LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BRINAVESS 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml konsentraattia sisältää 20 mg vernakalanttihydrokloridia, joka vastaa 18,1 mg vernakalanttia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg vernakalanttihydrokloridia, joka vastaa 181 mg vernakalanttia.
Yksi 25 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg vernakalanttihydrokloridia, joka vastaa 452,5 mg vernakalanttia.

Laimentamisen jälkeen liuos sisältää vernakalanttihydrokloridia 4 mg/ml.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 200 mg:n injektiopullo sisältää noin 1,4 mmol (32 mg) natriumia.
Yksi 500 mg:n injektiopullo sisältää noin 3,5 mmol (80 mg) natriumia.

Yksi ml laimennettua liuosta sisältää noin 3,5 mg natriumia (0,9-prosenttisessa, 9 mg/ml, natriumkloridi-infuusionesteessä), 0,64 mg natriumia (5-prosenttisessa glukoosi-infuusionesteessä) tai 3,2 mg natriumia (Ringerin laktaatti -infuusionesteessä).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).
Kirkas ja väritön tai vaaleankeltainen liuos, jonka pH on noin 5,5.

Lääkevalmisteen osmolaalisuus on säädetty seuraavalle alueelle: 270–320 mOsmol/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Brinavess on tarkoitettu aikuispotilaiden äskettäin alkaneen eteisvärinän nopeaan kääntämiseen sinusrytmiin.
- Muut kuin leikkauspotilaat: eteisvärinän kesto ≤ 7 vuorokautta
- Sydänleikatut potilaat: eteisvärinän kesto ≤ 3 vuorokautta

4.2 Annostus ja antotapa

Vernakalantti annetaan kliinisessä valvontayksikössä, jossa on valmiudet rytminsiirtoon. Vain hyvin koulutettu terveydenhuollon ammattilainen saa antaa sitä.

Annostus

Vernakalantti annos määritetään potilaan painon mukaan, ja laskettu enimmäisannos perustuu 113 kg:n painoon.
Suositeltu aloitusinfuusio on 3 mg/kg, joka infusoidaan 10 minuutin aikana. Suurin aloitusannos on 339 mg (84,7 ml liuosta, jonka pitoisuus on 4 mg/ml). Ellei sinusrytmi palaudu 15 minuutin kuluessa ensimmäisen infuusion päättymisestä, voidaan antaa toinen 10 minuutin infuusio annoksella 2 mg/kg.

(Toisen infuusion enimmäisannos on 226 mg (56,5 ml liuosta, jonka pitoisuus on 4 mg/ml)). Kumulatiivinen vuorokausiannos ei saa olla yli 5 mg/kg.

Ensimmäinen infuusio annetaan 10 minuutin aikana annoksella 3 mg/kg. Sen aikana potilasta on valvottava tarkasti äkillisen verenpaineen tai syketiheyden alenemisen merkkien tai oireiden varalta. Jos tällaisia merkkejä huomataan, infuusio on keskeytettävä välittömästi riippumatta siitä, onko potilaalla oireista hypotensiota tai bradykardiaa vai ei.

Jos sinusrytmi ei ole palautunut, potilaan elintoimintoja ja sydämen rytmiä on tarkkailtava vielä 15 minuuttia.

Jos sinusrytmi ei palautunut aloitusinfuusion eikä 15 minuutin tarkkailujakson aikana, on annettava toinen 10 minuutin infuusio annoksella 2 mg/kg.

Jos sinusrytmi palautuu ensimmäisen tai toisen infuusion aikana, kyseinen infuusio jatketaan loppuun asti. Toinen infuusio voidaan antaa, jos ensimmäisen infuusion jälkeen havaitaan hemodynaamisesti vakaa eteislepatus, sillä potilaan sinusrytmi saattaa palautua (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

> 113 kg painavat potilaat
Vernakalantista käytetään kiinteää annosta potilaille, jotka painavat yli 113 kg. Aloitusannos on 339 mg (84,7 ml liuosta, jonka pitoisuus on 4 mg/ml). Ellei sinusrytmi palaudu 15 minuutin kuluessa ensimmäisen infuusion päättymisestä, voidaan antaa toinen 10 minuutin infuusio annoksella 226 mg (56,5 ml liuosta, jonka pitoisuus on 4 mg/ml). Yli 565 mg:n kumulatiivisia annoksia ei ole tutkittu.

Sydänleikatut
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat
Vernakalantti ei sovellu lasten eikä alle 18-vuotiaiden nuorten äskettäin alkaneen eteisvärinän nopeaan kääntämiseen sinusrytmiin, joten sitä ei pidä käyttää tässä potilasryhmässä.

Antotapa

Laskimoon.

Vernakalanttia ei tule antaa nopeana injektiona tai boluksena laskimoon.

Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten, ja konsentraatti on laimennettava ennen antamista.

Ohjeet lääkevalmisteen laimentamiseen ennen lääkkeen antamista ovat kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaat, joilla on vaikea aorttastenoosi, potilaat, joiden systolinen verenpaine on < 100 mmHg, ja potilaat, joilla on NYHA III tai NYHA IV -luokan sydämen vajaatoiminta.

- Potilaat, joilla on pitkä QT-aika lähtötilanteessa (korjaamattomana > 440 ms) tai vaikea bradykardia, sinussolmukkeen toimintahäiriö tai toisen ja kolmannen asteen eteis-kammiokatkos ilman tahdistinta.
- Laskimoon annettavien rytminhallintaan tarkoitettujen rytmihäiriölääkkeiden (ryhmä I ja III) käyttö vernakalanttihoitoa edeltävien 4 tunnin aikana ja 4 tunnin aikana vernakalanttihoidon jälkeen.
- Akuutti koronaarisyndrooma (sydäninfarkti mukaan lukien) edellisten 30 vuorokauden aikana.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaan seuranta

Vernakalantti-infuusion aikana ja välittömästi infuusion jälkeen on raportoitu vakavia hypotensiotapauksia. Potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti elintoimintojen tarkkailulla ja jatkuvalla rytmin monitoroinnilla koko infuusion ajan sekä vähintään 15 minuutin ajan infuusion päättymisen jälkeen.

Jos potilaalla ilmenee mikä tahansa seuraavista merkeistä tai oireista, vernakalantin annostelu on keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito:
- Äkillinen verenpaineen tai syketiheyden aleneminen, johon liittyy tai on liittymättä oireinen hypotensio tai bradykardia
- Hypotensio
- Bradykardia
- EKG-muutoksia (kuten kliinisesti merkittävä sinustauko, täydellinen eteis-kammiokatkos, uusi haarakatkos, merkittävä QRS-kompleksin tai QT-ajan piteneminen, iskemiaan tai infarktiin viittaavia muutoksia ja kammioperäinen rytmihäiriö).

Jos näitä tapahtumia ilmaantuu ensimmäisen vernakalantti-infuusion aikana, potilaalle ei pidä antaa toista annosta.

Potilaan tilaa on lisäksi seurattava 2 tunnin ajan infuusion aloittamisesta ja kunnes kliiniset parametrit ja EKG-parametrit vakaantuvat.

Varotoimet ennen infuusiota

Ennen kuin lääkkeellistä rytminsiirtoa yritetään, potilaalla on oltava hyvä nestetasapaino ja optimoitu hemodynaaminen tila, ja tarvittaessa annettava antikoagulaatiohoitoa hoitosuositusten mukaisesti. Jos potilaalla on korjaamaton hypokalemia (seerumin kalium alle 3,5 mmol/l), kaliumtasapaino on korjattava ennen vernakalantin antoa.

Lääkevalmisteen mukana toimitetaan tarkastuslista. Ennen lääkkeen antamista lääkärin on varmistettava potilaan soveltuvuus toimenpiteeseen käymällä läpi tämä tarkastuslista. Tarkastuslista on kiinnitettävä infuusiopakkaukseen, ja terveydenhuollon ammattilaisen, joka antaa valmisteen, on luettava se.

Hypotensio

Hypotensiota voi esiintyä pienellä osalla potilaista (vernakalantti 5,7 %, lume 5,5 %, ensimmäisten 2 tunnin aikana aloituksesta). Hypotensio ilmaantuu yleensä nopeasti, joko infuusion aikana tai pian infuusion päättymisen jälkeen, ja se voidaan yleensä korjata tavanomaisella tukihoidolla. Vaikeita hypotensiotapauksia on havaittu harvoin. Potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, on havaittu olevan suurempi hypotension riski (ks. kohta 4.8).

Potilaan tilaa on seurattava äkillisen verenpaineen tai syketiheyden alenemisen merkkien tai oireiden varalta infuusion aikana sekä vähintään 15 minuutin ajan infuusion päättymisen jälkeen.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Hypotensiivisten tapahtumien kokonaisilmaantuvuus kahden ensimmäisen tunnin aikana annoksen jälkeen oli suurempi vernakalanttia (13,4 %) kuin lumevalmistetta saaneilla (4,7 %) kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vakavana haittavaikutuksena raportoitua tai lääkevalmisteen käytön lopettamiseen johtanutta hypotensiota esiintyi 1,8 prosentilla vernakalanttia saaneista ja 0,3 prosentilla lumevalmistetta saaneista kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaneista potilaista.

Kammioperäisten rytmihäiriöiden ilmaantuvuus kahden ensimmäisen tunnin aikana annoksen jälkeen oli suurempi potilailla, joilla oli aikaisemmin todettu kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (6,4 % vernakalanttiryhmässä ja 1,6 % lumeryhmässä). Rytmihäiriöt olivat tyypillisesti oireettomia, monomorfisia, lyhytkestoisia (keskimäärin 3–4 lyöntiä) kammiotakykardioita.

Koska haittavaikutuksena ilmenneiden hypotension ja kammioperäisten rytmihäiriöiden ilmaantuvuus oli suurempi kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, vernakalantin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa hemodynaamisesti vakaita, NYHA I–II -luokan kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Vernakalantin käytöstä on vain rajallisesti kokemuksia niiden potilaiden hoidossa, joilla on aikaisemmin todettu LVEF ≤ 35 %. Sen käyttöä ei suositella näiden potilaiden hoidossa. Sitä ei saa käyttää kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, joilla on NYHA III- tai NYHA IV -luokkaa vastaava sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Läppäviat

Läppävikoihin liittyi suurentunut kammioperäisten rytmihäiriöiden ilmaantuvuus vernakalanttia saaneilla potilailla 24 tunnin kuluessa annostelusta. Kammioperäisiä rytmihäiriöitä ilmaantui 6,4 %:lle vernakalantilla hoidetuista potilaista ja ei yhdellekään lumelääkkeellä hoidetulle potilaalle ensimmäisten 2 tunnin aikana. Näiden potilaiden tilaa on seurattava tarkoin.

Eteislepatus

Vernakalantti ei palauttanut tehokkaasti sinusrytmiä tyypillisessä primaarisessa eteislepatuksessa. Vernakalanttihoitoa saavilla potilailla eteislepatuksen ilmaantuvuus on suurentunut 2 ensimmäisen tunnin aikana annoksen jälkeen. Tämä riski on suurempi ryhmän I rytmihäiriölääkkeitä käyttävillä potilailla (ks. kohta 4.8). Jos hoidosta johtuvaa eteislepatusta havaitaan, infuusion jatkamista on harkittava (ks. kohta 4.2). Valmisteen myyntiin tulon jälkeen on harvoissa tapauksissa havaittu eteislepatusta ja 1:1-eteiskammiojohtumista.

Muut sairaudet ja tilat, joita ei ole tutkittu

Vernakalanttihoitoa on annettu potilaille, joiden korjaamaton QT-aika oli alle 440 ms, eikä hoito suurentanut kääntyvien kärkien takykardian vaaraa.

Sitä ei ole tutkittu potilailla, joilla on kliinisesti merkittävä läppäahtauma, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia, restriktiivinen kardiomyopatia tai konstriktiivinen perikardiitti, eikä sen käyttöä voida suositella näissä tapauksissa. Vernakalantista on vain vähän kokemusta tahdistinpotilaiden hoidossa.

Kliinisissä tutkimuksissa on saatu vain vähän kokemuksia pitkälle edennyttä maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista, joten vernakalanttia ei suositella näille potilaille.

Toistuvista annoksista ensimmäisen ja toisen infuusion jälkeen ei ole kliinistä tutkimustietoa.

Sähköinen rytminsiirto

Sähköistä rytminsiirtoa tasavirtaiskun avulla voidaan harkita, ellei hoitovastetta saavuteta. Sähköisestä rytminsiirrosta ei ole kliinisiä kokemuksia alle 2 tunnin kuluttua annoksesta.

Rytmihäiriölääkkeiden käyttö ennen vernakalanttihoitoa tai sen jälkeen

Tietojen puuttumisen vuoksi vernakalanttia ei voida suositella potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet laskimoon annettavia rytmihäiriölääkkeitä (ryhmä I ja III) 4–24 tuntia ennen vernakalanttihoitoa. Sitä ei saa antaa potilaille, jotka ovat saaneet laskimoon annettavia rytmihäiriölääkkeitä (ryhmä I ja III) vernakalanttihoitoa edeltävien 4 tunnin aikana (ks. kohta 4.3).

Vähäisten kokemusten vuoksi vernakalantin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, jotka saavat suun kautta annettavia rytmihäiriölääkkeitä (ryhmä I ja III). Eteislepatuksen riski saattaa olla suurentunut ryhmän I rytmihäiriölääkkeitä saavilla potilailla (ks. edellä).

Kokemukset laskimoon annettavien rytminhallintaan tarkoitettujen rytmihäiriölääkkeiden (ryhmä I ja III) käytöstä 4 tunnin aikana vernakalanttiannoksen jälkeen ovat vähäisiä, joten niitä ei saa käyttää tämän jakson aikana (ks. kohta 4.3).

Ylläpitohoidon aloittamista tai uudelleenaloitusta suun kautta annettavalla rytmihäiriölääkkeellä voidaan harkita 2 tunnin kuluttua vernakalantin antamisesta.

Valmisteen sisältämä natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 32 mg natriumia per 200 mg:n injektiopullo, joka vastaa 1,6 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.
Tämä lääkevalmiste sisältää 80 mg natriumia per 500 mg:n injektiopullo, joka vastaa 4 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Vernakalanttia ei saa antaa potilaille, jotka ovat saaneet laskimoon annettavia rytmihäiriölääkkeitä (ryhmä I ja III) vernakalanttihoitoa edeltävien 4 tunnin aikana (ks. kohta 4.3).

Kliinisessä kehitysohjelmassa ylläpitohoitona suun kautta annettu rytmihäiriölääkitys keskeytettiin vähintään 2 tunnin ajaksi vernakalanttiannostelun jälkeen. Ylläpitohoitona käytetyn oraalisen rytmihäiriölääkityksen aloittamista tai jatkamista voidaan harkita tämän ajanjakson jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Vaikka vernakalantti on CYP2D6-entsyymin substraatti, populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, ettei lyhytaikainen vernakalanttialtistus (C_{max} ja $AUC_{0–90min}$) muuttunut merkittävästi, kun heikkoja tai voimakkaita CYP2D6-estäjiä annettiin vernakalantti-infuusiota edeltävän vuorokauden aikana, verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet samanaikaisesti CYP2D6:n estäjiä. Lisäksi CYP2D6-entsyymin suhteen hitaiden metaboloijien lyhytaikainen vernakalanttialtistus poikkeaa vain vähän nopeiden metaboloijien vastaavasta altistuksesta. Vernakalantin annostusta ei tarvitse muuttaa CYP2D6-metabolointistatuksen perusteella eikä silloin, kun vernakalanttia annetaan samanaikaisesti 2D6-estäjien kanssa.

Vernakalantti on CYP2D6:n kohtalainen kilpaileva estäjä. Lyhytaikaisen laskimonsisäisen vernakalanttiannostelun ei kuitenkaan odoteta vaikuttavan merkittävästi pitkäaikaisesti annettavien 2D6-substraattien farmakokinetiikkaan, koska vernakalantin puoliintumisaika on lyhyt ja 2D6-estovaikutus on siten ohimenevä. Infuusiona annetun vernakalantin ei odoteta aiheuttavan merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa, koska sen jakautuminen on nopeaa ja altistus on ohimenevä, sitoutuminen proteiineihin on vähäistä eikä se estä muita testattuja sytokromi P450 -entsyymejä (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 ja 2E1) eikä P-glykoproteiinia digoksiinin kuljetukseen perustuvassa analyysissä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja vernakalanttihydrokloridin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu epämuodostumia toistuvan oraalisen altistuksen jälkeen (ks. kohta 5.3). Varotoimenpiteenä vernakalantin käyttöä on syytä välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö vernakalantti tai sen metaboliitit äidinmaitoon. Vernakalantin ja sen metaboliittien erittymisestä eläinten maitoon ei ole tutkimustietoa. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.
Varovaisuutta on noudatettava, jos valmistetta annetaan imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa vernakalantin ei havaittu vaikuttavan hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vernakalantilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilailla on esiintynyt huimausta 2 ensimmäisen tunnin aikana annoksen jälkeen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset (> 5 %), jotka ilmaantuivat 24 tunnin kuluessa vernakalanttiannoksesta, olivat makuhäiriöt (17,9 %), aivastelu (12,5 %) ja tuntoharhat (6,9 %). Nämä reaktiot tulivat esiin lähellä infuusion ajankohtaa, ne olivat ohimeneviä ja olivat harvoin hoitoa rajoittavia.

Taulukko haittavaikutuksista

Alla esitetty haittavaikutusprofiili perustuu kliinisten tutkimusten yhdistettyyn analyysiin, myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen turvallisuustutkimukseen ja spontaaneihin ilmoituksiin. Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥1/10), yleinen (≥1/100, <1/10), melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100), harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000).

Taulukko 1: Haittavaikutukset[a]

Hermosto	*Hyvin yleinen:* Makuhäiriöt *Yleinen:* Tuntoharhat, huimaus *Melko harvinainen:* Heikentynyt tunto, kirvelyn tunne, hajuaistin häiriöt, pyörtyminen, uneliaisuus
Silmät	*Melko harvinainen:* Lisääntynyt kyynelvuoto, silmien ärsytys, näköhäiriöt

Sydän	*Yleinen:* Bradykardia[b], eteislepatus[b] *Melko harvinainen:* Sinuspysähdys, kammiotakykardia, sydämentykytys, vasen haarakatkos, kammiolisälyönnit, I asteen eteis-kammiokatkos, täydellinen eteis-kammiokatkos, oikea haarakatkos, sinusbradykardia, EKG:ssä leventynyt QRS-kompleksi, kardiogeeninen sokki, diastolisen verenpaineen nousu *Harvinainen:* eteislepatus ja 1:1-eteiskammiojohtuminen[b, c]
Verisuonisto	*Yleinen:* Hypotensio *Melko harvinainen:* Kasvojen ja kaulan punoitus, kuumat aallot, kalpeus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	*Hyvin yleinen:* Aivastelu *Yleinen:* Yskä, epämiellyttävä tunne nenässä *Melko harvinainen:* Hengenahdistus, kurkun ärsytys, suunielun kipu, nenän tukkoisuus, tukehtumisen tunne, kuristumisen tunne, nenän vuotaminen
Ruoansulatuselimistö	*Yleinen:* Pahoinvointi, suun tuntoharhat, oksentelu *Melko harvinainen:* Suun kuivuminen, ripuli, heikentynyt tunto suun alueella (hypestesia), ulostamispakko
Iho ja ihonalainen kudos	*Yleinen:* Kutina, runsas hikoilu *Melko harvinainen:* Yleistynyt kutina, kylmä hiki
Luusto, lihakset ja sidekudos	*Melko harvinainen:* Raajakipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	*Yleinen:* Infuusiokohdan kipu, kuumuuden tunne, infuusiokohdan tuntoharhat *Melko harvinainen:* Väsymys, infuusiokohdan ärsytys, infuusiokohdan yliherkkyys, infuusiokohdan kutina, yleinen huonovointisuus

[a] Taulukossa luetellut haittavaikutukset ilmaantuivat 24 tunnin kuluessa vernakalanttiannoksesta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Ilmaantuvuus oli vernakalanttipotilailla > 0,1 %, joka oli suurempi kuin lumepotilailla.
[b] Ks. jäljempänä alaotsikot eteislepatus ja bradykardia.
[c] Havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Kliinisissä tutkimuksissa havaittuja kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia olivat hypotensio ja kammioperäiset rytmihäiriöt (ks. kohta 4.4).

Bradykardia
Bradykardiaa havaittiin pääasiassa sinusrytmin palautumisen yhteydessä. Sinusrytmi palautui merkitsevästi suuremmalla osalla vernakalanttihoitoa saaneista potilaista, ja bradykardiatapahtumien ilmaantuvuus 2 ensimmäisen tunnin aikana annoksen jälkeen oli suurempi vernakalanttia saaneessa ryhmässä (1,6 %) kuin lumeryhmässä (0 %). Niillä potilailla, joilla sinusrytmi ei palautunut,

bradykardiatapahtumia esiintyi 2 ensimmäisen tunnin aikana annoksen jälkeen yhtä yleisesti vernakalanttiryhmässä (3,8 %) ja lumeryhmässä (4,0 %). Bradykardia saatiin yleensä hyvin hallintaan, kun hoito lopetettiin ja/tai annettiin atropiinia.

Eteislepatus
Vernakalanttihoitoa saaneilla eteisvärinäpotilailla esiintyi yleisemmin eteislepatusta 2 ensimmäisen tunnin aikana annoksen jälkeen (1,2 %, lumeryhmässä 0 %). Sinusrytmi palautuu suurimmalla osalla näistä potilaista, kun infuusiota jatketaan edellä kuvattujen suositusten mukaisesti. Muille potilaille voidaan suositella sähköistä rytminsiirtoa. Tähän mennessä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa potilaille, joille ilmaantui eteislepatus vernakalanttihoidon jälkeen, ei kehittynyt 1:1-eteis-kammiojohtumista. Valmisteen myyntiin tulon jälkeen on kuitenkin harvoissa tapauksissa havaittu eteislepatusta ja 1:1-eteiskammiojohtumista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yksi potilas sai vernakalanttia 3 mg/kg 5 minuutin aikana (suositellun 10 minuutin sijasta), ja hänelle kehittyi hemodynaamisesti vakaa leveäkompleksinen takykardia, joka korjautui ilman jälkiseurauksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sydänlääkkeet, rytmihäiriölääkkeet, ryhmät I ja III; ATC-koodi: C01BG11.

Vaikutusmekanismi

Vernakalantti on rytmihäiriölääke, joka vaikuttaa ensisijaisesti eteisissä ja pidentää eteisten refraktaarisuutta ja hidastaa impulssinjohtumista nopeudesta riippuvasti. Näiden värinää estävien refraktaarisuuteen ja johtumiseen kohdistuvien vaikutusten uskotaan estävän kiertoaktivaatiota, ja ne voimistuvat eteisissä eteisvärinän aikana. Vernakalantilla on kammioiden sijasta eteisten refraktaarisuuteen kohdistuva suhteellisen selektiivinen vaikutus, jonka oletetaan perustuvan eteisissä, mutta ei kammioissa ilmentyvien, ionikanavien säätelemien sähkövirtojen estymiseen sekä värisevien eteisten erityiseen sähköfysiologiseen tilaan. Kationivirtojen, myös HERG-kanavien ja kammioissa olevien sydämen jänniteherkkien natriumkanavien, salpautumista on kuitenkin dokumentoitu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Prekliinisissä tutkimuksissa vernakalantti estää sähkövirtoja eteisten aktiopotentiaalin kaikissa vaiheissa, myös erityisesti eteisissä ilmentyvät kaliumvirrat (esim. ultranopeat ”delayed rectifier” -virrat ja asetyylikoliinista riippuvat kaliumvirrat). Eteisvärinän aikana taajuus- ja jänniteohjautuva natriumkanavien salpaus kohdentaa edelleen lääkkeen vaikutuksen nopeasti aktivoituvan ja osittain depolarisoituneen eteiskudoksen suuntaan eikä normaalisti polarisoituneeseen kammioon, jonka syke on hitaampi. Lisäksi vernakalantin kyky estää natriumvirran myöhäistä komponenttia rajoittaa kammion repolarisaatioon kohdistuvia vaikutuksia, jotka johtuvat kaliumvirtausten estymisestä kammiossa. Eteiskudokseen kohdistuvat täsmävaikutukset ja myöhäisen natriumvirtauksen salpaus viittaavat siihen, että vernakalantin proarytminen vaikutus on vähäinen. Kaiken kaikkiaan sydämen kalium- ja natriumvirtoihin kohdistuvien vaikutusten yhdistelmän ansiosta

vernakalantilla on huomattavia rytmihäiriöitä ehkäiseviä vaikutuksia, jotka keskittyvät pääasiassa eteisiin.

Potilaiden elektrofysiologisessa tutkimuksessa vernakalantti pidensi merkitsevästi eteisten efektiivistä refraktaariaikaa annoksesta riippuvasti, mihin ei liittynyt merkitsevää kammioiden efektiivisen refraktaariajan pitenemistä. Faasin 3 tutkimusten koko tutkimusjoukossa syketaajuuden mukaan korjattu QT-aika (Friderician menetelmällä korjattu, QTcF) oli pidentynyt vernakalanttia saaneilla potilailla lumevalmistetta saaneisiin verrattuna (ero lumearvoihin verrattuna ensimmäisen infuusion jälkeen 22,1 ms ja toisen infuusion jälkeen 18,8 ms). Kun infuusion alkamisesta oli kulunut 90 minuuttia, tämä ero oli enää 8,1 ms.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisen tutkimuksen asetelma: vernakalantin kliinistä tehoa eteisvärinän hoidossa on arvioitu kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumevertailututkimuksessa (ACT I, ACT II ja ACT III) sekä vaikuttavalla vertailuaineella tehdyssä tutkimuksessa, jossa vertailuaineena oli laskimoon annettu amiodaroni (AVRO). ACT II ja ACT III -tutkimuksiin otettiin mukaan joitakin potilaita, joilla oli tyypillinen eteislepatus. Vernakalantti ei palauttanut sinusrytmiä eteislepatustapauksissa. Kliinisissä tutkimuksissa antikoagulaation tarpeen ennen vernakalanttihoitoa arvioi hoitava lääkäri hoitokäytännön mukaisesti. Välitön rytminsiirto sallittiin alle 48 tuntia kestäneessä eteisvärinässä. Jos eteisvärinä oli kestänyt yli 48 tuntia, antikoagulaatio oli toteutettava hoitosuositusten mukaisesti.

ACT I ja ACT III -tutkimuksissa tarkasteltiin vernakalanttihoidon tehoa yli 3 tuntia mutta enintään 45 vuorokautta kestäneen eteisvärinän hoidossa. ACT II -tutkimuksessa tarkasteltiin vernakalanttihoidon tehoa alle 3 vuorokautta jatkuneen eteisvärinän hoidossa potilailla, joille oli hiljattain tehty sepelvaltimon ohitusleikkaus ja/tai sydämen läppäleikkaus (eteisvärinä ilmaantui yli yhden mutta alle seitsemän vuorokauden kuluttua leikkauksesta). AVRO-tutkimuksessa vernakalantin tehoa verrattiin laskimoon annettuun amiodaroniin potilailla, joilla oli äskettäin alkanut eteisvärinä (3–48 tuntia). Kaikissa tutkimuksissa potilaat saivat BRINAVESS-valmistetta 3,0 mg/kg 10 minuutin infuusiona (tai vastaavaa lumevalmistetta), minkä jälkeen tilaa seurattiin 15 minuutin ajan. Jos 15 minuutin seurantajakson päättyessä esiintyi eteisvärinää tai eteislepatusta, potilaalle annettiin BRINAVESS-valmistetta 2,0 mg/kg toisena 10 minuutin infuusiona (tai vastaavaa lumevalmistetta). Hoidon onnistumisen (hoitovasteen) kriteerinä oli eteisvärinän kääntyminen sinusrytmiin 90 minuutin kuluessa. Ellei hoitovastetta saavutettu, potilasta hoidettiin tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Teho lyhytkestoisessa eteisvärinässä (ACT I ja ACT III)
Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli niiden tutkittavien suhteellinen osuus, joiden lyhytkestoinen (3 tuntia – 7 vrk) eteisvärinä kääntyi sinusrytmiin hoidon vaikutuksesta vähintään yhden minuutin ajaksi 90 minuutin kuluessa tutkimuslääkkeen ensimmäisestä annoksesta. Tehoa tutkittiin yhteensä 390 aikuispotilaalla, joilla oli lyhytkestoinen eteisvärinä ja joiden hemodynaaminen tila oli vakaa. Osalla potilaista oli myös hypertensio (40,5 %), iskeeminen sydänsairaus (12,8 %), sydämen läppävika (9,2 %) ja/tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (10,8 %). Näissä tutkimuksissa vernakalanttihoito käänsi eteisvärinän tehokkaasti sinusrytmiin lumevalmisteeseen verrattuna (ks. taulukko 2). Eteisvärinän kääntyminen sinusrytmiin tapahtui nopeasti (hoitovasteen saavuttaneilla potilailla sinusrytmi palautui keskimäärin 10 minuutissa (mediaani) ensimmäisen infuusion alkamisesta), ja sinusrytmi säilyi 24 tunnin ajan (97 %). Vernakalantin annostelussa suositellaan käytettäväksi titrausta, ja siihen voi liittyä 2 annosteluvaihetta. Tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa toisen annoksen mahdollista additiivista vaikutusta ei voida arvioida itsenäisesti.

Taulukko 2: Eteisvärinän kääntyminen sinusrytmiin ACT I ja ACT III -tutkimuksissa

Eteisvärinän kesto	**ACT I**			**ACT III**		
	BRINAVESS	**Lume**	**p-arvo†**	**BRINAVESS**	**Lume**	**p-arvo†**
> 3 tuntia – ≤ 7 vrk	74/145 (51,0 %)	3/75 (4,0 %)	< 0,0001	44/86 (51,2 %)	3/84 (3,6 %)	< 0,0001

†Cochran-Mantel-Haenszelin testi

Vernakalanttihoidon osoitettiin lievittävän eteisvärinän oireita sinusrytmin palautumista vastaavalla tavalla.

Turvallisuudessa tai tehossa ei havaittu merkitseviä ikään, sukupuoleen, sykkeenhallintaan tarkoitettujen lääkkeiden käyttöön, rytmihäiriölääkkeiden käyttöön, varfariinin käyttöön, aikaisemmin todettuun iskeemiseen sydänsairauteen, munuaisten vajaatoimintaan eikä sytokromi P450 2D6 -entsyymin ilmentymiseen perustuvia eroja.

Vernakalanttihoito ei vaikuttanut sähköisellä rytminsiirrolla saavutettuun hoitovasteeseen (ei myöskään onnistuneen rytminsiirron vaatimien iskujen mediaanimäärään tai joulemäärään) tapauksissa, joissa sähköistä rytminsiirtoa yritettiin 2–24 tunnin kuluessa tutkimuslääkkeen antamisesta.

Toissijaisena päätetapahtumana arvioitiin sinusrytmin palautumista pitempikestoisessa eteisvärinässä (> 7 vrk ja ≤ 45 vrk) yhteensä 185 potilaalla, eikä vernakalanttihoidon ja lumevalmisteen välillä havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja.

Teho sydänleikkauksen jälkeen kehittyneessä eteisvärinässä (ACT II)
Tehoa arvioitiin sydänleikkauksen jälkeen ilmaantuneen eteisvärinän hoidossa ACT II -tutkimuksessa, joka oli 3. faasin rinnakkaisryhmissä tehty kaksoissokkoutettu lumevertailututkimus. Tutkimuksessa oli mukana 150 potilasta, joiden eteisvärinä (kesto 3–72 tuntia) oli alkanut vähintään 24 tuntia ja enintään 7 vuorokautta sepelvaltimon ohitusleikkauksen ja/tai sydämen läppäleikkauksen jälkeen. vernakalanttihoito käänsi eteisvärinän tehokkaasti sinusrytmiin (vernakalantti 47,0 %, lume 14,0 %, p-arvo = 0,0001). Eteisvärinän kääntyminen sinusrytmiin tapahtui nopeasti (sinusrytmi palautui keskimäärin 12 minuutin (mediaani) kuluttua infuusion alkamisesta).

Teho amiodaroniin verrattuna (AVRO)
Vernakalanttia tutkittiin 116 potilaalla, joilla oli eteisvärinä (3–48 tuntia). Osalla potilaista oli myös hypertensio (74,1 %), iskeeminen sydänsairaus (19 %), läppävika (3,4 %) ja/tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (17,2 %). Tutkimukseen ei otettu mukaan NYHA-luokkiin III/IV kuuluvia potilaita. AVRO-tutkimuksessa amiodaroni-infuusio annettiin 2 tunnin aikana (1 tunnin aikana kyllästysannoksena 5 mg/kg, ja sen jälkeen 1 tunnin aikana ylläpitoinfuusiona 50 mg). Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat sinusrytmin (SR) 90 minuutin kuluessa hoidon alkamisesta, joten johtopäätökset rajoittuvat tänä ajanjaksona havaittuihin vaikutuksiin. Sinusrytmi palautui 90 minuutissa 51,7 prosentilla vernakalanttia saaneista ja 5,2 prosentilla amiodaronia saaneista potilaista. Vernakalantti käänsi eteisvärinän sinusrytmiin merkitsevästi nopeammin ensimmäisten 90 minuutin aikana kuin amiodaroni (log-rank p-arvo < 0,0001).

Teho markkinoilletulon jälkeisen havainnoivan tutkimuksen mukaan
Valmisteen tehoa arvioitiin myyntiluvan myöntämisen jälkeen SPECTRUM-turvallisuustutkimuksessa, johon osallistui 1778 potilasta, joita hoidettiin 2009:llä BRINAVESS-hoitokerralla. Teho arvioitiin niiden potilaiden osuutena, joille sinusrytmi palautui vähintään yhdeksi (1) minuutiksi 90 minuutin aikana infuusion aloituksesta. Potilaat, joiden rytminsiirtoa yritettiin sähköisellä rytminsiirrolla tai laskimoon annettavalla ryhmän I/III rytmihäiriölääkkeellä noiden 90 minuutin aikana, suljettiin ulos tutkimuksesta. Kaiken kaikkiaan BRINAVESS tehosi 70,2 %:lla (1359/1936) näistä potilaista. Potilailla, joille tutkijan arvion mukaan sinusrytmi palautui, sinusrytmi palautui keskimäärin 12 minuutin (mediaani) kuluttua ja suurimmassa osassa hoitokerroista (60,4 %) annettiin vain yksi infuusio. SPECTRUM-tutkimuksen suurempi rytminsiirtojen osuus verrattuna kliinisiin faasin 3 tutkimuksiin (70,2 % SPECTRUM-tutkimuksessa vs. 47–51 % faasin 3 tutkimuksissa) korreloi lyhyemmän eteisvärinän indeksivaiheen keston kanssa (mediaanikesto SPECTRUM-tutkimuksessa 11,1 tuntia vs. kliinisissä tutkimuksissa 17,7–28,2 tuntia).

Jos hoidon katsotaan epäonnistuneen niillä potilailla, joille tehtiin sähköinen rytminsiirto tai jotka saivat laskimoon annettavaa rytmihäiriölääkettä tai suun kautta otettavaa propafenonia/flekainidia 90 minuutin kuluessa infuusion aloituksesta, niiden potilaiden lisäksi, joille sinusrytmi ei palautunut yhdeksi minuutiksi 90 minuutin aikana, sinusrytmi palautui 67,3 %:lla (1352/2009)

BRINAVESS-hoitoa saaneesta 2009 potilaasta. Merkitsevää eroa ei ollut, kun analyysi ositettiin käyttöaiheen mukaan (eli muut kuin leikkauspotilaat ja sydänleikatut potilaat).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset vernakalantin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien eteisvärinän hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Potilailla vernakalantin huippupitoisuus plasmassa oli keskimäärin 3,9 mikrog/ml, kun vernakalanttihydrokloridia annettiin 3 mg/kg 10 minuutin kertainfuusiona, ja 4,3 mikrog/ml toisena infuusiona annetun 2 mg/kg annoksen jälkeen, kun annosväli oli 15 minuuttia.

Jakautuminen

Vernakalantti jakautuu tehokkaasti ja nopeasti elimistöön, ja jakautumistilavuus on noin 2 l/kg. C_{max}- ja AUC-arvot olivat suoraan verrannollisia annokseen annosalueella 0,5–5 mg/kg. Vernakalantin tyypillisen kokonaispuhdistuman arvioitiin olevan potilailla 0,41 l/h/kg. Vernakalantin vapaa fraktio ihmisen seerumissa on 53–63 % pitoisuusalueella 1–5 mikrog/ml.

Eliminaatio

Vernakalantti eliminoituu pääasiassa CYP2D6-välitteisen O-demetylaation kautta CYP2D6-entsyymin suhteen nopeilla metaboloijilla. CYP2D6-entsyymin suhteen hitailla mataboloijilla pääasialliset eliminoitumismekanismit ovat glukuronidaatio ja erittyminen munuaisten kautta. Vernakalantin eliminoitumisen puoliintumisajan keskiarvo oli noin 3 tuntia CYP2D6-entsyymin suhteen nopeilla metaboloijilla ja noin 5,5 tuntia hitailla metaboloijilla. Vernakalantin pitoisuudet näyttävät olevan merkityksettömän pieniä 24 tunnin kuluttua.

Erityisryhmät

Sukupuoli, aikaisempi kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta tai beetasalpaajien tai muiden lääkkeiden, esimerkiksi varfariinin, metoprololin, furosemidin ja digoksiinin, samanaikainen käyttö eivät vaikuta merkitsevästi vernakalantin lyhytaikaiseen farmakokinetiikkaan. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla altistus suureni 9–25 %. Annostusta ei tarvitse muuttaa näiden tilojen eikä myöskään iän, seerumin kreatiniinin eikä CYP2D6-metabolointistatuksen perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, kerta-altistuksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistutkimuksissa ei havaittu tiineyteen, alkion- tai sikiönkehitykseen, synnytykseen eikä postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia, kun vernakalanttia annettiin laskimoon annoksina, joiden aikaansaama altistus (AUC) oli yhtä suuri tai pienempi kuin ihmisillä todettu altistus (AUC) vernakalantin laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen. Alkion- ja sikiönkehitystä koskevissa tutkimuksissa vernakalanttia annettiin suun kautta kahdesti vuorokaudessa annoksina, joiden aikaansaama altistus (AUC) oli yleensä suurempi kuin ihmisillä todettu altistus vernakalantin laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen. Rotilla todettiin epämuodostumia (kallon luiden epämuodostumat/puutokset/yhteensulautuminen, myös suulakihalkio, värttinäluun vääntyminen, lapaluun vääntyminen/epämuodostumat, henkitorven ahtauma, kilpirauhasen puuttuminen,

laskeutumattomat kivekset) ja kaniineilla alkio- ja sikiökuolleisuuden lisääntymistä, sikiömäärän suurenemista ja rintalastan segmenttien yhteenkasvamista ja/tai ylimääräisiä segmenttejä käytettäessä suurimpia testattuja annoksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappo (E330)
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

Laimennetun steriilin konsentraatin kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on 12 tuntia enintään 25 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä lääkevalmiste tulisi käyttää heti. Ellei sitä käytetä heti, käyttöä edeltävät ja käytönaikaiset olosuhteet ja säilytysajat ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa normaalisti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, paitsi jos laimentaminen on tapahtunut valvotusti ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kertakäyttöiset lasiset (tyypin I lasi) injektiopullot, joissa on klooributyylikumitulppa ja alumiinisuljin.

1 injektiopullon pakkauksessa on joko 10 ml tai 25 ml konsentraattia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lue kaikki vaiheet ennen lääkkeen antamista.

Infuusiopumpun käyttöä suositellaan. Myös ruiskupumppu on hyväksyttävä, jos laskettu määrä voidaan antaa täsmällisesti määrätyn infuusioajan kuluessa.

<u>BRINAVESS-infuusioliuoksen valmistaminen</u>

<u>1. vaihe:</u>

Tarkista BRINAVESS-injektiopullot silmämääräisesti ennen lääkkeen antamista hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi. Älä käytä injektiopulloja, joissa on hiukkasia tai värimuutoksia. Huom. BRINAVESS-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, voi olla väritöntä tai vaaleankeltaista. Värin vaihtelut tällä värialueella eivät vaikuta valmisteen tehoon.

2. vaihe: Konsentraatin laimentaminen
Jotta varmistetaan, että lääke voidaan antaa asianmukaisesti, riittävä määrä BRINAVESS 20 mg/ml -konsentraattia on sekoitettava käyttövalmiiksi ennen hoidon aloittamista sekä ensimmäistä että toista infuusiota varten, siltä varalta että se osoittautuu tarpeelliseksi.
Valmista alla olevia laimennusohjeita noudattaen liuos, jonka pitoisuus on 4 mg/ml:
Potilaat, joiden paino on ≤ 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml -konsentraattia lisätään 100 ml:aan liuotinta.
Potilaat, joiden paino on > 100 kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml -konsentraattia lisätään 120 ml:aan liuotinta.

Suositellut liuottimet ovat 0,9-prosenttinen natriumkloridi-infuusioneste (9 mg/ml), Ringerin laktaatti -infuusioneste tai 5-prosenttinen glukoosi-infuusioneste.

3. vaihe: Liuoksen tarkastaminen
Laimennetun steriilin liuoksen pitää olla kirkasta, väritöntä tai vaaleankeltaista. Tarkista liuos uudelleen silmämääräisesti ennen antamista hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9, D09 V504
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/10/645/001
EU/1/10/645/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 01. syyskuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 02 kesäkuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla http://www.ema.europa.eu/.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Geodis CL Netherlands B.V.
Columbusweg 16
5928 LC Venlo
Alankomaat

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava jokaisen pakkauksen mukana tarkastuslista, jossa on liitteen III A mukainen teksti. Yritys aloittaa tarkastuslistan lisäämisen pakkauksiin pakkauspaikassa niin pian kuin mahdollista, mutta viimeistään 15. marraskuuta 2012. Tarkastuslistan mukana toimitetaan tarra, jolla lista kiinnitetään infuusiopakkaukseen.

Myyntiluvan haltijan on huolehdittava siitä, että kaikille BRINAVESS-valmisteen antamiseen osallistuville terveydenhuoltoalan ammattilaisille toimitetaan terveydenhuoltohenkilöstölle tarkoitettu tietopaketti, johon kuuluvat:

Terveydenhuoltohenkilöstön koulutusmateriaali
Valmisteyhteenveto, pakkausseloste ja myyntipäällysmerkinnät

Myyntiluvan haltijan on ennen tietopaketin jakelua sovittava koulutusmateriaalin sisällöstä ja muodosta sekä tiedottamissuunnitelmasta paikallisen viranomaisen kanssa.

Suunnitellun koulutusmateriaalin pääasiallinen sisältö:

1. BRINAVESS annetaan infuusiona laskimoon kliinisessä valvontayksikössä, jossa on valmiudet rytminsiirtoon. Vain hyvin koulutettu terveydenhuollon ammattilainen saa antaa BRINAVESS-infuusion. Koulutetun terveydenhuollon ammattilaisen tulee tarkkailla potilaan tilaa äkillisen verenpaineen tai syketiheyden alenemisen merkkien tai oireiden varalta infuusion aikana sekä vähintään 15 minuutin ajan infuusion päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

2. Asianmukaiset riskienhallintaan ja -minimointiin liittyvät toimenpiteet, myös potilaan huolellisen seurannan tarve BRINAVESS-annostelun aikana ja sen jälkeen.

3. Potilaiden valintakriteerit, joihin kuuluvat vasta-aiheet, varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja tiedot potilasryhmistä, joista on vain vähän kliinistä tutkimustietoa.

- Terveydenhuoltohenkilöstöä muistutetaan BRINAVESS-valmisteen vasta-aiheista:
    - Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
    - Potilaat, joilla on pitkä QT-aika lähtötilanteessa (korjaamattomana > 440 ms) tai vaikea bradykardia, sinussolmukkeen toimintahäiriö tai toisen ja kolmannen asteen eteis-kammiokatkos ilman tahdistinta.
    - Laskimoon annettavien rytminhallintaan tarkoitettujen rytmihäiriölääkkeiden (ryhmä I ja III) käyttö BRINAVESS-hoitoa edeltävien 4 tunnin aikana ja 4 tunnin aikana BRINAVESS-hoidon jälkeen.
    - Akuutti koronaarisyndrooma (sydäninfarkti mukaan lukien) edellisten 30 vuorokauden aikana.
    - Potilaat, joilla on vaikea aorttastenoosi, potilaat, joiden systolinen verenpaine on < 100 mmHg, ja potilaat, joilla on NYHA III tai NYHA IV -luokan sydämen vajaatoiminta.
- Terveydenhuoltohenkilöstöä muistutetaan BRINAVESS-valmisteen varoituksista ja varotoimista hoidettaessa potilaita, joilla on kliinisesti merkittävä läppäahtauma, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia, restriktiivinen kardiomyopatia tai konstriktiivinen perikardiitti, aikaisemmin todettu LVEF ≤ 35 %, pitkälle edennyt maksan vajaatoiminta.
- Terveydenhuoltohenkilöstöä muistutetaan varotoimien tarpeellisuudesta, kun BRINAVESS-valmistetta annetaan NYHA I–II -luokan kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville hemodynaamisesti vakaille potilaille, ja huolellisen seurannan tarpeellisuudesta hoidettaessa potilaita, joilla on läppävika.
- Terveydenhuoltohenkilöstöä muistutetaan mahdollisista BRINAVESS-hoidon jälkeen ilmaantuvista haittavaikutuksista, joita voivat olla hypotensio, bradykardia, eteislepatus ja kammioperäiset rytmihäiriöt.
- Terveydenhuoltohenkilöstöä varoitetaan rytmihäiriölääkkeiden käytöstä ennen BRINAVESS-hoitoa tai sen jälkeen.
    - Tietojen puuttumisen vuoksi BRINAVESS-valmistetta ei voida suositella potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet laskimoon annettavia rytmihäiriölääkkeitä (ryhmä I ja III) 4–24 tuntia ennen vernakalanttihoitoa.
    - Vähäisten kokemusten vuoksi BRINAVESS-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, jotka saavat suun kautta annettavia rytmihäiriölääkkeitä (ryhmä I ja III). Eteislepatuksen riski saattaa olla suurentunut ryhmän I rytmihäiriölääkkeitä saavilla potilailla.
    - Ylläpitohoidon aloittamista tai uudelleenaloitusta suun kautta annettavalla rytmihäiriölääkkeellä voidaan harkita 2 tunnin kuluttua BRINAVESS-valmisteen antamisesta.
    - Laskimoon annettavia rytminhallintaan tarkoitettuja rytmihäiriölääkkeitä (ryhmä I ja III) ei pidä käyttää 4 ensimmäisen tunnin aikana BRINAVESS-valmisteen antamisen jälkeen.

4. Annoksen laskemista, infuusioliuoksen valmistamista ja antotapaa koskevat ohjeet.

5. BRINAVESS voi olla saatavana erikokoisina injektiopulloina (saatavana olevat injektiopullojen koot lisätään paikallisesti). BRINAVESS-konsentraattia sisältävien injektiopullojen lukumäärä, joka

tarvitaan oikean liuosmäärän valmistamiseen yksittäisen potilaan hoitoa varten, riippuu potilaan painosta ja injektiopullon koosta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BRINAVESS 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
vernakalanttihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi injektiopullo sisältää 200 mg vernakalanttihydrokloridia, joka vastaa 181 mg vernakalanttia.
Yksi injektiopullo sisältää 500 mg vernakalanttihydrokloridia, joka vastaa 452,5 mg vernakalanttia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös sitruunahappoa, natriumkloridia, injektionesteisiin käytettävää vettä, natriumhydroksidia (E524).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo
200 mg/10 ml

1 injektiopullo
500 mg/25 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon laimentamisen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.
Laimennettu liuos on käytettävä 12 tunnin kuluessa. Säilytä alle 25 °C.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9, D09 V504
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

BRINAVESS 20 mg/ml steriili konsentraatti
vernakalanttihydrokloridi
i.v.

2. ANTOTAPA

Laimennettava ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 ml:
200 mg/10 ml

25 ml:
500 mg/25 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA (KOTELO) ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ennen infuusion antamista läpikäytävä tarkastuslista

Tärkeitä ohjeita BRINAVESS-valmisteen käyttämiseksi

Ennen lääkkeen antamista lääkärin on varmistettava potilaan soveltuvuus toimenpiteeseen käymällä läpi pakkauksen mukana toimitettu tarkastuslista. Tarkastuslista on sijoitettava infuusiopakkaukseen, ja terveydenhuollon ammattilaisen, joka antaa BRINAVESS-valmisteen, on luettava se.

Hyvin koulutetun terveydenhuollon ammattilaisen tulee antaa BRINAVESS-valmistetta kliinisessä valvontayksikössä, jossa on valmiudet rytminsiirtoa varten. Potilaan tilaa on seurattava säännöllisesti koko infuusion ajan sekä vähintään 15 minuutin ajan infuusion päättymisen jälkeen minkä tahansa äkillisen hypotension tai syketiheyden alenemisen merkkien tai oireiden varalta.

Lue huolellisesti valmisteyhteenveto ja käyttöohjekortti ennen BRINAVESS-valmisteen annostelua

BRINAVESS-valmistetta EI tule antaa potilaalle jos yhteenkin alla olevista vastataan "KYLLÄ":

Onko potilaalla NYHA III tai NYHA IV -luokan sydämen vajaatoiminta?	**KYLLÄ**	**EI**
Onko potilaalla ollut akuutti koronaarisyndrooma (sydäninfarkti mukaan lukien) edellisten 30 vuorokauden aikana?	**KYLLÄ**	**EI**
Onko potilaalla vaikea aorttastenoosi?	**KYLLÄ**	**EI**
Onko potilaan systolinen verenpaine < 100 mmHg?	**KYLLÄ**	**EI**
Onko potilaalla pitkä QT-aika lähtötilanteessa (korjaamattomana > 440 ms)?	**KYLLÄ**	**EI**
Onko potilaalla vaikea bradykardia, sinussolmukkeen toimintahäiriö tai toisen ja kolmannen asteen eteis-kammiokatkos ilman tahdistinta?	**KYLLÄ**	**EI**
Onko potilas saanut laskimoon annettavia rytminhallintaan tarkoitettuja rytmihäiriölääkkeitä (ryhmä I ja/tai III) BRINAVESS-hoitoa edeltävien 4 tunnin aikana?	**KYLLÄ**	**EI**
Onko potilas yliherkkä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille?	**KYLLÄ**	**EI**

ÄLÄ anna potilaalle muita laskimoon annettavia rytminhallintaan tarkoitettuja lääkkeitä (ryhmä I ja/tai III) 4 tunnin aikana BRINAVESS-infuusion jälkeen.
Noudata näitä ohjeita kun annostelet BRINAVESS-valmistetta:

- Potilaan nestetasapainon on oltava hyvä ja hemodynaamisen tilan on oltava optimoitu sekä (tarvittaessa) riittävästi antikoaguloitu ennen BRINAVESS-hoitoa

- Tarkkaile potilasta säännöllisesti ja huolellisesti koko infuusion ajan ja vähintään 15 minuutin ajan infuusion päättymisen jälkeen seuraavien tapahtumien varalta:
  - Mikä tahansa äkillisen verenpaineen tai syketiheyden alenemisen merkki tai oire, joihin liittyy tai on liittymättä oireinen hypotensio tai bradykardia
  - Bradykardia
  - Hypotensio
  - Odottamattomat EKG-muutokset (katso valmisteyhteenveto)

  Jos näitä merkkejä ilmaantuu, BRINAVESS-annostelu on välittömästi keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito. Älä aloita BRINAVESS-hoitoa uudelleen.

- Jatka potilaan tarkkailua 2 tunnin ajan infuusion aloittamisesta ja kunnes kliiniset parametrit ja EKG-parametrit vakaantuvat.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

BRINAVESS 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
vernakalanttihydrokloridi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä BRINAVESS on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät BRINAVESS-valmistetta
3. Miten BRINAVESS-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. BRINAVESS-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä BRINAVESS on ja mihin sitä käytetään

BRINAVESS sisältää vaikuttavana aineena vernakalanttihydrokloridia. BRINAVESS palauttaa epäsäännöllisen tai liian nopean sydämen sykkeen normaaliksi.

Se on tarkoitettu äskettäin, enintään 7 vuorokautta aikaisemmin, alkaneen eteisvärinän eli nopean ja epäsäännöllisen sydämen sykkeen hoitoon aikuispotilaille, joille ei ole tehty sydänleikkausta, ja enintään 3 vuorokautta kestäneen eteisvärinän hoitoon sydänleikatuille aikuispotilaille.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät BRINAVESS-valmistetta

Älä käytä BRINAVESS-valmistetta:
- jos olet allerginen vernakalanttihydrokloridille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on ollut edellisten 30 vuorokauden aikana uusi tai paheneva rintakipu (angina pectoris), jonka lääkäri on diagnosoinut akuutiksi koronaarisyndroomaksi, tai sinulla on ollut sydänkohtaus edellisten 30 vuorokauden aikana.
- jos sinulla on hyvin ahdas sydänläppä, systolinen verenpaineesi on alle 100 mmHg tai sinulla on pitkälle edennyt sydämen vajaatoiminta, joka aiheuttaa oireita jo hyvin vähäisessä rasituksessa tai levossa.
- jos sinulla on poikkeuksellisen hidas sydämen syke tai sydän ”jättää lyöntejä väliin” eikä sinulla ole sydämentahdistinta tai sinulla on sydämen johtumishäiriö, josta käytetään nimitystä pitkä QT-aika – lääkäri voi todeta tämän sydänsähkökäyrästä eli EKG:stä.
- jos käytät muita laskimoon annettavia rytmihäiriölääkkeitä (ryhmien I ja III rytmihäiriölääkkeet) BRINAVESS-annosta edeltävien 4 tunnin aikana.

Jos jokin edellä luetelluista koskee sinua, älä käytä BRINAVESS-valmistetta. Jos olet epävarma, keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat BRINAVESS-hoidon, jos sinulla on:
- sydämen vajaatoiminta
- tiettyjä sydänlihaksen tai sydäntä ympäröivän sydänpussin sairauksia tai vaikea sydänläppien ahtauma

- sydänläppien sairaus
- maksan toimintahäiriöitä
- käytät muita rytmihäiriölääkkeitä.

Jos sinulla on hyvin alhainen verenpaine tai hidas sydämen syke tai tietyntyyppisiä muutoksia sydänsähkökäyrässä lääkkeen käytön aikana, lääkäri keskeyttää hoidon.
Lääkäri arvioi, tarvitsetko vielä toista rytmihäiriölääkettä 4 tunnin kuluttua BRINAVESS-hoidosta. BRINAVESS ei välttämättä tehoa muuntyyppisiin sydämen rytmihäiriöihin, mutta lääkäri osaa tunnistaa nämä.
Kerro lääkärille, jos sinulla on sydämentahdistin.

Keskustele lääkärin kanssa, jos jokin edellä olevista koskee sinua (tai jos olet epävarma). Tarkat mahdollisiin haittavaikutuksiin liittyvät varoitukset ja varotoimet ovat kohdassa 4.

Verikokeet
Ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, lääkäri saattaa määrätä verikokeita, joiden avulla selvitetään veren hyytymisaika ja kaliumpitoisuus.

Lapset ja nuoret
Älä anna tätä lääkettä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska sen käytöstä ei ole kokemusta näissä ikäryhmissä.

Muut lääkevalmisteet ja BRINAVESS
Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Älä käytä BRINAVESS-valmistetta, jos käytät tiettyjä muita laskimoon annettavia, sydämen rytmin hallintaan tarkoitettuja lääkkeitä (rytmihäiriölääkkeiden ryhmät I ja III) BRINAVESS-hoitoa edeltävien 4 tunnin aikana.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

BRINAVESS-valmisteen käyttöä tulisi välttää raskauden aikana.
Ei tiedetä, erittyykö BRINAVESS äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö
On otettava huomioon, että BRINAVESS-hoidon jälkeen saattaa esiintyä huimausta, yleensä 2 ensimmäisen tunnin aikana (ks. Mahdolliset haittavaikutukset). Vältä ajamista ja koneiden käyttöä BRINAVESS-hoidon jälkeen, jos sinulla esiintyy huimausta.

BRINAVESS sisältää natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää 32 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 200 mg:n injektiopullo. Tämä vastaa 1,6 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.
Tämä lääkevalmiste sisältää 80 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 500 mg:n injektiopullo. Tämä vastaa 4 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten BRINAVESS-valmistetta käytetään

Sinulle annettava BRINAVESS-annos riippuu painostasi. Suositeltu aloitusannos on 3 mg/kg, ja laskettu enimmäisannos perustuu 113 kg:n painoon. Jos painat enemmän kuin 113 kg, saat 339 mg:n annoksen. Hengitystä, sydämen sykettä, verenpainetta ja sydämen sähköistä toimintaa seurataan BRINAVESS-annoksen antamisen aikana.

Ellei sydämen rytmi palaudu normaaliksi 15 minuutin kuluessa ensimmäisen annoksen päättymisestä, lääkäri saattaa antaa toisen annoksen. Tällöin annos on hieman pienempi, 2 mg/kg, ja laskettu

enimmäisannos perustuu 113 kg:n painoon. Jos painat enemmän kuin 113 kg, saat 226 mg:n annoksen. Vuorokauden aikana annettu kokonaisannos ei saa olla yli 5 mg/kg.

Terveydenhuoltoalan ammattihenkilökunta antaa BRINAVESS-valmisteen. BRINAVESS laimennetaan ennen kuin se annetaan sinulle. Liuoksen valmistaminen kuvataan tämän pakkausselosteen lopussa.

Se annetaan laskimoon 10 minuutin aikana.

Jos sinulle annetaan enemmän BRINAVESS-valmistetta kuin pitäisi
Jos epäilet, että sinulle on saatettu antaa liikaa BRINAVESS-valmistetta, kerro asiasta heti lääkärille.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lääkäri voi päättää keskeyttää infuusion (lääkkeen tiputuksen laskimoon), jos havaitaan joitakin seuraavista, epänormaaleista muutoksista:
- sydämen sykkeessä (esimerkiksi hyvin nopea (melko harvinainen) tai hyvin hidas syke (yleinen), sydämenlyönti jää välistä (melko harvinainen) tai sydämen normaalissa toiminnassa on lyhyt katkos (melko harvinainen))
- verenpaineessa (esimerkiksi hyvin matala verenpaine, jolla on vakava vaikutus sydämeen) (melko harvinainen)
- sydämen sähköisessä toiminnassa (melko harvinainen).

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä käyttäjällä kymmenestä)
- makuhäiriöt
- aivastelu.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä kymmenestä)
- nopea sydämen syke
- kipu tai puutuminen infuusiokohdassa, ihon tunnottomuus, heikentynyt tuntoaisti tai pistely
- pahoinvointi ja oksentelu
- kuumuuden tunne
- alhainen verenpaine, hidas sydämen syke, huimauksen tunne
- yskiminen, nenän aristus
- liiallinen hikoilu, kutina
- suuontelon tunnottomuus tai pistely.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä sadasta)
- tietyt sydämen rytmihäiriöt (kuten sydämentykytys tai sydämen lisälyönnit)
- vähentynyt tunto
- silmien ärsytys, vuotaminen tai näköhäiriöt
- hajuaistin muutokset
- sormien ja varpaiden kipu, polttava tunne
- kylmä hiki, kuumat aallot
- pakottava ulostamistarve, ripuli
- hengästyneisyys tai puristava tunne rintakehässä
- kuristumisen tunne
- suun tai kurkun kipu
- ärsytys, kutina infuusiokohdassa

- korkea verenpaine
- pyörrytyksen tunne tai pyörtyminen, yleinen huonovointisuus, väsymyksen tunne tai uneliaisuus
- nenän vuotaminen, kurkkukipu
- nenän tukkoisuus
- suun kuivuminen
- kalpea iho
- yleistynyt kutina
- väsymys
- vähentynyt tunto tai herkkyys suussa.

Nämä vaikutukset ilmenevät vuorokauden kuluessa BRINAVESS-hoidosta ja menevät yleensä nopeasti ohi. Jos ne eivät mene ohi, ota yhteyttä lääkäriin.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. BRINAVESS-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

BRINAVESS on laimennettava ennen käyttöä. Laimennetun steriilin konsentraatin kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on 12 tuntia enintään 25 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä lääke tulisi käyttää heti. Ellei sitä käytetä heti, käyttöä edeltävät ja käytönaikaiset olosuhteet ja säilytysajat ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa normaalisti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, paitsi jos laimentaminen on tapahtunut valvotusti ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos havaitset siinä hiukkasia tai värimuutoksia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä BRINAVESS sisältää
- Vaikuttava aine on vernakalanttihydrokloridi. 1 ml konsentraattia sisältää 20 mg vernakalanttihydrokloridia, joka vastaa 18,1 mg vernakalanttia.
  Yksi injektiopullo sisältää 200 mg vernakalanttihydrokloridia, joka vastaa 181 mg vernakalanttia.
  Yksi injektiopullo sisältää 500 mg vernakalanttihydrokloridia, joka vastaa 452,5 mg vernakalanttia.
- Muut aineet ovat sitruunahappo, natriumkloridi, natriumhydroksidi (E524) ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 ”BRINAVESS sisältää natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
BRINAVESS on infuusiokonsentraatti liuosta varten (steriili konsentraatti), ja se on kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista.

BRINAVESS on saatavana 1 injektionpullon pakkauksissa. 1 injektiopullo sisältää joko 200 mg tai 500 mg vernakalanttihydrokloridia.

Myyntiluvan haltija:
Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9, D09 V504
Irlanti

Valmistaja:
Geodis CL Netherlands B.V.
Columbusweg 16
5928 LC Venlo
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien
Advanz Pharma Limited Tél/Tel: +32 (0)800 78 941
medicalinformation@advanzpharma.com

Lietuva
Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

България
Advanz Pharma Limited Тел.: +32 28088620medicalinformation@advanzpharma.com

Luxembourg/Luxemburg
Advanz Pharma Limited Tél/Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Česká republika
Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Magyarország
Advanz Pharma Limited Tel: +32 280886209131medicalinformation@advanzpharma.com

Danmark
Abcur AB
Sverige
Tlf: +45 80 82 60 22
medicalinformation@advanzpharma.com

Malta
Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Deutschland
Advanz Pharma Limited Tel: +49 (0)800 180 20 91
medicalinformation@advanzpharma.com

Nederland
Advanz Pharma Limited Tel: +31 (0)800 022 93 82
medicalinformation@advanzpharma.com

Eesti
Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Norge
Abcur AB
SverigeTlf: +47 800 16 689medicalinformation@advanzpharma.com

Ελλάδα
Advanz Pharma Limited Τηλ: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Österreich
Advanz Pharma Limited
Tel: +43 (0)800 298 022
medicalinformation@advanzpharma.com

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

France
Advanz Pharma Limited Tél: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Hrvatska
Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Ireland
Advanz Pharma Limited Tel: +353 1800 851 119

medicalinformation@advanzpharma.com

Ísland
Abcur AB
Svíþjóð Sími: +46 20 088 02 36
medicalinformation@advanzpharma.com

Italia
Advanz Pharma Limited Tel: +39 800 909 792
medicalinformation@advanzpharma.com

Κύπρος
Advanz Pharma Limited Τηλ: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Latvija
Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Polska
Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Portugal
Advanz Pharma Limited Tel: +351 800 819 926
medicalinformation@advanzpharma.com

România
Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Slovenija
Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Slovenská republika
Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Suomi/Finland
Abcur AB
Ruotsi Puh/Tel: +358 800 416231medicalinformation@advanzpharma.com

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta: http://www.ema.europa.eu/.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Perehdy valmisteyhteenvedossa ja koulutusmateriaalissa oleviin lisätietoihin ennen BRINAVESS-valmisteen käyttöä.

KLIINISET TIEDOT

Käyttöaiheet

Brinavess on tarkoitettu aikuispotilaiden äskettäin alkaneen eteisvärinän nopeaan kääntämiseen sinusrytmiin.
- Muut kuin leikkauspotilaat: eteisvärinän kesto ≤ 7 vuorokautta
- Sydänleikatut potilaat: eteisvärinän kesto ≤ 3 vuorokautta

Annostus ja antotapa

Vernakalantti annetaan kliinisessä valvontayksikössä, jossa on valmiudet rytminsiirtoon. Vain hyvin koulutettu terveydenhuollon ammattilainen saa antaa sitä.

Annostus

Vernalantti annos määritetään potilaan painon mukaan, ja laskettu enimmäisannos perustuu 113 kg:n painoon. Suositeltu aloitusinfuusio on 3 mg/kg, joka infusoidaan 10 minuutin aikana. Suurin aloitusannos on 339 mg (84,7 ml liuosta, jonka pitoisuus on 4 mg/ml). Ellei sinusrytmi palaudu 15 minuutin kuluessa ensimmäisen infuusion päättymisestä, voidaan antaa toinen 10 minuutin infuusio annoksella 2 mg/kg. (Toisen infuusion enimmäisannos on 226 mg (56,5 ml liuosta, jonka pitoisuus on 4 mg/ml)). Kumulatiivinen vuorokausiannos ei saa olla yli 5 mg/kg.

Ensimmäisen infuusion annos on 3 mg/kg, ja se annetaan 10 minuutin aikana. Potilaan tilaa on tänä aikana seurattava huolellisesti minkä tahansa äkillisen verenpaineen tai syketiheyden alenemisen merkkien tai oireiden varalta. Infuusio on lopetettava välittömästi, jos potilaalle kehittyy tällaisia merkkejä, joihin liittyy tai on liittymättä oireinen hypotensio tai bradykardia.

Ellei sinusrytmi palaudu, potilaan elintoimintoja ja sydämen sykettä seurataan vielä 15 minuutin ajan.

Ellei sinusrytmi ole palautunut ensimmäisen infuusion eikä 15 minuutin tarkkailujakson aikana, annetaan toisena infuusiona 2 mg/kg 10 minuutin aikana.

Jos sinusrytmi palautuu ensimmäisen tai toisen infuusion aikana, kyseinen infuusio jatketaan loppuun asti. Toinen infuusio voidaan antaa, jos ensimmäisen infuusion jälkeen havaitaan hemodynaamisesti vakaa eteislepatus, sillä potilaan sinusrytmi saattaa palautua (ks. kohdat ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet” ja ”Haittavaikutukset”).

> 113 kg painavat potilaat
Vernakalantista käytetään kiinteää annosta potilaille, jotka painavat yli 113 kg. Aloitusannos on 339 mg (84,7 ml liuosta, jonka pitoisuus on 4 mg/ml). Ellei sinusrytmi palaudu 15 minuutin kuluessa ensimmäisen infuusion päättymisestä, voidaan antaa toinen 10 minuutin infuusio annoksella 226 mg (56,5 ml liuosta, jonka pitoisuus on 4 mg/ml). Yli 565 mg:n kumulatiivisia annoksia ei ole tutkittu.

Sydänleikatut
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta ”Farmakokinetiikka”).

Maksan vajaatoiminta
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohdat ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet” ja ”Farmakokinetiikka”).

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat
Vernakalantti ei sovellu lasten eikä alle 18-vuotiaiden nuorten äskettäin alkaneen eteisvärinän nopeaan kääntämiseen sinusrytmiin, joten sitä ei pidä käyttää tässä potilasryhmässä.

Antotapa

Laskimoon.

Vernakalanttia ei tule antaa nopeana injektiona tai boluksena laskimoon.

Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten, ja konsentraatti on laimennettava ennen antamista.

Ohjeet lääkevalmisteen laimentamiseen ennen lääkkeen antamista ovat kohdassa ”Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet”.

Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineluettelossa mainituille apuaineille.
- Potilaat, joilla on vaikea aorttastenoosi, potilaat, joiden systolinen verenpaine on < 100 mmHg, ja potilaat, joilla on NYHA III tai NYHA IV -luokan sydämen vajaatoiminta.
- Potilaat, joilla on pitkä QT-aika lähtötilanteessa (korjaamattomana > 440 ms) tai vaikea bradykardia, sinussolmukkeen toimintahäiriö tai toisen ja kolmannen asteen eteis-kammiokatkos ilman tahdistinta.
- Laskimoon annettavien rytminhallintaan tarkoitettujen rytmihäiriölääkkeiden (ryhmä I ja III) käyttö vernakalanttihoitoa edeltävien 4 tunnin aikana ja 4 tunnin aikana vernakalanttihoidon jälkeen.
- Akuutti koronaarisyndrooma (sydäninfarkti mukaan lukien) edellisten 30 vuorokauden aikana.

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaan seuranta

Vernakalantti-infuusion aikana ja välittömästi infuusion jälkeen on raportoitu vakavia hypotensiotapauksia. Potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti elintoimintojen tarkkailulla ja jatkuvalla rytmin monitoroinnilla koko infuusion ajan sekä vähintään 15 minuutin ajan infuusion päättymisen jälkeen.

Jos potilaalla ilmenee mikä tahansa seuraavista merkeistä tai oireista, vernakalanttiannostelu on keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito:
- Äkillinen verenpaineen tai syketiheyden aleneminen, johon liittyy tai on liittymättä oireinen hypotensio tai bradykardia
- Hypotensio
- Bradykardia
- EKG-muutoksia (kuten kliinisesti merkittävä sinustauko, täydellinen eteis-kammiokatkos, uusi haarakatkos, merkittävä QRS-kompleksin tai QT-ajan piteneminen, iskemiaan tai infarktiin viittaavia muutoksia ja kammioperäinen rytmihäiriö).

Jos näitä tapahtumia ilmaantuu ensimmäisen vernakalantti-infuusion aikana, potilaalle ei pidä antaa toista annosta.

Potilaan tilaa on lisäksi seurattava 2 tunnin ajan infuusion aloittamisesta ja kunnes kliiniset parametrit ja EKG-parametrit vakaantuvat.

Varotoimet ennen infuusiota

Ennen kuin lääkkeellistä rytminsiirtoa yritetään, potilaalla on oltava hyvä nestetasapaino ja optimoitu hemodynaaminen tila, ja tarvittaessa annettava antikoagulaatiohoitoa hoitosuositusten mukaisesti. Jos potilaalla on korjaamaton hypokalemia (seerumin kalium alle 3,5 mmol/l), kaliumtasapaino on korjattava ennen vernakalanttihoitoa.

Lääkevalmisteen mukana toimitetaan tarkastuslista. Ennen lääkkeen antamista lääkärin on varmistettava potilaan soveltuvuus toimenpiteeseen käymällä läpi tämä tarkastuslista. Tarkastuslista on kiinnitettävä infuusiopakkaukseen, ja terveydenhuollon ammattilaisen, joka antaa valmisteen, on luettava se.

Hypotensio

Hypotensiota voi esiintyä pienellä osalla potilaista (vernakalantti 5,7 %, lume 5,5 %, ensimmäisten 2 tunnin aikana aloituksesta). Hypotensio ilmaantuu yleensä nopeasti, joko infuusion aikana tai pian infuusion päättymisen jälkeen, ja se voidaan yleensä korjata tavanomaisella tukihoidolla. Vaikeita hypotensiotapauksia on havaittu harvoin. Potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, on havaittu olevan suurempi hypotension riski (ks. kohta ”Haittavaikutukset”).

Potilaan tilaa on seurattava äkillisen verenpaineen tai syketiheyden alenemisen merkkien tai oireiden varalta infuusion aikana sekä vähintään 15 minuutin ajan infuusion päättymisen jälkeen.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Hypotensiivisten tapahtumien kokonaisilmaantuvuus kahden ensimmäisen tunnin aikana annoksen jälkeen oli suurempi vernakalanttia (13,4 %) kuin lumevalmistetta saaneilla (4,7 %) kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vakavana haittavaikutuksena raportoitua tai lääkityksen lopettamiseen johtanutta hypotensiota esiintyi 1,8 prosentilla vernakalanttia saaneista ja 0,3 prosentilla lumevalmistetta saaneista kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaneista potilaista.

Kammioperäisten rytmihäiriöiden ilmaantuvuus kahden ensimmäisen tunnin aikana annoksen jälkeen oli suurempi potilailla, joilla oli aikaisemmin todettu kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (6,4 % vernakalanttiryhmässä ja 1,6 % lumeryhmässä). Rytmihäiriöt olivat tyypillisesti oireettomia, monomorfisia, lyhytkestoisia (keskimäärin 3–4 lyöntiä) kammiotakykardioita.

Koska haittavaikutuksena ilmenneiden hypotension ja kammioperäisten rytmihäiriöiden ilmaantuvuus oli suurempi kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, vernakalantin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa hemodynaamisesti vakaita, NYHA I–II -luokan kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Vernakalantin käytöstä on vain rajallisesti kokemuksia niiden potilaiden hoidossa, joilla on aikaisemmin todettu LVEF ≤ 35 %. Sen käyttöä ei suositella näiden potilaiden hoidossa. Sitä ei saa käyttää kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, joilla on NYHA III tai NYHA IV -luokkaa vastaava sydämen vajaatoiminta (ks. kohta ”Vasta-aiheet”).

Läppäviat

Läppävikoihin liittyi suurentunut kammioperäisten rytmihäiriöiden ilmaantuvuus vernakalanttia saaneilla potilailla 24 tunnin kuluessa annostelusta. Kammioperäisiä rytmihäiriöitä ilmaantui 6,4 %:lle vernakalantilla hoidetuista potilaista ja ei yhdellekään lumelääkkeellä hoidetulle potilaalle ensimmäisten 2 tunnin aikana Näiden potilaiden tilaa on seurattava tarkoin.

Eteislepatus

Vernakalantti ei palauttanut tehokkaasti sinusrytmiä tyypillisessä primaarisessa eteislepatuksessa. Vernakalanttihoitoa saavilla potilailla eteislepatuksen ilmaantuvuus on suurentunut 2 ensimmäisen

tunnin aikana annoksen jälkeen. Tämä riski on suurempi ryhmän I rytmihäiriölääkkeitä käyttävillä potilailla (ks. kohta ”Haittavaikutukset”). Jos hoidosta johtuvaa eteislepatusta havaitaan, infuusion jatkamista on harkittava (ks. kohta ”Annostus ja antotapa”). Valmisteen myyntiin tulon jälkeen on harvoissa tapauksissa havaittu eteislepatusta ja 1:1-eteiskammiojohtumista.

Muut sairaudet ja tilat, joita ei ole tutkittu

Vernakalanttihoitoa on annettu potilaille, joiden korjaamaton QT-aika oli alle 440 ms, eikä hoito suurentanut kääntyvien kärkien takykardian vaaraa.

Sitä ei ole tutkittu potilailla, joilla on kliinisesti merkittävä läppäahtauma, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia, restriktiivinen kardiomyopatia tai konstriktiivinen perikardiitti, eikä sen käyttöä voida suositella näissä tapauksissa. Vernakalantista on vain vähän kokemusta tahdistinpotilaiden hoidossa.

Kliinisissä tutkimuksissa on saatu vain vähän kokemuksia pitkälle edennyttä maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista, joten vernakalanttia ei suositella näille potilaille.

Toistuvista annoksista ensimmäisen ja toisen infuusion jälkeen ei ole kliinistä tutkimustietoa.

Sähköinen rytminsiirto

Sähköistä rytminsiirtoa tasavirtaiskun avulla voidaan harkita, ellei hoitovastetta saavuteta. Sähköisestä rytminsiirrosta ei ole kliinisiä kokemuksia alle 2 tunnin kuluttua annoksesta.

Rytmihäiriölääkkeiden käyttö ennen vernakalanttihoitoa tai sen jälkeen

Tietojen puuttumisen vuoksi vernakalanttia ei voida suositella potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet laskimoon annettavia rytmihäiriölääkkeitä (ryhmä I ja III) 4–24 tuntia ennen vernakalanttihoitoa. Sitä ei saa antaa potilaille, jotka ovat saaneet laskimoon annettavia rytmihäiriölääkkeitä (ryhmä I ja III) vernakalanttihoitoa edeltävien 4 tunnin aikana (ks. kohta ”Vasta-aiheet”).

Vähäisten kokemusten vuoksi vernakalantin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, jotka saavat suun kautta annettavia rytmihäiriölääkkeitä (ryhmä I ja III). Eteislepatuksen riski saattaa olla suurentunut ryhmän I rytmihäiriölääkkeitä saavilla potilailla (ks. edellä).

Kokemukset laskimoon annettavien rytminhallintaan tarkoitettujen rytmihäiriölääkkeiden (ryhmä I ja III) käytöstä 4 tunnin aikana vernakalanttiannoksen jälkeen ovat vähäisiä, joten niitä ei saa käyttää tämän jakson aikana (ks. kohta ”Vasta-aiheet”).

Ylläpitohoidon aloittamista tai uudelleenaloitusta suun kautta annettavalla rytmihäiriölääkkeellä voidaan harkita 2 tunnin kuluttua vernakalantin antamisesta.

Valmisteen sisältämä natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 32 mg natriumia per 200 mg:n injektiopullo, joka vastaa 1,6 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.
Tämä lääkevalmiste sisältää 80 mg natriumia per 500 mg:n injektiopullo, joka vastaa 4 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Vernakalanttia ei saa antaa potilaille, jotka ovat saaneet laskimoon annettavia rytmihäiriölääkkeitä (ryhmä I ja III) vernakalanttihoitoa edeltävien 4 tunnin aikana (ks. kohta ”Vasta-aiheet”).

Kliinisessä kehitysohjelmassa ylläpitohoitona suun kautta annettu rytmihäiriölääkitys keskeytettiin vähintään 2 tunnin ajaksi vernakalanttiannostelun jälkeen. Ylläpitohoitona käytetyn oraalisen rytmihäiriölääkityksen aloittamista tai jatkamista voidaan harkita tämän ajanjakson jälkeen (ks. kohdat ”Vasta-aiheet” ja ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”).

Vaikka vernakalantti on CYP2D6-entsyymin substraatti, populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, ettei lyhytaikainen vernakalanttialtistus (C_{max} ja $AUC_{0–90min}$) muuttunut merkittävästi, kun heikkoja tai voimakkaita CYP2D6-estäjiä annettiin vernakalantti-infuusiota edeltävän vuorokauden aikana, verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet samanaikaisesti CYP2D6:n estäjiä. Lisäksi CYP2D6-entsyymin suhteen hitaiden metaboloijien lyhytaikainen vernakalanttialtistus poikkeaa vain vähän nopeiden metaboloijien vastaavasta altistuksesta. Vernakalantin annostusta ei tarvitse muuttaa CYP2D6-metabolointistatuksen perusteella eikä silloin, kun vernakalanttia annetaan samanaikaisesti 2D6-estäjien kanssa.

Vernakalantti on CYP2D6:n kohtalainen kilpaileva estäjä. Lyhytaikaisen laskimonsisäisen vernakalanttiannostelun ei kuitenkaan odoteta vaikuttavan merkittävästi pitkäaikaisesti annettavien 2D6-substraattien farmakokinetiikkaan, koska vernakalantin puoliintumisaika on lyhyt ja 2D6-estovaikutus on siten ohimenevä. Infuusiona annetun vernakalantin ei odoteta aiheuttavan merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa, koska sen jakautuminen on nopeaa ja altistus on ohimenevä, sitoutuminen proteiineihin on vähäistä eikä se estä muita testattuja sytokromi P450 -entsyymejä (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 ja 2E1) eikä P-glykoproteiinia digoksiinin kuljetukseen perustuvassa analyysissä.

Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lue kaikki vaiheet ennen lääkkeen antamista.

Infuusiopumpun käyttöä suositellaan. Myös ruiskupumppu on hyväksyttävä, jos laskettu määrä voidaan antaa täsmällisesti määrätyn infuusioajan kuluessa.

BRINAVESS-infuusioliuoksen valmistaminen

1. vaihe:
Tarkista BRINAVESS-injektiopullot silmämääräisesti ennen lääkkeen antamista hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi. Älä käytä injektiopulloja, joissa on hiukkasia tai värimuutoksia. Huom. BRINAVESS-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, voi olla väritöntä tai vaaleankeltaista. Värin vaihtelut tällä värialueella eivät vaikuta valmisteen tehoon.

2. vaihe: Konsentraatin laimentaminen
Jotta varmistetaan, että lääke voidaan antaa asianmukaisesti, riittävä määrä BRINAVESS 20 mg/ml -konsentraattia on sekoitettava käyttövalmiiksi ennen hoidon aloittamista sekä ensimmäistä että toista infuusiota varten, siltä varalta että se osoittautuu tarpeelliseksi.
Valmista alla olevia laimennusohjeita noudattaen liuos, jonka pitoisuus on 4 mg/ml:
Potilaat, joiden paino on ≤ 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml -konsentraattia lisätään 100 ml:aan liuotinta.
Potilaat, joiden paino on > 100 kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml -konsentraattia lisätään 120 ml:aan liuotinta.

Suositellut liuottimet ovat 0,9-prosenttinen natriumkloridi-infuusioneste (9 mg/ml), Ringerin laktaatti -infuusioneste tai 5-prosenttinen glukoosi-infuusioneste.

3. vaihe: Liuoksen tarkastaminen
Laimennetun steriilin liuoksen pitää olla kirkasta, väritöntä tai vaaleankeltaista. Tarkista liuos uudelleen silmämääräisesti ennen antamista hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.