (kestus 3...72 tundi), mis tekkis 24 tundi kuni 7 päeva pärast koronaararteri šunteerimist ja/või klapioperatsiooni. Ravi vernakalandiga oli efektiivne siinusrütmi taastamisel kodade virvendusarütmia korral (47,0% vernakalandiga, 14,0%

platseebo; p-väärtus = 0,0001). Siinusrütm taastus kiiresti (keskmine aeg taastumiseni oli 12 minutit alates infusiooni algusest).

#### Efektiivsus võrreldes amiodarooniga (AVRO)

Vernakalanti uuriti 116 kodade virvendusarütmiaiga (3...48 tundi) patsiendil, sh hüpertensiooni (74,1%), südame isheemiatõve (19%), südameklappide haiguse (3,4%) ja kongestiivse südamepuudulikkusega (17,2%) patsientidel. Uuringusse ei kaasatud NYHA III/IV patsiente. Uuringus AVRO manustati amiodarooni infusioon 2 tunni jooksul (st 1 tunni jooksul küllastusannus 5 mg/kg, millele järgnes 1 tunni jooksul 50 mg säilitusannuse infusioon). Esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes olid saavutanud siinusrütmi (SR) 90 minutit pärast ravi alustamist, kokkuvõttes piirdusid nende efektidega, mida nähti selle ajaperioodi jooksul. Ravi vernakalandiga taastas 90. minutil siinusrütmi 51,7%-l vernakalanti ja 5,2%-l amiodarooni saanud patsientidest ja viis oluliselt kiirema siinusrütmi taastumiseni kodade virvendusarütmia korral esimese 90 minuti jooksul amiodarooniga võrreldes (logaritmilise astaktesti p-väärtus < 0,0001).

#### Efektiivsus turuletulekujärgsest jälgimisuuringust

Müügiloa saamise järgselt läbi viidud ohutusuuringus SPECTRUM, mis hõlmas 1778 patsienti, kellel oli 2009 BRINAVESS'iga ravi episoodi, hinnati efektiivsust patsientide osakaaluna, kelle taastus siinusrütm (SR) vähemalt üheks (1) minutiks 90 minuti jooksul pärast infusiooni algust, välja arvatud patsiendid, kes said 90-minutilise ajavahemiku jooksul elektrilise kardioversiooni või intravenoosselt I/III klassi antiarütmikumi kardioversiooniks. Üldiselt oli BRINAVESS efektiivne 70,2%-l (1359/1936) nendest patsientidest. Mediaanne aeg SR-i taastumiseni kõigi patsientide seas, kellel vastavalt uurija otsusele muutus rütm SR-iks, oli 12 minutit ja enamikul raviepisoodidest (60,4%) manustati ainult üks infusioon. Võrreldes 3. faasi kliiniliste uuringutega (70,2% vs 47% kuni 51%) on kõrgem kardioversiooni määr SPECTRUM'is korrelatsioonis kodade virvendusarütmia indeksi lühema kestusega (keskmine kestus SPECTRUM'is 11,1 tundi vs 17,7 kuni 28,2 tundi kliinilistes uuringutes).

Kui patsientidele teostati kardioversioon, manustati intravenoosselt antiarütmikume või suukaudselt propafenooni/flekainiidi 90 minuti jooksul pärast infusiooni algust, loeti ravi nendel patsientidel läbikukkunuks, lisaks nendele patsientidele, kellel ei tekkinud üheks minutiks 90 minuti jooksul siinusrütmi, konversiooni kiirus 2009-l BRINAVESS'i saanud patsiendil oli 67,3% (1,352/2009). Analüüsi stratifitseerimisel terapeutilise näidustuse järgi (st mittekirurgilised ja südameoperatsioonijärgsed patsiendid) ei olnud olulist erinevust.

#### Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama vernakalandiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kodade virvendusarütmia korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine

Patsientidel oli vernakalandi keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon 3,9 µg/ml pärast 3 mg/kg vernakalantvesinikkloriidi ühte 10-minutilist infusiooni ja 4,3 µg/ml pärast teist 2 mg/kg infusiooni; annuste manustamise vaheline intervall oli 15 minutit.

#### Jaotumine

Vernakalant jaotub organismis ulatuslikult ja kiiresti, jaotusruumala on ligikaudu 2 l/kg. C<sub>max</sub> ja AUC olid proportsionaalsed annusega vahemikus 0,5...5 mg/kg. Patsientidel oli vernakalandi tüüpiline kogukliirens hinnanguliselt 0,41 l/h/kg. Kontsentratsioonivahemikus 1...5 µg/ml moodustab vernakalandi vaba fraktsioon inimese seerumis 53...63%.

## Eritumine

CYP2D6 kiiretel metaboliseerijatel eritub vernakalant peamiselt CYP2D6 poolt vahendatud O-demetüleerumise teel. CYP2D6 aeglastel metaboliseerijatel on põhilisteks eliminatsiooni mehhanismideks glükuronisatsioon ja eritumine neerude kaudu. Patsientide seas oli vernakalandi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg CYP2D6 kiiretel metaboliseerijatel ligikaudu 3 tundi ja aeglastel metaboliseerijatel ligikaudu 5,5 tundi. 24 tunni pärast on vernakalandi sisaldus ebaolulisel tasemel.

## Patsientide erirühmad

Vernakalandi momendi farmakokineetikat ei mõjuta olulisel määral sugu, südame paispuudulikkuse anamnees, neerukahjustus ega beetablokaatorite ja teiste ravimite (sh varfariini, metoprolooli, furosemiidi ja digoksiini) samaaegne manustamine. Maksakahjustusega patsientidel olid ekspositsiooni väärtused kõrgenenud 9...25%. Nende seisundite korral ei ole vaja vernakalandi annust korrigeerida, samuti ei ole seda vaja teha vanuse, seerumi kreatiniinisalduse või CYP2D6 metaboliseerimise kiiruse alusel.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse ja korduvate annuste toksilisuse ning genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Vernakalandi intravenoosse manustamise järgselt ei täheldatud toimeid tiinusele, embrüo/loote arengule, poegimisele ega postnataalsele arengule ekspositsiooni väärtuste (AUC) juures, mis olid sarnased või väiksemad kui inimestel vernakalandi ühekordse intravenoosse annuse manustamise järgselt saavutatavad ekspositsiooni väärtused (AUC). Embrüo/loote arengu uuringutes, kus vernakalandi suukaudsel manustamisel kaks korda päevas saavutati ekspositsiooni väärtused (AUC), mis olid üldiselt suuremad inimestel pärast vernakalandi ühekordse intravenoosse annuse manustamist täheldatud väärtustest, kirjeldati väärearengute (moondunud/puuduvad/kokkukasvanud koljuluud, sh suulaelõhed, kaardunud kodarluu, kaardunud/moondunud abaluu, kontraheerunud trahhea, kilpnäärme puudumine, laskumata munandid) teket rottidel ning embrüo/loote letaalsuse suurenemist, kokkukasvanud rinnakusegmentide ja/või lisasegmentidega loodete suuremat arvu küülikutel suurimate uuritud annuste puhul.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Sidrunhape (E330)  
Naatriumkloriid  
Süstevesi  
Naatriumhüdrosiid (E524) (pH reguleerimiseks)

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

Lahjendatud steriilne kontsentraat on keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne 12 tundi temperatuuril  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ .

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Ühekordselt kasutatavad (I tüüpi) klaasist viaalid, millel on klorobutüülkummist kork ja alumiiniumist kate. Pakendis on 1 viaal kas 10 ml või 25 ml kontsentratsiooniga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Enne ravimi manustamist lugeda läbi kõik juhised.

Eelistatud manustamisvahend on infusioonipump. Kuid lubatud on ka perfuusori kasutamine eeldusel, et kalkuleeritud mahu saab täpselt manustada ettenähtud infusiooniaja jooksul.

#### BRINAVESS'i infusioonilahuse valmistamine

##### Juhis 1:

Enne manustamist tuleb BRINAVESS'i viaale visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes. Mitte kasutada viaale, milles esineb võõrosakesi või värvuse muutust. Tähelepanu! BRINAVESS'i infusioonilahuse kontsentratsiooni värvus varieerub värvitust kahvatukollaseni. Värvuse variatsioonid selles vahemikus ei mõjuta ravimi toimet.

##### Juhis 2: Kontsentratsiooni lahjendamine

Korrektse manustamise tagamiseks tuleb ravi alguses valmistada piisavas koguses BRINAVESS 20 mg/ml, et sellest jätkuks vajaduse korral nii esimeseks kui ka teiseks infusiooniks. Valmistage lahus kontsentratsiooniga 4 mg/ml järgmisi lahjendamisjuhiseid järgides:  
Patsiendid kehakaaluga ≤ 100 kg: 100 ml lahustile lisatakse 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml.  
Patsiendid kehakaaluga > 100 kg: 120 ml lahustile lisatakse 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml.

Soovitavad lahustid on 0,9% naatriumkloriidi süstelahus, Ringeri laktaadilahus või 5% glükoosi süstelahus.

##### Juhis 3: Lahuse vaatlus

Lahjendatud steriilne lahus peab olema selge ja värvitu kuni kahvatukollane. Enne manustamist tuleb lahust uuesti visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Correvio  
15 rue du Bicentenaire  
92800 Puteaux  
Prantsusmaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/10/645/001

EU/1/10/645/002

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.09.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01.09.2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamine jäävad samasse ajavahemikku, võib need esitada samal ajal.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab lisama igasse pakki kontrollnimekirja, mille tekst sisaldub lisa IIIA. Ettevõtte hakkab infusioonielset kontrollnimekirja pakendamiskohas pakkidesse lisama nii kiiresti kui võimalik, kuid hiljemalt 15. novembril 2012. Kontrollnimekiri on kleebitav, et seda saaks paigutada infusioonimahutile.

Müügiloa hoidja peab kindlustama, et meditsiinitöötajatele, kes puutuvad kokku BRINAVESS'i manustamisega, oleks antud meditsiinitöötaja infopakett, mis sisaldab järgmist:

Õppematerjal tervishoiutöötajatele

Ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi infoleht ja pakendi märgistus

Müügiloa hoidja peab enne levitamist õppematerjali sisu ja vormi ning teavitusplaani osas kokku leppima rahvusliku ravimiametiga.



Põhielemendid, mis sisalduvad õppematerjalis:

1. BRINAVESS'i peab manustama veeniinfusiooni teel kardioversiooni teostamiseks sobivas kliinilises raviastutuses. Ainult hästi kvalifitseeritud tervishoiutöötaja peab manustama BRINAVESS'i ja korduvalt jälgima patsienti infusiooni ajal ja vähemalt 15 minutit pärast infusiooni lõpetamist äkilise vererõhu languse või pulsisageduse vähenemise nähtude ja sümptomite suhtes (vt lõik 4.4).

2. Vajalikud abinõud riski juhtimiseks ja minimeerimiseks, kaasa arvatud põhjaliku jälgimise nõue BRINAVESS'i manustamise ajal ja pärast seda.

3. Patsientide valikukriteeriumid, kaasa arvatud vastunäidustused, hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel ja informatsioon patsientide gruppide kohta, kelle puhul on kliinilistest uuringutest vähe andmeid

- Hoiatused tervishoiutöötajatele BRINAVESS'i vastunäidustuste kohta:
  - Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.
  - Patsiendid, kellel esineb ravieelselt QT-intervalli pikenemine (korrigeerimata > 440 msek) või raske bradükardia, siinussõlme düsfunktsioon või teise ja kolmanda astme atrioventrikulaarblokaad ilma südamestimulaatorita.
  - Intravenoosete (I ja III klassi) antiarütmikumide kasutamine 4 tunni jooksul enne, samuti 4 tunni jooksul pärast, BRINAVESS'i manustamist.
  - Äge koronaarsündroom (kaasa arvatud müokardiinfarkt) viimase 30 päeva jooksul.
  - Patsiendid, kellel esineb raske aordistenoos, süstoolne vererõhk < 100 mmHg ning NYHA III ja IV astme südamepuudulikkus.
- Hoiatus tervishoiutöötajatele BRINAVESS'i hoiatuste ja ettevaatusabinõude kohta kasutamisel patsientidel, kellel esineb kliiniliselt oluline klapistenoos, hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia, restriktiivne kardiomiopaatia või konstriktiivne perikardiit, eelnevalt dokumenteeritud vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF) ≤ 35%, kaugelearenenud maksakahjustus
- Hoiatus tervishoiutöötajatele selle kohta, et kongestiivse südamepuudulikkusega patsientide puhul tuleb BRINAVESS'i kasutada ettevaatlikult hemodünaamiliselt stabiilsetel patsientidel, kellel on NYHA I ja NYHA II funktsionaalse klassi kongestiivne südamepuudulikkus ja et südameklapi haigusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida.
- Hoiatus tervishoiutöötajatele reaktsioonide kohta, mis võivad tekkida BRINAVESS'i manustamise järgselt, sealhulgas hüpotensioon, bradükardia, kodade laperdusarütmia, ventrikulaarne arütmia
- Hoiatus tervishoiutöötajatele antiarütmikumide kasutamise kohta enne või pärast BRINAVESS'i
  - BRINAVESS'i ei saa soovitada patsientidele, kes on 4-24 tundi enne vernakalanti saanud intravenoosseid (I ja III klassi) antiarütmikume andmete vähesuse tõttu.
  - Patsientidel, kes kasutavad suukaudseid (I ja III klassi) antiarütmikume, tuleb vähesel kogemuse tõttu BRINAVESS'i kasutada ettevaatusega. Kodade laperdusarütmia risk võib suurenedada patsientidel, kes saavad I klassi antiarütmikume.
  - Suukaudse antiarütmilise säilitusravi taasalustamist või alustamist võib kaaluda alates sellest, kui BRINAVESS'i manustamisest on möödunud 2 tundi.
  - Intravenoosseid antiarütmikume ei tohi kasutada esimese 4 tunni jooksul pärast BRINAVESS'i manustamist.

4. Juhised annuse väljaarvutamiseks, infusioonilahuse valmistamine ja manustamisviis.

5. BRINAVESS võib olla kättesaadav erineva suurusega viaalides (kättesaadavad viaali suurused sisestada kohalikult). BRINAVESS'i kontsentraadi viaalide arv, mis on vajalik vajamineva koguse lahuse valmistamiseks ühe patsiendi raviks, sõltub patsiendi kaalust ja viaali suurusest.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BRINAVESS 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat  
vernakalantvesinikkloriid

### 2. TOIMEAINE SISALDUS

Iga viaal sisaldab 200 mg vernakalantvesinikkloriidi, mis vastab 181 mg vernakalandile.  
Iga viaal sisaldab 500 mg vernakalantvesinikkloriidi, mis vastab 452,5 mg vernakalandile.

### 3. ABIAINED

Sisaldab sidrunhapet, naatriumkloriidi, süstevett, naatriumhüdroksiidi (E524).

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal  
200 mg/10 ml

1 viaal  
500 mg/25 ml

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Intravenoosseks manustamiseks pärast lahendamist.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:  
Lahjendatud lahus kasutada ära 12 tunni jooksul ja hoida temperatuuril  $\leq 25$  °C.

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Correvio  
15 rue du Bicentenaire  
92800 Puteaux  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBRID**

10 ml:  
EU/1/10/645/001

25 ml:  
EU/1/10/645/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks heaks kiidetud.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

BRINAVESS 20 mg/ml steriilne kontsentraat  
vernakalantvesinikkloriid  
i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne kasutamist lahjendada.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

10 ml:  
200 mg/10 ml

25 ml:  
500 mg/25 ml

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED (KARP)

### INFUSIOONIEELNE KONTROLLNIMEKIRI

#### Olulised juhised BRINAVESSi kasutamisel

Enne manustamist peab ravimi määraja kindlaks tegema ravimi sobilikkuse patsiendile, kasutades selleks ravimiga kaasas olevat kontrollnimekirja. Kontrollnimekiri tuleb paigutada infusioonimahutile, et BRINAVESS'i manustama hakkav tervishoiutöötaja saaks selle läbi lugeda.

BRINAVESS'i peab manustama veeniinfusiooni teel kardioversiooni teostamiseks sobivas kliinilises raviasutuses hästi kvalifitseeritud tervishoiutöötaja poolt. Patsiente peab korduvalt jälgima infusiooni ajal ja vähemalt 15 minutit pärast infusiooni lõpetamist äkilise vererõhu languse või pulsisageduse vähenemise nähtude ja sümptomite suhtes.

Enne BRINAVESS'i manustamist lugege hoolikalt läbi ravimi omaduste kokkuvõtte ja meditsiinilise juhise teabekaart.

#### **BRINAVESS'i EI TOHI anda ühelegi allpool JAH-vastuse saanud patsiendile:**

Kas patsiendil on NYHA III või NYHA IV klassi südamepuudulikkus?	<b>JAH EI</b>
Kas patsiendil on ilmnenu viimase 30 päeva jooksul äge koronaarsündroom (sh müokardiinfarkt)?	<b>JAH EI</b>
Kas patsiendil on raske aordistenoos?	<b>JAH EI</b>
Kas patsiendi süstoolne vererõhk on < 100 mmHg?	<b>JAH EI</b>
Kas patsiendil on ravieelselt pikenenud QT-intervall (korrigeerimata > 440 msek)?	<b>JAH EI</b>
Kas patsiendil on raske bradükardia, siinussõlme häire, teise või kolmanda astme südameblokaad südamerütmuri puudumisel?	<b>JAH EI</b>
Kas patsient on saanud nelja tunni jooksul enne BRINAVESS'i plaanitavat infusiooni intravenoosset rütmihoidvat (I klassi ja/või III klassi) antiarütmikumid?	<b>JAH EI</b>
Kas patsient on ülitundlik toimeaine või mis tahes abivainete suhtes?	<b>JAH EI</b>

**ÄRGE manustage teisi IV (I klassi ja/või III klassi) antiarütmikumid vähemalt 4 tunni jooksul peale BRINAVESS'i infusiooni.**

#### **BRINAVESS'i manustamisel järgige neid juhiseid:**

- Enne BRINAVESS'i manustamist peab patsient olema piisavalt hüdreeritud, hemodünaamiliselt optimeeritud ning (vajadusel) antud patsiendile kohast antikoagulantravi.
- Jälgige patsienti sageli ja hoolikalt kogu infusiooni kestel ja vähemalt 15 minutit pärast infusiooni lõpetamist järgmiste sümptomite osas:
  - äkilise vererõhu languse või pulsisageduse vähenemise mis tahes nähud või sümptomid, koos või ilma sümptomaatilise hüpotensiooni või bradükardiata;
  - bradükardia;
  - madal vererõhk;
  - ootamatud EKG muutused (vt ravimi omaduste kokkuvõtte).Kui tekib mõni nendest nähtudest, katkestage BRINAVESS'i manustamine kohe ja andke asjakohast arstiabi. Ärge alustage BRINAVESS'i manustamist uuesti.
- Jätkake patsiendi jälgimist 2 tunni jooksul alates infusiooni algusest ja seni kuni kliinilised ja EKG näitajad on stabiliseerunud.

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **BRINAVESS 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat** vernakalantvesinikkloriid

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on BRINAVESS ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne BRINAVESS'i manustamist
3. Kuidas BRINAVESS'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas BRINAVESS'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on BRINAVESS ja milleks seda kasutatakse**

BRINAVESS sisaldab toimeainena vernakalantvesinikkloriidi. BRINAVESS'i toime seisneb normaalse südamerütmi taastamises pärast ebakorrapärase või kiire südamerütmi tekkimist.

Seda kasutatakse täiskasvanutel juhul, kui hiljuti, kuni 7 päeva opereerimata patsientidel ja kuni 3 päeva patsientidel, kellele on tehtud südameoperatsioon, on tekkinud kiire, ebakorrapärane südamerütm, mida nimetatakse kodade virvendusarütmiaiks.

#### **2. Mida on vaja teada enne BRINAVESS'i kasutamist**

##### **BRINAVESS'i ei tohi kasutada:**

- kui olete vernakalantvesinikkloriidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on tekkinud esmakordselt valu rinnus või selle süvenemine (stenokardia) viimase 30 päeva jooksul ja arst on diagnoosinud selle kui ägeda koronaarsündroomi või teil on viimase 30 päeva jooksul olnud südamelihase infarkt.
- kui teil on tugevalt ahenenud südameklapp, süstoolne vererõhk alla 100 mm Hg või kaugelearenenud südamepuudulikkus sümptomitega vähesel pingutusel või puhkehetkel.
- kui teil on ebanormaalselt aeglane südamerütm või jäävad südamelöögid vahele ning teil ei ole südamestimulaatorit või on teil südame juhtehäire, mida nimetatakse QT-intervalli pikendamiseks – seda näeb arst elektrokardiogrammil (EKG).
- kui te kasutate teatud teisi veenisiseseid ravimeid (I ja III klassi antiarütmikume) südamerütmi normaliseerimiseks 4 tunni jooksul enne BRINAVESS'i kasutamist.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, ei tohi te BRINAVESS'i kasutada. Kui te ei ole kindel, rääkige enne ravimi kasutamist oma arstiga.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne BRINAVESS'i manustamist pidage nõu oma arstiga, kui teil on:

- südamepuudulikkus;
- teatud südamehaigused, mis kahjustavad südamelihast või südamepauna ning südameklappide tõsine ahenemine;
- südameklappide haigus;
- probleemid maksaga;

- kui te võtate teisi rütmihäirete ravimeid.

Kui teil tekivad selle ravimi kasutamise ajal väga madal vererõhk või aeglane südame löögisagedus või teatud EKG muutused, lõpetab arst teie ravi.

Teie arst otsustab, kas te vajate täiendavat rütmihäire ravimit 4 tundi pärast BRINAVESS'i kasutamist. BRINAVESS ei pruugi ravida mõningaid teisi südame rütmihäireid, kuid teie arst on nendest teadlik. Öelge arstile, kui teil on südamestimulaator.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage nõu oma arstiga.

Üksikasjalik teave võimalike kõrvaltoimetega seotud hoiatuste ja ettevaatusabinõude kohta on esitatud lõigus 4.

### **Vereanalüüsid**

Enne selle ravimi manustamist otsustab arst, kas teha teile vereanalüüs verehüübivuse ning ka vere kaaliumisisalduse määramiseks.

### **Lapsed ja noorukid**

Ärge kasutage seda ravimit alla 18-aastastele lastel ja noorukitel, kuna puuduvad kogemused ravimi kasutamise kohta selles populatsioonis.

### **Muud ravimid ja BRINAVESS**

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge kasutage BRINAVESS'i, kui võtate teisi veenisisesid ravimeid (I ja III klassi antiarütmikume) südamerütmi normaliseerimiseks 4 tunni jooksul enne BRINAVESS'i kasutamist.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Raseduse ajal on parem BRINAVESS'i kasutamisest hoiduda.

Ei ole teada, kas BRINAVESS imendub rinnapiima.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Arvestada tuleb sellega, et mõnedel inimestel võib BRINAVESS'i manustamise järgselt tekkida pearinglus, mis tavaliselt ilmneb kahe esimese tunni jooksul (vt lõik „Võimalikud kõrvaltoimed“). Kui teil tekib pearinglus, tuleb pärast BRINAVESS'i saamist hoiduda autojuhtimisest või masinatega töötamisest.

### **BRINAVESS sisaldab naatriumi.**

See ravim sisaldab 32 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 200 mg viaalis. See on võrdne 1,6%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. See ravim sisaldab 80 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 500 mg viaalis. See on võrdne 4 %-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

## **3. Kuidas BRINAVESS'i kasutada**

BRINAVESS'i kogus sõltub teie kehakaalust. Soovitatav algannus on 3 mg/kg, maksimaalne kalkuleeritud annus baseerub kehakaalul 113 kg. Kui kaalute üle 113 kg, saate fikseeritud annuse 339 mg. BRINAVESS'i manustamise ajal kontrollitakse teie hingamist, südametegevust, vererõhku ja südame elektrilist aktiivsust.

Kui normaalne südamerütm ei ole taastunud 15 minutit pärast esimese annuse manustamise lõppu, võidakse teile manustada teine annus. See on pisut väiksem annus 2 mg/kg, maksimaalne kalkuleeritud annus baseerub kehakaalul 113 kg. Kui kaalute üle 113 kg, saate fikseeritud annuse 226 mg. 24 tunni jooksul ei tohi manustada kokku üle 5 mg/kg.

BRINAVESS'i manustab tervishoiutöötaja. Enne teile manustamist BRINAVESS'i lahustatakse. Teave lahuse ettevalmistamise kohta on toodud selle infolehe lõpus.

Ravimit manustatakse veeni 10 minuti jooksul.

#### **Kui teile manustatakse BRINAVESS'i rohkem kui ette nähtud**

Kui arvate, et teile on manustatud liiga palju BRINAVESS'i, rääkige sellest kohe oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

#### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Arst võib otsustada, et lõpetab infusiooni juhul, kui ta märkab mõnda ebatavalist muutust järgmisest:

- teie südamelöögid (nt väga kiire (aeg-ajalt) või väga aeglane (sage), vahelejäävad löökide (aeg-ajalt) või lühike paus südame tavapärasel tööl (aeg-ajalt));
- vererõhk (nt väga madal vererõhk, mis põhjustab tõsist südamehaigust) (aeg-ajalt);
- südame elektrilise aktiivsuse muutusi (aeg-ajalt).

#### **Muud kõrvaltoimed:**

**Väga sage** (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

- maitsehäired;
- aevastamine.

**Sage** (võib esineda 1 kuni 10 inimesel 10-st)

- kiired südamelöögid;
- infusioonikoha valu või tuimus, tuimus, vähenenud nahatundlikkus, või surisemistunne;
- iiveldus ja oksendamine;
- kuumatunne;
- madal vererõhk, aeglane südamerütm, peapööritus;
- köha, valulik nina;
- ülitugev higistamine, sügelus;
- tuimus või kihelus, mis tekib suuõõne limaskestas või kudedes.

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- teatud tüüpi südame rütmihäired (nt südamelöökkide tajumine (südamepekslemine) või väga kiire südamerütm);
- tundlikkuse vähenemine;
- silmade ärritus, vesised silmad või nägemise muutused;
- lõhnatundlikkuse muutused;
- valu sõrmedes ja varvastes, põletustunne;
- külm higi, kuumahood;
- roojapakitsus; kõhulahtisus;
- hingeldus või rindkere pingsus;
- kägistustunne;
- valu suus või kurgus;
- ärritus, sügelus infusioonikohas;

- kõrge vererõhk;
- peapööritus- või minestustunne, üldine halb enesetunne, uimasus või unisus;
- nohu, kurguvalu;
- ninakinnisus;
- suukuivus;
- kahvatu nahk;
- üldine sügelus
- väsimus;
- vähenenud tundlikkus suus.

Need toimed, mis esinevad 24 tunni jooksul pärast BRINAVESS'i manustamist, mööduvad kiiresti. Kui toimed püsivad, pidage nõu oma arstiga.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas BRINAVESS'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast „Kõlblik kuni:“ (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

BRINAVESS'i tuleb enne kasutamist lahjendada. Lahjendatud steriilne kontsentraat on keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne 12 tundi temperatuuril  $\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril  $2\text{ }^{\circ}\text{C} \dots 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Ärge kasutage seda ravim, kui täheldate võõrosakesi või värvuse muutust.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida BRINAVESS sisaldab**

- Toimeaine on vernakalantvesinikkloriid. Kontsentraadi 1 ml sisaldab 20 mg vernakalantvesinikkloriidi, mis vastab 18,1 mg vernakalandile. Iga 200 mg viaal sisaldab vernakalantvesinikkloriidi koguses, mis vastab 181 mg vernakalandile. Iga 500 mg viaal sisaldab vernakalantvesinikkloriidi koguses, mis vastab 452,5 mg vernakalandile.
- Teised koostisosad on sidrunhape, naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid (E524) ja süstevesi. (Vt lõik 2. „BRINAVESS sisaldab naatriumi“)

## Kuidas BRINAVESS välja näeb ja pakendi sisu

BRINAVESS on infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat), mis on selge ja värvitu kuni kahvatukollane.

BRINAVESS on saadaval pakendis, milles on 1 vial, mis sisaldades kas 200 mg või 500 mg vernakalantvesinikkloriidi.

### Müügiloa hoidja:

Correvio  
15 rue du Bicentenaire  
92800 Puteaux  
Prantsusmaa

### Tootja:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### België/Belgique/Belgien

Correvio  
Tél/Tel: +32 (0)800 78 941  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### Lietuva

Correvio  
Tel: +44 (0) 208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### България

Correvio  
Тел.: +44 (0) 208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### Luxembourg/Luxemburg

Correvio  
Tél/Tel: +44 (0) 208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### Česká republika

Correvio  
Tel: +44 (0) 208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### Magyarország

Correvio  
Tel: +44 (0) 208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### Danmark

Correvio  
Tlf: +44 (0) 208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### Malta

Correvio  
Tel: +44 (0) 208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### Deutschland

Correvio  
Tel: +49 (0)800 180 20 91  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### Nederland

Correvio  
Tel: +31 (0)800 022 93 82  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### Eesti

Correvio  
Tel: +44 (0) 208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### Norge

Correvio  
Tlf: +44 (0) 208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### Ελλάδα

Correvio  
Τηλ: +44 (0) 208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### Österreich

Correvio  
Tel: +43 (0)800 298 022  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### España

Advanz Pharma Spain S.L.U  
Tel: +34 900 834 889  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### Polska

Correvio  
Tel: +44 (0) 208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**France**

Correvio

Tél: +33 1 77 68 89 17

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Hrvatska**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Ireland**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Ísland**

Correvio

Sími: +44 (0) 208 588 9131

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Italia**

Correvio

Tel: +39 800 909 792

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Κύπρος**

Correvio

Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Latvija**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Portugal**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**România**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Slovenija**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Slovenská republika**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Suomi/Finland**

Correvio

Puh/Tel: +44 (0) 208 588 9131

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Sverige**

Correvio

Tel: +46 (0)20 088 02 36

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**United Kingdom (Northern Ireland)**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)**Infoleht on viimati uuendatud.****Muud teabeallikad**Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.**Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**

Täiendava teabe saamiseks enne BRINAVESS'i manustamist tutvuge palun ravimi omaduste kokkuvõtte ja õppematerjaliga.

**KLIINILISED ANDMED****Näidustused**

BRINAVESS on näidustatud siinusrütmi kiireks taastamiseks hiljuti tekkinud kodade fibrillatsiooni korral täiskasvanutel.

- Opereerimata patsientidel: kodade virvendusarütmia kestusega ≤ 7 päeva.

- Patsientidel, kellele on tehtud südameoperatsioon: kodade virvendusarütmia kestusega  $\leq 3$  päeva.

### **Annustamine ja manustamisviis**

Vernakalandi peab manustama kardioversiooni teostamiseks sobivas kliinilises raviasutuses. Ravimit tohib manustada ainult hästi kvalifitseeritud tervishoiutöötaja,

#### Annustamine

Vernakalandi annus määratakse patsiendi kehakaalu alusel, maksimaalne kalkuleeritud annus baseerub kehakaalul 113 kg. Soovitav esialgne infusioon on 3 mg/kg 10 minuti jooksul, maksimaalne algannus 339 mg (84,7 ml 4 mg/ml lahust). Kui siinusrütm ei taastu 15 minuti jooksul pärast esmase infusiooni lõppu, tuleb manustada teine infusioon annuses 2 mg/kg 10 minuti jooksul, teise infusiooni maksimaalne annus on 226 mg (56,5 ml 4 mg/ml lahust). 24 tunni jooksul manustatav kumulatiivne annus ei tohi ületada 5 mg/kg.

Esmane infusioon manustatakse annuses 3 mg/kg 10 minuti vältel. Selle aja jooksul tuleb patsienti hoolikalt jälgida vererõhu või südame löögisageduse äkilise languse sümptomite suhtes. Selliste sümptomite esinemisel kas koos või ilma sümptomaatilise hüpotensiooni või bradükardiaga tuleb infusioon kohe peatada.

Kui siinusrütm ei taastu, tuleb patsiendi elulisi näitajaid ja südamerütmi jälgida veel 15 minutit.

Kui siinusrütm ei taastu esmase infusiooni käigus ega 15-minutilise jälgimisperioodi vältel, tuleb 10 minuti vältel manustada teine infusioon annuses 2 mg/kg.

Kui siinusrütm taastub esimese või teise infusiooni ajal, tuleb infusioon viia lõpuni. Kui pärast esimest infusiooni täheldatakse hemodünaamiliselt stabiilset kodade laperdusarütmia, võib manustada teise infusiooni, sest patsiendi siinusrütm võib taastuda (vt „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“ ja „Kõrvaltoimed“).

#### *Patsiendid kehakaaluga > 113 kg*

Üle 113 kg kaaluvatele patsientidele on vernakalanti annus fikseeritud. Algannus on 339 mg (84,7 ml 4 mg/ml lahust). Kui siinusrütm ei taastu 15 minuti jooksul pärast esmase infusiooni lõppu, tuleb manustada teine 10-minutiline infusioon annusega 226 mg (56,5 ml 4 mg/ml lahust). Kumulatiivseid annuseid üle 565 mg ei ole hinnatud.

#### *Südameoperatsiooni läbinud:*

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

*Neerukahjustus:* Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik „Farmakokineetilised omadused“).

*Maksakahjustus:* Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“ ja „Farmakokineetilised omadused“).

#### *Eakad ( $\geq 65$ aastat)*

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

#### *Lapsed*

Ärge kasutage seda ravimit alla 18-aastastele lastel ja noorukitel, kuna puuduvad kogemused ravimi kasutamise kohta selles populatsioonis.

#### Manustamisviis

##### Intravenoosne

Vernakalandi ei tohi manustada kiire veenisüsti ehk boolusena.

Viaalid on mõeldud üksnes ühekordseks kasutamiseks ning nende sisu tuleb enne manustamist lahjendada.

Soovitavad lahustid on 0,9% naatriumkloriidi süstelahus, Ringeri laktaadilahus või 5% glükoosi süstelahus.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt „Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks“.

### **Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus „Abiainete loetelu“ loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Patsiendid, kellel esineb raske aordistenoos, süstoolne vererõhk < 100 mmHg ning NYHA III ja IV astme südamepuudulikkus.
- Patsiendid, kellel esineb ravieelselt QT-intervalli pikenemine (korrigeerimata > 440 msek) või raske bradükardia, siinussõlme düsfunktsioon või teise ja kolmanda astme atrioventrikulaarblokaad ilma südamestimulaatorita.
- Intravenoosete (I ja III klassi) antiarütmikumide kasutamine 4 tunni jooksul enne, samuti 4 tunni jooksul pärast, vernakalandi manustamist.
- Äge koronaarsündroom (kaasa arvatud müokardiinfarkt) viimase 30 päeva jooksul.

### **Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Patsiendi jälgimine

Teatatud on tõsise hüpotensiooni juhtudest vernakalandi infusiooni ajal ja vahetult pärast seda. Kogu infusiooni kestel ja vähemalt 15 minutit pärast infusiooni lõpetamist tuleb patsiente hoolikalt jälgida koos eluliste näitajate hindamise ja pideva südamerütmi monitooringuga.

Kui tekib mõni järgmistest nähtudest või sümptomitest, tuleb vernakalandi manustamine katkestada ja patsient peab saama õiget arstiabi:

- äkiline vererõhu langus või pulsageduse vähenemine, koos sümptomaatilise hüpotensiooni või bradükardiaga või ilma;
- hüpotensioon;
- bradükardia;
- EKG muutused (nt kliiniliselt oluline siinuspaus, täielik atrioventrikulaarblokaad, uus Hisi kimbu sääre blokaad, QRS-kompleksi või QT-intervalli oluline pikenemine, isheemiale või infarktile iseloomulikud muutused ja ventrikulaarne arütmia).

Kui need ilmingud tekivad vernakalandi esimese infusiooni ajal, ei tohi patsientidele teist annust manustada.

Patsienti tuleb edasi jälgida 2 tundi alates infusiooni algusest ja seni kuni kliinilised ja EKG parameetrid on stabiliseerunud.

#### Infusiooneelsed ettevaatusabinõud

Enne farmakoloogilise kardioversiooni teostamist peab patsient olema piisavalt hüdreeritud ja hemodünaamika optimeeritud ning vajadusel tuleb kasutada antikoagulantravi vastavalt ravijuhistele. Korrigeerimata hüpokaleemiaga (seerumi kaaliumisisaldus alla 3,5 mmol/l) patsientidel tuleb enne vernakalandi manustamist korrigeerida kaaliumitase.

Ravimiga on kaasas infusiooneelne kontrollnimekirj. Enne manustamist peab ravimi määraja kindlaks tegema ravimi sobilikkuse patsiendile, kasutades selleks ravimiga kaasas olevat kontrollnimekirja. Kontrollnimekirja tuleb paigutada infusioonimahutile, et ravimi manustama hakkav tervishoiutöötaja saaks selle läbi lugeda.



## Hüpotensioon

Väikesel arvul patsientidel võib tekkida hüpotensioon (vernakalant 5,7%, platseebo 5,5% esimese 2 tunni jooksul pärast annustamist). Hüpotensioon tekib tüüpiliselt varakult, kas infusiooni ajal või vahetult pärast infusiooni lõppu ning seda aitab tavaliselt korrigeerida tavapäraste toetavate meetmete rakendamine. Aeg-ajalt on kirjeldatud raske hüpotensiooni tekkimist. Kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel on suurem risk hüpotensiooni tekkeks. (Vt Kõrvaltoimed)

Infusiooni ajal ja vähemalt 15 minutit pärast infusiooni lõpetamist peab patsienti jälgima äkilise vererõhu languse või pulsisageduse vähenemise nähtude ja sümptomite suhtes.

## Südame paispuudulikkus

Kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel on suurem hüpotensiivsete episoodide üldine esinemissagedus esimese 2 tunni jooksul pärast vernakalanti manustamist platseeboga võrreldes (vastavalt 13,4% ja 4,7%). Kongestiivse südamepuudulikkusega patsientide seas teatati pärast vernakalanti manustamist hüpotensioonist kui tõsisest kõrvaltoimest või ravimi ärajätmise põhjusest 1,8%-l võrreldes 0,3%-ga platseebot saanutel.

Kongestiivse südamepuudulikkuse anamneesiga patsientidel oli suurem ventrikulaarse arütmia esinemissagedus esimese kahe tunni jooksul pärast manustamist (vernakalant puhul 6,4%, platseebo puhul 1,6%). Need arütmiaid esinesid tüüpiliselt asümptomaatiliste, monomorfsete, mittepeivate (keskmiselt 3...4 lööki) ventrikulaarsete tahhükardiatena.

Hüpotensiooni ja ventrikulaarse arütmia suurema esinemissageduse tõttu kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel tuleb vernakalanti kasutada ettevaatlikult hemodünaamiliselt stabiilsetel patsientidel, kellel on NYHA I...II funktsionaalse klassi kongestiivne südamepuudulikkus. Vernakalanti kasutamise kogemus on piiratud patsientidel, kellel on eelnevalt dokumenteeritud vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF)  $\leq 35\%$ , selle kasutamine neil patsientidel ei ole soovitatav. NYHA III või NYHA IV klassi kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel on ravimi kasutamine vastunäidustatud (vt Vastunäidustused).

## Südameklapi rike

Südameklapi rikkega patsientidel esines vernakalanti patsientidel kuni 24 tundi pärast annustamist suurem vatsakeste arütmiajuhtude esinemus. Esimese 2 tunni jooksul esines vatsakeste arütmiaid 6,4%-l vernakalandiga ravitud patsientidest võrreldes mitte ühegi juhuga pärast platseebo manustamist. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

## Kodade laperdusarütmia

Leiti, et vernakalanti ei ole efektiivne siinusrütmi taastamisel tüüpilise esmase kodade laperdusarütmia korral. Vernakalanti saavatel patsientidel on kodade laperdusarütmia tekkesagedus suurem esimese 2 tunni jooksul pärast ravimi manustamist. See risk on suurem I klassi antiarütmikumide kasutataval patsientidel (vt „Kõrvaltoimed“). Kui raviga seoses täheldatakse kodade laperdusarütmiaid, tuleb kaaluda infusiooni jätkamist (vt „Annustamine ja manustamisviis“). Turuletulekujärgselt on väga harva täheldatud kodade laperdusarütmiaid 1:1 atrioventrikulaarse juhtivusega.

## Muud haigused ja seisundid, mida ei ole uuritud

Vernakalanti on manustatud patsientidele, kellel on korrigeerimata QT-intervall alla 440 msec, ilma *torsade de pointes*'i riski suurenemiseta.

Kasutamist ei ole hinnatud patsientidel, kellel esineb kliiniliselt oluline klapistenoos, hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia, restriktiivne kardiomiopaatia või konstriktiivne perikardiit, ning nende

haiguste korral ei saa soovitada ravimi kasutamist. Südamestimulaatoriga patsientidel on vernakalandi kasutamiskogemus piiratud.

Kuna kaugelearenenud maksakahjustusega patsientide kohta kliinilistest uuringutest saadud kogemus on piiratud, ei ole nendel patsientidel vernakalandi kasutamine soovitatav.

Puuduvad kliinilised andmed ravimi korduva manustamise kohta pärast esimest ja teist infusiooni.

#### Elektriline kardioversioon

Patsientidel, kes ei allu ravile, võib kaaluda alalisvoolu-kardioversiooni teostamist. Puudub kliiniline kogemus alalisvoolu-kardioversiooni kasutamisega vähem kui kaks tundi pärast ravimi manustamist.

#### Antiarütmikumide kasutamine enne või pärast vernakalanti

Vernakalanti ei saa soovitada patsientidele, kes on 4...24 tundi enne vernakalanti saanud intravenoosseid antiarütmikume (klass I ja III) andmete vähesuse tõttu. Seda ravimit ei tohi manustada patsientidele, kes said intravenoosseid (I ja III klassi) antiarütmikume kuni 4 tundi enne vernakalanti (vt „Vastunäidustused“).

Patsientidel, kes kasutavad suukaudseid (I ja III klassi) antiarütmikume, tuleb kasutada vernakalanti ettevaatusega vähese kogemuse tõttu. Kodade laperdusarütmia risk võib suureneda patsientidel, kes saavad I klassi antiarütmikume (vt ülalt).

Intravenoosete (I ja III klassi) antiarütmikumide kasutamise kogemus esimese 4 tunni jooksul pärast vernakalant manustamist on piiratud, seetõttu ei tohi neid ravimeid antud perioodi jooksul kasutada (vt „Vastunäidustused“).

Suukaudse antiarütmilise säilitusravi taasalustamist või alustamist võib kaaluda alates sellest, kui vernakalandi manustamisest on möödunud 2 tundi.

#### Naatriumisaldus

See ravimpreparaat sisaldab 32 mg naatriumi 200 mg viaalis, mis vastab 1,6%-le WHO soovitatud täiskasvanu maksimaalsest ööpäevasest 2 g naatriumi kogusest.

See ravimpreparaat sisaldab 80 mg naatriumi 500 mg viaalis, mis vastab 4%-le WHO soovitatud täiskasvanu maksimaalsest päevasest 2 g.

#### **Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.

Vernakalant ei tohi manustada patsientidele, kes on saanud intravenoosseid antiarütmikume (I ja III klass) 4 tunni vältel enne vernakalandi manustamist (vt „Vastunäidustused“).

Kliinilise arendusprogrammi raames peatati suukaudne antiarütmiline säilitusravi vähemalt kaheks tunniks pärast vernakalandi manustamist. Kaaluda võib suukaudse antiarütmilise säilitusravi taasalustamist või alustamist pärast selle ajavahemiku möödumist (vt „Vastunäidustused“ ja „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“).

Kuigi vernakalant on CYP2D6 substraat, näitasid populatsioonifarmakokineetika analüüsid oluliste erinevuste puudumist vernakalandi ekspositsiooni (C<sub>max</sub> ja AUC<sub>0-90min</sub>) osas, kui nõrku või tugevaid CYP2D6 inhibiitoreid manustati ühe päeva jooksul enne vernakalandi infusiooni, võrreldes patsientidega, kes ei saanud samaaegset ravi CYP2D6 inhibiitoritega. Lisaks on vernakalandi ekspositsioon CYP2D6 aeglastel metaboliseerijatel vaid minimaalselt erinev kiirete metaboliseerijatega võrreldes. CYP2D6 metaboliseerimise kiiruse alusel või kui vernakalanti manustatakse koos 2D6 inhibiitoritega, ei ole vaja vernakalandi annust korrigeerida.

Vernakalant on CYP2D6 mõõdukas, konkureeriv inhibiitor. Kuid vernakalandi lühiajaline veenisisene manustamine ei tohiks märkimisväärselt mõjutada pikaajaliselt manustatavate 2D6 substraatide farmakokineetikat vernakalandi lühikese poolväärtusaja ja 2D6 inhibeerimise mööduva iseloomu tõttu. Infusiooni teel manustatav vernakalant ei tohiks põhjustada märkimisväärsed koostoimeid, sest ravim jaotub kiiresti ja selle ekspositsioon on ajutine, ravim seondub vähesel määral valkudega, ei inhibeeri teisi uuritud CYP P450 ensüüme (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 või 2E1) ega P-glükoproteiini digoksiini transpordi analüüsis.

### **Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Enne ravimi manustamist lugeda läbi kõik juhised.

Eelistatud manustamisvahend on infusioonipump. Võib kasutada ka perfuusorit eeldusel, et kalkuleeritud mahu saab täpselt manustada ettenähtud infusioonijaajooksul.

### BRINAVESS'i infusioonilahuse valmistamine

#### Juhis 1:

Enne manustamist tuleb BRINAVESS'i viaale visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes. Mitte kasutada viaale, milles esineb võõrosakesi või värvuse muutust. Tähelepanu! BRINAVESS'i infusioonilahuse kontsentraadi värvus varieerub värvitust kahvatukollaseni. Värvuse variatsioonid selles vahemikus ei mõjuta ravimi toimet.

#### Juhis 2: Kontsentraadi lahjendamine

Korrektse manustamise tagamiseks tuleb ravi alguses valmistada piisavas koguses BRINAVESS 20 mg/ml, et sellest jätkuks vajaduse korral nii esimeseks kui ka teiseks infusiooniks.

Valmistage lahus kontsentratsiooniga 4 mg/ml järgmisi lahjendamisjuhiseid järgides:

Patsiendid kehakaaluga  $\leq 100$  kg: 100 ml lahustile lisatakse 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml.

Patsiendid kehakaaluga  $> 100$  kg: 120 ml lahustile lisatakse 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml.

Soovitavad lahustid on 0,9% naatriumkloriidi süstelahus, Ringeri laktaadilahus või 5% glükoosi süstelahus.

#### Juhis 3: Lahuse vaatlus

Lahjendatud steriilne lahus peab olema selge ja värvitu kuni kahvatukollane. Enne manustamist tuleb lahust uuesti visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.