

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BRINAVESS 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml koncentrāta satur 20 mg vernakalanta hidrohlorīda (*vernakalant hydrochloride*), kas atbilst 18,1 mg vernakalantam.

Viens 10 ml flakons satur 200 mg vernakalanta hidrohlorīda, kas atbilst 181 mg vernakalantam.

Viens 25 ml flakons satur 500 mg vernakalanta hidrohlorīda, kas atbilst 452,5 mg vernakalantam.

Pēc atšķaidīšanas šķīduma koncentrācija ir 4 mg/ml vernakalanta hidrohlorīda.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Viens flakons ar 200 mg aktīvās vielas satur aptuveni 1,4 mmol (32 mg) nātrija.

Viens flakons ar 500 mg aktīvās vielas satur aptuveni 3,5 mmol (80 mg) nātrija.

Katrs ievadītais atšķaidītā šķīduma ml satur aptuveni 3,5 mg nātrija (9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām), 0,64 mg nātrija (5% glikozes šķīdums injekcijām) vai 3,2 mg nātrija (Ringera laktāta šķīdums injekcijām).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs un bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķīdums ar pH aptuveni 5,5.

Zāļu osmolalitāte ir kontrolēta sekojošā intervālā: 270-320 mOsmol/kg

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

BRINAVESS ir indicēts ātrai sinusa ritma atjaunošanai pieaugušajiem ar ātriju fibrilācijas epizodi, kura sākusies nesen:

-neoperētiem pacientiem: ātriju fibrilācija ≤ 7 dienas;

-pacientiem pēc sirds operācijām: ātriju fibrilācija ≤ 3 dienas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Vernakalantu jāievada novērojot klīniskas apstākļos, kas piemēroti kardioversijas veikšanai. Tikai labi kvalificēts medicīnas personāls drīkst to ievadīt.

Devas

Vernakalanta deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas, maksimālā deva aprēķināta uz 113 kg. Ieteicamā sākuma infūzija ir 3 mg/kg, kas jāievada 10 minūšu laikā. Maksimālā sākuma deva ir 339 mg (84,7 ml 4 mg/ml šķīduma). Ja sinusa ritms neatjaunojas 15 minūšu laikā pēc pirmās infūzijas beigām, var ievadīt otru 2 mg/kg infūziju 10 minūtēs. Maksimālā otrā deva ir 226 mg (56,5 ml 4 mg/ml šķīduma). 24 stundu laikā nedrīkst ievadīt devas, kas pārsniedz 5 mg/kg.

Pirmā infūzija jāievada devā 3 mg/kg 10 minūšu laikā. Šai laika periodā pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas pēkšņas asinsspiediena pazemināšanas vai sirds ritma palēnināšanās pazīmes un simptomi. Ja šādi simptomi parādās, ar vai bez simptomātiskas hipotensijas vai bradikardijas, nekavējoties jāaptur infūzija.

Ja pacientam nav atjaunojies sinusa ritms, papildus vēl 15 minūtes jānovēro pacienta vitālās pazīmes un sirdsdarbība.

Ja pacientam nav atjaunojies sinusa ritms pirmās infūzijas laikā vai 15 minūšu laikā pēc tam, ievada otru infūziju 2 mg/kg 10 minūšu laikā.

Ja sinusa ritma atjaunošanās notiek vai nu pirmās vai otrās infūzijas laikā, iesāktā infūzija jāpabeidz līdz galam. Ja pēc pirmās infūzijas tiek novērota hemodinamiski stabila ātriju plandīšanās, var ievadīt otro infūziju, jo iespējams pacientam atjaunot sinusa ritmu (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kuru ķermeņa masa ir ≥ 113 kg

Pacientiem ar ķermeņa masu virs 113 kg vernakalantam ir konkrēta deva. Sākotnējā deva ir 339 mg (84,7 ml 4 mg / ml šķīduma). Ja sinusa ritms neatjaunojas 15 minūšu laikā pēc sākotnējās infūzijas beigām, 10 minūšu laikā var ievadīt otro 226 mg infūziju (56,5 ml 4 mg / ml šķīduma). Kumulatīvās devas virs 565 mg nav izvērtētas.

Pēc sirds operācijām

Deva nav jāpielāgo.

Nieru mazspēja

Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu mazspēja

Deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadiem)

Deva nav jāpielāgo.

Pediātriskā populācija

Vernakalants nav piemērots lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam lai ātri pārveidotu priekškambaru mirdzēšanu par sinusa ritmu, un tādēļ šai populācijai to nedrīkst lietot.

Ievadīšanas veids

Intravenozai lietošanai.

Vernakalantu nedrīkst ievadīt intravenozas injekcijas veidā vai bolus veidā.

Flakoni paredzēti tikai vienai lietošanas reizei, un pirms ievadīšanas to saturs jāatšķaida.

Instrukcijas par zāļu atšķaidīšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacientiem ar smagu aortas stenozi, pacientiem ar sistolisko asinsspiedienu <100 mm Hg un pacientiem ar sirds mazspēju atbilstoši NYHA III un NYHA IV funkcionālai klasei.
- Pacientiem ar pagarinātu QT intervālu sākumā (nekorigēts >440 ms) vai smagu bradikardiju, sinusa mezgla disfunkciju vai otrās pakāpes un trešās pakāpes sirds blokādi bez elektrokardiostimulatora.
- Antiaritmisko līdzekļu (I klases un III klases) intravenoza lietošana ritma kontrolei 4 stundas pirms, kā arī pirmās 4 stundas pēc vernakalanta ievadīšanas.

- Akūts koronārais sindroms (miokarda infarktu ieskaitot) pēdējo 30 dienu laikā.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientu novērošana

Ir ziņots par nopietnu hipotensiju vernakalanta infūzijas laikā un tūlīt pēc infūzijas. Visu infūzijas ievadīšanas laiku un vismaz 15 minūtes pēc infūzijas pabeigšanas pacienti rūpīgi jānovēro, kontrolējot vitālās pazīmes un turpinot sirds ritma monitorēšanu.

Ja attīstās jebkurš no sekojošiem simptomiem vai pazīmēm, jāpārtrauc vernakalanta ievadīšana, un šiem pacientiem jāsniedz atbilstošā medicīniskā palīdzība:

- pēkšņa asinsspiediena pazemināšanās vai sirds ritma palēnināšanās, ar vai bez simptomātiskas hipotensijas vai bradikardijas;
- hipotensija;
- bradikardija
- izmaiņas EKG (tādas kā klīniski nozīmīga sinusa pauze, pilna sirds blokāde, jauna Hisa kūlīša kājiņas blokāde, un nozīmīga QRS vai QT intervāla pagarināšanās, izmaiņas, kas atbilst išēmijai vai infarktam, vai ventrikulārām aritmijām).

Ja šādus notikumus novēro pirmās vernakalanta infūzijas laikā, pacientam nedrīkst ievadīt otro devu.

Pacients jāturpina novērot 2 stundas pēc infūzijas uzsākšanas, un līdz stabilizējas klīniskie un EKG rādītāji.

Piesardzība pirms infūzijas

Pirms veikt farmakoloģisko kardioversiju pacientiem jābūt atbilstoši hidratētiem un ar optimālu hemodinamisku nodrošinājumu, un, ja nepieciešams, pacientiem jāveic antikoagulācija atbilstoši terapijas vadlīnijām. Pacientiem ar nekontrolētu hipokaliēmiju (kālija līmenis serumā mazāk par 3,5 mmol/l) pirms vernakalanta terapijas jākorrigē kālija līmenis.

Zālēm tiek pievienota pirms infūzijas pārlūkojama pārbaudes punktu veidlapa. Pirms zāļu ievadīšanas ārstam, kas nozīmējis šīs zāles, tiek lūgts ar šīs pārbaudes punktu veidlapas palīdzību noteikt pacienta piemērotību terapijai. Pārbaudes punktu veidlapai jābūt piestiprinātai infūzijas sistēmai, lai to izlasītu medicīnas personāls, kurš to ievadīs.

Hipotensija

Nelielam skaitam pacientu var novērot hipotensiju (ar vernakalantu 5,7%; ar placebo 5,5% pirmajās 2 stundās pēc ievadīšanas). Hipotensiju parasti novēro ātri, vai nu infūzijas laikā vai tūlīt pēc infūzijas, un parasti to var novērst ar standarta uzturošajiem pasākumiem. Retāk tika novēroti smagas hipotensijas gadījumi. Kā augstākas riska grupas pacienti tika identificēti pacienti ar sastrēguma sirds mazspēju (SSM). (Skatīt 4.8. apakšpunktu)

Infūzijas ievadīšanas laikā un 15 minūtes pēc infūzijas pabeigšanas pacients jānovēro, vai nerodas pēkšņas asinsspiediena pazemināšanās vai sirds ritma palēnināšanās pazīmes un simptomi.

Sastrēguma sirds mazspēja

Pacientiem ar SSM tika novērots lielāks kopējo hipotensijas gadījumu skaits, ja salīdzināja pacientus pirmās 2 stundas pēc vernakalanta devas, ar pacientiem, kuri saņēma placebo (attiecīgi 13,4% vs 4,7%). Pacientiem ar SSM par hipotensiju kā nopietnu blakusparādību vai stāvokli, kad jāpārtrauc vernakalanta lietošana, ziņots 1,8% gadījumu, salīdzinot 0,3% pacientiem, kuri saņēma placebo.

Pacientiem ar SSM anamnēzē novēroja lielāku ventrikulāro aritmiju rašanās biežumu pirmajās divās stundās pēc zāļu ievadīšanas (6,4% ar vernakalantu, salīdzinot 1,6% ar placebo). Novērotās aritmijas parasti ir asimptomātiskas, monomorfas, īslaicīgas (vidēji 3-4 kompleksi) ventrikulārās tahiaritmijas.

Tā kā pacientiem ar SSM biežāk novērotas tādas blakusparādības kā hipotensija un ventrikulārās aritmijas, vernakalants piesardzīgi jālieto hemodinamiski stabiliem pacientiem ar SSM atbilstoši NYHA I līdz II funkcionālajai klasei. Ir ierobežota pieredze par vernakalanta lietošanu pacientiem ar slimības vēsturē dokumentētu kreisā kambara izviedes frakciju (KKIF) $\leq 35\%$, tādēļ šiem pacientiem zāles lietot neiesaka. Ir kontrindicēta zāļu lietošana SSM pacientiem ar NYHA III vai NYHA IV (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sirds vārstuļu slimība

Pacientiem ar sirds vārstuļu slimībām, lietojot vernakalantu, pastāv augstāks ventrikulāro aritmiju rašanās risks līdz 24 stundām pēc ievadīšanas. Pirmajās 2 stundās ventrikulārā aritmija radās 6,4% pacientu, kas ārstēti ar vernakalantu, salīdzinot ar nevienu pēc placebo. Šādi pacienti rūpīgi jānovēro.

Ātriju plandīšanās

Nav pierādīta vernakalanta efektivitāte sinusa ritma atjaunošanai pēc tipiskas primāras ātriju plandīšanās. Pacientiem, kuri saņem vernakalantu, ir lielāka iespēja, ka ātriju plandīšanās atjaunosies pirmo 2 stundu laikā pēc zāļu ievadīšanas. Lielāks risks ir pacientiem, kuri lieto I klases antiaritmiskos līdzekļus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja ātriju plandīšanos izraisījusi terapija, jāapsver infūzijas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā novēroti reti ātriju plandīšanās gadījumi ar atrioventrikulārās pārvades koeficientu 1:1.

Citas slimības un stāvokļi, kas nav pētīti

Vernakalants tika lietots pacientiem ar nekoriģētu QT mazāk par 440 ms bez paaugstināta *torsade de pointes* riska.

Tāpat tas nav pētīts pacientiem ar klīniski nozīmīgu vārstuļu stenozi, hipertrofisku obstruktīvu kardiomiopātiju, restriktīvu kardiomiopātiju vai konstriktīvu perikardītu, un šajos gadījumos to lietot neiesaka. Ir ierobežota vernakalanta lietošanas pieredze pacientiem ar elektrokardiostimulatoru.

Tā kā ir ierobežota klīnisko pētījumu pieredze pacientiem ar progresējošiem aknu darbības traucējumiem, šiem pacientiem vernakalantu lietot nav ieteicams.

Nav klīnisko pētījumu datu par atkārtotu devu ievadīšanu pēc pirmās un otrās infūzijas ievadīšanas.

Elektriskā kardioversija

Pacientiem bez atbildes reakcijas uz terapiju jāapsver veikt elektrisko kardioversiju. Nav klīniskās pieredzes par elektriskas kardioversijas veikšanu divas stundas pēc zāļu ievadīšanas.

Antiaritmisko līdzekļu lietošana pirms un pēc vernakalanta

Tā kā nav datu, tad vernakalantu nevar ieteikt lietot pacientiem, kuriem iepriekš 4-24 stundas pirms vernakalanta ievadīti antiaritmiskie līdzekļi (I un III klases). To nedrīkst ievadīt pacientiem, kuriem 4 stundas pirms vernakalanta intravenozi ievadīti antiaritmiskie līdzekļi (I un III klases) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lieto perorālos antiaritmiskos līdzekļus (I un III klases), vernakalants jāievada piesardzīgi, jo ir ierobežota lietošanas pieredze. Pacientiem, kuri lieto I klases antiaritmiskos līdzekļus, varētu būt paaugstināts ātriju plandīšanās risks (skatīt iepriekš).

Ir ierobežota intravenozo ritma kontroles antiaritmisko līdzekļu (I klases un III klases) lietošanas pieredze pirmajās 4 stundās pēc vernakalanta lietošanas, tādēļ minētos līdzekļus šai laika periodā nedrīkst lietot (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Apsvērt atsākt vai uzsākt perorālo antiaritmisko līdzekļu terapiju var 2 stundas pēc vernakalanta ievadīšanas.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur 32 mg nātrija vienā 200 mg flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1,6% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija diennakts devas pieaugušajiem. Šīs zāles satur 80 mg nātrija vienā 500 mg flakonā, kas ir līdzvērtīgi 4 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija diennakts devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Vernakalantu nedrīkst ievadīt pacientiem, kuriem 4 stundas pirms vernakalanta lietošanas intravenozi ievadītas antiaritmiskās zāles (I un III klase) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Veicot klīniskos pētījumus, perorālo uzturošo antiaritmisko līdzekļu lietošana tika apturēta vismaz uz 2 stundām pēc vernakalanta ievadīšanas. Var apsvērt atsākt vai uzsākt perorālo antiaritmisko līdzekļu uzturošo terapiju pēc šī laika perioda (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Lai gan vernakalants ir CYP2D6 substrāts, populācijas farmakokinētiskās (FK) analīzes liecināja, ka nav novērotas nozīmīgas atšķirības (C_{max} un $AUC_{0-90min.}$) pēc akūtas vernakalanta lietošanas, ja 1 dienu pirms vernakalanta infūzijas lietoti vāji vai spēcīgi CYP2D6 inhibitori, salīdzinot ar pacientiem, kuri vienlaikus nesaņēma CYP2D6 inhibitorus. Pie tam, vernakalanta akūta iedarbība uz vājiem CYP2D6 metabolizētājiem tikai nedaudz atšķiras no iedarbības uz izteiktiem metabolizētājiem. Vernakalanta deva nav jāpielāgo atbilstoši CYP2D6 metabolizētāja piederībai, vai, ja vernakalantu lieto kopā ar 2D6 inhibitoriem.

Vernakalants ir mērens, konkurējošs CYP2D6 inhibitors. Tomēr nav sagaidāms, ka akūta intravenoza vernakalanta ievadīšana būtiski ietekmēs hroniski lietotu 2D6 substrātu FK, jo vernakalantam ir īss eliminācijas pusperiods, un tas ir īslaicīgs 2D6 inhibitors. Ievadot vernakalanta infūziju, nav sagaidāma nozīmīga zāļu mijiedarbība, jo tam ir strauja izkliede un īslaicīga iedarbība, neliela saistīšanās ar olbaltumvielām, tas neizraisa citu pārbaudīto CYP P450 enzīmu inhibīciju (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19, vai 2E1), un nenovēro P-glikoproteīna inhibīciju digoksīna transportēšanā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par vernakalanta hidrohlorīda lietošanu grūtniecēm.

Pētījumos ar dzīvniekiem novēroja malformācijas pēc atkārtotas perorālas iedarbības (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos tiek ieteikts izvairīties no vernakalanta lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms vai vernakalants/metabolīti izdalās mātes pienā cilvēkam. Nav informācijas vai vernakalants/metabolīti izdalās mātītes pienā dzīvniekiem. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdaiņim. Jāievēro piesardzība, ja zāles lieto mātēm, kuras baro bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem vernakalants fertilitāti neietekmēja.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vernakalants maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ziņots par reiboni divas stundas pēc tā saņemšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotā blakusparādība (>5%), ko novēroja pirmajās 24 stundās pēc vernakalanta ievadīšanas, bija disgeizija (garšas izmaiņas) (17,9%), šķavas (12,5%) un parestēzija (6,9%). Šīs reakcijas attīstījās infūzijas laikā, bija pārejošas, un to dēļ terapija bija jāpārtrauc retos gadījumos.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zemāk minētās blakusparādību ir apkopotas pamatojoties uz klīnisko pētījumu analīzi, pēcreģistrācijas drošības pētījumiem un spontāniem ziņojumiem. Biežums tika definēts kā: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$)

1. tabula: Novērotās blakusparādības^a

Nervu sistēmas traucējumi	<i>Ļoti bieži:</i> disgeizija <i>Bieži:</i> parestēzija, reibonis <i>Retāk:</i> hipoestēzija, dedzināšanas sajūta, parosmija, sinkope, miegainība
Acu bojājumi	<i>Retāk:</i> pastiprināta asarošana, acs kairinājums, redzes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi	<i>Bieži:</i> bradikardija ^b , ātriju plandīšanās ^b <i>Retāk:</i> sinusa mezgla apstāšanās, ventrikulārā tahikardija, sirdsklauves, Hisa kūlīša kreisās kājiņas blokāde, ventrikulārās ekstrasistolēs, pirmās pakāpes AV blokāde, pilna AV blokāde, Hisa kūlīša labās kājiņas blokāde, sinusa bradikardija, pagarināts EKG QRS komplekss, kardiogēnais šoks, diastoliskā asinsspiediena paaugstināšanās <i>Reti:</i> priekškambaru plandīšanās ar 1: 1 atrioventrikulāru vadīšanu ^{b, c}
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<i>Bieži:</i> hipotensija <i>Retāk:</i> pietvīkums, karstuma viļņi, bālums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	<i>Ļoti bieži:</i> šķaudīšana <i>Bieži:</i> klepus, diskomforta sajūta degunā <i>Retāk:</i> aizdusa, rīkles kairinājums, orofaringeālas sāpes, aizlikts deguns, smakšanas sajūta, aizrīšanās sajūta, rinoreja
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<i>Bieži:</i> slikta dūša, mutes parestēzija, vemšana <i>Retāk:</i> sausums mutē, caureja, mutes hipoestēzija, neatliekama defekācija

Ādas un zemādas audu bojājumi	<i>Bieži:</i> izsitumi, hiperhidroze <i>Retāk:</i> ģeneralizēti izsitumi, auksti sviedri
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<i>Retāk:</i> sāpes ekstremitātēs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<i>Bieži:</i> sāpes infūzijas ievadīšanas vietā, karstuma sajūta, parestēzija infūzijas ievadīšanas vietā <i>Retāk:</i> nogurums, iekaisums infūzijas ievadīšanas vietā, paaugstināta jutība infūzijas ievadīšanas vietā, izsitumi infūzijas ievadīšanas vietā, savārgums

^a Šīs tabulā iekļautās blakusparādības novēroja 24 stundu laikā pēc vernakalanta ievadīšanas (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu) ar sastopamību > 0,1% vernakalanta pacientiem un augstāku nekā placebo.

^b skatīt apakšpunktus “Ātriju plandīšanās”, “Bradikardija” zemāk.

^c identificēts pēcreģistrācijas periodā.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Klīniski nozīmīgas blakusparādības, ko novēroja klīnisko pētījumu laikā, bija hipotensija un ventrikulārā aritmija. (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bradikardija

Tika novērota bradikardija, galvenokārt sinusa ritma atjaunošanas laikā. Ar vernakalantu ārstētajiem pacientiem novēroja nozīmīgi lielāku sinusa ritma atjaunošanās gadījumu skaitu, un novērotais bradikardiju skaits bija lielāks pirmo 2 stundu laikā ar vernakalantu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar placebo (attiecīgi, 1,6% un 0%). Pacientiem, kuriem sinusa ritms neatjaunojās, bradikardijas gadījumu skaits pirmajās 2 stundās pēc devas ievadīšanas placebo un vernakalanta grupās bija līdzīgs (attiecīgi, 4,0% un 3,8%). Kopumā bradikardiju varēja novērst, pārtraucot zāļu ievadīšanu un/vai ievadot atropīnu.

Ātriju plandīšanās

Pacientiem ar ātriju fibrilāciju, kuri saņēma vernakalantu, pirmo 2 stundu laikā pēc tā ievadīšanas biežāk novēroja ātriju plandīšanos (1,2%, ar placebo 0%). Turpinot zāļu infūziju kā norādīts iepriekš, lielākai daļai pacientu sinusa ritms atjaunojās. Pārējiem pacientiem tiek ieteikts veikt elektrisko kardioversiju. Pēc pašreiz pieejamiem klīnisko pētījumu datiem, pacientiem, kuriem pēc vernakalanta terapijas attīstījās ātriju plandīšanās, atrioventrikulārā pārvade ar koeficientu 1:1 neatīstījās. Tomēr, pēcreģistrācijas periodā novēroti reti ātriju plandīšanās gadījumi ar atrioventrikulārās pārvades koeficientu 1:1.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Vienam pacientam, kuram 5 minūšu laikā (rekomendēto 10 minūšu vietā) ievadīja 3 mg/kg vernakalanta, novēroja hemodinamiski stabilu plaša kompleksa tahikardiju, kas izzuda bez sekām.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sirds līdzekļi, citi I un III klases antiaritmiskie līdzekļi: ATKĶ kods: C01BG11.

Darbības mehānisms

Vernakalants ir antiaritmiskais līdzeklis, kas iedarbojas uz ātrijiem, pagarina ātriju refraktāro periodu un, atkarībā no ritma, palēnina impulsu pārvadi. Antifibrilācijas iedarbība uz refrakciju un impulsu pārvadi notiek, nomācot *re-entry* impulsu cirkulāciju, un šī iedarbība ātrijos potencējas ātriju fibrilācijas laikā. Tiek pieņemts, ka vernakalanta relatīvo selektivitāti attiecībā uz ātriju refrakciju, salīdzinot ar ventrikulāro refrakciju, izraisa atriālo, bet ne ventrikulāro, impulsu blokāde, ko regulē jonu kanāli, kā arī ātriju fibrilācijas īpašie elektrofizioloģiskie nosacījumi. Tomēr ir novērota katjonu plūsmas blokāde kambaru kanālos, tai skaitā hERG kanālu un no sirds potenciāla atkarīgo nātrija kanālu blokāde.

Farmakodinamiskā iedarbība

Preklīniskajos pētījumos konstatēts, ka vernakalants bloķē plūsmu visās ātriju darbības potenciāla fāzēs, tai skaitā kālija plūsmu, kas notiek tieši ātrijos (piemēram, ultra-strauro kavēšanas rektifikatoru un acetilholīna atkarīgo kālija plūsmu). No frekvences un potenciāla atkarīgo nātrija kanālu blokāde ātriju fibrilācijas laikā turpmāk veicina to zāļu darbību, kas vērsta pret strauju aktivizāciju un daļēji depolarizē ātriju audus, bet neveicina darbību, kas normāli polarizē kambaru saraušanos, palēninot sirdsdarbību. Pie tam, vernakalanta spēja bloķēt vēlino nātrija plūsmas daļu ierobežo ietekmi uz ventrikulāro repolarizāciju, ko inducē kālija plūsmas blokāde ventrikulī. Uz ātriju audiem mērķētā iedarbība kopā ar vēlino nātrija plūsmas blokādi liecina, ka vernakalantam ir zems proaritmiskais potenciāls. Kopumā kombinētās vernakalanta iedarbības rezultātā uz sirds kālija un nātrija kanālu plūsmu novēro nozīmīgu antiaritmisko efektu, kas galvenokārt koncentrējas ātrijos.

Elektrofizioloģiskā pētījumā pacientiem vernakalants, atkarībā no devas, nozīmīgi pagarināja ātriju refraktāro periodu, un neizraisīja nozīmīgu ventrikulārā efektīvā refraktārā perioda pagarināšanos. 3. fāzes pētījuma populācijā ar vernakalantu ārstētiem pacientiem novēroja pēc sirds ritma koriģēta QT palielināšanos (izmantojot Friderika korekciju, QTcF), salīdzinot ar placebo (atbilstoši 22,1 ms un 18,8 ms, pēc placebo pielīdzināti pīķi pēc pirmās un otrās infūzijas). 90 minūtes pēc infūzijas uzsākšanas šīs atšķirības samazinājās līdz 8,1 ms.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskā pētījuma dizains: vernakalanta klīniskā efektivitāte pacientu ar ātriju fibrilāciju ārstēšanai tika vērtēta trīs randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos (ACT I, ACT II un ACT III) unpētījumā ar aktīvām salīdzinājuma zālēm, salīdzinot ar intravenozi ievadāmo amiodaronu (AVRO). ACT II un ACT III tika iekļauti daži pacienti ar tipisku ātriju plandīšanos, un netika pierādīta vernakalanta efektivitāte ritma normalizēšanai ātriju plandīšanās gadījumā. Klīniskajos pētījumos pirms vernakalanta lietošanas tika vērtēta nepieciešamība ievadīt antikoagulantus atbilstoši ārstējošo ārstu klīniskajai praksei. Ātriju fibrilācijai, kas ilgst mazāk kā 48 stundas, tika atļauts veikt neatliekamo kardioversiju. Ātriju fibrilācijai, kas ilga vairāk kā 48 stundas, bija jāievada antikoagulanti atbilstoši ārstēšanas vadlīnijām.

ACT I un ACT III tika pētīta vernakalanta efektivitāte pacientu ar ilgstošu ātriju fibrilāciju >3 stundas, bet ne vairāk kā 45 dienas, ārstēšanā. ACT II vērtēja vernakalanta iedarbību pacientiem, kuriem ātriju fibrilācija attīstījās <3 dienas pēc nesen veiktas koronāro artēriju šuntēšanas (*coronary artery bypass graft* – CABG) un/vai vārstuļu operācijas (ātriju fibrilācija attīstījās vairāk kā 1 dienu, bet mazāk kā 7 dienas pēc operācijas). AVRO tika pētīta vernakalanta iedarbība, salīdzinot ar intravenozi ievadāmo amiodaronu, pacientiem ar nesen sākušos ātriju fibrilāciju (3 h līdz 48 h).

Visos pētījumos pacientiem ievadīja 3,0 mg/kg BRINAVESS infūziju (vai atbilstošo placebo) 10 minūšu laikā, kam sekoja 15 minūšu novērošanas periods. Ja pacientam pēc 15 minūšu novērošanas

perioda bija ātriju fibrilācija vai ātriju plandīšanās, pēc novērošanas perioda tika ievadīta otra 2,0 mg/kg BRINAVESS infūzija (vai atbilstošs placebo) 10 minūšu laikā. Veiksmīga terapija (atbildes reakcija) tika definēta kā sinusa ritma normalizēšanās pēc ātriju fibrilācijas 90 minūšu laikā. Pacienti, kuriem atbildes reakciju nenovēroja, tika ārstēti atbilstoši vispārpieņemtai praksei.

Efektivitāte pacientiem ar ilgstošu ātriju fibrilāciju (ACT I un ACT III)

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pētāmo personu ar īslaicīgu ātriju fibrilāciju (3 stundas līdz 7 dienas), kuriem novēroja vismaz vienu minūti ilgu terapijas izraisītu sinusa ritma atjaunošanos ātriju fibrilācijas gadījumā 90 minūšu laikā pēc pirmreizējas pētāmo zāļu iedarbības, skaitliskā attiecība. Efektivitāte tika pētīta kopā 390 hemodinamiski stabiliem pieaugušiem pacientiem ar īsu ātriju fibrilācijas epizodi, tai skaitā pacientiem ar hipertensiju (40,5%), išēmisko sirds slimību (12,8%), sirds vārstuļu slimību (9,2%) un sastrēguma sirds mazspēju (10,8%). Šajos pētījumos terapija ar vernakalantu, salīdzinot ar placebo, efektīvi atjaunoja sinusa ritmu ātriju fibrilācijas gadījumā (skatīt 2. tabulu). Sinusa ritma atjaunošanās ātriju fibrilācijas gadījumā notika strauji (pacientiem ar atbildes reakciju vidējais laiks līdz konversijai bija 10 minūtes pēc pirmās infūzijas uzsākšanas), un sinusa ritms saglabājās 24 stundas (97%). Vernakalanta devu ieteikums ir titrējoša terapija ar 2 iespējamiem devu soļiem. Veiktajos klīniskajos pētījumos otrās devas ievadīšanas papildus efektu, ja tāds bija, atsevišķi novērtēt nevarēja.

2. tabula. Sinusa ritma atjaunošana ātriju fibrilācijas gadījumos pētījumos ACT I un ACT III

Ātriju fibrilācijas ilgums	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	Placebo	p-vērtība†	BRINAVESS	Placebo	p-vērtība†
>3 stundas līdz ≤7 dienām	74/145 (51,0%)	3/75 (4,0%)	<0,0001	44/86 (51,2%)	3/84 (3,6%)	<0,0001

†Kohrana-Mantela-Henzela (*Cochran-Mantel-Haenszel*) statistiskā metode

Ar vernakalantu līdz ar sinusa ritma atjaunošanos tika pierādīta ātriju fibrilācijas simptomu samazināšanās.

Netika novērotas būtiskas zāļu drošuma un efektivitātes atšķirības atbilstoši vecumam, dzimumam, ja papildus lietotas zāles ritma kontrolei, antiaritmiskie līdzekļi, varfarīns, pacientiem ar sirds išēmisko slimību, nieru darbības traucējumiem vai citohroma P450 2D6 enzīma ekspresiju anamnēzē.

Ārstēšana ar vernakalantu neietekmēja atbildes reakcijas rādītājus uz elektrisko kardioversiju (tai skaitā vidējo šoku skaitu vai džoulus, kas nepieciešami veiksmīgai kardioversijai), ja to veica 2 līdz 24 stundu laikā pēc pētāmo zāļu ievadīšanas.

Sinusa ritma atjaunošanās ātriju fibrilācijas gadījumā pacientiem ar ilgstošu ātriju fibrilāciju (>7 dienas un ≤45 dienas), kas tika vērtēta kā sekundārais efektivitātes rādītājs kopā 185 pacientiem, neliecina par statistiski nozīmīgām atšķirībām, salīdzinot vernakalantu ar placebo.

Efektivitāte pacientiem, kuriem ātriju fibrilācija attīstījās pēc sirds operācijas (ACT II)

3. fāzes, dubultmaskētā, placebo kontrolētā paralēlu grupu pētījumā (ACT II) tika pētīta efektivitāte 150 pacientiem ar stabilu ātriju fibrilāciju pēc sirds operācijas (3 stundas līdz 72 stundas ilgu), kas attīstījās 24 stundas līdz 7 dienas pēc koronāro artēriju šuntēšanas un/vai sirds vārstuļu operācijas. Terapija ar vernakalantu efektīvi atjaunoja sinusa ritmu ātriju fibrilācijas gadījumā (47,0% vernakalants, 14,0% placebo; p-vērtība = 0,0001). Sinusa ritma atjaunošanās pēc ātriju fibrilācijas notika strauji (vidējais laiks līdz konversijai bija 12 minūtes pēc infūzijas uzsākšanas).

Efektivitāte, salīdzinot ar amiodaronu (AVRO)

Vernakalants tika pētīts 116 pacientiem ar ātriju fibrilāciju (3 h līdz 48 h), tai skaitā pacientiem ar hipertensiju (74,1%), išēmisko sirds slimību (19%), sirds vārstuļu slimību (3,4%) un sastrēguma sirds mazspēju (17,2%). Pētījumā netika iekļauti pacienti ar NYHA III/IV funkcionālo klasi. AVRO pētījumā amiodarona infūzija tika ievadīta 2 stundu laikā (t.i. 1 stundu 5 mg/kg piesātinošā deva, pēc tam 1 stundu sekoja 50 mg uzturošā deva). Primārais mērķa kritērijs bija proporcionālā pacientu attiecība, kuriem sinusa ritms (SR) atjaunojās 90 minūtēs pēc terapijas uzsākšanas, datus par efektivitāti apkopojot minētajā laika periodā. Vernakalanta terapija atjaunoja SR 90. minūtē 51,7%

pacientu, salīdzinot ar amiodaronu 5,2% pacientu, un ar daudz straujāku konversijas koeficientu atjaunoja SR pēc AF pirmo 90 minūšu laikā, salīdzinot ar amiodaronu (augstākās pakāpes p-vērtība <0,0001).

Pēcreģistrācijas novērojuma pētījuma efektivitātes rezultāti

Pēcreģistrācijas drošuma pētījumā SPECTRUM, kurā bija iekļauti 1 778 pacienti ar 2 009 BRINAVESS ārstēšanas epizodēm, efektivitāte tika novērtēta kā to pacientu proporcija, kuriem 90 minūšu laikā pēc infūzijas sākuma vismaz vienu (1) minūti atjaunojās sinusa ritms, izņemot pacientus, kuriem veikta elektrokardioversija vai kuri saņēma intravenozos I / III klases antiaritmiskos līdzekļus pirms kardioversijas 90 minūšu laikā. Kopumā BRINAVESS bija efektīvs 70,2% (1 359/1 936) no šiem pacientiem. Laika mediāna līdz pārejai uz SR, kā ziņots par visiem pacientiem, kuriem saskaņā ar pētnieka lēmumu atjaunojās SR, bija 12 minūtes, un lielākajā daļā ārstēšanas epizožu (60,4%) tika ievadīta tikai viena infūzija. Augstāks kardioversijas rādītājs SPECTRUM pētījumā salīdzinājumā ar 3. fāzes pētījumiem (70,2% vs. 47% līdz 51%) korelē ar priekškambaru mirdzēšanas perioda indeksa īsāku ilgumu (ilguma mediāna 11,1 stunda SPECTRUM salīdzinājumā ar 17,7 līdz 28,2 stundām klīniskajos pētījumos).

Ja pacienti, kuri saņēma elektrokardioversiju, intravenozos antiaritmiskos līdzekļus vai perorālu propafenonu / flekainīdu 90 minūšu laikā pēc infūzijas sākuma, tiek uzskatīti par ārstēšanas neveiksmēm papildus tiem pacientiem, kuriem 90 minūšu laikā ritms neatjaunojās vienu minūti, tad konversijas rādītājs starp 2 009 pacientiem, kuri saņēma BRINAVESS, bija 67,3% (1 352/2 009). Stratificējot analīzes pēc terapeitiskām indikācijām (t.i., pacientiem bez operācijas un pēc operācijas), nebija būtiskas atšķirības.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus vernakalantam visās pediātriskās populācijas apakšgrupās pacientiem ar ātriju fibrilāciju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pacientiem vidējā maksimālā vernakalanta koncentrācija plazmā pēc vienas 10 minūšu 3 mg/kg vernakalanta hidrohlorīda infūzijas bija 3,9 µg/ml, un pēc otrās 2 mg/kg infūzijas ar 15 minūšu intervālu starp infūzijām bija 4,3 µg/ml.

Izklīde

Vernakalants plaši un strauji izklīdējas organismā, ar izklīdes tilpumu aptuveni 2 l/kg. Diapazonā no 0,5 mg/kg līdz 5 mg/kg C_{max} un AUC bija proporcionāli devām. Pacientiem raksturīgais kopējais vernakalanta klīrens organismā tika aprēķināts kā 0,41 l/h/kg. Vernakalanta brīvā frakcija serumā ir 53-63% no koncentrācijas diapazonā 1-5 µg/ml.

Eliminācija

Ekstensīvajiem CYP2D6 metabolizētājiem vernakalants galvenokārt izdalās CYP2D6 mediētās O-demetilācijas ceļā. Glikuronidācija un nieru ekskrecija ir galvenie CYP2D6 vājo metabolizētāju eliminācijas mehānismi. Pacientiem vernakalanta vidējais eliminācijas pusperiods bija aptuveni 3 stundas ekstensīviem CYP2D6 metaboizētājiem un aptuveni 5,5 stundas vājiem metabolizētājiem. Pēc 24 stundām vernakalanta līmenis būs nenozīmīgs.

Īpašas pacientu grupas

Akūto vernakalanta farmakokinētiku būtiski neietekmē dzimums, sirds sastrēguma mazspēja anamnēzē, nieru darbības traucējumi vai vienlaikus bēta blokatoru un citu zāļu lietošana, tai skaitā

varfarīns, metoprolols, furosemīds un digoksīns. Pacienti ar aknu darbības traucējumiem iedarbība palielinās par 9 līdz 25%. Minētajos gadījumos, kā arī atbilstoši vecumam, kreatinīna līmenim serumā un CYP2D6 metabolizētāja statusam, deva nav jāpielāgo.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, reizes un atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Attiecībā uz reproduktivitāti netika novērota ietekme uz grūtniecību, embrionālo - augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību pēc vernakalanta vienas devas intravenozas ievadīšanas efektīvā līmenī (AUC) cilvēkam vai mazāk par cilvēkam efektīvo līmeni (AUC). Embrionālās - augļa attīstības pētījumos žurkām pēc perorālas vernakalanta devas divas reizes dienā, kas parasti izraisīja augstāku iedarbības līmeni (AUC) kā novēroja cilvēkiem pēc vienas vernakalanta intravenozas devas, novēroja malformācijas (deformēti/neesoši/savienoti galvaskausa kauli, tai skaitā vilka rīkle, izliekts spieķkauls, izliekta/neesoša lāpstiņa, sašaurināta traheja, vairogdziedzera trūkums, nenoslīdējuši sēklinieki) un trušiem lielākās pārbaudītajās devās novēroja paaugstinātu embriionālo augļa mirstību, palielinātu augļu skaitu ar saplūdušiem un/vai papildus kauliem aizmugurējā daļā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Citronskābe (E330)
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām
Nātrija hidroksīds (E524) (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

Atšķaidīts, sterils koncentrāts ir ķīmiski un fizikāli stabils 12 stundas 25 °C vai zemākā temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbildīgs ir lietotājs, un parasti tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C līdz 8 °C, ja šķīdināšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Vienreizējai lietošanai paredzēti stikla flakoni (I klases) ar hlorbutila gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu. Iepakojumā 1 flakons, kas satur vai nu 10 ml vai 25 ml koncentrāta.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms zāļu ievadīšanas izlasiet visus norādījumus.

Ieteicams ievadīšanai izmantot infūzijas perfuzoru. Ievadīšanu var veikt arī ar šļirces perfuzoru, ja aprēķināto tilpumu var ievadīt precīzi norādītajā infūzijas ievadīšanas laikā.

BRINAVESS infūzijas pagatavošana

1. darbība.

Pirms ievadīšanas pārbaudiet, vai BRINAVESS flakonā neatrodas redzamas daļiņas un vai šķīdums nav mainījis krāsu. Neizmantojiet flakonus, kur šķīdums satur redzamas daļiņas vai mainījis krāsu. Uzmanību: BRINAVESS koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir bezkrāsains līdz viegli iedzeltens. Krāsas maiņa minētajās robežās iedarbību neietekmē.

2. darbība. Koncentrāta atšķaidīšana

Lai nodrošinātu pareizu lietošanu un varētu ievadīt pirmo un otro infūziju, jāņem vērā, ka jau terapijas sākumā jābūt sagatavotam pietiekamam daudzumam BRINAVESS 20 mg/ml.

Pagatavojiet šķīdumu ar koncentrāciju 4 mg/ml, izmantojot šos norādījumus:

pacienti ≤ 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml pievienojiet 100 ml šķīdinātāja;

pacienti > 100 kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml pievienojiet 120 ml šķīdinātāja.

Ieteicamie šķīdinātāji ir 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām, Ringera laktāta šķīdums injekcijām vai 5% glikozes šķīdums injekcijām.

3. darbība. Šķīduma pārbaude

Atšķaidītajam sterilajam šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam līdz viegli iedzeltenam. Pirms lietošanas vēlreiz pārbaudiet, vai šķīdums nesatur redzamas daļiņas un nav mainījis krāsu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURSI

EU/1/10/645/001

EU/1/10/645/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 1. septembris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 1. septembris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu Šo zāļu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības *atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma* sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz :

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PSUR un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai katrā zāļu iepakojumā būtu pārbaudes punktu veidlapa, kuras teksts iekļauts IIIA pielikumā. Uzņēmums sāks ievietot pirms infūzijas pārlūkojamo pārbaudes punktu veidlapu iepakojumos pēc iespējas ātrāk, taču ne vēlāk par 2012. gada 15. novembri. Pārbaudes punktu veidlapa tiks izveidota uzlīmes veidā, lai to varētu pielīmēt infūzijas sistēmai.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka visi veselības aprūpes speciālisti (VAS), kuri piedalās BRINAVESS ievadīšanā, saņem veselības aprūpes speciālistiem paredzētu informācijas paketi, kas sastāv no zemāk uzskaitītā:

Izglītojošie materiāli veselības aprūpes speciālistam
Zāļu apraksts, lietošanas instrukcija un marķējums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam pirms izglītojošā materiāla izplatīšanas jāsaskaņo ar valsts kompetentām iestādēm tā saturs un forma, kā arī komunikācijas plāns.

Galvenie elementi, kas jāiekļauj izglītojošajā materiālā:

1. BRINAVESS jāievada intravenozas infūzijas veidā klīniskos apstākļos, kas piemēroti kardioversijas veikšanai. Tikai labi apmācīts veselības aprūpes speciālists drīkst ievadīt BRINAVESS un veselības aprūpes speciālistam bieži jākontrolē pacienta stāvoklis infūzijas ievadīšanas laikā un 15 minūtes pēc infūzijas pabeigšanas, vai nerodas pēkšņas asinsspiediena pazemināšanās vai sirds ritma palēnināšanās pazīmes un simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

2. Atbilstoši riskkvadības nodrošināšanas pasākumi, tai skaitā rūpīgas uzraudzības nepieciešamība BRINAVESS ievadīšanas laikā un pēc tam.

3. Pacientu izvēles kritēriji, tai skaitā kontraindikācijas, īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā un informācija par pacientu populācijām ar ierobežotiem klīnisko pētījumu datiem.

- Brīdināt veselības aprūpes speciālistu par BRINAVESS kontraindikācijām:

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacientiem ar pagarinātu QT intervālu sākumā (nekoriģēts >440 ms) vai smagu bradikardiju, sinusa mezgla disfunkciju vai otrās pakāpes un trešās pakāpes sirds blokādi bez elektrokardiostimulatora.
- Antiaritmisko līdzekļu (I klases un III klases) intravenoza lietošana ritma kontrolei 4 stundas pirms, kā arī pirmās 4 stundas pēc BRINAVESS ievadīšanas.
- Akūts koronārais sindroms (miokarda infarktu ieskaitot) pēdējo 30 dienu laikā.
- Pacientiem ar smagu aortas stenozi, pacientiem ar sistolisko asinsspiedienu <100 mm Hg un pacientiem ar sirds mazspēju atbilstoši NYHA III un NYHA IV funkcionālai grupai.

- Brīdināt veselības aprūpes speciālistu par BRINAVES īpašiem brīdinājumiem un piesardzību lietošanā pacientiem ar klīniski nozīmīgu sirds vārstuļu stenozi, hipertrofisku obstruktīvu kardiomiopātiju, restriktīvu kardiomiopātiju vai konstriktīvu perikardītu, iepriekš dokumentētu KKIF ≤35%, progresējošiem aknu darbības traucējumiem.

- Brīdināt veselības aprūpes speciālistu ievērot piesardzību, ja BRINAVESS lieto hemodinamiski stabiliem pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju atbilstoši NYHA I un NYHA II klasei, un nepieciešamību rūpīgi novērot pacientus ar vārstuļu sirds slimībām.

- Brīdināt veselības aprūpes speciālistu par blakusparādībām, ko varētu novērot pēc BRINAVESS ievadīšanas, tai skaitā hipotensiju, bradikardiju, ātriju plandīšanos vai ventrikulārām aritmijām.

- Brīdināt veselības aprūpes speciālistu par antiaritmisko līdzekļu lietošanu pirms un pēc BRINAVESS.

- BRINAVESS nevar ieteikt lietot pacientiem, kuriem 4-24 stundas pirms vernakalanta intravenozi ievadīti antiaritmiskie līdzekļi (I un III klases), jo par to nav datu;

- ierobežotās lietošanas pieredzes dēļ BRINAVESS piesardzīgi jālieto pacientiem, kuri lieto perorālos antiaritmiskos līdzekļus (I un III klases). Varētu palielināties ātriju plandīšanās risks pacientiem, kuri lieto I klases antiaritmiskos līdzekļus;

- atsākt vai uzsākt perorālo antiaritmisko līdzekļu lietošanu var apsvērt 2 stundas pēc BRINAVESS lietošanas;

- intravenozi ievadāmos ritma kontroles antiaritmiskos līdzekļus nav ieteicams lietot pirmās 4 stundas pēc BRINAVESS lietošanas.

4. Norādījumi devu aprēķinam, infūziju šķīduma pagatavošanai un ievadīšanas veidam.

5. BRINAVESS var būt pieejams dažāda izmēra flakonos (jānorāda vietēji pieejamie flakonu lielumi). BRINAVESS koncentrāta flakonu skaits, kas nepieciešams atbilstošā šķīduma daudzuma pagatavošanai individuāla pacienta ārstēšanai, būs atkarīgs no pacienta ķermeņa masas un flakonu izmēra.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BRINAVESS 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
vernakalant hydrochloride

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viens flakons satur 200 mg vernakalanta hidrohlorīda, kas atbilst 181 mg vernakalantam.
Viens flakons satur 500 mg vernakalanta hidrohlorīda, kas atbilst 452,5 mg vernakalantam.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur citronskābi, nātrija hlorīdu, ūdeni injekcijām, nātrija hidroksīdu (E524).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons
200 mg/ 10 ml

1 flakons
500 mg/ 25 ml

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:
Atšķaidīts šķīdums: izlietot 12 stundu laikā un uzglabāt 25 °C vai zemākā temperatūrā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

10 mL:
EU/1/10/645/001

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONAM ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

BRINAVESS 20 mg/ml sterils koncentrāts
vernakalant hydrochloride
i.v.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas atšķaidīt.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 mL:
200 mg/10 ml

25 mL:
500 mg/25 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA (KASTĪTES) IETVAROS

PIRMS INFŪZIJAS PĀRLŪKOJAMĀ PĀRBAUDES PUNKTU VEIDLAPA

Svarīgi norādījumi BRINAVESS lietošanai

Pirms zāļu ievadīšanas ārstam tiek lūgts, lietojot šo pārbaudes punktu veidlapu, noteikt pacienta piemērotību terapijai. Pārbaudes punktu veidlapai jābūt piestiprinātai infūzijas sistēmai, lai to izlasītu veselības aprūpes speciālists, kurš ievadīs BRINAVESS.

BRINAVESS drīkst ievadīt labi apmācīts veselības aprūpes speciālists kontrolētos klīniskos apstākļos, kas piemēroti kardioversijas veikšanai. Bieži jākontrolē pacienta stāvoklis infūzijas ievadīšanas laikā un vismaz 15 minūtes pēc infūzijas pabeigšanas, vai nerodas pēkšņas asinsspiediena pazemināšanās vai sirds ritma palēnināšanās pazīmes un simptomi.

Pirms BRINAVESS ievadīšanas uzmanīgi izlasiet zāļu aprakstu un veselības aprūpes speciālistam paredzēto informācijas kartīti

BRINAVESS NEDRĪKST nozīmēt pacientiem, kuriem tālāk atzīmēta atbilde “JĀ”:

Vai pacientam ir sirds mazspēja atbilstoši NYHA III un NYHA IV funkcionālai klasei?	JĀ NĒ
Vai pacientam ir bijis akūts koronārais sindroms (ieskaitot miokarda infarktu) pēdējo 30 dienu laikā?	JĀ NĒ
Vai pacientam ir izteikta aortas stenoze?	JĀ NĒ
Vai pacienta sistoliskais asinsspiediens ir <100 mm Hg?	JĀ NĒ
Vai pacientam ir pagarināts QT intervāls sākumā (nekorģēts >440 ms)?	JĀ NĒ
Vai pacientam ir smaga bradikardija, sinusa mezgla disfunkcija vai otrās pakāpes vai trešās pakāpes sirds blokāde bez elektrokardiostimulatora?	JĀ NĒ
Vai pacients ir saņēmis intravenozi ievadāmas ritma kontroles antiaritmiskas zāles (I un/vai III klases) 4 stundu laikā pirms BRINAVESS ievadīšanas?	JĀ NĒ
Vai pacientam ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām?	JĀ NĒ

NELIETOT citas intravenozi ievadāmas antiaritmiskās zāles (I un/vai III klases) vismaz 4 stundas pēc BRINAVESS infūzijas.

Ievadot BRINAVESS, sekojiet šiem norādījumiem:

- Pirms BRINAVESS ievadīšanas pacientam jāsaņem atbilstoša hidratācija un jānodrošina optimāla hemodinamika, un (ja nepieciešams) pacientam jāveic antikoagulācija atbilstoši terapijas vadlīnijām.
- Infūzijas ievadīšanas laikā un 15 minūtes pēc infūzijas pabeigšanas pacients bieži un rūpīgi jānovēro, vai nerodas:
 - pēkšņas asinsspiediena pazemināšanās vai sirds ritma palēnināšanās pazīmes un simptomi ar vai bez simptomātiskas hipotensijas vai bradikardijas;
 - bradikardija;
 - hipotensija;
 - neparedzētas izmaiņas EKG (skatīt zāļu aprakstu).Ja attīstās jebkura no šīm pazīmēm, nekavējoties jāpārtrauc BRINAVESS ievadīšana un jāsniedz atbilstoša medicīniskā palīdzība. Neatsākt BRINAVESS lietošanu.
- Pacients jāturpina novērot 2 stundas pēc infūzijas uzsākšanas, un līdz stabilizējas klīniskie un EKG rādītāji.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

BRINAVESS 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai vernakalant hydrochloride

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir BRINAVESS un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms BRINAVESS lietošanas
3. Kā lietot BRINAVESS
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt BRINAVESS
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir BRINAVESS un kādam nolūkam tās lieto

BRINAVESS aktīvā viela ir vernakalanta hidrohlorīds. BRINAVESS iedarbības rezultātā tiek atjaunota normāla sirdsdarbība neregulāras vai ātras sirdsdarbības gadījumā.

Tas tiek lietots pieaugušajiem, ja Jums ir ātra, neregulāra sirdsdarbība, ko sauc par ātriju fibrilāciju un kas sākusies nesen, mazāk kā pirms vai pirms 7 dienām, neoperētiem pacientiem un mazāk kā pirms vai pirms 3 dienas pacientiem pēc sirds operācijas.

2. Kas Jums jāzina pirms BRINAVESS lietošanas

Nelietojiet BRINAVESS šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret vernakalanta hidrohlorīdu vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums nesen novērotas vai pastiprinājušās sāpes krūtīs (stenokardija), ko ārsts kā akūtu koronāro sindromu diagnosticējis pēdējo 30 dienu laikā vai pēdējo 30 dienu laikā Jums bijusi sirdslēkme;
- ja Jums ir ievērojami sašaurināts sirds vārstulis, sistoliskais asinsspiediens mazāk kā 100 mm Hg vai progresējoša sirds mazspēja ar simptomiem pie minimālas slodzes vai miera stāvoklī;
- ja Jums ir ļoti lēna sirdsdarbība vai pārsitieni un nav elektrokardiostimulatora, vai Jums ir vadīšanas traucējumi, ko sauc par pagarinātu QT un ko Jūsu ārsts var redzēt EKG;
- ja Jūs intravenozi esat lietojis citas zāles (I un III klases antiaritmiskos līdzekļus) sirds ritma normalizēšanai neregulāra sirds ritma gadījumā, 4 stundas pirms BRINAVESS lietošanas.

Jūs nedrīkstat lietot BRINAVESS, ja jebkas no augstāk minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, pirms šo zāļu lietošanas pārrunājiet to ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms BRINAVESS lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir:

- sirds mazspēja;
- noteiktas sirds slimības, kas skar sirds muskuli un sirds ārējo apvalku, un smaga sirds vārstuļu sašaurināšanās;
- sirds vārstuļu slimības;
- aknu problēmas;
- Jūs lietojiet citas zāles sirds ritma kontrolei.

Ja Jums ir ļoti zems asinsspiediens vai lēna sirdsdarbība, vai noteiktas izmaiņas EKG zāļu lietošanas laikā, ārsts pārtrauks zāļu ievadīšanu.

Jūsu ārsts izlems, vai Jums papildus nepieciešams ievadīt ritmu kontrolējošas zāles 4 stundas pēc BRINAVESS lietošanas.

BRINAVESS varētu neiedarboties dažādu sirds ritmu traucējumu gadījumos, taču ārsts par to zinās. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir elektrokardiostimulators.

Ja jebkas no augstāk minētā attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināti), pārrunājiet to ar ārstu. Detalizētu informāciju par brīdinājumiem un drošuma pasākumiem, kas attiecas uz iespējamajām blakusparādībām, skatiet 4. punktā.

Asins analīzes

Pirms šo zāļu ievadīšanas ārsts izlems, vai Jums nepieciešams veikt asins analīzes, lai varētu noskaidrot, cik labi sarec Jūsu asinis, un noteiktu kālija līmeni Jūsu asinīs.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem, jaunākiem par 18 gadiem, jo nav pieredzes par BRINAVESS lietošanu šajā populācijā.

Citas zāles un BRINAVESS

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

BRINAVESS nedrīkst lietot, ja 4 stundas pirms BRINAVESS lietošanas patoloģiska sirds ritma normalizēšanai intravenozi lietotas citas zāles (I un III klases antiaritmiskās zāles).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat iestājusies grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Vajadzētu izvairīties lietot BRINAVESS grūtniecības laikā.

Nav zināms, vai BRINAVESS nokļūst mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jāņem vērā, ka dažiem cilvēkiem pēc BRINAVESS ievadīšanas, parasti pirmās divas stundas pēc ievadīšanas, varētu būt reibonis (skatīt punktu „Iespējamās blakusparādības”). Ja Jums ir reibonis, Jums jāizvairās no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

BRINAVESS satur nātriju

Šīs zāles satur 32 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā 200 mg flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 1,6% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajam.

Šīs zāles satur 80 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās / sāls sastāvdaļa) katrā 500 mg flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 4% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajam.

3. Kā lietot BRINAVESS

Ievadāmais BRINAVESS daudzums ir atkarīgs no Jūsu ķermeņa masas. Ieteicamā deva sākumā ir 3 mg/kg. Maksimālā deva ir aprēķināta uz 113 kg. Ja Jūs sveriet vairāk nekā 113 kg, Jūs saņemsiet fiksētu devu - 339 mg. BRINAVESS ievadīšanas laikā tiks kontrolēta Jūsu elpošana, sirdsdarbība, asinsspiediens un sirds elektriskā aktivitāte.

Ja normāla sirdsdarbība Jums neatjaunosies 15 minūšu laikā pēc pirmās devas ievadīšanas, Jums varētu ievadīt otru devu. Tā būs nedaudz mazāka deva 2 mg/kg. Maksimālā deva ir aprēķināta uz 113 kg. Ja Jūs sveriet vairāk nekā 113 kg, Jūs saņemsiet fiksētu devu - 226 mg. 24 stundu laikā nedrīkst ievadīt kopējo devu lielāku par 5 mg/kg.

BRINAVESS Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists. Pirms ievadīšanas BRINAVESS atšķaidīs. Informācija par šķīduma sagatavošanu ir pieejama šīs instrukcijas beigās.

To ievadīs Jūsu vēnā 10 minūšu laikā.

Ja esat lietojis BRINAVESS vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka jums varētu būt ievadīts pārāk daudz BRINAVESS, nekavējoties izstāstiet to savam ārstam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ārsts varētu izlemt pārtraukt infūziju, ja novēros jebkādas no tālāk norādītajām patoloģiskajām izmaiņām:

- Jūsu sirdsdarbībā (piemēram, ļoti ātra sirdsdarbība (retāk) vai ļoti lēna (bieži), iztrūkstošs sirdspuksts (retāk) vai normālas sirdsdarbības īsa pauze (retāk));
- Jūsu asinsspiedienā (piemēram, ļoti zems asinsspiediens, kas izraisa smagu sirdsdarbības traucējumu) (retāk);
- Jūsu sirds elektriskajā aktivitātē (retāk).

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var skart vairāk kā 1 no 10 pacientiem)

- garšas izmaiņas;
- šķavas.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 pacientiem)

- ātra sirdsdarbība
- sāpes vai nejutīgums infūzijas vietā, nejutīgums, samazināta ādas jutība vai notirpums;
- slikta dūša un vemšana;
- karstuma sajūta;
- zems asinsspiediens, lēna sirdsdarbība, reibonis;
- klepus, iekaisis deguns;
- pārmērīga svīšana, nieze;
- nejutīgums vai tirpšana, ko novēro mutes dobuma gļotādā vai audos.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 pacientiem)

- dažādi sirdsdarbības traucējumi (piemēram, sajūtama sirdsdarbība (sirdsklauves) vai papildu sirdspuksts;
- samazināts jutīgums;
- acu kairinājums, acu asarošana, vai redzes traucējumi;
- ožas izmaiņas;
- sāpes roku un kāju pirkstos, dedzināšanas sajūta;
- auksti sviedri, karstuma viļņi;
- netaliekama vēdera izejas vajadzība, caureja;
- apgrūtināta elpošana vai spiediena sajūta krūškurvī;
- aizrīšanās sajūta;
- sāpes mutē vai kaklā;
- kairinājums, nieze infūzijas vietā;
- paaugstināts asinsspiediens;
- viegla galvas reiboņa vai krišanas sajūta, vispārēji slikta pašsajūta, miegainība;
- deguna tecēšana, rīkles kairinājums;
- aizlikts deguns;
- mutes sausums;
- ādas bālums;
- vispārēja nieze;

- nogurums;
- samazināts jutīgums mutē.

Šīm blakusparādībām, ko var novērot 24 stundu laikā pēc BRINAVESS ievadīšanas, ātri jāizzūd, pretējā gadījumā konsultējaties ar ārstu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt BRINAVESS

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc "Derīgs līdz:" un flakona pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

BRINAVESS pirms lietošanas jāatšķaida. Atšķaidītais sterlais koncentrāts ir ķīmiski un fizikāli stabils 12 stundas 25 °C vai zemākā temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par lietošanai sagatavotu zāļu uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbildīgs ir lietotājs, un parasti tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C līdz 8 °C, ja šķīdināšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Šīs zāles nedrīkst ievadīt, ja tās satur redzamas daļiņas vai mainījies krāsu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko BRINAVESS satur

- Aktīvā viela ir vernakalanta hidrohlorīds. Katrs ml koncentrāta satur 20 mg vernakalanta hidrohlorīda, kas atbilst 18,1 mg vernakalantam.
Katrs flakons ar 200 mg vernakalanta hidrohlorīda atbilst 181 mg vernakalantam.
Katrs flakons ar 500 mg vernakalanta hidrohlorīda atbilst 452,5 mg vernakalantam.
- Citas sastāvdaļas ir citonskābe, nātrija hlorīds, nātrija hidroksīds (E524) un ūdens injekcijām.(skatīt 2. punktu BRINAVESS satur nātriju).

BRINAVESS ārējais izskats un iepakojums

BRINAVESS ir dzidrs un bezkrāsains vai viegli iedzeltens koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

BRINAVESS ir pieejams iepakojumā pa 1 flakonam, kas pieejams divos izmēros, kas satur 200 mg vai 500 mg vernakalanta hidrohlorīda.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Francija

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Advanz Pharma Spain S.L.U
Tel: +34 900 834 889
medicalinformation@advanzpharma.com

Polska

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

France

Correvio
Tél: +33 1 77 68 89 17
medicalinformation@advanzpharma.com

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Correvio
Sími: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Italia

Correvio
Tel: +39 800 909 792
medicalinformation@advanzpharma.com

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Correvio
Puh/Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Sverige

Correvio
Tel: +46 (0)20 088 02 36
medicalinformation@advanzpharma.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Pirms BRINAVESS lietošanas lūdz iepazīties ar papildus informāciju zāļu aprakstā un izglītojošajos materiālos.

KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**Terapeitiskās indikācijas**

BRINAVESS ir indicēts ātrai sinusa ritma atjaunošanai pieaugušajiem ar ātriju fibrilācijas epizodi, kura sākusies nesen:

- Neoperētiem pacientiem: ātriju fibrilācija ≤7 dienas;
- Pacientiem pēc sirds operācijām: ātriju fibrilācija ≤3 dienas.

Devas un lietošanas veids

Vernakalants jāievada atbilstoši apmācītam medicīnas darbiniekam klīnikas apstākļos, kas piemēroti kardioversijas veikšanai. Tikai labi kvalificēts medicīnas personāls drīkst to ievadīt.

Devas

Vernakalanta deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas, maksimālā deva aprēķināta uz 113 kg. Ieteicamā sākuma infūzija ir 3 mg/kg, kas jāievada 10 minūšu laikā. Maksimālā sākuma deva ir 339 mg (84,7 ml 4 mg/ml šķīduma). Ja sinusa ritms neatjaunojas 15 minūšu laikā pēc pirmās infūzijas beigām, var ievadīt otru 2 mg/kg infūziju 10 minūtēs, Maksimālā otrā deva ir 226 mg (56,5 ml 4 mg/ml šķīduma). 24 stundu laikā nedrīkst ievadīt kumulatīvās devas, kas pārsniedz 5 mg/kg.

Pirmā infūzija jāievada devā 3 mg/kg 10 minūšu laikā. Šai laika periodā pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas pēkšņas asinsspiediena pazemināšanas vai sirds ritma palēnināšanās pazīmes un simptomi. Ja šādi simptomi parādās, ar vai bez simptomātiskas hipotensijas vai bradikardijas, nekavējoties jāaptur infūzija.

Ja pacientam nav atjaunojies sinusa ritms, papildus vēl 15 minūtes jānovēro pacienta vitālās pazīmes un sirdsdarbība.

Ja pacientam nav atjaunojies sinusa ritms pirmās infūzijas laikā vai 15 minūšu laikā pēc tam, ievada otru infūziju 2 mg/kg 10 minūšu laikā.

Ja sinusa ritma atjaunošanās notiek vai nu pirmās vai otrās infūzijas laikā, iesāktā infūzija jāpabeidz līdz galam. Ja pēc pirmās infūzijas tiek novērota hemodinamiski stabila ātriju plandīšanās, var ievadīt otru infūziju, jo varētu būt iespējams pacientam atjaunot sinusa ritmu. (Skatīt „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā” un „Nevēlamās blakusparādības”).

Pacienti, kuru ķermeņa masa ir ≥ 113 kg

Pacientiem ar ķermeņa masu virs 113 kg vernakalantam ir fiksēta deva. Sākotnējā deva ir 339 mg (84,7 ml 4 mg / ml šķīduma). Ja sinusa ritms neatjaunojas 15 minūšu laikā pēc sākotnējās infūzijas beigām, 10 minūšu laikā var ievadīt otru 226 mg infūziju (56,5 ml 4 mg / ml šķīduma). Kumulatīvās devas virs 565 mg nav izvērtētas.

Pēc sirds operācijām

Devu nav jāpielāgo.

Nieru mazspēja

Devu nav jāpielāgo (skatīt „Farmakokinētiskās īpašības”).

Aknu mazspēja

Devu nav jāpielāgo (skatīt „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā” un „Farmakokinētiskās īpašības”).

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadiem)

Devu nav jāpielāgo.

Pediātriskā populācija

Vernakalants nav piemērots bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam lai ātri pārveidotu priekšskambaru mirdzēšanu par sinusa ritmu, un tādēļ šai populācijai to nedrīkst lietot.

Ievadīšanas veids

Intravenozai lietošanai.

Vernakalantu nedrīkst ievadīt intravenozas injekcijas veidā vai bolus veidā.

Flakoni paredzēti tikai vienai lietošanas reizei, un pirms ievadīšanas to saturs jāatšķaida.

Instrukcijas par zāļu atšķaidīšanu pirms ievadīšanas skatīt “Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos”.

Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no “Palīgvielu saraksts”uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacientiem ar smagu aortas stenozi, pacientiem ar sistolisko asinsspiedienu <100 mm Hg un pacientiem ar sirds mazspēju atbilstoši NYHA III un NYHA IV funkcionālai klasei.
- Pacientiem ar pagarinātu QT intervālu sākumā (nekorģēts >440 ms) vai smagu bradikardiju, sinusa mezgla disfunkciju vai otrās pakāpes un trešās pakāpes sirds blokādi bez elektrokardiostimulatora.
- Antiaritmisko līdzekļu (I klases un III klases) intravenoza lietošana ritma kontrolei 4 stundas pirms, kā arī pirmās 4 stundas pēc vernakalanta ievadīšanas.
- Akūts koronārais sindroms (miokarda infarktu ieskaitot) pēdējo 30 dienu laikā.

Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientu novērošana

Ir ziņots par nopietnu hipotensiju vernakalanta infūzijas laikā un tūlīt pēc infūzijas. Visu infūzijas ievadīšanas laiku un vismaz 15 minūtes pēc infūzijas pabeigšanas pacienti rūpīgi jānovēro, kontrolējot vitālās pazīmes un turpinot sirds ritma monitorēšanu.

Ja attīstās jebkurš no sekojošiem simptomiem vai pazīmēm, jāpārtrauc vernakalanta ievadīšana, un šiem pacientiem jāsniedz atbilstošā medicīniskā palīdzība:

- pēkšņa asinsspiediena pazemināšanās vai sirds ritma palēnināšanās, ar vai bez simptomātiskas hipotensijas vai bradikardijas;
- hipotensija;
- bradikardija
- izmaiņas EKG (tādas kā klīniski nozīmīga sinusa pauze, pilnīga sirds blokāde, jauna Hisa kūlīša kājiņu blokāde, un nozīmīga QRS vai QT intervāla pagarināšanās, izmaiņas, kas atbilst išēmijai vai infarktā un ventrikulārām aritmijām).

Ja šādus notikumus novēro pirmās vernakalanta infūzijas laikā, pacientam nedrīkst ievadīt otro devu.

Pacients jāturpina novērot 2 stundas pēc infūzijas uzsākšanas, un līdz stabilizējas klīniskie un EKG rādītāji.

Piesardzība pirms infūzijas

Pirms veikt farmakoloģisko kardioversiju pacientiem jābūt atbilstoši hidratētiem un ar optimālu hemodinamisku nodrošinājumu, un, ja nepieciešams, pacientiem jāveic antikoagulācija atbilstoši terapijas vadlīnijām. Pacientiem ar nekontrolētu hipokaliēmiju (kālija līmenis serumā mazāk par 3,5 mmol/l) pirms vernakalanta terapijas jākorģē kālija līmenis.

Zālēm tiek pievienota pirms infūzijas pārļūkojama pārbaudes punktu veidlapa. Pirms zāļu ievadīšanas ārstam, kas nozīmējis šīs zāles, tiek lūgts ar šīs pārbaudes punktu veidlapas palīdzību noteikt pacienta piemērotību terapijai. Pārbaudes punktu veidlapai jābūt piestiprinātai infūzijas sistēmai, lai to izlasītu medicīnas personāls, kurš to ievadīs.

Hipotensija

Nelielam skaitam pacientu var novērot hipotensiju (ar vernakalantu 5,7%; ar placebo 5,5% pirmajās 2 stundās pēc ievadīšanas). Hipotensiju parasti novēro ātri, vai nu infūzijas laikā vai tūlīt pēc infūzijas, un parasti to var novērst ar standarta uzturošajiem pasākumiem. Retāk tika novēroti smagas hipotensijas gadījumi. Kā augstākas riska grupas pacienti tika identificēti pacienti ar sastrēguma sirds mazspēju (SSM). (Skatīt “Nevēlamās blakusparādības”

.)

Infūzijas ievadīšanas laikā un 15 minūtes pēc infūzijas pabeigšanas pacients jānovēro, vai nerodas pēkšņas asinsspiediena pazemināšanas vai sirds ritma palēnināšanās pazīmes un simptomi.

Sastrēguma sirds mazspēja

Pacientiem ar SSM tika novērots lielāks kopējo hipotensijas gadījumu skaits, ja salīdzināja pacientus pirmās 2 stundas pēc vernakalanta devas, ar pacientiem, kuri saņēma placebo (attiecīgi 13,4% vs 4,7%). Pacientiem ar SSM par hipotensiju kā nopietnu blakusparādību vai stāvokli, kad jāpārtrauc vernakalanta lietošana, ziņots 1,8% gadījumu, salīdzinot 0,3% pacientiem, kuri saņēma placebo.

Pacientiem ar SSM anamnēzē novēroja lielāku ventrikulāro aritmiju rašanās biežumu pirmajās divās stundās pēc zāļu ievadīšanas (6,4% ar vernakalantu, salīdzinot 1,6% ar placebo). Novērotās aritmijas parasti ir asimptomātiskas, monomorfas, īslaicīgas (vidēji 3-4 sitieni) ventrikulārās tahikardijas.

Tā kā pacientiem ar SSM biežāk novērotas tādas blakusparādības kā hipotensija un ventrikulārās aritmijas, vernakalants piesardzīgi jālieto hemodinamiski stabiliem pacientiem ar SSM atbilstoši NYHA I līdz II funkcionālajai klasei. Ir ierobežota pieredze par vernakalanta lietošanu pacientiem ar slimības vēsturē dokumentētu $KKIF \leq 35\%$, tādēļ šiem pacientiem zāles lietot neiesaka. Ir kontrindicēta zāļu lietošana SSM pacientiem ar NYHA III vai NYHA IV (skatīt "Kontrindikācijas").

Sirds vārstuļu slimība

Pacientiem ar sirds vārstuļu slimībām, lietojot vernakalantu, pastāv augstāks ventrikulāro aritmiju rašanās risks līdz 24 stundām pēc ievadīšanas. Pirmajās 2 stundās ventrikulārā aritmija radās 6,4% pacientu, kas ārstēti ar vernakalantu, salīdzinot ar nevienu pēc placebo. Šādi pacienti rūpīgi jānovēro.

Ātriju plandīšanās

Nav pierādīta vernakalanta efektivitāte sinusa ritma atjaunošanai pēc tipiskas primāras ātriju plandīšanās. Pacientiem, kuri saņem vernakalantu, ir lielāka iespēja, ka ātriju plandīšanās atjaunosies 2 stundu laikā pēc zāļu ievadīšanas. Lielāks risks ir pacientiem, kuri lieto I klases antiaritmiskos līdzekļus (skatīt "Nevēlamās blakusparādības"). Ja ātriju plandīšanos izraisījusi terapija, jāapsver infūzijas pārtraukšana (skatīt "Devas un lietošanas veids"). Pēcregistrācijas periodā novēroti reti ātriju plandīšanās gadījumi ar atrioventrikulārās pārvades koeficientu 1:1.

Citas slimības un stāvokļi, kas nav pētīti

Vernakalants tika lietots pacientiem ar nekorģētu QT mazāk par 440 ms bez paaugstināta *torsade de pointes* riska.

Tāpat tas nav pētīts pacientiem ar klīniski nozīmīgu vārstuļu stenozi, hipertrofisku obstruktīvu kardiomiopātiju, restriktīvu kardiomiopātiju vai konstriktīvu perikardītu, un šajos gadījumos to lietot neiesaka. Ir ierobežota vernakalanta lietošanas pieredze pacientiem ar elektrokardiostimulatoru.

Tā kā ir ierobežota klīnisko pētījumu pieredze pacientiem ar progresējošiem aknu darbības traucējumiem, šiem pacientiem vernakalantu lietot nav ieteicams.

Nav klīnisko pētījumu datu par atkārtotu devu ievadīšanu pēc pirmās un otrās infūzijas ievadīšanas.

Elektriskā kardioversija

Pacientiem bez atbildes reakcijas uz terapiju jāapsver veikt elektrisko kardioversiju. Nav klīniskās pieredzes par elektriskas kardioversijas veikšanu divas stundas pēc zāļu ievadīšanas.

Antiaritmisko līdzekļu lietošana pirms un pēc vernakalanta

Tā kā nav datu, tad vernakalantu nevar ieteikt lietot pacientiem, kuriem iepriekš 4-24 stundas pirms vernakalanta ievadīti antiaritmiskie līdzekļi (I un III klases). To nedrīkst ievadīt pacientiem, kuriem 4 stundas pirms vernakalanta intravenozi ievadīti antiaritmiskie līdzekļi (I un III klases) (skatīt “Kontrindikācijas”).

Pacientiem, kuri lieto perorālos antiaritmiskos līdzekļus (I un III klases), vernakalants jāievada piesardzīgi, jo ir ierobežota lietošanas pieredze. Pacientiem, kuri lieto I klases antiaritmiskos līdzekļus, varētu būt paaugstināts ātriju plandīšanās risks (skatīt iepriekš).

Ir ierobežota intravenozo ritma kontroles antiaritmisko līdzekļu (I klases un III klases) lietošanas pieredze pirmajās 4 stundās pēc vernakalanta lietošanas, tādēļ minētos līdzekļus šai laika periodā nedrīkst lietot (skatīt “Kontrindikācijas”).

Apsvērt atsākt vai uzsākt perorālo antiaritmisko līdzekļu terapiju varētu 2 stundas pēc vernakalanta ievadīšanas.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur 32 mg nātrija vienā 200 mg flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1,6% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija diennakts devas pieaugušajiem. Šīs zāles satur 80 mg nātrija vienā 500 mg flakonā, kas ir līdzvērtīgi 4 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija diennakts devas pieaugušajiem.

Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

Vernakalantu nedrīkst ievadīt pacientiem, kuriem 4 stundas pirms vernakalanta lietošanas intravenozi ievadītas antiaritmiskās zāles (I un III klase) (skatīt “Kontrindikācijas”).

Veicot klīniskos pētījumus, perorālo uzturošo antiaritmisko līdzekļu lietošana tika apturēta vismaz uz 2 stundām pēc vernakalanta ievadīšanas. Var apsvērt atsākt vai uzsākt perorālo antiaritmisko līdzekļu uzturošo terapiju pēc šī laika perioda (skatīt “Kontrindikācijas”. un “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Lai gan vernakalants ir CYP2D6 substrāts, populācijas farmakokinētiskās (FK) analīzes liecināja, ka nav novērotas nozīmīgas atšķirības (C_{max} un $AUC_{0-90min}$) pēc akūtas vernakalanta lietošanas, ja 1 dienu pirms vernakalanta infūzijas lietoti vāji vai spēcīgi CYP2D6 inhibitori, salīdzinot ar pacientiem, kuri vienlaikus nesaņēma CYP2D6 inhibitorus. Pie tam, vernakalanta akūta iedarbība uz vājiem CYP2D6 metabolizētājiem tikai nedaudz atšķiras no iedarbības uz izteiktiem metabolizētājiem. Vernakalanta deva nav jāpielāgo atbilstoši CYP2D6 metabolizētāja piederībai, vai, ja vernakalantu lieto kopā ar 2D6 inhibitoriem.

Vernakalants ir mērens, konkurējošs CYP2D6 inhibitors. Tomēr nav sagaidāms, ka akūta intravenoza vernakalanta ievadīšana būtiski ietekmēs hroniski lietotu 2D6 substrātu FK, jo vernakalantam ir īss eliminācijas pusperiods, un tas ir īslaicīgs 2D6 inhibitors. Ievadot vernakalanta infūziju, nav sagaidāma nozīmīga zāļu mijiedarbība, jo tam ir strauja izkliede un īslaicīga iedarbība, neliela saistīšanās ar olbaltumvielām, tas neizraisa citu pārbaudīto CYP P450 enzīmu inhibīciju (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19, vai 2E1), un nenovēro P-glikoproteīna inhibīciju digoksīna transportēšanā.

Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Pirms ievadīšanas izlasiet visas darbības.

Ieteicams ievadīšanai izmantot infūzijas perfuzoru. Ievadīšanu var veikt arī ar šļirci perfuzoru, ja aprēķināto tilpumu var ievadīt precīzi norādītajā infūzijas ievadīšanas laikā.

BRINAVESS infūzijas pagatavošana

1. darbība.

Pirms ievadīšanas pārbaudiet vai šķīdums BRINAVESS flakonā nesatur redzamas daļiņas un nav mainījies krāsu. Neizmantojiet flakonus, kur šķīdums satur redzamas daļiņas vai mainījies krāsu. Uzmanību: BRINAVESS koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir bezkrāsains līdz viegli iedzeltens. Krāsas maiņa minētajās robežās iedarbību neietekmē.

2. darbība. Koncentrāta atšķaidīšana

Lai nodrošinātu pareizu lietošanu un varētu ievadīt pirmo un otro infūziju, jāņem vērā, ka ja jau terapijas sākumā jābūt sagatavotam pietiekamam daudzumam BRINAVESS 20 mg/ml.

Pagatavojiet šķīdumu ar koncentrāciju 4 mg/ml, izmantojot šos norādījumus:

pacienti ≤ 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml pievienojiet 100 ml šķīdinātāja.

pacienti > 100 kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml pievienojiet 120 ml šķīdinātāja.

Ieteicamie šķīdinātāji ir 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām, Ringera laktāta šķīdums injekcijām vai 5% glikozes šķīdums injekcijām.

3. darbība. Šķīduma pārbaude

Atšķaidītajam sterilajam šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam līdz viegli iedzeltenam. Pirms lietošanas vēlreiz pārbaudiet, vai šķīdums nesatur redzamas daļiņas un nav mainījies krāsu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.