

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

BRINAVESS 20 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af þykkni inniheldur 20 mg af vernakalant hýdróklóríði, sem samsvarar 18,1 mg af vernakalanti.

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 200 mg af vernakalant hýdróklóríði, sem samsvarar 181 mg af vernakalanti.

Hvert 25 ml hettuglas inniheldur 500 mg af vernakalant hýdróklóríði, sem samsvarar 452,5 mg af vernakalanti.

Eftir þynningu er styrkur vernakalant hýdróklóríðs í lausninni 4 mg/ml.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 200 mg hettuglas inniheldur u.þ.b. 1,4 mmól (32 mg) af natríum.

Hvert 500 mg hettuglas inniheldur u.þ.b. 3,5 mmól (80 mg) af natríum.

Hver ml af þynntri lausn inniheldur u.þ.b. 3,5 mg af natríum (natríum klóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyf, lausn), 0,64 mg af natríum (5 % glúkósi stungulyf, lausn) eða 3,2 mg af natríum (Ringer Laktat stungulyf, lausn).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft innrennslisþykkni).

Tær, litlaus eða ljósgul lausn með pH u.þ.b. 5,5.

Osmósuþéttni (osmolality) lyfjalausnarinnar er stillt þannig að hún sé á bilinu 270-320 mOsmól/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Brinavess er ætlað til skjótrar vendingar nýbyrjaðs gáttatífs (atrial fibrillation) í sínustakt hjá fullorðnum.

- Hjá sjúklingum án tengsla við skurðaðgerð: gáttatif staðið ≤ 7 daga.

- Hjá sjúklingum sem hafa gengist undir hjartaskurðaðgerð: gáttatif staðið ≤ 3 daga.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gefa á vernakalant undir eftirliti, við klínískar aðstæður sem henta til hjartavendingar (cardioversion). Lyfið skal einungis gefið af vel þjálfuðum heilbrigðisstarfsmanni.

Skammtar

Skammtur af vernakalant miðast við líkamsþyngd sjúklings, þar sem hámarksskammtur er miðaður við 113 kg.

Ráðlagt upphafsinnrennsli er 3 mg/kg gefið á 10 mínútum og ekki skal gefa stærri upphafsskammt en 339 mg (84,7 ml af 4 mg/ml lausn). Ef vending í sínustakt hefur ekki orðið 15 mínútum eftir lok upphafsinnrennslis má gefa 2 mg/kg í öðru 10 mínútna innrennsli (hámarksskammtur í seinna innrennsli er 226 mg (56,5 ml af 4 mg/ml lausn)). Ekki ætti að gefa hærri uppsafnaðan skammt en 5 mg/kg á hverjum 24 klukkustundum.

Upphafsinnrennsli er gefið sem 3 mg/kg skammtur í 10 mínútur. Á þeim tíma ætti að fylgjast vandlega með hvort sjúklingurinn sýnir einhver merki eða einkenni skyndilegs minnkaðs blóðþrýstings eða hjartsláttar. Komi slík merki fram, með eða án lágþrýstings með einkennum eða hægtakti, skal stöðva innrennslið tafarlaust.

Ef ekki hefur orðið vending í sínustakti, skal fylgjast með lífsmarki og hjartslætti í 15 mínútur í viðbót.

Ef ekki hefur orðið vending í sínustakti með upphafsinnrennslinu eða innan þeirra 15 mínútna sem fylgst var með sjúklingnum, skal gefa annað 2 mg/kg innrennsli á 10 mínútum.

Ef vending í sínustakt verður á meðan á fyrra eða seinna innrennsli stendur ætti að ljúka því innrennsli. Ef vart verður við blóðaflfræðilega stöðugt (haemodynamically stable) gáttaflökt eftir fyrra innrennsli má gefa seinna innrennsli, þar sem það getur vent sjúklingum í sínustakt (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Sjúklingar sem vega >113 kg

Sjúklingum sem vega meira en 113 kg á að gefa fastan skammt af vernakalant. Upphafsskammtur er 339 mg (84,7 ml af 4 mg/ml lausn). Ef vending í sínustakt hefur ekki orðið 15 mínútum eftir lok upphafsinnrennslis má gefa 226 mg (56,5 ml af 4 mg/ml lausn) í öðru 10 mínútna innrennsli. Uppsafnaðir skammtar umfram 565 mg hafa ekki verið metnir.

Eftir hjartaskurðaðgerð

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta.

Börn

Notkun vernakalant til skjótrar vendingar nýbyrjaðs gáttatífs (atrial fibrillation) í sínustakt á ekki við hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára og því ætti ekki að nota það hjá þessum hópi.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Ekki á að gefa vernakalant sem inndælingu í bláæð (IV-push) eða sem inndælingu hratt í bláæð (bolus).

Hettuglösin eru einnota og nauðsynlegt er að þynna innihald þeirra fyrir notkun.

Nánari leiðbeiningar um þynningu lyfsins áður en það er gefið er að finna í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Sjúklingar með alvarleg ósæðarþrengsli, sjúklingar með slagbilsþrýsting (systolic blood pressure) < 100 mm Hg og sjúklingar með hjartabilun NYHA stig III og NYHA stig IV.
- Sjúklingar með lengt QT fyrir meðferð (óleiðrétt > 440 msek.) eða alvarlegan hægslátt, sínushnútskvilla eða annarrar og þriðju gráðu leiðnitruflunar í hjarta án gangráðs.
- Notkun lyfja við hjartsláttartruflunum í æð (af flokki I eða III) innan 4 klukkustunda fyrir gjöf og einnig á fyrstu 4 klukkustundunum eftir innrennsli með vernakalant.
- Brátt kransæðaheilkenni, þ.m.t. hjartadrep (myocardial infarction) á síðustu 30 dögum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eftirlit með sjúklingum

Greint hefur verið frá alvarlegum tilfellum lágþrýstings meðan á innrennsli með vernakalantstöð og strax eftir að því lauk. Fylgjast skal náið með sjúklingum með mælingum á lífsmörkum og samfelldri síritun hjartsláttar, meðan á innrennsli stendur og í a.m.k. 15 mínútur eftir að innrennsli lýkur.

Ef einhver eftirtalinnna vísbendinga eða einkenna koma fram skal hætta gjöf vernakalantog veita sjúklingum viðeigandi læknis meðferð:

- Skyndileg lækun á blóðþrýstingi eða hjartsláttartíðni, með eða án einkenna lágþrýstings eða hægsláttar
- Lágþrýstingur
- Hægsláttur
- Breytingar á hjartarafriti (svo sem klínískt mikilvægt hjartsláttarhlé (sinus pause), algert hjartaróf (complete heart block), nýtt greinrof, marktæk lenging QRS eða QT bila, breytingar sem samrýmast blóðþurrð (ischaemia) eða vöðvadrep (infarction) eða sleglatakttruflanir)

Ef þetta kemur fyrir við fyrsta innrennsli af vernakalantætti ekki að gefa sjúklingnum frekari skammta.

Enn fremur skal fylgjast með sjúklingnum í 2 klst. eftir að innrennsli hefst og þar til klínísk mæligildi og hjartarafrit eru orðin stöðug.

Varúðarráðstafanir fyrir innrennsli

Áður en hjartavending með lyfjum (pharmacological cardioversion) er reynd, eiga sjúklingar að vera í góðu vökvajafnvægi og í góðu blóðaflfræðilegu ástandi og, ef nauðsyn krefur, gefa þeim segavörn í samræmi við gildandi leiðbeiningar. Hjá sjúklingum með kalíumskort í blóði (kalíum í sermi <3,5 mmól/l), sem ekki hefur verið leiðréttur, þarf að leiðrétta kalíumbéttni fyrir notkun vernakalant.

Gátlisti til notkunar fyrir innrennsli fylgir lyfinu. Áður en lyfið er gefið skal sá sem ávísar lyfinu nota gátlistann til að ganga úr skugga um að ekkert sé því til fyrirstöðu að sjúklingurinn fái meðferðina. Gátlistann á að setja á ílátid sem inniheldur innrennslislausnina, þar sem heilbrigðisstarfsmaðurinn sem mun gefa lyfið getur lesið hann.

Lágþrýstingur

Lágþrýstingur getur komið fyrir hjá fáeinum sjúklingum (5,7% hjá sjúklingum sem fengu vernakalant, 5,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, á fyrstu 2 klukkustundum eftir að skammtur var gefinn). Lágþrýstingur kemur oftast snemma fram, annað hvort meðan á innrennsli stendur eða fljótlega eftir að því lýkur og er yfirleitt hægt að leiðrétta með hefðbundinni stuðningsmeðferð. Sjaldgæf tilfelli af alvarlegum lágþrýstingi hafa komið fram. Sjúklingar með hjartabilun (congestive heart failure, CHF) eru í aukinni hættu á að fá lágþrýsting (sjá kafla 4.8).

Fylgjast verður náið með sjúklingum m.t.t. vísbendinga og einkenna um skyndilega lækkun á blóðþrýstingi eða hjartsláttartíðni, meðan á innrennsli stendur og að lágmarki í 15 mínútur eftir að innrennsli lýkur.

Hjartabilun

Meðal sjúklinga með hjartabilun var tíðni lágþrýstings á fyrstu 2 klukkustundum eftir lyfjagjöf hærri hjá sjúklingum sem fengu vernakalant en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (13,4% borið saman við 4,7%, talið í sömu röð). Lágþrýstingur var greindur sem alvarleg aukaverkun eða leiddi til þess að lyfjameðferð var hætt hjá 1,8% sjúklinga með hjartabilun sem fengu vernakalant, borið saman við 0,3% hjá sjúklingum með hjartabilun sem fengu lyfleysu.

Meðal sjúklinga með sögu um hjartabilun var tíðni sleglatakttruflana (ventricular arrhythmia) hærri á fyrstu 2 klukkustundum eftir lyfjagjöf (6,4% hjá sjúklingum sem fengu vernakalantborið saman við 1,6% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu). Þessi takttruflun var gjarnan einsleitur, skammvinnur (að meðaltali 3-4 slög) sleglahraðsláttur án einkenna.

Vegna hærri tíðni aukaverkana lágþrýstings og sleglatakttruflana hjá sjúklingum með hjartabilun ætti að gæta varúðar við notkun vernakalant hjá sjúklingum sem eru blóðaflfræðilega stöðugir og með hjartabilun tilsvarende NYHA stigi I til II. Takmörkuð reynsla er af notkun vernakalant hjá sjúklingum með sögu um minnkað útfall vinstra slegils (LVEF) $\leq 35\%$, því er notkun þess ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingahópi. Ekki ætti að nota lyfið hjá sjúklingum með hjartabilun tilsvarende NYHA stigi III eða NYHA stigi IV (sjá kafla 4.3).

Hjartalokusjúkdómar (valvular heart disease)

Tíðni hjartsláttartruflana í slegli var hærri hjá sjúklingum með hjartalokusjúkdóm (valvular heart disease) sem höfðu fengið vernakalant, þar til 24 klukkustundum eftir að skammtur var gefinn. Á fyrstu 2 klukkustundunum komu fram hjartsláttartruflanir í slegli hjá 6,4% sjúklinga sem fengu vernakalant, en ekki hjá neinum þeirra sem fengu lyfleysu. Fylgjast þarf sérstaklega með þessum sjúklingahópi.

Gáttaflökt

Vernakalantreyndist ekki virkt við vendingu dæmigerðs frumkomins gáttaflökts (primary atrial flutter) í sínustakt. Sjúklingar sem hafa fengið vernakalant hafa hærri tíðni á að venda í gáttaflökt innan fyrstu tveggja klukkustunda eftir gjöf. Þessi áhætta er meiri hjá þeim sem nota lyf við hjartsláttartruflunum af flokki I (sjá kafla 4.8). Ef gáttaflökt kemur fram við meðferðina á að íhuga að halda innrennsli áfram (sjá kafla 4.2). Eftir markaðssetningu hafa tilfelli gáttaflökts með 1:1 gátasleglaleiðslu verið mjög sjaldgæf.

Aðrir sjúkdómar og kvillar sem ekki hafa verið rannsakaðir

Vernakalant hefur verið gefið sjúklingum með óleiðrétt QT bil <440 millisekúndur án aukinnar áhættu á margbreytilegum sleðlahraðtaki (torsade de pointes).

Enn fremur hefur það ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með klínískt marktæk lokuþrengsli (valvular stenosis), hjartavöðvaþykkun af völdum hjartavöðvakvilla (hypertrophic obstructive cardiomyopathy), hjartavöðvakvilla með aðþrengingu (restrictive cardiomyopathy) eða gollurshúsprengingu (constrictive pericarditis) og ekki er mælt með notkun þess í slíkum tilfellum. Takmörkuð reynsla er af notkun vernakalant hjá sjúklingum með gangráð.

Þar sem klínísk reynsla er takmörkuð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi, er ekki mælt með notkun vernakalant hjá þessum sjúklingahópi.

Ekki liggja fyrir klínísk gögn um endurtekna skammta eftir fyrra og seinna innrennsli.

Rafvending

Íhuga má rafvendingu (direct-current cardioversion) hjá sjúklingum sem ekki svara lyfjameðferð. Engin klínísk reynsla er af rafvendingu innan 2 klukkustunda eftir lyfjagjöf.

Notkun lyfja við hjartsláttartruflunum áður eða eftir gjöf vernakalant

Vegna skorts á upplýsingum er ekki hægt að mæla með notkun vernakalant hjá sjúklingum sem hafa fengið lyf við hjartsláttartruflunum (af flokki I og III) í æð 4-24 klst. fyrir vernakalant gjöf. Ekki má gefa lyfið sjúklingum sem hafa fengið lyf við hjartsláttartruflunum (af flokki I og III) á síðustu 4 klukkustundum (sjá kafla 4.3).

Vegna takmarkaðrar reynslu skal nota vernakalantmeð varúð hjá sjúklingum sem taka lyf við hjartsláttartruflunum (af flokki I og III) til inntöku. Aukin hættu getur verið á gáttaflökti hjá sjúklingum sem taka lyf við hjartsláttartruflunum af flokki I (sjá hér að ofan).

Takmörkuð reynsla er af notkun lyfja við hjartsláttartruflunum (flokkur I og flokkur III), sem gefin eru í æð, á fyrstu 4 klukkustundunum eftir gjöf vernakalant, því má ekki nota þessi lyf á þessu tímabili (sjá kafla 4.3).

Það kemur til mála að halda áfram eða hefja meðferð með lyfjum til inntöku við hjartsláttartruflunum 2 klukkustundum eftir vernakalant gjöf.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur 32 mg af natríum í hverju 200 mg hettuglasi, sem jafngildir 1,6% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðis-málastofnuninni (WHO).

Lyfið inniheldur 80 mg af natríum í hverju 500 mg hettuglas, sem jafngildir 4% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðis-málastofnuninni (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Ekki má gefa vernakalant sjúklingum sem hafa fengið lyf við hjartsláttartruflunum (í flokki I og III) með innrennsli fjórum klukkustundum fyrir gjöf á vernakalanti (sjá kafla 4.3).

Í klínískum rannsóknum á lyfinu var gert hlé á viðhaldsmeðferð við hjartsláttartruflunum með lyfjum til inntöku í a.m.k. 2 klukkustundir eftir gjöf vernakalant. Að þeim tíma liðnum má íhuga að hefja slíka meðferð eða taka hana upp aftur ef hlé hefur verið gert á henni (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Þó vernakalant sé hvarfefni fyrir CYP2D6 hefur verið sýnt með lyfjahvarfagreiningu á þýði að enginn afgerandi munur var á bráðri útsetningu fyrir vernakalant (C_{max} og $AUC_{0-90min}$) þegar veikir eða öflugir CYP2D6 hemlar voru gefnir minna en einum sólarhring fyrir innrennsli vernakalant, borið saman við sjúklinga sem ekki fengu samtímis meðferð með CYP2D6 hemlum. Ennfremur er aðeins minniháttar munur á bráðri útsetningu fyrir vernakalant hjá einstaklingum með litla virkni CYP2D6 og einstaklingum með mikla virkni. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta af vernakalant með tilliti til virkni CYP2D6 eða þess hvort vernakalant er gefið samtímis 2D6 hemlum.

Vernakalant er miðlungsmikill samkeppnishemill fyrir CYP2D6. Vegna þess að helmingunartími vernakalant í blóði er skammur og hindrun á 2D6 af hálfu þess því skammvinn er þó ekki gert ráð fyrir að bráð gjöf í bláæð af vernakalant hafi veruleg áhrif á lyfjahvörf hvarfefa 2D6 sem gefin eru til lengri tíma. Ekki er gert ráð fyrir því að vernakalant sem gefið er sem innrennsli í æð valdi mikilvægum milliverkunum vegna þess hversu hratt það dreifist og hve hröð útsetningin er, lítil

próteinbinding, skorti á bindingu við önnur CYP P450 ensím sem rannsökuð voru (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 eða 2E1) og skorti á hömlun á P-glýkóprótein í digoxín flutningi.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir nein gögn um notkun vernakalant hýdróklóríðs hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt vanskapanir eftir endurtekna útsetningu við inntöku (sjá kafla 5.3). Í öryggisskyni er mælt með að forðast notkun vernakalant á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort vernakalant / umbrotsefni þess eru skilin út í brjóstamjólk. Engar upplýsingar liggja fyrir um hvort vernakalant / umbrotsefni þess eru skilin út í dýramjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir nýbura/ungbarn sem er á brjósti. Gæta skal varúðar ef lyfið er notað hjá konum sem hafa barn á brjósti.

Frjósemi

Ekki hefur verið sýnt fram á áhrif vernakalant á frjósemi í dýratilraunum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vernakalant hefur lítil til væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um svima á fyrstu 2 klukkustundunum eftir notkun lyfsins (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um (> 5%) á fyrstu 24 klukkustundunum eftir að hafa fengið vernakalant voru bragðtruflanir (17,9%), hnerri (12,5%) og náladofi (6,9%). Þessi viðbrögð urðu samtímis innrennsli, gengu fljótt yfir og höfðu sjaldnast áhrif á meðferðina.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem lýst er hér fyrir neðan byggjast á greiningu á öllum klínískum rannsóknum, rannsókn á öryggi lyfsins eftir veitingu markaðsleyfis og tilkynningum um aukaverkanir eftir markaðssetningu lyfsins. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Tafla 1: Aukaverkanir^a

Taugakerfi	<i>Mjög algengar:</i> Bragðtruflanir <i>Algengar:</i> Náladofi, sundl, <i>Sjaldgæfar:</i> Minnkað snertiskyn, sviði, lyktarglöp, yfirlið, svefnhöfgi
Augu	<i>Sjaldgæfar:</i> Aukin táramyndun, erting í augum, sjónskerðing

Hjarta	<i>Algengar:</i> Hægsláttur^b, gáttaflökt^b <i>Sjaldgæfar:</i> Sínusstöðvun (sinus arrest), sleglahraðtaktur (ventricular tachycardia), hjartsláttarónot, vinstra greinrof, aukaslög frá sleglum, fyrstu gráðu gáttasleglarof, algert gáttasleglarof, hægra greinrof, hægur sínustaktur (sinus bradycardia), lengt QRS á hjartarafriti, hjartalost (cardiogenic shock), aukinn þanbilsþrýstingur (diastolic blood pressure) <i>Mjög sjaldgæfar:</i> Gáttaflökt 1:1 gáttasleglaleiðni (atrioventricular conduction)^{b, c}
Æðar	<i>Algengar:</i> Lágþrýstingur <i>Sjaldgæfar:</i> Andlitsroði, hitasteypa, fölvi
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<i>Mjög algengar:</i> Hnerri <i>Algengar:</i> Hósti, óþægindi í nefi <i>Sjaldgæfar:</i> Mæði, erting í hálsi, verkur í munni og koki, nefstífla, köfnunartilfinning, tilfinning um að það standi í manni, , nefrennsli
Meltingarfæri	<i>Algengar:</i> Ógleði, náladofi í munni, uppköst <i>Sjaldgæfar:</i> Munnþurrkur, niðurgangur, tilfinningardoði í munni, bráð hægðalosunarþörf,
Húð og undirhúð	<i>Algengar:</i> Kláði, ofsvitnun <i>Sjaldgæfar:</i> Almennur kláði, kaldsvitnun
Stoðkerfi og stoðvefur	<i>Sjaldgæfar:</i> Verkir í útlimum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<i>Algengar:</i> Verkur á innrennslisstað, hitatilfinning, náladofi á innrennslisstað <i>Sjaldgæfar:</i> Þreyta, erting á innrennslisstað, ofnæmi á innrennslisstað, , kláði á innrennslisstað, vanlíðan

^a Aukaverkanir tilgreindar í töflunni komu fram innan 24 klukkustunda eftir innrennsli með vernakalant (sjá kafla 4.2 og 5.2) með tíðni sem var >0,1% hjá sjúklingum sem fengu vernakalant og meiri en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

^b Sjá kaflana „gáttaflökt“ og „hægsláttur“ hér fyrir neðan

^c Kom í ljós eftir markaðssetningu lyfsins

Lýsing valinna aukaverkana

Meðal klínískt mikilvægra aukaverkana sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum voru lágþrýstingur og sleglatakttruflanir (ventricular arrhythmia) (sjá kafla 4.4).

Hægsláttur

Hægsláttur sást einkum samtímis vendingu í sínustakt. Þar sem vendingartíðni var marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu vernakalant, var tíðni hægsláttar einnig hærri á fyrstu 2 klukkustundunum hjá sjúklingum sem fengu vernakalant en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (1,6% borið saman við 0%). Meðal þeirra sjúklinga sem ekki tókst að venda í sínustakt var tíðni hægsláttar á fyrstu 2 klukkustundunum eftir innrennsli svipuð hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og sjúklingum sem

fengu vernakalant (4,0% borið saman við 3,8%). Almennt hvarf hægsláttur við stöðvun meðferðar og/eða með atrópingjöf.

Gáttaflökt

Tíðni breytingar gáttatífs í gáttaflökt á fyrstu 2 klukkustundum eftir innrennsli var augin hjá sjúklingum sem fengu vernakalant (1,2% borið saman við 0% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu). Með áframhaldandi innrennsli samkvæmt leiðbeiningunum hér að ofan fór meirihluti sjúklinga, í sínustakt. Hjá öðrum sjúklingum má mæla með því að beita rafvendingu. Sjúklingar sem tóku þátt í klínískum rannsóknum sem framkvæmdar hafa verið hingað til og fengu gáttaflökt í kjölfar vernakalant meðferðar fengu ekki 1:1 gáttasleglaleiðslu (atrioventricular conduction). Þó hafa tilfelli gáttaflökts með 1:1 gáttasleglaleiðslu verið mjög sjaldgæf eftir markaðssetningu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Einn sjúklingur, sem fékk 3 mg/kg af vernakalant á 5 mínútum (í stað 10 mínútna, eins og mælt er með), fékk blóðaflræðilega stöðugan hraðslátt með gleiðum QRS samstæðum (wide complex tachycardia), sem gekk til baka án eftirkasta.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Hjartasjúkdómalyf, lyf við hjartsláttartruflunum, flokkar I og III, ATC-flokkur: C01BG11.

Verkunarháttur

Vernakalant er lyf við hjartsláttartruflunum sem verkar einkum á gáttir (atria) með því að lengja torleiðnitíma (refractoriness) þeirra og hægja á leiðni á hraðaháðan hátt (rate-dependently). Talið er að þessi áhrif á torleiðnitíma og leiðni haldi í skefjum hringsóli (re-entry) og séu öflugri í gáttum sem eru í gáttatífi. Því er haldið fram að tiltölulega sértæk áhrif vernakalants á gáttir fremur en slegla stafi af leiðnihindrun rafboða sem eru í gáttum en ekki í sleglum, auk einstaks raflífeðlisfræðilegs ástands gátta við gáttatíf, sem stýrt er af jónagöngum. Samt sem áður hafi blokkun á katjónískum straumum, þar með talið hERG göngum og spennu-háðum natríum göngum sem eru til staðar í sleglum verið skráðar.

Lyfhrif

Í forklínískum rannsóknum hindraði vernakalant rafstrauma á öllum stigum hrifspennu í gáttum, þar á meðal kalíumstrauma sem eru einskorðaðir við gáttir (t.d. ofurhraðan seinkaðan afriðlunarstraum (ultra-rapid delayed rectifier) og asetýlkólínháða kalíumstrauma). Tíðni- og spennuháð hindrun natríumganga við gáttatíf beinir virkni lyfsins enn frekar að gáttavef, sem virkjast hratt og er afskautaður að hluta til, fremur en eðlilega skautuðum sleglum, sem slá með hægari takti. Sá eiginleiki vernakalant að hindra seinni þátt (late component) rafstrauma af völdum natríums takmarkar einnig áhrif á endurskautun slegla, sem örvast af hindrun rafstrauma af völdum kalíums í sleglunum. Einskorðun áhrifanna við gáttavef, ásamt hindrun seinni þáttar rafstrauma af völdum natríums, bendir til þess að vernakalant sé ekki líklegt til að valda hjartsláttartruflunum. Að öllu samanteknu valda

samanlögð áhrif vernakalant á rafstrauma af völdum kalíums og natríums í hjarta umtalsverðum leiðréttingaráhrifum á hjartsláttartruflanir, sem einkum beinast að gáttum.

Í raflífeðlisfræðilegri rannsókn á sjúklingum olli vernakalant marktækri lengingu á raunverulegum torleiðnitíma gátta á skammtaháðan hátt, án þess að marktæk aukning sæist á raunverulegum torleiðnitíma slegla. Meðal þátttakenda í klínískum rannsóknum í fasa 3 var QT, leiðrétt fyrir hjartsláttartíðni (með leiðréttingu Fridericia's, QTcF), lengra hjá sjúklingum sem fengu vernakalant en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (munur á toppum miðað við lyfleysu var 22,1 millisekúndur eftir fyrri innrennsli og 18,8 millisekúndur eftir seinna innrennsli). 90 mínútum eftir upphaf innrennslis hafði þessi munur minnkað í 8,1 millisekúndur.

Verkun og öryggi

Klínískar rannsóknir: Klínísk áhrif vernakalant í meðferð sjúklinga með gáttatif hafa verið metin í þremur slembiröðuðum, tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu (ACT I, ACT II og ACT III) og í rannsókn með samanburði við virka efnið amíóðarón, sem gefið var í æð (AVRO). Nokkrir sjúklingar með dæmigert gáttaflökt voru þátttakendur í ACT II og ACT III og reyndist vernakalant ekki vera virkt við vendingu gáttaflökts. Í klínískum rannsóknum var lagt mat á þörf fyrir segavörn, samkvæmt klínískum venjum meðhöndlandi lækni, fyrir gjöf vernakalant. Ef gáttatif hafði staðið skemur en 48 klukkustundir gat hjartavending hafist þegar í stað. Ef gáttatif hafði staðið lengur en 48 klukkustundir var nauðsynlegt að beita segavörn samkvæmt meðferðarleiðbeiningum.

Áhrif vernakalant við meðferð sjúklinga með langvarandi gáttatif, þ.e. í meira en 3 klukkustundir en ekki lengur en 45 daga, voru rannsökuð í ACT I og ACT III rannsóknunum. Í ACT II rannsókninni voru rannsökuð áhrif vernakalant á sjúklinga sem fengu gáttatif sem stóð skemur en í 3 daga skömmu eftir að hafa undirgengist kransæðahjáveituaðgerð og/eða hjartalokuaðgerð (gáttatif kom fram meira en einum sólarhring en minna en 7 dögum eftir aðgerð). Í AVRO rannsókninni voru borin saman áhrif vernakalant og amíóðarón í æð hjá sjúklingum með nýbyrjað gáttatif (fyrir 3-48 klukkustundum). Í öllum rannsóknum fengu sjúklingar 10 mínútna innrennsli af 3,0 mg/kg BRINAVESS (eða lyfleysu) og síðan var fylgst náið með þeim í 15 mínútur. Ef sjúklingur hafði gáttatif eða gáttaflökt við lok 15 mínútna eftirfylgnitímans var gefið annað 10 mínútna innrennsli af 2,0 mg/kg BRINAVESS (eða lyfleysu). Meðferðarárangur var skilgreindur sem vending gáttatífs í sínustakt innan 90 mínútna. Sjúklingar sem ekki brugðust við meðferðinni fengu venjubundna lækniúmmönnun.

Virgni hjá sjúklingum með viðvarandi gáttatif (ACT I og ACT III)

Aðalmæligildi virkni var hlutfall þátttakenda með skammvarandi gáttatif (frá 3 klukkustundum að 7 dögum) þar sem vending gáttatífs í sínustakt varð af völdum meðferðarinnar innan 90 mínútna frá fyrstu gjöf rannsóknalyfs og entist í að lágmarki eina mínútu. Virkni var rannsökuð hjá 390 blóðafllfræðilega stöðugum fullorðnum sjúklingum með skammvarandi gáttatif, þ.m.t. sjúklingum með háprýsting (40,5%), blóðþurrðarhjartasjúkdóm (12,8%), hjartalokusjúkdóm (9,2%) og hjartabilun (10,8%). Í þessum rannsóknum reyndist meðferð með vernakalant virk við vendingu gáttatífs í sínustakt, borið saman við lyfleysu (sjá töflu 2). Vending gáttatífs í sínustakt gerðist hratt (hjá sjúklingum sem svöruðu meðferð var miðgildistími til vendingar 10 mínútur frá upphafi fyrsta innrennslis) og sínustaktur hélst í 24 klukkustundir (97%). Ráðlagður vernakalant skammtur er títreruð meðferð, hugsanlega í 2 skammtaþrepum. Ekki var hægt að aðgreina auka áhrif seinni skammtisins, ef einhver urðu, í þeim klínísku rannsóknum sem gerðar hafa verið.

Tafla 2: Vending gáttatífs í sínustakt í ACT I og ACT III

Lengd gáttatífs	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	Lyfleysa	P-gildi†	BRINAVESS	Lyfleysa	P-gildi†
> 3 klukkustundir til ≤ 7 dagar	74/145 (51,0%)	3/75 (4,0%)	<0,0001	44/86 (51,2%)	3/84 (3,6%)	<0,0001

†Cochran-Mantel-Haenszel próf

Sýnt var fram á að vernakalant sló á einkenni gáttatífs á hátt sem samrýmdist vendingu í sínustakt.

Enginn marktækur munur á öryggi eða virkni sást með tilliti til aldurs, kyns, notkunar hjartsláttartemprandi lyfja, notkunar lyfja við hjartsláttartruflunum, notkunar warfaríns, sögu um blóðþurrðarhjartasjúkdóm, skertrar nýrnastarfsemi eða tjáningu cytochrome P450 2D6 ensímsins.

Meðferð með vernakalant hafði ekki áhrif á tíðni svörunar við rafvendingu (þ.m.t. miðgildi fjölda raflosta eða fjölda joule sem þurfti til árangursríkrar vendingar) ef hún var reynd innan 2 til 24 klukkustunda frá gjöf rannsóknalyfsins.

Ekki reyndist marktækur munur milli sjúklinga sem fengu vernakalant og sjúklinga sem fengu lyfleysu varðandi vendingu gáttatífs hjá sjúklingum með langvarandi gáttatíf (>7 dagar og ≤45 dagar), sem var aukarannsóknartilgáta hjá 185 sjúklingum.

Virkni hjá sjúklingum sem fengu gáttatíf eftir hjartaskurðaðgerð (ACT II)

Í ACT II rannsókninni, tvíblindri samhliða hóparannsókn í fasa 3 með samanburði við lyfleysu, var virkni rannsökuð hjá 150 sjúklingum sem fengu viðvarandi gáttatíf (sem stóð í 3-72 klukkustundir) sem hófst á bilinu 24 klukkustundum til 7 dögum eftir kransæðahjáveituaðgerð og/eða hjartalokuaðgerð. Meðferð með vernakalant reyndist virk við vendingu gáttatífs í sínustakt (47,0% í vernakalant hópnunum, 14,0% í lyfleysuhópnunum; P gildi = 0,0001). Vending gáttatífs í sínustakt gerðist hratt (miðgildistími til vendingar var 12 mínútur frá upphafi fyrsta innrennslis).

Virkni í samanburði við amíóðarón (AVRO)

Vernakalant var rannsakað hjá 116 sjúklingum með gáttatíf (byrjað fyrir 3-48 klukkustundum), þ.m.t. sjúklingum með háþrýsting (74,1%), blóðþurrðarhjartasjúkdóm (19%), hjartalokusjúkdóm (3,4%) og hjartabilun (17,2%). Engir sjúklingar með hjartabilun á NYHA stigi III/IV voru með í rannsókninni. Í AVRO rannsókninni, var amíóðarón innrennslis gefið á 2 klst. (þ.e. 5 mg/ml hleðslu skammtur í 1 klst. sem fylgt var eftir með 50 mg viðhaldsskammti í 1 klst). Aðalmæligildið var hlutfall sjúklinga sem höfðu náð sínustakti 90 mínútum eftir upphaf meðferðar, sem takmarkar niðurstöðu á áhrifum á þessu tímabili. Vending í sínustakt tókst hjá 51,7% sjúklinga eftir 90 mínútur hjá þeim sem fengu vernakalant meðferð, en hjá 5,2% sjúklinga sem fengu amíóðarón, sem leiddi til þess að vending gáttatífs í sínustakt á fyrstu 90 mínútunum var marktækt hraðari með vernakalant en með amíóðarón (log-rank P-gildi <0,0001).

Virkni í áhorfsrannsókn eftir markaðssetningu lyfsins

Í SPECTRUM-rannsókninni á öryggi lyfsins, sem gerð var eftir að það fékk markaðsleyfi, með þátttöku 1.778 sjúklinga sem fengu 2.009 lotur af meðferð með BRINAVESS, var virkni metin sem það hlutfall sjúklinga sem náði vendingu í sínustakt í a.m.k. eina (1) mínútu innan 90 mínútna frá upphafi innrennslisins, að frátöldum sjúklingum sem gengust undir rafvendingu eða fengu lyf við hjartsláttartruflunum úr flokki I/III í æð til hjartavendingar innan 90 mínútna tímagluggans. Alls hafði BRINAVESS verkun hjá 70,2% þessara sjúklinga (1.359/1.936). Miðgildi tímalengdar frá vendingu þar til sínustaktur náðist hjá öllum sjúklingum sem náðu vendingu í sínustakt að mati rannsakanda var 12 mínútur og í meirihluta meðferðar (60,4%) var aðeins gefið eitt innrennslis. Hærri hjartavendingartíðni í SPECTRUM-rannsókninni en í klínískum 3. stigs rannsóknum (70,2% borið saman við 47% til 51%) tengist skemmri lengd upphaflegs tilviks gáttatífs (index atrial fibrillation period) (miðgildi lengdar var 11,1 klukkustund í SPECTRUM-rannsókninni borið saman við 17,7 til 28,2 klukkustundir í klínískum rannsóknum).

Ef litið er svo á að meðferð hafi mistekist hjá sjúklingum sem gengust undir rafvendingu, fengu lyf við hjartsláttartruflunum í æð eða fengu própafenón/flekaíníð til inntöku innan 90 mínútna frá upphafi innrennslisins, auk sjúklinga sem ekki náðu vendingu í eina mínútu innan 90 mínútna, er vendingartíðni meðal þeirra 2.009 sjúklinga sem fengu BRINAVESS 67,3% (1.352/2.009). Enginn munur sem skipti máli kom í ljós þegar greiningunni var lagskipt eftir ábendingum (þ.e. sjúklingar sem ekki gengust undir skurðaðgerð og sjúklingar sem höfðu gengist undir hjartaskurðaðgerð).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á vernakalant hjá öllum undirhópum barna með gáttatif (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Meðalhágildi plasmaþéttni vernakalant hjá sjúklingum voru 3,9 µg/ml eftir stakt 10 mínútna innrennsli 3 mg/kg vernakalant hýdróklóríð lausnar og 4,3 µg/ml eftir annað innrennsli 2 mg/kg lausnar, með 15 mínútna bili milli skammta.

Dreifing

Vernakalant dreifist mikið og hratt um líkamann og er dreifingarrúmmál þess u.þ.b. 2 l/kg. C_{max} og AUC voru í hlutfalli við skammtastærð á bilinu 0,5 mg/kg til 5 mg/kg. Dæmigerð heildarúthreinsun (total body clearance) vernakalant hjá sjúklingum var 0,41 l/klst/kg. Hlutfall af fríu vernakalant í sermi hjá mönnum er 53-63% á þéttibilinu 1-5 µg/ml.

Brotthvarf

Hjá einstaklingum með mikla virkni CYP2D6 er brotthvarf vernakalant einkum vegna CYP2D6-miðlaðrar O-demetyleringar. Hjá einstaklingum með litla CYP2D6 virkni er brotthvarf einkum vegna glúkúróníderingar og útskilnaðar um nýru. Meðal helmingunartími brotthvarfs vernakalant hjá sjúklingum var u.þ.b. 3 klukkustundir hjá einstaklingum með mikla CYP2D6 virkni og u.þ.b. 5,5 klukkustundir hjá einstaklingum með litla CYP2D6 virkni. 24 klukkustundum eftir innrennsli er aðeins óverulegt magn af vernakalant enn til staðar.

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn, saga um hjartabilun, skerta nýrnastarfsemi eða samtímis notkun beta-blokka eða annarra lyfja, þ.m.t. warfarín, metóprólól, fúrósemíð og digoxín, hafa ekki marktæk áhrif á bráð lyfjahvörf vernakalant. Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi jókst útsetning um 9 til 25%. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta við þessar aðstæður, né á grundvelli aldurs, kreatíníngildis í sermi eða virkni CYP2D6.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaeefni.

Eftir eina gjöf í bláæð af vernakalant sáust ekki áhrif þegar horft var til skaðlegra áhrifa á æxlun á meðgöngu, fósturþroska, þroska við fæðingu eða eftir fæðingu eftir innrennsli vernakalant við svipaða útsetningu (AUC) eða lægri útsetningu og hjá mönnum (AUC). Í rannsóknum á rottufóstrum þar sem vernakalant var gefið tvisvar á dag til inntöku við hærri útsetningu (AUC) en almennt gerist hjá mönnum eftir eina gjöf í bláæð komu fram vanskapanir (vansköpuð/fjarverandi/samgróin höfuðkúpubein þar með talið klofinn gómur, boginn sveif, bogin/vansköpuð herðablöð, þröngur barki, enginn skjaldkirtill, eistu ganga ekki niður) og aukinn fósturlát, aukinn fjöldi fóstura með samgróin og/eða auka bringubein sáust hjá kanínum við rannóknir á hærri skömmtum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sítrónusýra (E330)

Natríum klóríð

Vatn fyrir stungulyf

Natríum hýdroxíð (E524) (til pH-stillingar)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

5 ár.

Fullþynnt sæft þykkni er efna- og eðlisfræðilega stöðugt í 12 klukkustundir við 25°C eða lægri hita.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki gert ber notandinn ábyrgð á geymslutíma og geymsluaðstæðum fyrir notkun, sem ætti ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema þynning hafi verið framkvæmd við stýrðar og gildaðar smitgátaraðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Einnota hettuglas úr gleri (tegund 1), með tappa úr klórbútýl gúmmí og hettu úr áli.

Pakkning með einu hettuglasi annaðhvort 10 ml eða 25 ml þykkni.

Ekki er víst að allar pakkningar séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lesið öll skrefin fyrir lyfjagjöf.

Heppilegast er að nota innrennslisdælu við gjöfina. Samt sem áður má nota sprautudælu svo fremi að hægt sé að gefa reiknað rúmmál á innrennslistímanum.

Undirbúningur BRINAVESS fyrir innrennsli

Skref 1:

Skoðið BRINAVESS hettuglösin með tilliti til útfellinga og litabreytinga fyrir lyfjagjöf. Notið ekki hettuglös ef í þeim sjást agnir eða litabreytingar.

Athugið: Litur BRINAVESS innrennslisþykknis, lausnar er frá litlausu að ljósgulu. Litbrigði innan þessa sviðs hafa ekki áhrif á virkni lyfsins.

Skref 2: Þynning á þykkninu

Til að tryggja rétta lyfjagjöf skal útbúa nægilegt magn af BRINAVESS 20 mg/ml við upphaf meðferðar til að gefa bæði fyrra og seinna innrennslið, ef þess gerist þörf.

Útbúið 4 mg/ml lausn samkvæmt þynningarleiðbeiningum hér að neðan:

Sjúklingar $\leq$ 100 kg: 25 ml af BRINAVESS 20 mg/ml er bætt í 100 ml af þynni.
Sjúklingar $>$ 100 kg: 30 ml af BRINAVESS 20 mg/ml er bætt í 120 ml af þynni.

Mælt er með 9 mg/ml natríumklóríð (0,9%) stungulyfi, lausn, Ringer laktat stungulyfi, lausn eða glúkósa 5% stungulyfi, lausn sem þynni.

Skref 3: Skoðið lausnina

Fullþynnt sæfð innrennslislausn á að vera tær, litlaus eða ljósgul. Skoðið lausnina aftur með tilliti til útfellinga og litabreytinga fyrir lyfjagjöf.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. september 2010
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. júní 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal tryggja að gátlisti með texta sem fram kemur í Viðauka IIIA fylgi hverri pakkningu lyfsins. Markaðsleyfishafi mun láta gátlistann, sem er til notkunar áður en lyfið er gefið með innrennslisgjöf, fylgja í pakkningum sem pakkað er á pökkunarstað eins fljótt og auðið er, en í síðasta lagi 15. nóvember 2012. Gátlistinn skal vera með lími svo hægt sé að festa hann á innrennslislátið.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að við markaðssetningu hafi öllu heilbrigðisstarfsfólki sem gert er ráð fyrir að komi að gjöf BRINAVESS verið afhent upplýsingaefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk sem inniheldur eftirfarandi:

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk

Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC), fylgiseðil og áletranir

Markaðsleyfishafi og yfirvöld í landinu skulu koma sér saman um innihald og uppsetningu fræðsluefnis, ásamt fræðsluáætlun, áður en sala á lyfinu er hafin í aðildarríkinu.

Fræðsluefnið skal innihalda eftirfarandi lykilþætti:

1. BRINAVESS á að gefa með innrennsli í bláæð undir eftirliti, við klínískar aðstæður sem henta til hjartavendingar (cardioversion). BRINAVESS skal einungis gefið af vel þjálfuðum heilbrigðisstarfsmanni og hann skal fylgjast oft með sjúklingnum meðan á innrennsli stendur og að lágmarki í 15 mínútur eftir að innrennsli lýkur m.t.t. vísbendinga og einkenna um skyndilega lækun á blóðþrýstingi eða hjartsláttartíðni (sjá kafla 4.4).

2. Viðeigandi aðgerðir til að meðhöndla og lágmarka áhættu, þar með talin þörf á að fylgjast náið með sjúklingum á meðan á gjöf BRINAVESS stendur og á eftir lyfjagjöf.

3. Forsendur fyrir sjúklingavali, þar á meðal frábendingar, sérstök varnaðarorð og varúðarráðstafanir til notkunar og upplýsingar um sjúklingahópinn með takmörkuðum upplýsingum úr klínískum rannsóknum.

- Vekja athygli heilbrigðisstarfsfólks á frábendingum BRINAVESS:

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talið er upp í kafla 6.1.
 - Sjúklingar með lengt QT fyrir meðferð (óleiðrétt > 440 msek.) eða alvarlegan hæglátt, sínushnútskvilla eða annarrar og þriðju gráðu leiðnitruflanir í hjarta án gangráðs.
 - Notkun lyfja við hjartsláttartruflunum í æð (af flokki I eða III) innan 4 klukkustunda fyrir gjöf og einnig á fyrstu 4 klukkustundunum eftir innrennsli með BRINAVESS.
 - Bráð kransæðaeinkenni, þ.m.t. hjartadrep (myocardial infarction) á síðustu 30 dögum.
 - Sjúklingar með alvarleg ósæðarþrengsli, sjúklingar með slagbilsþrýsting (systolic blood pressure) <100 mm Hg og sjúklingar með hjartabilun, NYHA stig III og NYHA stig IV.
- Vekja athygli heilbrigðisstarfsfólks á sérstökum varnaðarorðum og varúðarreglum við notkun Brinavess hjá sjúklingum með klínískt marktæk lokuprengsli (valvular stenosis), hjartavöðvaþykknun af völdum hjartavöðvakvilla (hypertrophic obstructive cardiomyopathy), hjartavöðvakvilla með aðþrengingu (restrictive cardiomyopathy) eða gollurshúsprengingu (constrictive pericarditis), sögu um minnkað rúmmál útdælingar vinstra slegils (LVEF) $\leq$ 35%, langt gengna skerðingu á lifrarstarfsemi.
- Vekja athygli heilbrigðisstarfsfólks á gætni þegar BRINAVESS er notað hjá sjúklingum sem eru blóðaflfræðilega stöðugir og með hjartabilun tilsvarende NYHA stigi I og NYHA stigi II og nauðsyn þess að fylgjast vel með sjúklingum með hjartalokusjúkdóma (valvular heart disease)
- Vekja athygli heilbrigðisstarfsfólks á aukaverkunum sem geta átt sér stað eftir Brinavess gjöf, þar með talin lágþrýstingur, hægláttur, gáttaflökt eða hjartsláttartruflun í slegli.
- Vekja athygli heilbrigðisstarfsfólks á notkun lyfja við hjartsláttartruflunum fyrir eða eftir BRINAVESS gjöf.
- Vegna skorts á upplýsingum er ekki hægt að mæla með notkun BRINAVESS hjá sjúklingum sem hafa fengið lyf við hjartsláttartruflunum (af flokki I og III) í æð 4 – 24 klst. fyrir vernakalant gjöf.
 - Vegna takmarkaðrar reynslu skal nota BRINAVESS með varúð hjá sjúklingum sem taka lyf við hjartsláttartruflunum (af flokki I og III) til inntöku. Aukin hættu getur verið á gáttaflökti hjá sjúklingum sem taka lyf við hjartsláttartruflunum af flokki I.
 - Til mála kemur að halda áfram eða hefja meðferð með lyfjum til inntöku við hjartsláttartruflunum 2 klukkustundum eftir vernakalant gjöf.
 - Ekki skal nota lyf við hjartsláttartruflunum sem gefin eru í æð, á fyrstu 4 klukkustundunum eftir gjöf BRINAVESS.

4. Leiðbeiningar um útreikninga á skömmtum, undirbúning lausnar fyrir gjöf og lyfjagjöf.

5. Brinavess getur verið fíánlegt í mismunandi stærðum af hettuglösúm (10 eða 25 ml). Fjöldi hettuglasa sem þarf af BRINAVESS þykkni til að búa til viðeigandi magn lausnar til meðferðar fyrir einstaka sjúkling fer eftir þyngd viðkomandi sjúklings og stærð hettuglassins.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

BRINAVESS 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
vernakalant hýdróklóríð

2. VIRKT EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 200 mg af vernakalant hýdróklóríði sem samsvararar 181 mg af vernakalanti.

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af vernakalant hýdróklóríði sem samsvararar 452,5 mg af vernakalanti.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sítrónusýru, natríum klóríð, vatn fyrir stungulyf, natríum hýdroxíð (E524).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas
200 mg/10 ml

1 hettuglas
500 mg/25 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Þynnt lausn: notist innan 12 klst. og geymið við eða lægri hita en 25°C.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

10 ml

EU/1/10/645/001

25 ml:

EU/1/10/645/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

LÍMMIÐI FYRIR HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

BRINAVESS 20 mg/ml sæft þykkni
vernakalant hýdróklóríð
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Þynnið fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

10 ml.
200 mg/10 ml

25 ml.
500 mg/25 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ FYLGJA MEÐ Í YTRI UMBÚÐUM (ÖSKJU)

GÁTLISTI FYRIR GJÖF MEÐ INNRENNSLI

Mikilvægar leiðbeiningar um notkun BRINAVESS

Áður en lyfið er gefið skal sá sem ávísar lyfinu nota gátlistann sem fylgir lyfinu til að ganga úr skugga um að ekkert sé því til fyrirstöðu að sjúklingurinn fái meðferðina. Gátlistann á að setja á ílátið sem inniheldur innrennislislausnina, þar sem heilbrigðisstarfsmaðurinn sem mun gefa BRINAVESS getur lesið hann.

BRINAVESS á að gefa undir eftirliti, af vel þjálfuðum heilbrigðisstarfsmanni, við klínískar aðstæður sem henta til hjartavendingar (cardioversion). Fylgjast á oft með sjúklingnum meðan á innrennsli stendur og að lágmarki í 15 mínútur eftir að innrennsli lýkur, m.t.t. vísbendinga og einkenna um skyndilega lækkun á blóðþrýstingi eða hjartsláttartíðni.

Lesið samantekt á eiginleikum lyfs vandlega sem og upplýsingakort ætlað heilbrigðisstarfsmönnum, áður en BRINAVESS er gefið

BRINAVESS má EKKI gefa sjúklingum ef svarið við einhverju af eftirfarandi er „JÁ“:

Er sjúklingurinn með hjartabilun af NYHA stigi III eða NYHA stigi IV?	JÁ NEI
Hefur sjúklingurinn verið með brátt kransæðaheilkenni (þ.m.t. hjartadrep) á síðastliðnum 30 dögum?	JÁ NEI
Hefur sjúklingurinn alvarleg ósæðarþrengsli?	JÁ NEI
Hefur sjúklingurinn slagbilsþrýsting <100 mm Hg?	JÁ NEI
Hefur sjúklingurinn lengt QT bil fyrir meðferð (óleiðrétt >440 msek.)?	JÁ NEI
Hefur sjúklingurinn alvarlegan hægslátt, truflun á starfsemi sínushnúts eða annarrar og þriðju gráðu leiðslurof í hjarta án gangráðs?	JÁ NEI
Hefur sjúklingurinn fengið lyf við hjartsláttartruflunum (af flokki I og/eða flokki III) í bláæð, innan 4 klukkustunda fyrir áætlaða gjöf BRINAVESS?	JÁ NEI
Hefur sjúklingurinn ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna?	JÁ NEI

EKKI má gefa sjúklingnum önnur lyf við hjartsláttartruflunum (af flokki I og/eða flokki III) í bláæð í að minnsta kosti 4 klukkustundir eftir gjöf BRINAVESS.

Fylgið eftirfarandi leiðbeiningum þegar BRINAVESS er gefið:

- Tryggja verður gott vökvajafnvægi og að blóðafllfræðilegt ástand sé eins ákjósanlegt og mögulegt er sem og að viðeigandi segavarnarlyf hafi verið gefin (ef nauðsynlegt er), áður en sjúklingi er gefið BRINAVESS.
- Fylgjast verður náið og oft með sjúklingnum meðan á innrennsli stendur og að lágmarki í 15 mínútur eftir að innrennsli lýkur, m.t.t.:
 - Vísbendinga eða einkenna um skyndilega lækkun blóðþrýstings eða hjartsláttartíðni, með eða án einkenna lágþrýstings eða hægsláttar
 - Hægsláttar
 - Lágþrýstings
 - Óvæntra breytinga á hjartarafriti (sjá samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC)).Ef slík einkenni koma fram skal hætta gjöf BRINAVESS tafarlaust og veita viðeigandi læknis meðferð. Ekki skal hefja gjöf BRINAVESS að nýju.
- Fylgjast skal með sjúklingnum í 2 klukkustundir eftir að innrennsli hefst og þar til klínísk mæligildi og hjartarafrit eru orðin stöðug.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

BRINAVESS 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn vernakalant hýdróklóríð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um BRINAVESS og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota BRINAVESS
3. Hvernig nota á BRINAVESS
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á BRINAVESS
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um BRINAVESS og við hverju það er notað

BRINAVESS inniheldur virka efnið vernakalant hýdróklóríð. Áhrif BRINAVESS eru að breyta óreglulegum eða of hröðum hjartslætti í eðlilegan hjartslátt.

Hjá fullorðnum er það notað ef þú hefur hraðan eða óreglulegan hjartslátt sem nefndur er gáttatíf og hefur byrjað nýlega, fyrir 7 dögum eða skemmri tíma, hjá sjúklingum sem ekki hafa farið í skurðaðgerð og fyrir 3 dögum eða skemmri tíma hjá sjúklingum sem hafa farið í hjartaaðgerð.

2. Áður en byrjað er að nota BRINAVESS

Ekki má nota BRINAVESS

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir vernakalant hýdróklóríði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur fengið brjóstverk (hjartaöng) eða hann hefur versnað, verið greindur af læknum þínum með bráðan kransæðasjúkdóm á síðustu 30 dögum eða þú hefur fengið hjartaáfall á síðustu 30 dögum
- ef þú ert með mjög þröngar hjartalokur, blóðþrýsting lægri en 100 mm Hg eða langt gengna hjartabilun með einkenni við minniháttar áreynslu eða í hvíld
- ef þú ert með óeðlilega hægan hjartslátt eða hjartaslög falla niður og þú ert ekki með gangráð eða þú hefur leiðslutruflanir, kallað lengt QT-bil, sem lækinn þinn getur greint á hjartalínuriti
- ef þú tekur tiltekin önnur lyf við hjartsláttartruflunum (lyf við hjartsláttartruflunum af flokki I og III) í æð innan 4 klukkustunda áður en nota á BRINAVESS

Ef eitthvað af ofantöldu á við þig má ekki gefa þér BRINAVESS. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn áður en þú notar lyfið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en BRINAVESS er notað ef þú hefur:

- hjartabilun
- ákveðna hjartasjúkdóma sem hafa með hjartavöðvann að gera, himnuna sem umlykur hjartað og alvarlega þrengingu á hjartalokum
- sjúkdóm í hjartalokum

- lifrarrvandamál
- þú ert að taka einhver önnur lyf við hjartsláttartruflunum

Ef þú ert með mjög lágan blóðþrýsting eða hægan hjartslátt eða ákveðnar breytingar í hjartalínuriti á meðan þú notar þetta lyf, þá mun lækinn hætta meðferðinni.

Læknirinn mun athuga hvort þú þurfir að auki annað lyf við hjartsláttaróreglu 4 klukkustundum eftir notkun BRINAVESS.

Mögulega mun BRINAVESS ekki verka á aðrar tegundir hjartsláttaróreglu en lækinn mun vita það. Segðu lækni þínu frá því ef þú ert með gangráð.

Ef eitthvað af ofantöldu á við þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn. Ítarlegar upplýsingar um varnaðarorð og varúðarreglur varðandi aukaverkanir sem gætu komið fram er að finna í kafla 4.

Blóðpróf

Áður en þú færð þetta lyf mun lækinn ákveða hvort ástæða er til að gera tiltekin blóðpróf til að athuga hversu vel blóðið storknar og hversu mikið kalíum er í því.

Börn og unglingar

Ekki á að gefa börnum og unglingum undir 18 ára aldri þetta lyf þar sem engin reynsla er af notkun þess hjá þessum sjúklingahópi.

Notkun annarra lyfja samhliða BRINAVESS

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki má nota BRINAVESS ef þú notar tiltekin önnur lyf í bláæð (lyf við hjartsláttartruflunum í flokki I eða III) við hjartsláttartruflunum, 4 klukkustundum áður en nota á BRINAVESS.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni áður en lyfið er notað.

Það er æskilegt til að forðast notkun BRINAVESS á meðgöngu.

Ekki er vitað hvort BRINAVESS berist í brjóstamjól.

Akstur og notkun véla

Við akstur og notkun véla ber að hafa í huga að sumir hafa fundið fyrir svima eftir að hafa fengið BRINAVESS, yfirleitt á fyrstu tveimur klukkustundunum (sjá kaflann „Hugsanlegar aukaverkanir“). Ef þú finnur fyrir svima eftir að hafa fengið BRINAVESS ættir þú að forðast akstur og notkun véla.

BRINAVESS inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 32 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju 200 mg hettuglasi. Þetta jafngildir 1,6% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum.

Lyfið inniheldur 80 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju 500 mg hettuglasi. Þetta jafngildir 4% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum.

3. Hvernig nota á BRINAVESS

Magn BRINAVESS sem þú færð ræðst af líkamsþyngd þinni. Ráðlagður skammtur er 3 mg/kg, þar sem hámarksskammtur er miðaður við 113 kg. Ef þú vegur meira en 113 kg munt þú fá fastan skammt sem nemur 339 mg. Fylgst verður náið með andardrætti, hjartslætti, blóðþrýstingi og rafvirkni hjartans á meðan verið er að gefa þér BRINAVESS.

Ef hjartsláttur þinn er ekki orðinn eðlilegur á ný 15 mínútum eftir að þér hefur verið gefinn fyrsti skammtur af lyfinu getur verið að þér verði gefinn annar skammtur. Sá skammtur er aðeins minni,

2 mg/kg, þar sem hámarksskammtur er miðaður við 113 kg. Ef þú vegur meira en 113 kg munt þú fá fastan skammt sem nemur 226 mg. Ekki ætti að gefa stærri skammta en 5 mg/kg samtals á 24 klukkustundum.

Heilbrigðisstarfsmaður mun sjá um að gefa þér BRINAVESS. BRINAVESS verður þynnt áður en það er gefið. Upplýsingar um hvernig á að útbúa lausnina er að finna aftast í þessum fylgiseðli.

Lyfið er gefið með innrennsli í æð á 10 mínútum.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú heldur að þér hafi verið gefið of mikið BRINAVESS.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Læknirinn gæti ákveðið að hætta lyfjagjöfinni ef hann verður var við einhverja af eftirfarandi óeðlilegum breytingum á:

- hjartslætti þínum (svo sem mjög hraður hjartsláttur (sjaldgæfar) eða mjög hægur hjartsláttur (algengar), hjartaslögum sleppt (sjaldgæfar) eða stutt hlé á eðlilegri starfsemi hjartans (sjaldgæfar))
- blóðþrýstingi þínum (svo sem mjög lágur blóðþrýstingur sem veldur alvarlegum hjartasjúkdómi) (sjaldgæfar)
- rafvirkni hjarta þíns (sjaldgæfar)

Aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 notendum)

- breytingar á bragðskyni
- hnerri

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum)

- hraður hjartsláttur
- verkur eða dofi á innrennslisstað, dofi í húð, skert snertiskyn, eða náladofi
- ógleði og uppköst
- hitatilfinning
- lágur blóðþrýstingur, svimi
- hósti, særindi í nefi
- mikil svitamyndun, kláði
- dofi eða fiðringur í slímhúð eða vefjum í munnholi

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum)

- ákveðnar hjartsláttartruflanir, (svo sem tilfinning fyrir eigin hjartslætti (hjartsláttarónot) eða aukaslög)
- minnkuð tilfinning eða næmi
- erting í augum, aukin táramyndun eða sjóntruflanir
- breyting á lyktarskyni
- verkir í fingrum og tám, sviði
- kaldsvitnun, hitakóf
- bráð hægðalosunarþörf, niðurgangur
- mæði eða andþyngsli
- köfnunartilfinning
- verkur í munni eða koki

- erting, kláði á innrennslisstað
- hár blóðþrýstingur
- væg yfirliðstilfinning eða yfirlið, almenn vanlíðan, drungi eða syfja
- nefrennsli, særindi í hálsi
- nefstífla
- munnþurrkur
- fól húð
- útbreiddur kláði
- þreyta
- minnkuð tilfinning eða næmi í munni

Þessar aukaverkanir, sem koma fram innan sólarhrings frá því að fá BRINAVESS, ættu að ganga fljótt yfir, en ef það gerist ekki ættirðu að leita til læknisins.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á BRINAVESS

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Fyrir notkun þarf að þynna BRINAVESS. Fullþynnt sæft þykkni er efna- og eðlisfræðilega stöðugt í 12 klukkustundir við 25°C eða lægri hita.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax er ábyrgðin í höndum notenda hvað varðar geymslutíma og aðstæður fyrir notkun, ekki ætti að geyma lyfið lengur en 24 klst, við 2°C til 8°C, nema þynning hafi átt sér stað við staðlaðar blöndunar aðstæður með smitgát.

Ekki má nota lyfið ef óleystar agnir sjást í lausninni eða ef litur hennar er óeðlilegur.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt erað nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

BRINAVESS inniheldur

- Virka innihaldsefnið er vernakalant hýdróklóríð. Hver ml af þykkni inniheldur 20 mg af vernakalant hýdróklóríði, sem samsvarar 18,1 mg af vernakalanti. Hvert 200 mg hettuglas af vernakalant hýdróklóríði samsvarar 181 mg af vernakalanti. Hvert 500 mg hettuglas af vernakalant hýdróklóríði samsvarar 452,5 mg af vernakalanti.
- Önnur innihaldsefni eru sítrónusýra, natríum klóríð, natríum hýdroxíð (E524) og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „BRINAVESS inniheldur natríum“).

Lýsing á útliti BRINAVESS og pakkningastærðir

BRINAVESS er sæft þykkni fyrir innrennslislausn, tær, litlaus eða ljósgul lausn.

BRINAVESS er í pakkningum með 1 hettuglasi sem inniheldur 200 mg eða 500 mg af vernakalant hýdróklóríði.

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Advanz Pharma Limited Tél/Tel: +32
(0)800 78 941
medicalinformation@advanzpharma.com
[m](#)

Lietuva

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

България

Advanz Pharma Limited Тел.: +32
28088620
medicalinformation@advanzpharma.com
[m](#)

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Advanz Pharma Limited Tel: +32
28088620
medicalinformation@advanzpharma.com
[m](#)

Magyarország

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

Danmark

Abcur AB
Sverige
Tlf: +45 80 82 60 22
medicalinformation@advanzpharma.com
[m](#)

Malta

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

Deutschland

Advanz Pharma Limited Tel: +49
(0)800 180 20 91
medicalinformation@advanzpharma.com
[m](#)

Nederland

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

Eesti

Advanz Pharma Limited Tel: +32
28088620
medicalinformation@advanzpharma.com
[m](#)

Norge

Abcur AB
Sverige Tlf: +47 800 16 689
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

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

[m](mailto: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

Latvija

Advanz Pharma Limited Tel: +32

28088620

medicalinformation@advanzpharma.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Vinsamlega skoðið samantekt á eiginleikum lyfs og fræðsluefnið fyrir viðbótar upplýsingar fyrir notkun á BRINAVESS

KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

Ábendingar

Brinavess er ætlað til skjótrar vendingar nýbyrjaðs gáttatífs (atrial fibrillation) í sínustakt hjá fullorðnum.

- Hjá sjúklingum án tengsla við skurðaðgerð: gáttatíf staðið ≤ 7 daga.
- Hjá sjúklingum sem hafa gengist undir hjartaskurðaðgerð: gáttatíf staðið ≤ 3 daga.

Skammtar og lyfjagjöf

Gefa á vernakalant undir eftirliti, við klínískar aðstæður sem henta til hjartavendingar (cardioversion). Lyfið skal einungis gefið af vel þjálfuðum heilbrigðisstarfsmanni.

Skammtar

Skammtur af vernakalant miðast við líkamsþyngd sjúklings, þar sem hámarksskammtur er miðaður við 113 kg.

Ráðlagt upphafsinnrennsli er 3 mg/kg gefið á 10 mínútum og ekki skal gefa stærri upphafsskammt en 339 mg (84,7 ml af 4 mg/ml lausn). Ef vending í sínustakt hefur ekki orðið 15 mínútum eftir lok upphafsinnrennslis má gefa 2 mg/kg í öðru 10 mínútna innrennsli (hámarksskammtur í seinna innrennsli er 226 mg (56,5 ml af 4 mg/ml lausn)). Ekki ætti að gefa hærri uppsafnaðan skammt en 5 mg/kg á hverjum 24 klukkustundum.

Upphafsinnrennsli er gefið sem 3 mg/kg skammtur í 10 mínútur. Á þeim tíma ætti að fylgjast vandlega með hvort sjúklingurinn sýnir einhver merki eða einkenni skyndilegs minnkaðs blóðþrýstings eða hjartsláttar. Komi slík merki fram, með eða án lágþrýstings með einkennum eða hægtakti, skal stöðva innrennslið tafarlaust.

Ef ekki hefur orðið vending í sínustakti, skal fylgjast með lífsmarki og hjartslætti í 15 mínútur í viðbót.

Ef ekki hefur orðið vending í sínustakti með upphafsinnrennslinu eða innan þeirra 15 mínútna sem fylgst var með sjúklingnum, skal gefa annað 2 mg/kg innrennsli á 10 mínútum.

Ef vending í sínustakt verður á meðan á fyrra eða seinna innrennsli stendur ætti að ljúka því innrennsli. Ef vart verður við blóðaflfræðilega stöðugt (haemodynamically stable) gáttaflökt eftir fyrra innrennsli

má gefa seinna innrennsli, þar sem það getur vent sjúklingum í sínustakt (sjá kaflana „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun“ og „Aukaverkanir“).

Sjúklingar sem vega >113 kg:

Sjúklingum sem vega meira en 113 kg á að gefa fastan skammt af vernakalant. Upphafsskammtur er 339 mg (84,7 ml af 4 mg/ml lausn). Ef vending í sínustakt hefur ekki orðið 15 mínútum eftir lok upphafsinnrennslis má gefa 226 mg (56,5 ml af 4 mg/ml lausn) í öðru 10 mínútna innrennsli. Uppsafnaðir skammtar umfram 565 mg hafa ekki verið metnir.

Eftir hjartaskurðaðgerð

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta (sjá kaflana „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun“ og „Lyfjahvörf“).

Aldraðir (≥65 ára)

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta.

Börn

Notkun vernakalant til skjótrar vendingar nýbyrjaðs gáttatífs (atrial fibrillation) í sínustakt á ekki við hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára og því ætti ekki að nota það hjá þessum hópi.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Ekki á að gefa vernakalant sem inndælingu í bláæð (IV-push) eða sem inndælingu hratt í bláæð (bolus).

Hettuglösin eru einnota og nauðsynlegt er að þynna innihald þeirra fyrir notkun.

Leiðbeiningar um þynningu lyfsins áður en það er gefið er að finna í kaflanum „Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun“.

Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp undir „Hjálparefni“.
- Sjúklingar með alvarleg ósæðarþrengsli, sjúklingar með slagbilsþrýsting (systolic blood pressure) <100 mm Hg og sjúklingar með hjartabilun NYHA stig III og NYHA stig IV.
- Sjúklingar með lengt QT fyrir meðferð (óleiðrétt > 440 msek.) eða alvarlegan hægslátt, sínushnútskvilla eða annarrar og þriðju gráðu leiðnitruflunar í hjarta án gangráðs.
- Notkun lyfja við hjartsláttartruflunum í æð (af flokki I eða III) innan 4 klukkustunda fyrir gjöf og einnig á fyrstu 4 klukkustundunum eftir innrennsli með vernakalant.
- Brátt kransæðaheilkenni, þ.m.t. hjartadrep (myocardial infarction) á síðustu 30 dögum.

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eftirlit með sjúklingum

Greint hefur verið frá alvarlegum tilfellum lágþrýstings meðan á innrennsli með vernakalantstöð og strax eftir að því lauk. Fylgjast skal náið með sjúklingum með mælingum á lífsmörkum og samfelldri síritun hjartsláttar, meðan á innrennsli stendur og í a.m.k. 15 mínútur eftir að innrennsli lýkur.

Ef einhver eftirtalinna vísbendinga eða einkenna koma fram skal hætta gjöf vernakalantog veita sjúklingum viðeigandi læknismeðferð:

- Skyndileg lækun á blóðþrýstingi eða hjartsláttartíðni, með eða án einkenna lágþrýstings eða hægsláttar
- Lágþrýstingur
- Hægsláttur
- Breytingar á hjartarafriti (svo sem klínískt mikilvægt hjartsláttarhlé (sinus pause), algert hjartarof (complete heart block), nýtt greinrof, marktæk lenging QRS eða QT bila, breytingar sem samrýmast blóðþurrð (ischaemia) eða vöðvadrep (infarction) eða sleglatakttruflanir)

Ef þetta kemur fyrir við fyrsta innrennsli vernakalantætti ekki að gefa sjúklingnum frekari skammta.

Enn fremur skal fylgjast með sjúklingnum í 2 klst. eftir að innrennsli hefst og þar til klínísk mæligildi og hjartarafrit eru orðin stöðug.

Varúðarráðstafanir fyrir innrennsli

Áður en hjartavending með lyfjum (pharmacological cardioversion) er reynd, ættu sjúklingar að vera í góðu vökvajafnvægi og í góðu blóðaflfræðilegu ástandi og, ef nauðsyn krefur, gefa þeim segavörn í samræmi við gildandi leiðbeiningar. Hjá sjúklingum með kalíumskort í blóði (kalíum í sermi $<3,5$ mmól/l), sem ekki hefur verið leiðréttur, þarf að leiðrétta kalíumpéttni fyrir notkun vernakalant.

Gátlisti til notkunar fyrir innrennsli fylgir lyfinu. Áður en lyfið er gefið skal sá sem ávísar lyfinu nota gátlistann til að ganga úr skugga um að ekkert sé því til fyrirstöðu að sjúklingurinn fái meðferðina. Gátlistann á að setja á ílátið sem inniheldur innrennslislausnina, þar sem heilbrigðisstarfsmaðurinn sem mun gefa lyfið getur lesið hann.

Lágþrýstingur

Lágþrýstingur getur komið fyrir hjá fáeinum sjúklingum (5,7% hjá sjúklingum sem fengu vernakalant, 5,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, á fyrstu 2 klukkustundum eftir að skammtur var gefinn). Lágþrýstingur kemur oftast snemma fram, annað hvort meðan á innrennsli stendur eða fljótlega eftir að því lýkur og er yfirleitt hægt að leiðrétta með hefðbundinni stuðningsmeðferð. Sjaldgæf tilfelli af alvarlegum lágþrýstingi hafa komið fram. Sjúklingar með hjartabilun (congestive heart failure, CHF) eru í aukinni hættu á að fá lágþrýsting (sjá kaflann „Aukaverkanir“).

Fylgjast verður náið með sjúklingum m.t.t. vísbendinga og einkenna um skyndilega lækun á blóðþrýstingi eða hjartsláttartíðni, meðan á innrennsli stendur og að lágmarki í 15 mínútur eftir að innrennsli lýkur.

Hjartabilun

Meðal sjúklinga með hjartabilun var tíðni lágþrýstings á fyrstu 2 klukkustundum eftir lyfjagjöf hærri hjá sjúklingum sem fengu vernakalant en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (13,4% borið saman við 4,7%, talið í sömu röð). Lágþrýstingur var greindur sem alvarleg aukaverkun eða leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 1,8% sjúklinga með hjartabilun sem fengu vernakalant, borið saman við 0,3% hjá sjúklingum með hjartabilun sem fengu lyfleysu.

Meðal sjúklinga með sögu um hjartabilun var tíðni sleglatakttruflana (ventricular arrhythmia) hærri á fyrstu 2 klukkustundum eftir lyfjagjöf (6,4% hjá sjúklingum sem fengu vernakalantborið saman við 1,6% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu). Þessi takttruflun var gjarnan einsleit, skammvinnur (að meðaltali 3-4 slög) sleglahraðsláttur án einkenna.

Vegna hærri tíðni lágþrýstingsog sleglatakttruflana hjá sjúklingum með hjartabilun ætti að gæta varúðar við notkun vernakalant hjá sjúklingum sem eru blóðaflfræðilega stöðugir og með hjartabilun tilsvarendi NYHA stigi I til II. Takmörkuð reynsla er af notkun vernakalant hjá sjúklingum með sögu um minnkað útfall vinstra slegils (LVEF) $\leq 35\%$, því er notkun þess ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingahópi. Ekki ætti að nota lyfið hjá sjúklingum með hjartabilun tilsvarendi NYHA stigi III eða NYHA stigi IV (sjá kaflann „Frábendingar“).

Hjartalokusjúkdómar (valvular heart disease)

Tíðni hjartsláttartruflana í slegli var hærri hjá sjúklingum með hjartalokusjúkdóm (valvular heart disease) sem höfðu fengið vernakalant, þar til 24 klukkustundum eftir að skammtur var gefinn. Á fyrstu 2 klukkustundunum komu fram hjartsláttartruflanir í slegli hjá 6,4% sjúklinga sem fengu vernakalant, en ekki hjá neinum þeirra sem fengu lyfleysu. Fylgjast þarf sérstaklega með þessum sjúklingahópi.

Gáttaflökt

Vernakalantreyndist ekki virkt við vendingu dæmigerðs frumkomins gáttaflökts (primary atrial flutter) í sínustakt. Sjúklingar sem hafa fengið vernakalanthafa hærri tíðni á að venda í gáttaflökt innan fyrstu tveggja klukkustunda eftir gjöf. Þessi áhætta er meiri hjá þeim sem nota lyf við hjartsláttartruflunum af flokki I (sjá kaflann „Aukaverkanir“). Ef gáttaflökt kemur fram við meðferðina á að íhuga að halda innrennsli áfram (sjá kaflann „Skammtar og lyfjagjöf“). Eftir markaðssetningu hafa tilfelli gáttaflökts með 1:1 gáttaleglaleiðsluverið mjög sjaldgæf.

Aðrir sjúkdómar og kvillar sem ekki hafa verið rannsakaðir

Vernakalant hefur verið gefið sjúklingum með óleiðrétt QT bil <440 millisekúndur án aukinnar áhættu á margbreytilegum sleglahraðtakti (torsade de pointes).

Enn fremur hefur það ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með klínískt marktæk lokuprengsli (valvular stenosis), hjartavöðvaþykkun af völdum hjartavöðvakvilla (hypertrophic obstructive cardiomyopathy), hjartavöðvakvilla með aðþrengingu (restrictive cardiomyopathy) eða gollurshúsprengingu (constrictive pericarditis) og ekki er mælt með notkun þess í slíkum tilfellum. Takmörkuð reynsla er af notkun vernakalant hjá sjúklingum með gangráð.

Þar sem klínísk reynsla er takmörkuð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi, er ekki mælt með notkun vernakalant hjá þessum sjúklingahópi.

Ekki liggja fyrir klínísk gögn um endurtekna skammta eftir fyrra og seinna innrennsli.

Rafvending

Íhuga má rafvendingu (direct-current cardioversion) hjá sjúklingum sem ekki svara lyfjameðferð. Engin klínísk reynsla er af rafvendingu innan 2 klukkustunda eftir lyfjagjöf.

Notkun lyfja við hjartsláttartruflunum áður eða eftir gjöf vernakalant

Vegna skorts á upplýsingum er ekki hægt að mæla með notkun vernakalant hjá sjúklingum sem hafa fengið lyf við hjartsláttartruflunum (af flokki I og III) í æð 4 - 24 klst. fyrir vernakalant gjöf. Ekki má gefa lyfið sjúklingum sem hafa fengið lyf við hjartsláttartruflunum (af flokki I og III) á síðustu 4 klukkustundum (sjá kaflann „Frábendingar“).

Vegna takmarkaðrar reynslu skal nota vernakalantmeð varúð hjá sjúklingum sem taka lyf við hjartsláttartruflunum (af flokki I og III) til inntöku. Aukin hættu getur verið á gáttaflökki hjá sjúklingum sem taka lyf við hjartsláttartruflunum af flokki I (sjá hér að ofan).

Takmörkuð reynsla er af notkun lyfja við hjartsláttartruflunum (flokkur I og flokkur III), sem gefin eru í æð, á fyrstu 4 klukkustundunum eftir gjöf vernakalant, því má ekki nota þessi lyf á þessu tímabili (sjá kaflann „Frábendingar“).

Það kemur til mála að halda áfram eða hefja meðferð með lyfjum til inntöku við hjartsláttartruflunum 2 klukkustundum eftir vernakalant gjöf.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur 32 mg af natríum í hverju 200 mg hettuglasi, sem jafngildir 1,6% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðis-málastofnuninni (WHO).

Lyfið inniheldur 80 mg af natríum í hverju 500 mg hettuglasi, sem jafngildir 4% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðis-málastofnuninni (WHO).

Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Ekki má gefa vernakalant sjúklingum sem hafa fengið lyf við hjartsláttartruflunum (í flokki I og III) með innrennsli fjórum klukkustundum fyrir gjöf á vernakalant (sjá kaflann „Frábendingar“).

Í klínískum rannsóknum á lyfinu var gert hlé á viðhaldsmeðferð við hjartsláttartruflunum með lyfjum til inntöku í a.m.k. 2 klukkustundir eftir gjöf vernakalant. Að þeim tíma liðnum má íhuga að hefja slíka meðferð eða taka hana upp aftur ef hlé hefur verið gert á henni (sjá kaflana „Frábendingar“ og „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun“).

Þó vernakalant sé hvarfefni fyrir CYP2D6 hefur verið sýnt með lyfjahvarfaggreiningu á þýði að enginn afgerandi munur var á bráðri útsetningu fyrir vernakalant (C_{max} og $AUC_{0-90min}$) þegar veikir eða öflugir CYP2D6 hemlar voru gefnir minna en einum sólarhring fyrir innrennsli vernakalant, borið saman við sjúklinga sem ekki fengu samtímis meðferð með CYP2D6 hemlum. Ennfremur er aðeins minniháttar munur á bráðri útsetningu fyrir vernakalant hjá einstaklingum með litla virkni CYP2D6 og einstaklingum með mikla virkni. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta af vernakalant með tilliti til virkni CYP2D6 eða þess hvort vernakalant er gefið samtímis 2D6 hemlum.

Vernakalant er miðlungsmikill samkeppnishemill fyrir CYP2D6. Vegna þess að helmingunartími vernakalant í blóði er skammur og hindrun á 2D6 af hálfu þess því skammvinn er þó ekki gert ráð fyrir að bráð gjöf í bláæð af vernakalant hafi veruleg áhrif á lyfjahvörf hvarfefna 2D6 sem gefin eru til lengri tíma. Ekki er gert ráð fyrir því að vernakalant sem gefið er sem innrennsli í æð valdi mikilvægum milliverkunum vegna þess hversu hratt það dreifist og hve hröð útsetningin er, lítil próteinbinding, skorti á bindingu við önnur CYP 450 ensím sem rannsökuð voru (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 eða 2E1) og skorti á hömlun á P-glýkóprótein í digoxín flutningi.

Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lesið öll skrefin fyrir lyfjagjöf.

Heppilegast er að nota innrennslisdælu við gjöfina. Samt sem áður má nota sprautudælu svo fremi að hægt sé að gefa reiknað rúmmál á innrennslistímanum.

Undirbúningur BRINAVESS fyrir innrennsli

Skref 1:

Skoðið BRINAVESS hettuglösin með tilliti til útfellinga og litabreytinga fyrir lyfjagjöf. Notið ekki hettuglös ef í þeim sjást óleystar agnir eða litabreytingar. Athugið: Litur BRINAVESS

innrennslisþykknis, lausnar er frá litlausu að ljósgulu. Litbrigði innan þessa sviðs hafa ekki áhrif á virkni lyfsins.

Skref 2: Þynning á þykkninu

Til að tryggja rétta lyfjagjöf skal útbúa nægilegt magn af BRINAVESS 20 mg/ml við upphaf meðferðar til að gefa bæði fyrra og seinna innrennsli, ef þess gerist þörf.

Útbúið 4 mg/ml lausn samkvæmt þynningarleiðbeiningum hér að neðan:

Sjúklingar $\leq$ 100 kg: 25 ml af BRINAVESS 20 mg/ml er bætt í 100 ml af þynni.

Sjúklingar $>$ 100 kg: 30 ml af BRINAVESS 20 mg/ml er bætt í 120 ml af þynni.

Mælt er með 9 mg/ml natríumklóríð (0,9%) stungulyfi, lausn, Ringer laktat stungulyfi, lausn eða glúkósa 5% stungulyfi, lausn sem þynni.

Skref 3: Skoðið lausnina

Fullþynnt sæfð innrennslislausn á að vera tær, litlaus eða ljósgul. Skoðið lausnina aftur með tilliti til útfellinga og litabreytinga fyrir lyfjagjöf.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.