# I. MELLÉKLET

# ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

BRINAVESS 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

200 mg vernakalant-hidrokloridot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként, ami 181 mg vernakalanttal egyenértékű.
500 mg vernakalant-hidrokloridot tartalmaz 25 ml-es injekciós üvegenként, ami 452,5 mg vernakalanttal egyenértékű.

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

Ismert hatású segédanyagok

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

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).
Tiszta és színtelen - halványsárga oldat, pH-értéke megközelítőleg 5,5.

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

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A BRINAVESS felnőttek számára javallott a frissen kialakult pitvarfibrilláció szinuszritmusba történő gyors konverziójára, ha:
- Nem sebészeti betegeknél: a pitvarfibrilláció időtartama ≤ 7 nap
- Szívműtét után lévő betegeknél: a pitvarfibrilláció időtartama ≤ 3 nap

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A vernakalantot cardioversió elvégzésére és a beteg monitorozására alkalmas kórházi környezetben kell beadni. Csak jól képzett egészségügyi szakember adhatja be.

Adagolás

A vernakalant a beteg testtömege alapján adagolandó, a maximális dózis a 113 kg alapján számított dózis lehet.
Az ajánlott kezdő infúzió 3 mg/ttkg, a 339 mg-os maximális kezdő dózist (a 4 mg/ml-es oldatból 84,7 ml) 10 perc alatt kell beadni. Ha a szinuszritmus az első infúzió befejezése után 15 perccel nem

áll helyre, akkor egy második, 10 percig tartó, 2 mg/ttkg-os infúzió adható. A második infúzió maximális dózisa 226 mg (a 4 mg/ml-es oldatból 56,5 ml). 24 órán belül 5 mg/ttkg-nál nagyobb kumulatív dózist nem szabad alkalmazni.

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

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

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

Ha a szinuszritmus az első vagy a második infúzió alatt helyreáll, annak az infúziónak a beadását mindvégig folytatni kell. Ha az első infúzió után hemodinamikailag stabil pitvari flattern alakul ki, akkor a második infúzió beadható, mivel a betegeknél a szinuszritmus visszaállhat (lásd 4.4 és 4.8 pont).

*113 kg-nál nagyobb testtömegű betegek*
Azoknál a betegeknél, akiknek a testtömege ≥ 113 kg, fix dózisú vernakalant alkalmazandó. A kezdő dózis 339 mg (a 4 mg/ml-es oldatból 84,7 ml). Ha a szinusritmus az első infúzió befejezése után 15 perccel nem áll helyre, akkor egy második, 226 mg-os (a 4 mg/ml-es oldatból 56,5 ml), 10 percig tartó infúzió adható. Az 565 mg feletti kumulatív dózisokat nem értékelték.

*Szívműtét után*
Dózismódosítás nem szükséges.

*Vesekárosodás*
Dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

*Májkárosodás*
Dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

*Idősek (≥ 65 év)*
Dózismódosítás nem szükséges.

*Gyermekek és serdülők*
A vernakalantnak 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél a frissen kialakult pitvarfibrilláció szinuszritmusba történő gyors konverziója indikáció esetén nincs releváns alkalmazása, ezért ebben a populációban nem szabad alkalmazni.

<u>Az alkalmazás módja</u>

Intravénás alkalmazásra.

A vernakalant intravénás lökés vagy bolus formájában nem adható be!

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

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

## 4.3 Ellenjavallatok

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

## 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A betegek monitorozása

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

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

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

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

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

Óvintézkedések az infúzió beadása előtt

A gyógyszeres cardioversio megkísérlése előtt a betegeknek megfelelően hidrált és hemodinamikailag stabil, optimalizált állapotban kell lenniük, és ha szükséges, akkor a betegeket a terápiás ajánlásoknak megfelelően antikoaguláns-kezelésben kell részesíteni. Nem korrigált hypokalemiás betegeknél (a szérumkáliumszint kevesebb mint 3,5 mmol/l) a vernakalant beadása előtt a káliumszintet korrigálni kell.

A gyógyszerhez tartozik egy, az infúzió beadását megelőző ellenőrző lista. A beadás előtt a gyógyszert rendelő orvosnak a mellékelt ellenőrző lista segítségével meg kell állapítania, hogy a beteg megkaphatja-e a készítményt. Az ellenőrző listát az infúziós tartályon kell elhelyezni, és a gyógyszert beadó egészségügyi szakembernek a beadás előtt el kell olvasnia.

Hypotenzió

A betegek kis részénél hypotenzió alakulhat ki (az alkalmazást követő első 2 órán belül vernakalant esetében 5,7%-nál, placebo esetében 5,5%-nál). A hypotenzió jellemző módon korán, vagy az infúzió

beadása alatt vagy nem sokkal az infúzió befejezése után alakul ki, és rendszerint a hagyományos, szupportív intézkedésekkel korrigálható. Nem gyakran súlyos hypotenziós eseteket figyeltek meg. Megállapították, hogy a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek populációjában magasabb a hypotenzió kockázata (lásd 4.8 pont).

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

Pangásos szívelégtelenség

A pangásos szívelégtelenségben szenvedő, vernakalanttal kezelt betegeknél az adagolást követő első 2 órában magasabb volt a hypotenziós események össz-incidenciája, mint a placebót kapóknál (sorrendben 13,4% *versus* 4,7%). A pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a vernakalant-expozíció után súlyos mellékhatásként jelentett vagy a gyógyszer adásának abbahagyásához vezető hypotonia ezeknek a betegeknek a 1,8%-ánál, míg a placebót kapók 0,3%-ánál fordult elő.

Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnaesisében pangásos szívelégtelenség szerepel, az adagolást követő első 2 órában magasabb volt a ventricularis arrhythmiák előfordulási gyakorisága (6,4% a vernakalant esetén, a placebo esetén észlelt 1,6%-kal szemben). Ezek az arrhythmiák jellemző módon tünetmentes, monomorph, nem hosszan tartó (átlagosan 3-4 ütés) ventricularis tachycardiák formájában jelentkeztek.

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

Szívbillentyű-betegség

A szívbillentyű-betegségben szenvedő, vernakalantot kapó betegeknél az alkalmazást követő 24 órában magasabb volt a ventricularis arrhythmiás események előfordulási gyakorisága. Az első 2 órában a vernakalanttal kezelt betegek 6,4%-ánál fordult elő ventricularis arrhythmia, míg a placebót kapó betegek egyikénél sem fordult elő. Ezeket a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Pitvari flattern

A vernakalantot nem találták hatásosnak a típusos, primer pitvari flattern szinuszritmussá történő konvertálására. A vernakalantot kapó betegeknél az adagolást követő első 2 órában magasabb az incidenciája a pitvari flatternné történő konverziónak. Ez a kockázat magasabb azoknál a betegeknél, akik I-es csoportba tartozó antiarrhythmiás szereket kapnak (lásd 4.8 pont). A kezelés következtében kialakuló pitvari flattern észlelésekor az infúzió folytatását mérlegelni kell (lásd 4.2 pont). A forgalomba hozatal utáni tapasztalatoknál ritka esetekben a pitvari flattern 1:1 arányú atrioventricularis átvezetése figyelhető meg.

Egyéb, nem vizsgált betegségek és állapotok

A vernakalantot 440 ms-nál rövidebb, nem korrigált QT-távolságú betegeknek a *torsade de pointes* kockázatának növekedése nélkül adták.

Ezen kívül nem vizsgálták klinikailag jelentős valvularis stenosisban, hypertrophiás obstructiv cardiomyopathiában, restrictiv cardiomyopathiában vagy constrictiv pericarditisben szenvedő betegeknél, és alkalmazása ilyen esetekben nem javasolható. A pacemakerrel rendelkező betegeknél a vernakalanttal szerzett tapasztalat korlátozott.

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

Az első és a második infúzió utáni ismételt adagokról nincsenek klinikai adatok.

Elektromos cardioversio

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

Antiarrhythmiás gyógyszer alkalmazása a vernakalant alkalmazása előtt vagy után

Az adatok hiánya miatt a vernakalant nem javasolható olyan betegek számára, akiknek 4-24 órával a vernakalant alkalmazása előtt (I-es és III-as csoportba tartozó) antiarrhythmiás gyógyszereket adtak intravénásan. Tilos adni olyan betegeknek, akik 4 órával a vernakalant alkalmazása előtt (I-es és III-as csoportba tartozó) intravénás antiarrhythmiás gyógyszereket kaptak (lásd 4.3 pont).

A korlátozott tapasztalat miatt a vernakalantot óvatosan kell alkalmazni a szájon át (I-es és III-as csoportba tartozó) antiarrhythmiás gyógyszereket kapó betegeknél. Az I-es csoportba tartozó antiarrhythmiás gyógyszereket kapó betegeknél magasabb lehet a pitvari flattern kockázata (lásd fent).

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

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

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer 32 mg nátriumot tartalmaz 200 mg-os injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által felnőtteknek ajánlott napi maximális 2 g nátriumbevitel 1,6%-ának.
Ez a gyógyszer 80 mg nátriumot tartalmaz 500 mg-os injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által felnőtteknek ajánlott napi maximális 2 g nátriumbevitel 4%-ának.

## 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Tilos alkalmazni a vernakalantot olyan betegeknél, akik (I-es és III-as csoportba tartozó) intravénás antiarrhythmiás szereket kaptak a vernakalant alkalmazását megelőző 4 órán belül (lásd 4.3 pont).

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

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

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

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

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

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A vernakalant adását követő első 24 órában a leggyakrabban (> 5%) jelentett mellékhatások a dysgeusia (ízérzészavar) (17,9%), tüsszögés (12,5%) és a paraesthesia (6,9%) voltak. Ezek a reakciók az infúzió adása körüli időben alakultak ki, átmeneti jellegűek voltak, és csak ritkán korlátozták a kezelést.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alább bemutatott mellékhatásprofil a klinikai vizsgálatok összesített elemzésén, az engedélyezést követő biztonságossági vizsgálaton és a spontán jelentéseken alapul. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 - < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000).

**1. táblázat: Mellékhatások [a]**

| | |
|---|---|
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | *Nagyon gyakori:* Dysgeusia<br><br>*Gyakori:* Paraesthesia; szédülés<br><br>*Nem gyakori:* Hypaesthesia; égő érzés; parosmia; syncope; somnolencia |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek | *Nem gyakori:* Fokozott könnyezés; szem irritáció; látásromlás |

| | |
|---|---|
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | *Gyakori:* Bradycardia [b]; pitvari flattern [b]<br><br>*Nem gyakori*: Sinus leállás; ventricularis tachycardia; palpitatiok; balszár-blokk; ventricularis extrasystolék; elsőfokú AV-blokk; teljes AV-blokk; jobbszár-blokk; sinus bradycardia; az EKG-n a QRS-komplexum megnyúlása; cardiogen sokk; megemelkedett diasztolés vérnyomás<br><br>*Ritka:* Pitvari flattern 1:1 arányú atrioventricularis átvezetéssel [b, c] |
| Érbetegségek és tünetek | *Gyakori:* Hypotonia<br><br>*Nem gyakori:* Kipirulás; hőhullám; sápadtság |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | *Nagyon gyakori:* Tüsszögés<br><br>*Gyakori:* Köhögés; nasalis diszkomfortérzés<br><br>*Nem gyakori:* Dyspnoe; torokirritáció; oropharyngealis fájdalom; orrdugulás; fulladásérzés; fojtogató érzés; rhinorrhoea |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | *Gyakori:* Hányinger; oralis paraesthesia; hányás<br><br>*Nem gyakori:* Szájszárazság; diarrhoea; oralis hypaesthesia; sürgető székletürítési inger |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | *Gyakori:* Pruritus; hyperhidrosis<br><br>*Nem gyakori:* Generalizált pruritus; hideg veríték |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | *Nem gyakori:* Végtagfájdalom |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | *Gyakori:* fájdalom az infúzió beadási helyén; forróságérzet; paraesthesia az infúzió beadási helyén<br><br>*Nem gyakori:* Fáradtság; irritáció az infúzió beadási helyén; túlérzékenység az infúzió beadási helyén; pruritus az infúzió beadási helyén; rossz közérzet |

[a] A táblázatban lévő mellékhatások a vernakalant adását követő 24 órán belül alakultak ki (lásd 4.2 és 5.2 pont), előfordulási gyakoriságuk > 0,1 % és nagyobb mint a placebónál.
[b] Lásd az alábbi pitvari flattern és bradycardia című bekezdéseket.
[c] A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján azonosítva.

Kiválasztott mellékhatások leírása

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

*Bradycardia*
Bradycardiát, elsősorban a szinuszritmusra történő konverzió időpontjában észleltek. A vernakalanttal kezelt betegeknél észlelt, szignifikánsan magasabb konverziós ráta mellett a vernakalanttal kezelt betegeknél az első 2 órában a bradycardiás események előfordulási gyakorisága magasabb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél (sorrendben 1,6% *versus* 0%). Azoknál a betegeknél, akiknél a szinuszritmus nem állt vissza, az adag beadását követő első 2 órában a bradycardiás események előfordulási gyakorisága a placebóval és a vernakalanttal kezelt csoportban hasonló volt (sorrendben

4,0% és 3,8%). Általánosságban a bradycardia a kezelés abbahagyására és/vagy atropin adására jól reagált.

*Pitvari flattern*
A vernakalantot kapó pitvarfibrilláló betegeknél az adag beadását követő első 2 órában magasabb volt a pitvari flatternbe történő konverzió (1,2% *versus* 0% a placebo esetén). Az infúzió fentiek szerint ajánlott folytatásával ezeknek a betegeknek a többségénél visszaáll a szinuszritmus. A fennmaradó betegeknél elektromos cardioversio ajánlható. A mai napig a klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akiknél a vernakalant-kezelést követően pitvari flattern alakult ki, nem alakult ki 1:1 arányú atrioventricularis átvezetés. A forgalomba hozatal utáni tapasztalatoknál azonban ritka esetekben a pitvari flattern 1:1 arányú atrioventricularis átvezetése figyelhető meg.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

### 4.9 Túladagolás

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

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szívre ható szerek, egyéb antiarrhythmiás szerek, I-es és III-as csoport, ATC kód: C01BG11

Hatásmechanizmus

A vernakalant egy antiarrhythmiás gyógyszer, ami kedvezően hat a pitvarra, és meghosszabbítja a pitvar refrakteritását és a frekvenciától függően lassítja az impulzusvezetést. Az elképzelések szerint ezek, a refrakteritásra és vezetésre gyakorolt, fibrilláció-ellenes hatások gátolják a re-entry mechanizmust, és a pitvarfibrilláció alatt a pitvarban felerősödnek. A vernakalantnak a kamraival szemben a pitvari refrakteritásra gyakorolt, relatív szelektivitása feltehetőleg az ioncsatornák által szabályozott kamrai áramok blokkolása nélkül, a pitvarban kialakuló áramok blokkolásának, valamint a fibrilláló pitvar egyedülálló elektrofiziológiai állapotának az eredménye. Ugyanakkor a kationáramok, köztük a kamrákban jelenlévő hERG (human Ether-à-go-go Related Gene) -csatornák és cardiális feszültség-függő nátriumcsatornák blokkolását igazolták.

Farmakodinámiás hatások

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

potenciállal bír. Összességében a vernakalant cardialis kálium- és nátriumáramra gyakorolt hatásainak kombinációja főként a pitvarra irányuló, jelentős antiarrhythmiás hatást eredményez.

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

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

*Hatásosság tartósan pitvarfibrilláló betegeknél (ACT I és ACT III)*
Az elsődleges hatásossági végpont azoknak, a rövid ideje pitvarfibrilláló (3 óra – 7 nap) betegeknek az aránya volt, akiknél a kezelés hatására a pitvarfibrilláció a vizsgálati gyógyszer első expozícióját követő 90 percen belül minimum egy percen át szinuszritmussá konvertálódott. A hatásosságot összesen 390, hemodinamikailag stabil, hypertoniás (40,5%), ischaemiás szívbetegségben (12,8%), szívbillentyű-betegségben (9,2%) és pangásos szívelégtelenségben szenvedő (10,8%), rövid ideje pitvarfibrilláló felnőtt betegnél vizsgálták. Ezekben a vizsgálatokban a vernakalant-kezelés a placebóhoz viszonyítva hatásosan konvertálta a pitvarfibrillációt szinuszritmussá (lásd 2. táblázat). A pitvarfibrilláció szinuszritmussá történő konverziója gyorsan kialakult (a kezelésre reagálóknál a konverzió medián időtartama az első infúzió elindításától számítva 10 perc volt), és a szinuszritmus 24 órán át fennmaradt (97%). A vernakalant adagolási ajánlása egy titrált kezelés, esetleg két lépésben adagolva. Az elvégzett klinikai vizsgálatokban a második dózis additív hatását, ha volt egyáltalán, nem lehetett az elsőtől függetlenítve megállapítani.

**2. táblázat: A pitvarfibrilláció szinuszritmussá történő konverziója az ACT I és az ACT III vizsgálatokban**

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

†Cochran-Mantel-Haenszel-féle teszt

Kimutatták, hogy a vernakalant a szinuszritmusra történő konverzióval együtt enyhíti a pitvarfibrilláció tüneteit.

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

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

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

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

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

*A forgalomba hozatalt követő megfigyeléses vizsgálatokból származó hatásosság*
A forgalomba hozatalt követően végzett SPECTRUM hatásossági vizsgálatot 1778 beteg 2009 BRINAVESS kezelési epizódjának értékelésével végezték. A hatásosságot azok aránya alapján értékelték, akiknél a szinuszritmus az infúzió elkezdését követő 90 percben legalább 1 percre helyreállt. Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknél a 90 perces időszak alatt elektromos cardioversiót alkalmaztak, vagy akik a conversio eléréséhez I-es/III-as csoportba tartozó intravénás antiarrhythmiás gyógyszereket kaptak. Összeségében a BRINAVESS a betegek 70,2%-ánál (1359/1936) volt hatásos. A szinuszritmus helyreállásáig eltelt idő medián értéke azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgáló megerősítette a szinuszritmus helyreállását, 12 perc volt, és a kezelési

epizódok többségében (60,4%) csak egy infúziót adtak. A SPECTRUM vizsgálatban a III. fázisú vizsgálatokkal összehasonlítva magasabb (70,2%, illetve 47-51%) cardioversio-arányt figyeltek meg, ami korrelál a rövidebb pitvarfibrillációs periódus időtartamával (az időtartam medián értéke 11,1 óra a SPECTRUM, illetve 17,7-28,2 óra a klinikai vizsgálatokban).

Amennyiben azokat az eseteket tekintjük terápiás sikertelenségnek, amikor a BRINAVESS infúziót követő 90 percben elektromos cardioversiót, intravénás antiarrhythmiás gyógyszereket vagy *per os* propafenon/flekainid-kezelést alkalmaztak, továbbá azokat is, amikor a szinuszritmus az infúziót követő 90 percben nem állt helyre legalább 1 percre, akkor a conversiós arány a BRINAVESS infúziót kapó 2009 betegre vonatkozóan 67,3% (1352/2009) volt. A terápiás indikáció (pl. nem sebészeti és szívműtét után lévő betegek) alapján végzett elemzés során nem találtak lényeges különbséget.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a vernakalant vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől pitvarfibrillációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Elimináció

A vernakalant az extenzív CYP2D6 metabolizálóknál főként CYP2D6-mediálta *O*-demetiláció útján eliminálódott. A gyenge CYP2D6 metabolizálóknál az elimináció fő mechanizmusa a glükuronidáció és a renalis excretio. A vernakalant átlagos eliminációs felezési ideje megközelítőleg 3 óra volt az extenzív CYP2D6 metabolizálóknál és megközelítőleg 5,5 óra a gyengén metabolizálóknál. 24 óra elteltével a vernakalant-szint jelentéktelennek tűnik.

Különleges betegcsoportok

A vernakalant akut farmakokinetikáját nem befolyásolja jelentősen a nem, az anamnaesisben szereplő pangásos szívelégtelenség, a vesekárosodás vagy a béta-blokkolók és más gyógyszerek, köztük a warfarin, metoprolol, furoszemid és digoxin együttes alkalmazása. Májkárosodásban szenvedő betegeknél az expozíció 9-25 %-kal emelkedett. Sem ezekben az esetekben, sem az életkor, a szérum-kreatininszint vagy a CYP2D6 metabolizáló státusz alapján nem szükséges a dózisának módosítása.

## 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

A reprodukciót illetően, a vernakalantnak az egyetlen intravénás vernakalant dózis után elért humán expozíciós szinthez (AUC) hasonló vagy az alatti expozíciós szintet (AUC) eredményező intravénás adagolása után nem észlelték a terhességre, az embryofoetalis fejlődésre, a szülésre vagy a postnatális fejlődésre gyakorolt hatását. Az embryofoetalis fejlődési vizsgálatokban a vernakalant napi kétszeri *per os* adása, ami az embereknél az egyetlen intravénás vernakalant dózis adása után elért expozíciós szintnél (AUC) általában magasabb expozíciós szintet eredményezett, a legmagasabb, vizsgált dózisokban patkányoknál malformációkat okozott (torz/hiányzó/fuzionált koponyacsontokat, köztük szájpadhasadékot, hajlott radiust, hajlott/torz scapulát, beszűkült tracheát, hiányzó pajzsmirigyet, le nem szállt testiseket), és nyulaknál növelte az embryofoetalis lethalitást, és a fuzionált és/vagy számfeletti sternum-szegmensű foetusok számának növekedését idézte elő.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

citromsav (E330)
nátrium-klorid
injekcióhoz való víz
nátrium-hidroxid (E524) (a pH beállításához)

### 6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

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

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

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egyszer használatos üveg (I-es típusú) injekciós üveg, klórbutil gumidugóval alumínium zárókupakkal.

Az egy injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben vagy 10 ml koncentrátum vagy 25 ml koncentrátum van.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

A beadás előtt minden lépést olvasson el!

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

A BRINAVESS infúzió előkészítése

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

*2. lépés: A koncentrátum hígítása*
A megfelelő alkalmazás biztosítása érdekében a kezelés kezdetén elegendő mennyiségű BRINAVESS 20 mg/ml koncentrátumot kell előkészíteni, hogy az biztosan elegendő legyen az első és a második infúzió beadásához.
Az alábbi hígítási útmutatót követve készítsen 4 mg/ml-es koncentrációjú oldatot:
Ha a beteg testtömege ≤ 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml koncentrátumot kell 100 ml oldószerhez adni.
Ha a beteg testtömege > 100 kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml koncentrátumot kell 120 ml oldószerhez adni.

A hígításhoz javasolt oldószerek: 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció, Ringer-laktát oldatos injekció vagy 5%-os glükóz oldatos injekció.

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

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

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

## 8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

## 9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. szeptember 1.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. június 2

## 10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

# II. MELLÉKLET

**A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

**B. FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

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

## A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

## C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

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

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

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

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

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

Orvosoknak szóló képzési anyag
Alkalmazási előírás, Betegtájékoztató és Címkeszöveg

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

A képzési anyag által tartalmazott legfontosabb elemek:

1. A BRINAVESS-t intravénás infúzióban kell beadni cardioversióra alkalmas, monitorozott kórházi környezetben. A BRINAVESS-t csak jól képzett egészségügyi szakember adhatja be, és a beteg állapotát gyakran ellenőriznie kell az infúzió adása alatt és annak befejezését követően legalább 15 percig a vérnyomás, illetve a pulzusszám hirtelen csökkenésére utaló bármilyen jel vagy tünet detektálása érdekében (lásd 4.4 pont).

2. A kockázatok kézben tartása és minimalizálása érdekében megfelelő intézkedéseket kell tenni, beleértve a BRINAVESS adása alatti és utáni szoros monitorozás szükségességét is.

3. A betegek kiválasztási kritériumai, beleértve az ellenjavallatokat, a különleges figyelmeztetéseket és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedéseket, valamint azokat a betegpopulációkat, amelyekkel kapcsolatosan a klinikai vizsgálatokból korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

- Az orvosok figyelmét fel kell hívni az ellenjavallatokra:
  - A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
  - Azok a betegek, akiknek a kezelés megkezdésekor megnyúlt QT-távolságuk (korrekció nélkül > 440 ms) vagy súlyos bradycardiájuk, sinuscsomó dysfunctiójuk vagy másodfokú és harmadfokú szívblokkjuk van, pacemaker nélkül.
  - A BRINAVESS adását megelőző, valamint a beadást követő első 4 órában (I-es és III-as csoportba tartozó) intravénás ritmuskontrollra való antiarrhythmiás szer alkalmazása.
  - Akut coronaria szindróma (beleértve a myocardialis infarctust is) a megelőző 30 napban.
  - A súlyos aorta stenosisban szenvedő betegek, olyan betegek, akiknek a systolés vérnyomása < 100 Hgmm, valamint a NYHA III és NYHA IV stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegek.
- Az orvosok figyelmét fel kell hívni a BRINAVESS-szel kapcsolatos, az olyan betegek esetén érvényes különleges figyelmeztetésekre és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedésekre, akiknek klinikailag jelentős valvularis stenosisuk, hypertrophiás obstructiv cardiomyopathiájuk, restrictiv cardiomyopathiájuk vagy constrictiv pericarditisük van, akiknél a korábbi, dokumentált LVEF ≤ 35% vagy előrehaladott májkárosodásuk van.
- Az orvosok figyelmét fel kell hívni a BRINAVESS alkalmazásával kapcsolatos, szükséges óvintézkedésekre, ha azt NYHA I és NYHA II stádiumú pangásos szívelégtelenségben szenvedő, hemodinamikailag stabil betegeknél alkalmazzák, valamint arra, hogy a szívbillentyű-betegségben szenvedő betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.
- Az orvosok figyelmét fel kell hívni a BRINAVESS adása után esetleg fellépő mellékhatásokra, köztük a hypotoniára, bradycardiára, pitvari flatternre vagy ventricularis arrhythmiára.
- Az orvosok figyelmét fel kell hívni az antiarrhythmiás gyógyszerek (antiarrhythmic drugs – AAD) BRINAVESS előtti vagy utáni alkalmazására.
  - Adatok hiánya miatt a BRINAVESS nem javasolt olyan betegek számára, akiknek 4-24 órával a vernakalant beadása előtt (I-es és III-as csoportba tartozó) antiarrhythmiás gyógyszereket adtak intravénásan.
  - A korlátozott tapasztalat miatt a BRINAVESS-t óvatosan kell alkalmazni a szájon át (I-es és III-as csoportba tartozó) antiarrhythmiás gyógyszereket kapó betegeknél. Az I-es csoportba tartozó antiarrhythmiás gyógyszereket kapó betegeknél magasabb lehet a pitvari flattern kockázata.
  - A BRINAVESS adása után 2 órával egy *per os*, fenntartó antiarrhythmiás kezelés folytatása vagy elkezdése mérlegelhető.

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

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

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

# III. MELLÉKLET

# CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

# A. CÍMKESZÖVEG

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

BRINAVESS 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
vernakalant-hidroklorid

## 2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

200 mg vernakalant-hidroklorid injekciós üvegenként, ami 181 mg vernakalanttal egyenértékű.
500 mg vernakalant-hidroklorid injekciós üvegenként, ami 452,5 mg vernakalanttal egyenértékű.

## 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Citromsavat, nátrium-kloridot, injekcióhoz való vizet és nátrium-hidroxidot (E524) tartalmaz.

## 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg
200 mg/10 ml

1 injekciós üveg
500 mg/25 ml

## 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Hígítás után intravénás alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

## 8. LEJÁRATI IDŐ

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

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

## 14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

## 17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

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

## 2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Az alkalmazás előtt hígítani kell.

## 3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

## 4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

## 5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 ml:
200 mg/10 ml

25 ml:
500 mg/25 ml

## 6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON (DOBOZON) BELÜL FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**AZ INFÚZIÓ BEADÁSÁT MEGELŐZŐ ELLENŐRZŐ LISTA**

**Fontos utasítások a BRINAVESS alkalmazása során**

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

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

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

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

A beteg NYHA III. vagy NYHA IV. stádiumú szívelégtelenségben szenved? **IGEN NEM**

Az elmúlt 30 napban volt a betegnek akut coronaria szindrómája (beleértve a myocardialis infarctust is)? **IGEN NEM**

A beteg súlyos aorta stenosisban szenved? **IGEN NEM**

A beteg systolés vérnyomása < 100 Hgmm? **IGEN NEM**

A kezelés megkezdése előtti időszakban a betegnél a QT-távolság megnyúlt (korrekció nélkül > 440 ms)? **IGEN NEM**

A betegnek súlyos bradycardiája, sinuscsomó dysfunctiója vagy másodfokú és harmadfokú szívblokkja van, és nem rendelkezik pacemakerrel? **IGEN NEM**

A BRINAVESS tervezett beadását megelőző 4 órában kapott a beteg intravénásan (I-es és/vagy III-as csoportba tartozó) antiarrhythmiás gyógyszert? **IGEN NEM**

Túlérzékeny a beteg a hatóanyagra vagy bármely segédanyagra? **IGEN NEM**

**A BRINAVESS beadását követően legalább 4 óráig NE adjon be a betegnek más I-es és/vagy III-as csoportba tartozó intravénás antiarrhythmiás gyógyszert!**

**A BRINAVESS beadása során kövesse az alábbi utasításokat:**

- A BRINAVESS beadása előtt a beteg legyen megfelelően hidrált és hemodinamikailag optimalizált állapotban, illetve (ha szükséges) kapjon megfelelő antikoaguláns-kezelést.

- A beteget az infúzió beadása alatt és annak befejezését követően legalább 15 percig gyakori és gondos megfigyelés alatt kell tartani, hogy fellép-e:
  - Hirtelen vérnyomáscsökkenésre vagy szívfrekvencia-csökkenésre utaló bármilyen jel vagy tünet, hypotoniával vagy bradycardiával, illetve anélkül
  - Bradycardia
  - Hypotonia
  - Váratlan EKG eltérések (lásd alkalmazási előírás)

  Ha ilyen jelek lépnek fel, azonnal hagyja abba a BRINAVESS beadását és a beteget részesítse megfelelő orvosi ellátásban. Ne kezdje újra a BRINAVESS adását!

- Folytassa a beteg megfigyelését az infúzió megkezdését követő 2 órában, egészen a klinikai és az EKG-paraméterek stabilizálódásáig.

# B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

**Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára**

**BRINAVESS 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz**
vernakalant-hidroklorid

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegtájékoztató tartalma:**

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


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

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

Felnőtteknél akkor alkalmazzák, ha Önnek pitvarfibrillációnak nevezett gyors, szabálytalan szívverése van. Abban az esetben kaphatja ezt a gyógyszert, ha Ön sebészeti beteg és nemrégiben, azaz 7 napja vagy rövidebb ideje kezdődött a gyors, szabálytalan szívverés Önnél, vagy ha Önnek szívműtéte volt a közelmúltban és 3 napja vagy rövidebb ideje kezdődött a gyors, szabálytalan szívverés Önnél.

## 2. Tudnivalók a BRINAVESS alkalmazása előtt

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

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

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**
A BRINAVESS alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával ha a következő betegségek bármelyikében szenved:

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

Kezelőorvosa le fogja állítani a kezelését, ha nagyon alacsony a vérnyomása, vagy lassú a szívverése vagy bizonyos eltérések vannak az EKG-ján, miközben ezt a gyógyszert kapja. Kezelőorvosa mérlegelni fogja, hogy a szívritmuszavar kezelése érdekében van-e Önnek szüksége a BRINAVESS alkalmazását követő 4 órában kiegészítő gyógyszerre.
Előfordulhat, hogy a BRINAVESS nem hat bizonyos, más típusú szívritmuszavarokra, azonban kezelőorvosa tisztában van ezekkel.
Mondja el kezelőorvosának, ha Önnek beültetett szívritmus-szabályzója (pészmékere) van.

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

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

**Gyermekek és serdülők**
Ne adja ezt a gyógyszert 18 éves kor alatti gyermekeknek és serdülőknek, mivel az alkalmazásával kapcsolatban nincs tapasztalat ebben a csoportban.

**Egyéb gyógyszerek és a BRINAVESS**
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

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

**Terhesség és szoptatás**
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt ezt a gyógyszert alkalmazná.

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

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

**A BRINAVESS nátriumot tartalmaz**
Ez a gyógyszer 32 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 200 mg-os injekciós üvegenként, ami megfelel a felnőtteknek ajánlott maximális napi nátriumbevitel 1,6%-ának.
Ez a gyógyszer 80 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 500 mg-os injekciós üvegenként, ami megfelel a felnőtteknek ajánlott maximális napi nátriumbevitel 4%-ának.

## 3. Hogyan kell alkalmazni a BRINAVESS-t?

A BRINAVESS beadandó mennyisége az Ön testsúlyától függ. A javasolt kezdő adag 3 mg/ttkg, a maximális dózis a 113 kg-os testsúly alapján számított dózis lehet. Ha az Ön testsúlya meghaladja a 113 kg-ot, akkor egy meghatározott, 339 mg-os adagot fog kapni. Miközben a BRINAVESS-t beadják Önnek, ellenőrzik majd a légzését, szívverését, vérnyomását és a szíve elektromos tevékenységét.

Ha az első adag beadása után 15 perccel a szívverése nem lesz normális, lehet, hogy egy második adagot kap. Ez egy kicsit kisebb, 2 mg/ttkg-os adag lesz, a maximális dózis a 113 kg-os testsúly alapján számított dózis lehet. Ha az Ön testsúlya meghaladja a 113 kg-ot, akkor egy meghatározott 226 mg-os adagot fog kapni. Nem szabad 24 óra alatt összesen 5 mg/ttkg-nál nagyobb adagot beadni.

A BRINAVESS-t egy egészségügyi szakember fogja beadni Önnek. A BRINAVESS-t hígítani fogják, mielőtt beadnák Önnek. Az oldat elkészítésének módjára vonatkozó információk megtalálhatók a betegtájékoztató végén.

Az infúziót gyűjtőerébe (vénájába) fogják beadni, 10 perc alatt.

**Ha az előírtnál több BRINAVESS-t kapott**
Ha úgy gondolja, hogy túl sok BRINAVESS-t kapott, azonnal szóljon kezelőorvosának.

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

## 4. Lehetséges mellékhatások

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

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja az infúziót, ha bármilyen kóros változást észlel a következőkben:
- a szívverésében (például nagyon gyors (nem gyakori) vagy nagyon lassú (gyakori) szívverés, kimaradó szívverés (nem gyakori) vagy rövid szünet a szív normális tevékenységében (nem gyakori));
- a vérnyomásában (például súlyos szívproblémát okozó nagyon alacsony vérnyomás) (nem gyakori);
- a szíve elektromos tevékenységében (nem gyakori).

**Egyéb mellékhatások:**

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)
- az ízérzészavar;
- a tüszögés.

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
- gyors szívverés;
- az infúzió beadási helyén kialakuló fájdalom, zsibbadás vagy csökkent tapintásérzés a bőrön, bizsergés;
- hányinger és hányás;
- forróságérzés;
- alacsony vérnyomás, lassú szívverés, szédülés;
- köhögés, orrfájdalom;
- fokozott verejtékezés, bőrviszketés;
- a szájüreg nyálkahártyáján vagy szöveteiben fellépő zsibbadás vagy bizsergés.

**Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
- bizonyos fajta szívritmuszavarok (például a szívdobogás érzése (palpitáció) vagy extra szívdobbanás);
- az érzékelés vagy az érzékenység csökkenése;
- szem irritáció, könnyes szemek vagy a látásában bekövetkező változás;
- a szaglás megváltozása;
- a kéz- és lábujjak fájdalma, égő érzés;
- hideg veríték, hőhullám;
- sürgető székletürítési inger, hasmenés;
- légszomj vagy mellkasi szorító érzés;
- fulladásérzés;
- fájdalom a szájban vagy a torokban;
- az infúzió beadási helyén kialakuló irritáció, viszketés;
- magas vérnyomás;
- kábultság vagy ájulás, általános rossz közérzet, aluszékonyság vagy álmosság;
- orrfolyás, torokfájás;
- orrdugulás;
- szájszárazság;
- sápadt bőr;
- általános viszketés;
- fáradtság;
- a száj érzékelésének és érzékenységének csökkenése.

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

**Mellékhatások bejelentése**
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a BRINAVESS-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

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

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha látható részecskéket észlel benne vagy elszíneződött.

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

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**Mit tartalmaz a BRINAVESS?**

- A készítmény hatóanyaga a vernakalant-hidroklorid. A koncentrátum 20 mg vernakalant-hidrokloridot tartalmaz milliliterenként, ami 18,1 mg vernakalanttal egyenértékű.
  200 mg vernakalant-hidrokloridot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként, ami 181 mg vernakalanttal egyenértékű.
  500 mg vernakalant-hidrokloridot tartalmaz 25 ml-es injekciós üvegenként, ami 452,5 mg vernakalanttal egyenértékű.
- Egyéb összetevők: citromsav, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid (E524) és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont „A BRINAVESS nátriumot tartalmaz”).

**Milyen a BRINAVESS külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**
A BRINAVESS egy koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum), ami tiszta és színtelen - halványsárga.

A BRINAVESS 1 db injekciós üveget tartalmazó csomagolásban kapható, amely 200 mg vagy 500 mg vernakalant-hidrokloridot tartalmaz.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**:
Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9, D09 V504
Írország

**Gyártó**:
Geodis CL Netherlands B.V.
Columbusweg 16
5928 LC Venlo
Hollandia

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

**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 28088620
medicalinformation@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 28088620medicalinformation@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

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

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

**Österreich**
Advanz Pharma Limited Tel: +43 (0)800 298 022
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 416231
medicalinformation@advanzpharma.com

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

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

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

Kérjük, a BRINAVESS alkalmazása előtt olvassa el az alkalmazási előírást és az oktatási anyagot.

## KLINIKAI JELLEMZŐK

### Terápiás javallatok

A BRINAVESS felnőttek számára javallott frissen kialakult pitvarfibrilláció szinuszritmusba történő gyors konverziójára, ha:
- Nem sebészeti betegeknél: a pitvarfibrilláció időtartama ≤ 7 nap
- Szívműtét után lévő betegeknél: a pitvarfibrilláció időtartama ≤ 3 nap

### Adagolás és alkalmazás

A vernakalantot cardioversió elvégzésére és a beteg monitorozására alkalmas kórházi környezetben kell beadni. Csak jól képzett egészségügyi szakember adhatja be.

Adagolás

A vernakalant a beteg testtömege alapján adagolandó, a maximális dózis a 113 kg alapján számított dózis lehet.
Az ajánlott kezdő infúzió 3 mg/ttkg, a 339 mg-os maximális kezdő dózist (a 4 mg/ml-es oldatból 84,7 ml) 10 perc alatt kell beadni. Ha a szinuszritmus az első infúzió befejezése után 15 perccel nem áll helyre, akkor egy második, 10 percig tartó, 2 mg/ttkg-os infúzió adható. A második infúzió maximális dózisa 226 mg (a 4 mg/ml-es oldatból 56,5 ml). 24 órán belül 5 mg/ttkg-nál nagyobb kumulatív dózist nem szabad adni.

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

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

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

Ha a szinuszritmus az első vagy a második infúzió alatt helyreáll, annak az infúziónak a beadását mindvégig folytatni kell. Ha az első infúzió után hemodinamikailag stabil pitvari flattern alakul ki, akkor a második infúzió beadható, mivel a betegeknél a szinuszritmus visszaállhat (lásd „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések” és „Nemkívánatos hatások, mellékhatások”).

*113 kg-nál nagyobb testtömegű betegek*
Azoknál a betegeknél, akiknek a testtömege ≥ 113 kg, fix dózisú vernakalant alkalmazandó. A kezdő dózis 339 mg (a 4 mg/ml-es oldatból 84,7 ml). Ha a szinuszritmus az első infúzió befejezése után 15 perccel nem áll helyre, akkor egy második, 226 mg-os (a 4 mg/ml-es oldatból 56,5 ml), 10 percig tartó infúzió adható. Az 565 mg feletti kumulatív dózisokat nem értékelték.

*Szívműtét után*
Dózismódosítás nem szükséges.

*Vesekárosodás*
Dózismódosítás nem szükséges (lásd „Farmakokinetikai tulajdonságok”).

*Májkárosodás*
Dózismódosítás nem szükséges (lásd „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések” és „Farmakokinetikai tulajdonságok”).

*Idősek (≥ 65 év)*
Dózismódosítás nem szükséges.

*Gyermekek és serdülők*
A vernakalantnak 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél a frissen kialakult pitvarfibrilláció szinuszritmusba történő gyors konverziója indikáció esetén nincs releváns alkalmazása, ezért ebben a populációban nem szabad alkalmazni.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

A vernakalant intravénás lökés vagy bolus formájában nem adható be!

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

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a „A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk” pontban.

**Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a „Segédanyagok felsorolása” pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- A súlyos aorta stenosisban szenvedő betegek, olyan betegek, akiknek a systolés vérnyomása < 100 Hgmm, valamint a NYHA III és NYHA IV stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegek.
- Azok a betegek, akiknek a kezelés megkezdésekor megnyúlt QT-távolságuk (korrekció nélkül > 440 ms) vagy súlyos bradycardiájuk, sinuscsomó dysfunctiójuk vagy másodfokú és harmadfokú szívblokkjuk van, pacemaker nélkül.
- A vernakalant adását megelőző, valamint a beadást követő első 4 órában intravénás ritmuskontrollra való (I-es és III-as csoportba tartozó) antiarrhythmiás szer alkalmazása.
- Akut coronaria szindróma (beleértve a myocardialis infarctust is) a megelőző 30 napban.

**Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A betegek monitorozása

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

Ha a következő jelek és tünetek bármelyike előfordul, a vernakalant beadását abba kell hagyni és a beteget megfelelő orvosi ellátásban kell részesíteni:
- hirtelen vérnyomás- vagy pulzusszámcsökkenés, tüneteket okozó vérnyomáscsökkenéssel, illetve bradycardiával vagy ezek nélkül
- hypotenzió
- bradycardia

- EKG eltérések (például klinikailag jelentős sinus pauza, teljes szívblokk, újonnan kialakult szárblokk, a QRS- vagy a QT-intervallum jelentős megnyúlása, ischaemiára vagy infarctusra és ventricularis arrhythmiára jellemző eltérések)

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

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

Óvintézkedések az infúzió beadása előtt

A gyógyszeres cardioversio megkísérlése előtt a betegeknek megfelelően hidrált és hemodinamikailag stabil, optimalizált állapotban kell lenniük, és ha szükséges, akkor a betegeket a terápiás ajánlásoknak megfelelően antikoaguláns-kezelésben kell részesíteni. Nem korrigált hypokalemiás betegeknél (a szérumkáliumszint kevesebb, mint 3,5 mmol/l) a vernakalant beadása előtt a káliumszintet korrigálni kell.
A gyógyszerhez tartozik egy, az infúzió beadását megelőző ellenőrző lista. A beadás előtt a gyógyszert rendelő orvosnak a mellékelt ellenőrző lista segítségével meg kell állapítania, hogy a beteg megkaphatja-e a készítményt. Az ellenőrző listát az infúziós tartályon kell elhelyezni, és a gyógyszert beadó egészségügyi szakembernek a beadás előtt el kell olvasnia.

Hypotenzió

A betegek kis részénél hypotenzió alakulhat ki (az alkalmazást követő első 2 órán belül vernakalant esetében 5,7%-nál, placebo esetében 5,5%-nál). A hypotenzió jellemző módon korán, vagy az infúzió beadása alatt vagy nem sokkal az infúzió befejezése után alakul ki, és rendszerint a hagyományos, szupportív intézkedésekkel korrigálható. Nem gyakran súlyos hypotenziós eseteket figyeltek meg. Megállapították, hogy a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek populációjában magasabb a hypotenzió kockázata (lásd „Nemkívánatos hatások, mellékhatások”).

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

Pangásos szívelégtelenség

A pangásos szívelégtelenségben szenvedő, vernakalanttal kezelt betegeknél az adagolást követő első 2 órában magasabb volt a hypotoniás események össz-incidenciája, mint a placebót kapóknál (sorrendben 13,4% *versus* 4,7%). A pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a vernakalant-expozíció után súlyos mellékhatásként jelentett vagy a gyógyszer adásának abbahagyásához vezető hypotonia ezeknek a betegeknek a 1,8%-ánál, míg a placebót kapók 0,3%-ánál fordult elő.

Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnaesisében pangásos szívelégtelenség szerepel, az adagolást követő első 2 órában magasabb volt a ventricularis arrhythmiák előfordulási gyakorisága (6,4% a vernakalant esetén, a placebo esetén észlelt 1,6%-kal szemben). Ezek az arrhythmiák jellemző módon tünetmentes, monomorph, nem hosszan tartó (átlagosan 3-4 ütés) ventricularis tachycardiák formájában jelentkeztek. A hypotenzió és a ventricularis arrhythmia, mint nemkívánatos esemény, pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél észlelt magasabb előfordulási gyakorisága miatt a vernakalantot óvatosan kell alkalmazni a hemodinamikailag stabil, NYHA I-II funkcionális stádiumú, pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél. Azoknál a betegeknél, akiknél a korábban dokumentált balkamra ejekciós frakció (LVEF) ≤ 35%, a vernakalant alkalmazásával korlátozott a tapasztalat. Alkalmazása ezeknél a betegeknél nem javasolt. Alkalmazása a NYHA III vagy NYHA IV stádiumú pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd „Ellenjavallatok”).

Szívbillentyű-betegség

A szívbillentyű-betegségben szenvedő, vernakalantot kapó betegeknél az alkalmazást követő 24 órában magasabb volt a ventricularis arrhythmiás események előfordulási gyakorisága. Az első 2 órában a vernakalanttal kezelt betegek 6,4%-ánál fordult elő ventricularis arrhythmia, míg a placebót kapó betegek egyikénél sem fordult elő. Ezeket a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Pitvari flattern

A vernakalantot nem találták hatásosnak a típusos, primer pitvari flattern szinuszritmussá történő konvertálására. A vernakalantot kapó betegeknél az adagolást követő első 2 órában magasabb az incidenciája a pitvari flatternné történő konverziónak. Ez a kockázat magasabb azoknál a betegeknél, akik I-es csoportba tartozó antiarrhythmiás szereket kapnak (lásd „Nemkívánatos hatások, mellékhatások”). A kezelés következtében kialakuló pitvari flattern észlelésekor az infúzió folytatását mérlegelni kell (lásd „Adagolás és alkalmazás”). A forgalomba hozatal utáni tapasztalatoknál ritka esetekben a pitvari flattern 1:1 arányú atrioventricularis átvezetése figyelhető meg.

Egyéb, nem vizsgált betegségek és állapotok

A vernakalantot 440 ms-nál rövidebb, nem korrigált QT-távolságú betegeknek a *torsade de pointes* kockázatának növekedése nélkül adták.

Ezen kívül nem vizsgálták klinikailag jelentős valvularis stenosisban, hypertrophiás obstructiv cardiomyopathiában, restrictiv cardiomyopathiában vagy constrictiv pericarditisben szenvedő betegeknél, és alkalmazása ilyen esetekben nem javasolható. A pacemakerrel rendelkező betegeknél a vernakalanttal szerzett tapasztalat korlátozott.

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

Az első és a második infúzió utáni ismételt adagokról nincsenek klinikai adatok.

Elektromos cardioversio

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

Antiarrhythmiás gyógyszer alkalmazása a vernakalant alkalmazása előtt vagy után

Adatok hiánya miatt a vernakalant nem javasolható olyan betegek számára, akiknek 4-24 órával a vernakalant alkalmazása előtt (I-es és III-as csoportba tartozó) antiarrhythmiás gyógyszereket adtak intravénásan. Tilos adni olyan betegeknek, akik 4 órával a vernakalant alkalmazása előtt (I-es és III-as csoportba tartozó) intravénás antiarrhythmiás gyógyszereket kaptak (lásd „Ellenjavallatok”).

A korlátozott tapasztalat miatt a vernakalantot óvatosan kell alkalmazni a szájon át (I-es és III-as csoportba tartozó) antiarrhythmiás gyógyszereket kapó betegeknél. Az I-es csoportba tartozó antiarrhythmiás gyógyszereket kapó betegeknél magasabb lehet a pitvari flattern kockázata (lásd fent).

A vernakalant adását követő első 4 órában intravénás ritmuskontrollra való antiarrhythmiás szer (I-es és III-as csoportba tartozó) alkalmazásával korlátozott a tapasztalat, ezért ezeket a szereket ezalatt az időszak alatt tilos alkalmazni (lásd „Ellenjavallatok”).

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

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer 32 mg nátriumot tartalmaz 200 mg-os injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által felnőtteknek ajánlott napi maximális 2 g nátriumbevitel 1,6%-ának.

Ez a gyógyszer 80 mg nátriumot tartalmaz 500 mg-os injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által felnőtteknek ajánlott napi maximális 2 g nátriumbevitel 4%-ának.

**Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Tilos alkalmazni a vernakalantot olyan betegeknél, akik (I-es és III-as csoportba tartozó) intravénás antiarrhythmiás szereket kaptak a vernakalant alkalmazását megelőző 4 órán belül (lásd „Ellenjavallatok”).

A klinikai fejlesztési program alatt a *per os* fenntartó antiarrhythmiás kezelést minimum a vernakalant adását követő 2 órában felfüggesztették. A vernakalant adása után 2 órával egy *per os*, fenntartó antiarrhythmiás kezelés folytatása vagy elkezdése mérlegelhető (lásd „Ellenjavallatok” és „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések”).

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

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

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

A beadás előtt minden lépést olvasson el!

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

A BRINAVESS infúzió előkészítése

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

*2. lépés: A koncentrátum hígítása*
A megfelelő alkalmazás biztosítása érdekében a kezelés kezdetén elegendő mennyiségű BRINAVESS 20 mg/ml koncentrátumot kell előkészíteni, hogy az biztosan elegendő legyen az első és a második infúzió beadásához.
Az alábbi hígítási útmutatót követve készítsen 4 mg/ml-es koncentrációjú oldatot:

Ha a beteg testtömege ≤ 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml koncentrátumot kell 100 ml oldószerhez adni.
Ha a beteg testtömege > 100 kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml koncentrátumot kell 120 ml oldószerhez adni.

A hígításhoz javasolt oldószerek 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció, Ringer-laktát oldatos injekció vagy 5%-os glükóz oldatos injekció.

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

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