

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

BRINAVESS 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato mililitre yra 20 mg vernakalanto hidroklorido, atitinkančio 18,1 mg vernakalanto.

Kiekviename 10 ml flakone yra 200 mg vernakalanto hidroklorido, atitinkančio 181 mg vernakalanto.  
Kiekviename 25 ml flakone yra 500 mg vernakalanto hidroklorido, atitinkančio 452,5 mg vernakalanto.

Praskiesto tirpalo koncentracija yra 4 mg/ml vernakalanto hidroklorido.

### Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekviename 200 mg flakone yra maždaug 1,4 mmol (32 mg) natrio.  
Kiekviename 500 mg flakone yra maždaug 3,5 mmol (80 mg) natrio.

Kiekviename praskiesto tirpalo mililitre yra maždaug 3,5 mg natrio (natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas), 0,64 mg natrio (5 % gliukozės injekcinis tirpalas) arba 3,2 mg natrio (ringerio laktato injekcinis tirpalas).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).  
Skaidrus, bespalvis ar gelsvas tirpalas, kurio pH yra maždaug 5,5.

Vaistinio preparato osmolališkumas palaikomas nuo 270 mOsmol/kg iki 320 mOsmol/kg.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

BRINAVESS skirtas sinusiniam ritmui greitai atstatyti, esant neseniai prasidėjusiam prieširdžių virpėjimo priepuoliui suaugusiems:

- neoperuojamiems pacientams, kai prieširdžių virpėjimas trunka 7 ir mažiau parų;
- pacientams po chirurginės širdies operacijos, kai prieširdžių virpėjimas trunka 3 ir mažiau parų.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Vernakalanto skiriama pacientui stebėti ir širdies ritmui atstatyti pritaikytoje įstaigoje. Jį turi suleisti tik aukštos kvalifikacijos sveikatos priežiūros specialistas.

#### Dozavimas

Vernakalantas dozuojamas pagal paciento kūno svorį, o didžiausia dozė yra apskaičiuota pagal 113 kg sveriantį pacientą. Rekomenduojama pradinės infuzijos dozė yra 3 mg/kg, kuri sulašinama per 10 minučių, o didžiausia dozė yra 339 mg (84,7 ml 4 mg/ml tirpalo tūrio). Jeigu pabaigus pradinę infuziją sinusinis ritmas per 15 minučių neatsistato, galima sulašinti antrąją 10 minučių trukmės

2 mg/kg dozės infuziją (antrosios infuzijos didžiausia dozė yra 226 mg (56,5 ml 4 mg/ml tirpalo tūrio)). Per 24 valandas didesnės kaip 5 mg/kg bendros (kumuliacinės) dozės sulašinti negalima.

Pradinė infuzija yra 3 mg/kg dozė, sulašinama per 10 minučių. Jos metu pacientą reikia atidžiai stebėti, ar neatsiras staigus kraujospūdžio sumažėjimo ar širdies susitraukimų suretėjimo požymių ar simptomų. Jei tokie požymiai atsiranda, su simptomine hipotenzija ar bradikardija arba be jų, infuziją reikia nedelsiant nutraukti.

Jeigu sinusinis ritmas neatsistato, pagrindinius paciento organizmo būklės rodiklius ir širdies ritmą reikia stebėti dar 15 minučių.

Jeigu sinusinis ritmas pradinės infuzijos metu ir per 15 minučių stebėjimo laikotarpį po jos neatsistato, reikia sulašinti antrąją 2 mg/kg dozę per 10 minučių.

Jeigu sinusinis ritmas atsistato arba pradinės, arba antrosios dozės lašinimo metu, tai infuziją reikia tęsti iki pabaigos. Jei po pradinės infuzijos stebimas hemodinamiškai stabilus prieširdžių plazdėjimas, galima paskirti antrąją infuziją, nes pacientui sinusinis ritmas gali atsistatyti (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

*Pacientai, kurių kūno svoris > 113 kg*

Daugiau kaip 113 kg sveriantiems pacientams skiriama fiksuota vernakalanto dozė. Pradinė dozė yra 339 mg (84,7 ml 4 mg/ml tirpalo). Jeigu pabaigus pradinę dozę sinusinis ritmas per 15 minučių neatsistato, galima sulašinti antrąją 10 minučių trukmės 226 mg dozės infuziją (56,5 ml 4 mg/ml tirpalo). Didesnės kaip 565 mg bendrosios (kumuliacinės) dozės poveikis netirtas.

*Po širdies chirurginių operacijų*

Dozės koreguoti nereikia.

*Inkstų veiklos sutrikimas*

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

*Kepenų veiklos sutrikimas*

Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

*Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)*

Dozės koreguoti nereikia.

*Vaikų populiacija*

Vernakalantas nėra skirtas vaikams ir < 18 metų paaugliams sinusiniam ritmui greitai atstatyti, esant neseniai prasidėjusiam prieširdžių virpėjimo priepuoliui, todėl jiems šio vaistinio preparato vartoti negalima.

### Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Vernakalanto negalima į veną suleisti labai greitai arba kaip boliuso.

Flakonai yra skirti tik vienkartiniam vartojimui ir tirpalas turi būti praskiestas prieš pat vartojimą.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Pacientai, kuriems yra sunki aortos stenozė, pacientai, kurių sistolinis kraujospūdis mažesnis kaip 100 mm Hg, bei III ar IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu sergantys pacientai.

- Širdies stimulatoriaus neturintys pacientai, kuriems prieš pradedant gydymą yra pailgėjęs QT intervalas (nekoreguotas jis yra ilgesnis kaip 440 ms), sunki bradikardija, sinusinio mazgo veiklos sutrikimas arba antrojo ar trečiojo laipsnio širdies blokada.
- Likus mažiau kaip 4 valandoms iki vernakalanto infuzijos ir 4 valandas po jos antiaritmikų (I ar III klasės) vartojimas į veną širdies ritmui kontroliuoti.
- Per pastarąsias 30 dienų buvęs ūminis koronarų sindromas (įskaitant miokardo infarktą).

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### Paciento stebėjimas

Buvo pastebėti sunkios hipotenzijos, pasireiškusios vernakalanto infuzijos metu ir iš karto po jos, atvejai. Pacientus reikia atidžiai stebėti visos infuzijos metu ir bent 15 minučių po jos pabaigos, įvertinant gyvybinius požymius, bei vykdyti nuolatinę širdies ritmo stebėseną.

Vernakalanto infuziją reikia nutraukti ir pacientą atitinkamai gydyti, jeigu jam pasireiškia bet kuris iš šių požymių ar simptomų:

- staiga krinta kraujospūdis arba suretėja širdies susitraukimų dažnis, su simptomine hipotenzija ar bradikardija arba be jų,
- hipotenzija,
- bradikardija,
- EKG pokyčiai (tokie kaip kliniškai svarbi sinusinė pauzė, visiška širdies blokada, naujai pasireiškusi Hiso pluošto kojytės blokada, reikšmingas QRS ar QT intervalo pailgėjimas, išemijai ar infarktui būdingi pokyčiai arba skilvelinė aritmija).

Jeigu tokie reiškiniai atsiranda pirmosios vernakalanto infuzijos metu, antrosios dozės jiems skirti negalima.

Pacientus reikia toliau stebėti 2 valandas nuo infuzijos pradžios arba kol nusistovės klinikiniai ir EKG parametrai.

##### Atsargumo priemonės prieš infuziją

Prieš bandant atlikti farmakologinę kardioversiją, paciento hidracija turi būti pakankama, hemodinamika – optimali, ir, jei reikia, vadovaujantis gydymo rekomendacijomis reikia paskirti antikoagulantų. Pacientams, kuriems yra negydyta hipokalemija (kalio koncentracija serume mažesnė kaip 3,5 mmol/l), prieš skiriant vernakalanto reikia koreguoti kalio kiekį.

Kartu su vaistiniu preparatu yra pateikiamas „Pasirengimo infuzijai kontrolinis klausimynas“. Šį vaistinį preparatą išrašiusio gydytojo prašoma prieš atliekant infuziją naudojant kontrolinį klausimyną nustatyti paciento tinkamumą. Šį klausimyną reikia pritvirtinti prie infuzijos talpyklės, kad jį perskaitytų lašinsiantis sveikatos priežiūros specialistas.

##### Hipotenzija

Nedidelei daliai pacientų gali pasireikšti hipotenzija (per pirmąsias 2 valandas po dozės pavartojimo ji atsirado 5,7 % vernakalanto ir 5,5 % placebo vartojusių pacientų). Hipotenzija paprastai pasireiškia greitai, arba infuzijos metu, arba greit po jos, ir gali būti pakoreguota įprastomis palaikomosiomis priemonėmis. Nedažnai buvo stebėti sunkios hipotenzijos atvejai. Nustatyta, kad staziniu širdies nepakankamumu (SŠN) sergantiems pacientams hipotenzijos pavojus yra didesnis (žr. 4.8 skyrių).

Visos infuzijos metu ir bent 15 minučių po jos pabaigos pacientus reikia stebėti, ar neatsiras staigus kraujospūdžio kritimo ar širdies susitraukimų suretėjimo požymių ar simptomų.

### Stazinis širdies nepakankamumas

Nustatyta, kad SŠN sirgusiems pacientams per pirmąsias 2 valandas po infuzijos hipotenzinių reiškinių bendrasis dažnis buvo didesnis gydytų vernakalantu grupėje, lyginant su gavusiais placebo (atitinkamai 13,4 % ir 4,7 %). SŠN sirgusiems pacientams hipotenzija, kuri stebėta kaip sunkus nepageidaujamas reiškinys arba dėl kurios reikėjo nutraukti vaistinio preparato vartojimą, gydymo vernakalantu grupėje pasireiškė 1,8 % pacientų, lyginant su 0,3 % placebo grupėje.

Nustatyta, kad SŠN sirgusiems pacientams skilvelinių aritmijų pasireiškimo per pirmąsias dvi valandas po dozės pavartojimo dažnis buvo didesnis vernakalantu grupėje (6,4 %), lyginant su 1,6 % placebo grupėje. Šios aritmijos paprastai būna be simptomų, monomorfinės, neilgalaikės (vidurkis 3–4 širdies susitraukimai) skilvelinės tachikardijos.

Kadangi SŠN sergantiems pacientams nepageidaujamų reakcijų – hipotenzijos ir skilvelinių aritmijų - dažnis yra didesnis, I ar II funkcinės klasės pagal NYHA SŠN sergantiems pacientams, kurių hemodinamika stabili, vernakalantą reikia skirti atsargiai. Pacientų, kuriems anksčiau buvo dokumentais patvirtinta 35 % ir mažesnė KSIF, gydymo vernakalantu patirties yra nedaug. Tokiems pacientams vernakalanto skirti nerekomenduojama. III klasės pagal NYHA III ar IV klasės pagal NYHA SŠN sergantiems pacientams vernakalanto skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

### Širdies vožtuvų liga

Širdies vožtuvų liga sergantiems pacientams vartojant vernakalanto, laikotarpiu iki 24 valandų po dozės pavartojimo dažniau atsirado skilvelių aritmijos reiškinių. Per pirmąsias 2 valandas skilvelių aritmija atsirado 6,4 % vernakalanto vartojusių pacientų ir neatsirado nė vienam placebo vartojusiam pacientui. Tokius pacientus reikia atidžiai stebėti.

### Prieširdžių plazdėjimas

Nenustatyta, kad vernakalantas atstatytų sinusinį ritmą esant tipiškam pirminiam prieširdžių plazdėjimui. Vernakalanto vartojusiems pacientams prieširdžių plazdėjimas dažniau pasireiškė per pirmąsias 2 valandas po dozės pavartojimo. I klasės antiaritmikus vartojantiems pacientams šis pavojus yra didesnis (žr. 4.8 skyrių). Jeigu prieširdžių plazdėjimas yra stebimas kaip šalutinis atsakas į gydymą, reikia apsvarstyti, ar infuziją toliau tęsti (žr. 4.2 skyrių). Vaistui esant rinkoje, pastebėta retų prieširdžių plazdėjimo atvejų, kai atrioventrikulinio laidumo santykis buvo 1:1.

### Kitos ligos ir būklės, kurioms esant vaistinio preparato vartojimas netirtas

Vernakalanto vartojusiems pacientams, kuriems nekoreguotas QT intervalas buvo trumpesnis kaip 440 ms, *torsade de pointes* pavojus nepadidėjo.

Be to, vaistinio preparato vartojimas pacientams, kuriems yra kliniškai reikšminga vožtuvų stenozė, hipertrofinė obstrukcinė kardiomiopatija, restrikcinė kardiomiopatija ar konstrikcinis perikarditas, iki šiol netirtas, taigi šiais atvejais jo skirti nerekomenduojama. Pacientų su implantuotais širdies stimulatoriais gydymo vernakalantu patirties yra nedaug.

Kadangi klinikinių tyrimų su pacientais, kuriems buvo pažengęs kepenų veiklos sutrikimas, patirties yra nedaug, todėl tokiems pacientams vernakalanto skirti nerekomenduojama.

Klinikinių duomenų apie kartotines dozes po pradinės ir antrosios infuzijų nėra.

### Elektrinė kardioversija

Reikia apsvarstyti, ar nereagavusiems į gydymą pacientams nevertėtų atlikti nuolatinės elektros srovės kardioversijos. Jos taikymo greičiau kaip per 2 valandas po infuzijos klinikinės patirties nėra.

## AA (antiaritmikų) skyrimas prieš arba po vernakalanto infuzijos

Vernakalanto negalima rekomenduoti skirti pacientams, kuriems likus nuo 4 iki 24 valandų iki vernakalanto infuzijos į veną buvo suleista AA (I arba III klasės), nes nepakanka duomenų. Pacientams, kuriems likus mažiau kaip 4 valandoms iki vernakalanto infuzijos buvo suleista į veną AA (I arba III klasės), jo skirti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, vartojantiems geriamuosius AA (I ar III klasės), vernakalanto skirti reikia atsargiai, nes tokio gydymo patirties yra nedaug. I klasės AA vartojantiems pacientams prieširdžių plazdėjimo pavojus gali būti padidėjęs (žr. pirmiau).

Širdies ritmo kontrolei į veną vartojamais antiaritmikais (I ir III klasės) gydymo per pirmąsias 4 valandas po vernakalanto infuzijos patirties yra nedaug, todėl tokių vaistinių preparatų šiuo laikotarpiu skirti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Palaikomąjį gydymą geriamaisiais antiaritmikais atnaujinti arba pradėti galima praėjus bent 2 valandoms po vernakalanto sulašinimo.

### Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato 200 mg flakone yra 32 mg natrio, tai atitinka 1,6 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Šio vaistinio preparato 500 mg flakone yra 80 mg natrio, tai atitinka 4 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Pacientams, kuriems likus mažiau kaip 4 valandoms iki vernakalanto infuzijos buvo suleista į veną AA (I arba III klasės), vernakalanto skirti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Klinikinio tobulinimo programos metu palaikomasis gydymas geriamaisiais antiaritmikais po vernakalanto pavartojimo buvo atidedamas mažiausiai 2 valandoms. Palaikomąjį gydymą geriamaisiais antiaritmikais atnaujinti arba pradėti galima po vernakalanto sulašinimo praėjus šiam laikotarpiui (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Nors vernakalantas ir yra CYP2D6 substratas, populiacijų farmakokinetikos (FK) tyrimai įrodė, kad kai likus vienai parai iki vernakalanto infuzijos būdavo skiriamas silpnas arba stiprus CYP2D6 inhibitorius, ūminės ekspozicijos vernakalantu ( $C_{max}$  ir  $AUC_{0-90min}$ ) reikšmingų skirtumų nebuvo, lyginant su pacientais, kurie CYP2D6 inhibitorių kartu nevartojo. Be to, ūminė ekspozicija vernakalantu, kartu skiriant blogai CYP2D6 metabolizuojamus vaistus, lyginant su ekspozicija kartu vartojant labai gerai CYP2D6 metabolizuojamus vaistus, skiriasi labai nedaug. Remiantis CYP2D6 metabolizmo būkle arba vernakalantą skiriant kartu su 2D6 inhibitoriais, vernakalanto dozės koreguoti nereikia.

Vernakalantas yra vidutinio stiprumo konkuruojantis CYP2D6 slopiklis. Vis dėlto nesitikima, kad staigus vernakalanto suleidimas į veną turėtų didelį poveikį ilgą laiką vartojamų 2D6 substratų farmakokinetikai, nes vernakalanto pusinės eliminacijos laikas yra trumpas, o to pasekmė yra laikinas 2D6 slopinimas. Nesitikima, kad dėl greito pasiskirstymo, praeinančios ekspozicijos, mažo susijungimo su baltymais, kitų tirtų CYP P450 izofermetų (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 ar 2E1) ir P-glikoproteino neslopinimo digoksino pernešimo tyrime vernakalanto infuzija padarytų vaistų sąveiką reikšminga.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Nėštumas

Duomenų apie vernakalanto hidrochlorido vartojimą nėščioms moterims nėra. Su gyvūnais atliktuose tyrimuose sušėrus kartotines vernakalanto dozes buvo nustatyti sklaidos defektai (žr. 5.3 skyrių). Laikantis atsargumo, nėštumo metu vernakalanto geriau nevartoti.

### Žindymas

Nežinoma, ar vernakalantas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Nėra informacijos apie tai, ar vernakalantas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į gyvūnų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Žindančioms moterims vaistinį preparatą reikia skirti atsargiai.

### Vaisingumas

Su gyvūnais atliktuose tyrimuose vaisingumo vernakalantas nepablogino.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vernakalantas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai ar vidutiniškai. Per pirmąsias 2 valandas po infuzijos buvo pastebėtas svaigulys (žr. 4.8 skyrių).

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai (> 5 %) per pirmąsias 24 valandas po vernakalanto infuzijos pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo dizgeuzija (skonio jutimo sutrikimai) (17,9 %), čiaudėjimas (12,5 %) ir parestezijos (6,9 %). Šios reakcijos atsiradavo infuzijos metu arba greitai po jos, būdavo praeinantys, dėl jų gydymą riboti reikėdavo retai.

### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateikiami duomenys apie nepageidaujamas reakcijas yra paremti apibendrinta klinikinių tyrimų analize, poregistracinio saugumo tyrimo duomenimis ir spontaniniais pranešimais. Dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ).

### **1 lentelė Nepageidaujamos reakcijos <sup>a</sup>**

Nervų sistemos sutrikimai	<i>Labai dažnas:</i> dizgeuzija. <i>Dažnas:</i> parestezijos, svaigulys. <i>Nedažnas:</i> hipestezija, deginimo jutimas, parosmija, sinkopė, mieguistumas.
Akių sutrikimai	<i>Nedažnas:</i> padidėjęs ašarojimas, akių sudirginimas, matymo pablogėjimas.

Širdies sutrikimai	<p><i>Dažnas:</i> bradikardija<sup>b</sup>, prieširdžių plazdėjimas<sup>b</sup>.</p> <p><i>Nedažnas:</i> sinusinio mazgo stabtelėjimas, skilvelinė tachikardija, palpitacijos, kairiosios Hiso pluošto kojytės blokada, skilvelinės ekstrasistolės, pirmo laipsnio AV blokada, visiška AV blokada, dešinėsios Hiso pluošto kojytės blokada, sinusinė bradikardija, EKG-oje pailgėjęs QRS kompleksas, kardiogeninis šokas, padidėjęs diastolinis kraujospūdis.</p> <p><i>Retas:</i> prieširdžių plazdėjimas, kai atrioventrikulinio laidumo santykis yra 1:1<sup>b,c</sup>.</p>
Kraujagyslių sutrikimai	<p><i>Dažnas:</i> hipotenzija.</p> <p><i>Nedažnas:</i> kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą, karščio pylimas, blyškumas.</p>
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	<p><i>Labai dažnas:</i> čiaudėjimas.</p> <p><i>Dažnas:</i> kosulys, diskomfortas nosyje.</p> <p><i>Nedažnas:</i> dusulys, gerklės dirginimas, burnos ir ryklės skausmas; nosies užgulimas, dusimo jautimas, uždusimo jausmas, rinorėja.</p>
Virškinimo trakto sutrikimai	<p><i>Dažnas:</i> pykinimas, burnos parestezija, vėmimas.</p> <p><i>Nedažnas:</i> burnos sausumas, viduriavimas, burnos hipestezija, primygtinumas tuštintis.</p>
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	<p><i>Dažnas:</i> niežulys, padidėjęs prakaitavimas.</p> <p><i>Nedažnas:</i> generalizuotas niežėjimas, šaltas prakaitas.</p>
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	<p><i>Nedažnas:</i> skausmas galūnėse.</p>
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<p><i>Dažnas:</i> infuzijos vietos skausmas, karščio jautimas, infuzijos vietos parestezija.</p> <p><i>Nedažnas:</i> nuovargis, infuzijos vietos sudirginimas, padidėjęs infuzijos vietos jautrumas, infuzijos vietos niežėjimas, bendras negalavimas.</p>

<sup>a</sup> Į lentelę įtrauktos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė per 24 valandas po vernakalanto pavartojimo (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius), jų dažnis vernakalanto vartojusiems pacientams buvo > 0,1 % ir buvo didesnis nei vartojant placebo.

<sup>b</sup> Žiūrėkite toliau pateiktus poskyrius apie bradikardiją, prieširdžių plazdėjimą.

<sup>c</sup> Nustatyta remiantis patirtimi po vaistinio preparato pateikimo į rinką.

#### Kai kurių pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašas

Klinikinių tyrimų metu pastebėtos kliniškai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos buvo hipotenzija ir skilvelinė aritmija (žr. 4.4 skyrių).

#### Bradikardija

Bradikardija daugiausia buvo stebėta širdies ritmui pereinant į sinusinį. Vernakalantu gydytiems pacientams konversija įvykdavo reikšmingai dažniau, tačiau bradikardijos per pirmąsias dvi valandas reiškinį dažnis vernakalantu gydytiems pacientams buvo didesnis, nei placebo gavusiems pacientams (atitinkamai 1,6 % ir 0 %). Pacientams, kuriems sinusinis ritmas neatsistatė, bradikardijos per pirmąsias dvi valandas po dozės reiškinį dažnis placebo ir vernakalantu gydytųjų grupėse buvo



panašus (atitinkamai 4,0 % ir 3,8 %). Nutraukus infuziją ir (arba) paskyrus atropino bradikardija dažniausiai lengvai praeidavo.

#### Prieširdžių plazdėjimas

Prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams per pirmąsias dvi valandas po dozės pavartojimo vernakalantu gydytų pacientų grupėje prieširdžių plazdėjimas pasireiškė dažniau (1,2 %), lyginant su 0 % placebo grupėje. Tęsiant vaistinio preparato infuziją kaip rekomenduojama pirmiau, daugumai šių pacientų atsistatė sinusinis širdies ritmas. Likusiems pacientams gali būti rekomenduojama elektrinė kardioversija. Iki šiol atliktų klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems prieširdžių plazdėjimas atsirado po gydymo vernakalantu, nebuvo pastebėta atrioventrikulinio laidumo santykiu 1:1. Tačiau, vaistui esant rinkoje, pastebėta retų prieširdžių plazdėjimo atvejų, kai atrioventrikulinio laidumo santykis buvo 1:1.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtą po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Vienam pacientui, kuriam 3 mg/kg vernakalanto dozė buvo sulašinta per 5 minutes (vietoje rekomenduojamų 10 minučių), išsivystė hemodinamiškai stabili plačių kompleksų tachikardija, kuri praėjo be pasekmių.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – vaistai širdies ligoms gydyti, kiti I ir III klasės antiaritmikai, ATC kodas – C01BG11.

#### Veikimo mechanizmas

Vernakalantas yra antiaritmikas, kuris daugiausia veikia prieširdžiuose ilgindamas prieširdžių refraktoriškumą ir mažindamas nuo dažnio priklausančių impulsų laidumą. Manoma, kad šie prieš virpėjimą nukreipti poveikiai refraktoriškumui ir laidumui slopina impulso grįžimą (*re-entry*) bei prieširdžių virpėjimo metu yra sustiprinami prieširdžiuose. Priimama be įrodymų, kad santykinis vernakalanto selektyvumas prieširdžių, lyginant su skilveliais, refraktoriškumui susidaro dėl prieširdžiuose, bet ne skilveliuose, vykstančių jonų srautų blokados, o taip pat dėl unikalios virpančių prieširdžių elektrofiziologinės būklės. Vis dėlto katijonų srautų blokada skilveliuose, reguliuojama jonų kanalais, įskaitant hERG kanalus ir širdyje esančius nuo įtampos priklausomus natrio kanalus, yra įrodyta.

#### Farmakodinaminis poveikis

Ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad vernakalantas blokuoja jonų srautus visų prieširdžių veikimo potencialo susidarymo fazijų metu, įskaitant kalio jonų srautus, kurie būdingi prieširdžiams (pvz., ultra greiti vėlyvieji įtampos lygintuvai ir nuo acetilcholino priklausomi kalio jonų srautai). Prieširdžių virpėjimo metu, esant mažesniai širdies susitraukimų dažniui, nuo dažnio ir nuo įtampos priklausanti natrio kanalų blokada sutelkia vaistinio preparato veikimą labiau į greitai aktyvuojamą ir iš dalies depoliarizuotą prieširdžių audinį, negu į normalios poliarizacijos skilvelių susitraukimus. Be to, vernakalanto gebėjimas blokuoti vėlyvąją natrio jonų srautų dalį apriboja poveikius skilvelių repoliarizacijai, kurią sukėlė kalio jonų srautų skilveliuose blokada. Tiksliniai poveikiai prieširdžių audiniui, siejami su vėlyvųjų natrio jonų srautų blokada, reiškia, kad vernakalantas turi mažą

proaritminių potencialą. Apibendrinant, vernakalanto poveikių kalio ir natrio jonų srautams širdyje derinys turi reikšmingą antiaritminių poveikį, kuris daugiausia yra sutelktas prieširdžiuose.

Elektrofiziologijos tyrimų su pacientais metu vernakalantas reikšmingai prailgino prieširdžių veiksmingą refraktorinį periodą nuo dozės priklausomu būdu, kuris nebuvo susijęs su reikšmingu skilvelių veiksmingo refraktorinio periodo pailgėjimu. Iš visų III fazės klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų vernakalantu gydytiems pacientams padidėjo pagal širdies susitraukimų dažnį koreguotas QT (naudojant *Fridericia* korekciją, QTcF), lyginant su placebo grupės pacientais (atitinkamai 22,1 ms ir 18,8 ms, atėmus placebo pikus, po pirmosios ir antrosios infuzijos). Praėjus 90 minučių nuo infuzijos pradžios, šis skirtumas sumažėjo iki 8,1 ms.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikinio tyrimo modelis. Klinikinis vernakalanto poveikis gydant prieširdžių virpėjimu sergančius pacientus buvo vertintas trijuose klinikiniuose tyrimuose (ACT I, ACT II ir ACT III), kurie buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti ir placebo kontroliuoti, bei viename klinikiniame tyrime (AVRO), kuriame buvo palygintas su veikliuoju preparatu – į veną vartojamu amjodaronu. Keletas pacientų, kuriems buvo tipiškas prieširdžių plazdėjimas, buvo įtraukti į tyrimus ACT II ar ACT III, tačiau kad vernakalantas būtų veiksmingas gydant prieširdžių plazdėjimą, nenustatyta. Klinikiniuose tyrimuose antikoagulantų poreikis prieš vernakalanto infuziją buvo įvertintas remiantis gydančio gydytojo klinicine praktika. Trumpiau nei 48 valandas besitęsiančio prieširdžių virpėjimo atveju buvo leidžiama kardioversiją atlikti nedelsiant. Ilgiau nei 48 valandas besitęsiančio prieširdžių virpėjimo atveju, kaip numatyta gydymo gairėse, reikėdavo skirti antikoagulantų.

ACT I ir ACT III klinikiniuose tyrimuose buvo tirtas vernakalanto poveikis gydant pacientus, kuriems prieširdžių virpėjimas tęsėsi nepertraukiamai daugiau kaip 3 valandas, bet ne ilgiau kaip 45 paras. ACT II tyrime buvo tirtas vernakalanto poveikis pacientams, kuriems mažiau kaip 3 paras trunkantis prieširdžių virpėjimas išsivystė po neseniai atliktos vainikinių arterijų šuntavimo operacijos (angl. *coronary artery bypass graft (CABG)*) ir (arba) vožtuvų chirurginės operacijos (prieširdžių virpėjimas pasireiškė praėjus daugiau kaip 1 parai, bet mažiau kaip 7 paroms po operacijos). AVRO tyrime buvo tirtas vernakalanto poveikis, lyginant jį su į veną vartojamu amjodaronu, pacientams, kuriems prieširdžių virpėjimas buvo neseniai prasidėjęs (nuo 3 iki 48 valandų). Visų šių tyrimų metu pacientams buvo per 10 minučių sulašinama 3,0 mg/kg BRINAVESS dozės (arba atitinkamai placebo) infuzija, po kurios eidavo 15 minučių trukmės stebėjimo periodas. Jeigu pasibaigus šiam 15 minučių trukmės stebėjimo periodui pacientui išlikdavo prieširdžių virpėjimas ar prieširdžių plazdėjimas, tada būdavo per 10 minučių sulašinama antroji 2,0 mg/kg BRINAVESS dozės (arba atitinkamai placebo) infuzija. Gydymo sėkmė (atsakas į gydymą) buvo apibrėžta kaip prieširdžių virpėjimo konversija į sinusinį ritmą per 90 minučių. Į šį gydymą nereagavusius pacientus gydytojai gydė įprastais metodais.

#### Veiksmingumas pacientams, kuriems buvo ilgalaikis prieširdžių virpėjimas (ACT I ir ACT III)

Pagrindinis veiksmingumo tyrimo tikslas buvo tiriamųjų, kuriems prieširdžių virpėjimas tęsėsi trumpai (nuo 3 valandų iki 7 parų), dalis, kuriai gydymas sąlygojo prieširdžių virpėjimo konversiją į sinusinį ritmą bent vienai minutei per 90 minučių po pirmosios tiriamojo vaistinio preparato infuzijos. Veiksmingumas buvo tirtas iš viso su 390 suaugusių stabilios hemodinamikos pacientų, kuriems trumpai tęsėsi prieširdžių virpėjimas, tarp jų buvo arterine hipertenzija (40,5 %), koronarine širdies liga (12,8 %), širdies vožtuvų liga (9,2 %) ir SŠN (10,8 %) sirgę pacientai. Minėtų tyrimų metu gydymas vernakalantu, lyginant su placebo, iš prieširdžių virpėjimo veiksmingai atstatė sinusinį ritmą (žr. 2 lentelę). Prieširdžių virpėjimo konversija į sinusinį ritmą įvyko greitai (reagavusiems į gydymą tiriamiesiems laiko iki konversijos mediana buvo 10 minučių, skaičiuojant nuo pirmosios infuzijos pradžios), o sinusinis ritmas išliko 24 valandas (97 %). Rekomenduojama vernakalanto gydomąją dozę palaipsniui priderinti 2 galimų dozių etapais. Atliktais klinikiniais tyrimais papildomas antrosios dozės poveikis, jei toks yra, atskirai negali būti nustatytas.

## 2 lentelė. Prieširdžių virpėjimo konversija į sinusinį ritmą ACT I ir ACT III tyrimuose

Prieširdžių virpėjimo trukmė	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	Placebas	P-vertė†	BRINAVESS	Placebas	P-vertė†
Nuo > 3 valandų iki ≤ 7 parų	74/145 (51,0 %)	3/75 (4,0 %)	< 0,0001	44/86 (51,2 %)	3/84 (3,6 %)	< 0,0001

†Cochran-Mantel-Haenszel testas

Įrodyta, kad vernakalantas sumažina prieširdžių virpėjimo simptomus nuosekliai su konversija į sinusinį ritmą.

Reikšmingų saugumo ar veiksmingumo skirtumų pagal amžių, lytį, širdies susitraukimų dažnį reguliuojančių vaistinių preparatų vartojimą, antiaritmikų vartojimą, varfarino vartojimą, koronarinės širdies ligos eigą, inkstų veiklos nepakankamumą ar citochromo P4502D6 izofermentų ekspresiją nepastebėta.

Atsako į elektrinę kardioversiją dažnio (įskaitant elektrošoko skaičiaus arba dažulių medianą, reikalingų sėkmingai atlikti kardioversiją) gydymas vernakalantu nepaveikė tais atvejais, kai ją buvo bandoma atlikti praėjus nuo 2 iki 24 valandų po tiriamojo vaistinio preparato infuzijos.

Prieširdžių virpėjimo konversijos pacientams, kuriems prieširdžių virpėjimas tęsėsi ilgiau (ilgiau kaip 7 paras, bet ne ilgiau kaip 45 paras), kuri buvo įvertinta kaip antrinis tyrimo tikslas iš viso su 185 pacientais, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp gydymo vernakalantu ir placebo grupių nenustatyta.

### Veiksmingumas pacientams, kuriems prieširdžių virpėjimas išsivystė po širdies chirurginės operacijos (ACT II)

Veiksmingumas pacientams, kuriems prieširdžių virpėjimas išsivystė po širdies chirurginės operacijos, buvo tirtas III fazės, dvigubai koduotame, placebo kontroliuotame, lygiagrečių grupių klinikiniame tyrime ACT II, kuriame dalyvavusiems 150 pacientų prieširdžių virpėjimas, prasidėjęs tarp 24-os valandos ir 7-os paros po vainikinių arterijų šuntavimo operacijos ir (arba) vožtuvų chirurginės operacijos, nepertraukiamai tęsėsi nuo 3 iki 72 valandų. Gydymas vernakalantu iš prieširdžių virpėjimo veiksmingai atstatė sinusinį ritmą (47,0 % gydymo vernakalantu grupėje ir 14,0 % placebo grupėje; p-vertė = 0,0001). Prieširdžių virpėjimo konversiją į sinusinį ritmą įvyko greitai (laiko iki konversijos mediana buvo 12 minučių, skaičiuojant nuo infuzijos pradžios).

### Veiksmingumas lyginant su amjodaronu (AVRO)

Vernakalantas buvo ištirtas su 116 prieširdžių virpėjimu nuo 3 iki 48 valandų sirgusių pacientų, tarp kurių buvo arterine hipertenzija (74,1 %), KŠL (19 %), širdies vožtuvų liga (3,4 %) ir SŠN (17,2 %) sirgę pacientai. Į tyrimą nebuvo įtraukti III ar IV klasės SŠN pagal NYHA sirgę pacientai. Klinikinio tyrimo AVRO metu amjodaronu infuzija būdavo sulašinama per 2 valandas (pvz., per 1 valandą įsotinamoji 5 mg/kg dozė, po kurios dar per 1 valandą palaikomoji 50 mg infuzija). Pagrindinis tyrimo tikslas buvo pacientų dalis, kuriems per 90 minučių po gydymo pradžios atsistatė sinusinis ritmas (SR), tyrimo išvadas apribojant šiuo laikotarpiu. Gydymas vernakalantu iki 90 minučių 51,7 % pacientų atstatė SR, lyginant su 5,2 % amjodaronu gydytų pacientų, sąlygodamas reikšmingai greitesnį SR atsistatymą per pirmąsias 90 minučių, lyginant su gydymu amjodaronu (log-rank p-vertė < 0,0001).

### Veiksmingumas poregistracinio stebėjimo tyrimo duomenimis

Poregistraciniame saugumo tyrime SPECTRUM, kuriame dalyvavo 1 778 pacientai ir kuriems buvo taikyti 2 009 gydymo BRINAVESS epizodai, veiksmingumas vertintas pagal skaičių pacientų, kuriems sinusinis ritmas atsistatė mažiausiai vienai (1) minutei per 90 minučių po infuzijos pradžios, išskyrus pacientus, kuriems buvo atlikta elektrinė kardioversija arba taikytas gydymas intraveniniais I/III klasės antiaritminiais vaistiniais preparatais konversijai pasiekti per minėtą 90 minučių laikotarpį. Bendrai BRINAVESS buvo veiksmingas 70,2% (1 359 iš 1 936) pacientų. Visiems pacientams, kuriems tyrėjų vertinimu, atsistatė sinusinis ritmas, SR konversijos mediana buvo 12 minučių ir daugeliu gydymo epizodų (60,4%) buvo skirta tik po vieną infuziją. Didžiausias kardioversijos rodiklis

SPECTRUM tyrimo duomenimis, palyginus su III fazės klinikinių tyrimų rezultatais, koreliuoja su mažesne prieširdžių virpėjimo trukme (trukmės mediana 11,1 val. SPECTRUM tyrimo duomenimis *palyginti su* 17,7 – 28,2 val. kitų klinikinių tyrimų duomenimis).

Nors atvejai, kai pacientams per 90 minučių po infuzijos pradžios atlikta elektrinė kardioversija, skirti intraveniniai antiaritminiai vaistiniai preparatai ar geriamieji propafenonas/flekainidas, taip pat ir atvejai, kuomet ritmas neatsistatė bent vienai minutei per 90 minučių, laikyti gydymo nesėkme, konversijos rodiklis 2 009 pacientų, gydytų BRINAVESS, buvo 67,3 % (1 352/2 009). Atlikus stratifikacinę analizę pagal terapines indikacijas (pvz., neoperuoti pacientai ir pacientai po širdies operacijos), reikšmingų skirtumų nenustatyta.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra nereikalauja išsipareigoti pateikti rezultatų tyrimų, atliktų su vernakalantu visuose vaikų pogrupiuose prieširdžių virpėjimo indikacijoms (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Pacientų organizme po vienkartinės 3 mg/kg vernakalanto hidroklorido dozės, sulašintos 10 minučių trukmės infuzija, didžiausios vernakalanto koncentracijos plazmoje vidurkis buvo 3,9 mkg/ml, o po antrosios 2 mg/kg dozės infuzijos – 4,3 mkg/ml, kai intervalas tarp dozių buvo 15 minučių.

### Pasiskirstymas

Didelė vernakalanto dalis greitai pasiskirsto organizme, pasiskirstymo tūris yra maždaug 2 l/kg.  $C_{max}$  ir AUC buvo proporcingos dozei tarp 0,5 mg/kg ir 5 mg/kg. Pacientų organizme bendrasis vernakalanto klirensas paprastai buvo maždaug 0,41 l/val./kg. Kai koncentracija yra nuo 1 iki 5 mkg/ml, laisvo vernakalanto dalis žmogaus kraujo serume yra 53–63 %.

### Eliminacija

Vernakalantas daugiausia yra šalinamas su CYP2D6 susijusia O-demetilinimo reakcija, kuomet didžioji dalis metabolizuojama CYP2D6 keliu. Gliukuronidacija ir ekskrecija per inkstus yra pagrindiniai šalinimo mechanizmai, kuomet metabolizmas CYP2D6 keliu vyksta mažai. Vidutinis vernakalanto pusinės eliminacijos laikas pacientų organizme buvo maždaug 3 valandos, kuomet didžioji dalis metabolizuojama CYP2D6, ir maždaug 5,5 valandos, kuomet metabolizmas CYP2D6 keliu vyksta blogai. Nustatyta, kad praėjus 24 valandoms vernakalanto kiekis būna nereikšmingas.

### Ypatingos pacientų grupės

Lytis, stazinio širdies nepakankamumo eiga, inkstų nepakankamumas arba kartu vartojami beta adrenoblokatoriai ar kiti vaistiniai preparatai, tarp jų varfarinas, metoprololis, furozemidas ir digoksinas, reikšmingos įtakos vernakalanto farmakokinetikai po ūminės ekspozicijos nedaro. Pacientų, kurių kepenų veikla sutrikusi, organizme ekspozicija buvo nuo 9 % iki 25 % didesnė. Nei šiais atvejais, nei pagal amžių, nei pagal kreatinino kiekį serume ar metabolizmo CYP2D6 būklę dozės koreguoti nereikia.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, vienos ir kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Tiriant poveikį reprodukcijai, po vernakalanto infuzijos į veną susidariusios ekspozicijos dydis (AUC), panašus ar mažesnis už ekspoziciją žmogaus organizme (AUC), pasiekiamą po vienos vernakalanto

dozės į veną, poveikių nėštumui, embriofetaliniam vystymuisi, jauniklių atsivedimui ar postnataliniam vystymuisi nepastebėta. Embriofetalinio vystymosi tyrimuose duodant du kartus per parą geriamojo vernakalanto dozes, kurios sąlygojo paprastai didesnę ekspoziciją (AUC) už pasiekiamą žmogaus organizme po vienkartinės vernakalanto dozės į veną, pastebėti sklaidos defektai žiurkėms (deformuoti/nesantys/ištirpę kaukolės kaulai, įskaitant įskilusį gomurį, sulinkęs stipinkaulis, sulinkusi ar deformuota mentė, susiaurėjusi trachėja, nėra skydliaukės, nenusileidusios sėklidės), o didžiausias tirtas dozes gavusiems triušiams pastebėtas padidėjęs embriofetalinis mirtingumas bei padidėjęs jauniklių su ištirpusiais ir (arba) papildomais šonkauliais skaičius.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Citrinų rūgštis (E330)  
Natrio chloridas  
Injekcinis vanduo  
Natrio hidroksidas (E524) (pH koregavimui)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

5 metai.

Praskiestas sterilus koncentratas, laikant jį ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 12 valandų.

Vertinant mikrobiologiniu požiūriu, paruoštą vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu jis nedelsiant nesuvartojamas, paruošto tirpalo laikymo trukmė ir sąlygos prieš vartojimą tampa vartotojo atsakomybė ir laikymo trukmė, esant nuo 2 °C iki 8 °C temperatūrai, paprastai neturėtų būti ilgesnė kaip 24 valandos, nebent praskiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir validuotomis aseptinėmis sąlygomis.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Vienkartinio vartojimo I tipo stiklo flakonai, užkimšti chlorobutilo gumos kamščiu ir užplombuoti aliuminio dangteliu.

Pakuotėje yra 1 flakonas, kuriame yra arba 10 ml, arba 25 ml koncentrato.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Prieš vartojimą perskaitykite visų žingsnių aprašą.

Tinkamiausias prietaisas infuzijai yra infuzinė pompa. Vis dėlto galima naudoti ir švirkštinę pompą, jei apskaičiuotą tirpalo tūrį įmanoma suleisti tiksliai per infuzijai skirtą laiką.

## BRINAVESS infuzijos paruošimas

### 1 žingsnis.

Prieš vartojimą apžiūrėkite BRINAVESS flakonų, ar viduje nėra pašalinių dalelių ir ar nepakitusi koncentrato spalva. Flakonų, kuriuose yra pašalinių dalelių ar kuriuose esančio koncentrato spalva pakitusi, nevartokite.

Svarbu: BRINAVESS koncentrato infuziniam tirpalui spalva gali būti nuo bespalvės iki gelsvos. Spalvos kitimas šiose ribose vaisto stiprumui įtakos neturi.

### 2 žingsnis. Koncentrato praskiedimas.

Norint užtikrinti tinkamą vaistinio preparato vartojimą, gydymo pradžioje reikia pasiruošti pakankamą BRINAVESS 20 mg/ml tirpalo kiekį, kurio tikrai užtektų abiemis – ir pradinei, ir antrajai – infuzijoms. Pagaminkite tirpalą, kurio koncentracija būtų 4 mg/ml, vadovaudamiesi šiais nurodymais:

– 100 kg ir mažiau sveriantiems pacientams: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml suleiskite į 100 ml skiediklio;

– daugiau kaip 100 kg sveriantiems pacientams: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml suleiskite į 120 ml skiediklio.

Rekomenduojami skiedikliai yra natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas, Ringerio laktato injekcinis tirpalas arba 5 % gliukozės injekcinis tirpalas.

### 3 žingsnis. Apžiūrėkite tirpalą.

Praskiestas sterilus tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis ar gelsvas. Prieš infuziją dar kartą apžiūrėkite tirpalą, ar jame nėra pašalinių dalelių ir ar nėra pakitusi tirpalo spalva.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Correvio  
15 rue du Bicentenaire  
92800 Puteaux  
Prancūzija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2010 m. rugsėjo 01 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. rugsėjo 01 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM  
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo (Preparato charakteristikų santraukos) 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas kiekvienoje pakuotėje pateiks kontrolinį klausimyną, kurio tekstas yra išdėstytas IIIA priede. Bendrovė savo pakavimo veiklos vietoje pradės dėti „Pasirengimo infuzijai kontrolinį klausimyną“ į pakuotes kaip įmanoma greičiau, bet ne vėliau kaip 2012 metų lapkričio 15 dieną. Kad būtų galima kontrolinį klausimyną pritvirtinti ant infuzijos talpyklės, jis turės lipnią vietą.

Registruotojas užtikrins, kad visiems sveikatos priežiūros specialistams (toliau = SPS), galintiems paskirti BRINAVESS, bus pateiktas sveikatos priežiūros specialistams skirtos informacijos rinkinys, kuriame bus:

Sveikatos priežiūros specialisto mokomoji medžiaga;  
Preparato charakteristikų santrauka, Pakuotės lapelis ir Pakuotės ženklavimas.

Registruotojas turės prieš platinimą suderinti su nacionaline kompetentinga institucija mokomosios medžiagos turinį ir formatą kartu su komunikacijos planu.



Mokomojoje medžiagoje turi būti ši pagrindinė informacija:

1. BRINAVESS skiriamas infuzija į veną pacientui stebėti ir širdies ritmui atstatyti pritaikytoje įstaigoje. Tik tai aukštos kvalifikacijos sveikatos priežiūros specialistas gali BRINAVESS sulašinti bei visos infuzijos metu ir bent 15 minučių po jos pacientą turi dažnai stebėti, ar neatsiras staigus kraujospūdžio kritimo ar širdies susitraukimų suretėjimo požymių ar simptomų (žr. 4.4 skyrių).

2. Informacija apie priemones, mažinančias riziką ir jos valdymą, įskaitant atidžios stebėsenos būtinybę BRINAVESS infuzijos metu ir po jos.

3. Pacientų atrankos kriterijai, įskaitant kontraindikacijas, specialius įspėjimus ir atsargumo priemones bei informaciją apie tas pacientų populiacijas, apie kurias klinikinių tyrimų metu informacijos gauta nepakankamai.

- Įspėjimas SPS apie BRINAVESS kontraindikacijas:

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Širdies stimulatoriaus neturintys pacientai, kuriems prieš pradedant gydymą yra pailgėjęs QT intervalas (nekoreguotas jis yra ilgesnis kaip 440 ms), sunki bradikardija, sinusinio mazgo veiklos sutrikimas arba antro ar trečio laipsnio širdies blokada.
- Likus mažiau kaip 4 valandoms iki BRINAVESS infuzijos ir 4 valandas po jos antiaritmikų (I ar III klasės) vartojimas į veną širdies ritmui kontroliuoti.
- Per pastarąsias 30 dienų buvęs ūminis koronarų sindromas (įskaitant miokardo infarktą).
- Pacientai, kuriems yra sunki aortos stenozė, pacientai, kurių sistolinis kraujospūdis mažesnis kaip 100 mm Hg, bei III ar IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu sergantys pacientai.

- Įspėjimas SPS apie BRINAVESS specialius įspėjimus ir atsargumo priemones skiriant vaistinių preparatų pacientams, kuriems yra kliniškai reikšminga vožtuvų stenozė, hipertrofinė obstrukcinė kardiomiopatija, restrikcinė kardiomiopatija arba konstrikcinis perikarditas, anksčiau dokumentais patvirtinta 35 % ir mažesnė KSIF, pažengęs kepenų pažeidimas.

- Įspėjimas SPS apie atsargumo priemones skiriant BRINAVESS I ar II klasės pagal NYHA staziniu širdies nepakankamumu sergantiems pacientams, kurių hemodinamika stabili, ir apie būtinybę atidžiai stebėti širdies vožtuvų ligomis sergančius pacientus.

- Įspėjimas SPS apie nepageidaujamas reakcijas, galinčias pasireikšti po BRINAVESS infuzijos, įskaitant hipotenziją, bradikardiją, prieširdžių plazdėjimą ar skilvelinę aritmiją.

- Įspėjimas SPS apie antiaritmikų (AA) vartojimą prieš arba po BRINAVESS infuzijos.

- BRINAVESS skyrimo pacientams, kuriems likus nuo 4 iki 24 valandų iki vernakalanto infuzijos į veną buvo suleista AA (I arba III klasės), rekomendacijų pateikti negalima, nes nepakanka duomenų.
- Pacientams, vartojantiems geriamuosius AA (I ar III klasės), BRINAVESS skirti reikia atsargiai, nes tokio gydymo patirties yra nedaug. I klasės AA vartojantiems pacientams prieširdžių plazdėjimo pavojus gali būti padidėjęs.
- Palaikomąjį gydymą geriamaisiais antiaritmikais atnaujinti arba pradėti galima praėjus bent 2 valandoms po vernakalanto sulašinimo.
- Širdies ritmui kontroliuoti į veną vartojamų antiaritmikų (I ir III klasės) per pirmąsias 4 valandas po BRINAVESS infuzijos skirti negalima.

4. Instrukcija, kaip apskaičiuoti dozę ir paruošti infuzinį tirpalą, bei vartojimo būdas.

5. Gali būti tiekiami įvairaus tūrio BRINAVESS flakonai (čia įterpti, kokio tūrio flakonai tiekiami Lietuvoje). Kiek reikės BRINAVESS koncentrato flakonų konkretaus paciento gydymui reikiamo tirpalo kiekiui paruošti, priklausys nuo to paciento kūno svorio ir flakonų tūrio.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

BRINAVESS 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui  
vernakalanto hidrochloridas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekviename flakone yra 200 mg vernakalanto hidrochlorido, kuris atitinka 181 mg vernakalanto.  
Kiekviename flakone yra 500 mg vernakalanto hidrochlorido, kuris atitinka 452,5 mg vernakalanto.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra citrinų rūgšties, natrio chlorido (E524), injekcinio vandens ir natrio hidroksido.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas  
200 mg/10 ml

1 flakonas  
500 mg/25 ml

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną praskiedus.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
Praskiestą tirpalą suvartokite per 12 valandų, laikykite ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Correvio  
15 rue du Bicentenaire  
92800 Puteaux  
Prancūzija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

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

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

BRINAVESS 20 mg/ml sterilus koncentratas  
vernakalanto hidrochloridas  
i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą praskieskite.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

10 ml:  
200 mg/10 ml

25 ml:  
500 mg/25 ml

**6. KITA**

## INFORMACIJA IŠORINĖS PAKUOTĖS (KARTONO DĖŽUTĖS) VIDUJE

### PASIRENGIMO INFUZIJAI KONTROLINIS KLAUSIMYNAS

#### Svarbūs nurodymai vartojant BRINAVESS

Šį vaistinį preparatą išrašiusio gydytojo prašoma prieš atliekant infuziją naudojant kontrolinį klausimyną nustatyti paciento tinkamumą. Šis klausimynas turi būti pritvirtintas ant infuzijos talpyklės, kad jį perskaitytų BRINAVESS lašinsiantis sveikatos priežiūros specialistas.

BRINAVESS gali skirti aukštos kvalifikacijos sveikatos priežiūros specialistas pacientui stebėti ir širdies ritmui atstatyti pritaikytoje įstaigoje. Visos infuzijos metu ir bent 15 minučių po jos pacientą reikia dažnai stebėti, ar neatsiras staigus kraujospūdžio kritimo ar širdies susitraukimų suretėjimo požymių ar simptomų.

**Prieš pradėdami BRINAVESS infuziją atidžiai perskaitykite Preparato charakteristikų santrauką ir sveikatos priežiūros specialistui skirtos informacijos kortelę.**

**Jeigu į bent vieną toliau pateiktą klausimą atsakymas yra "TAIP", tokiam pacientui BRINAVESS lašinti NEGALIMA:**

Ar pacientas serga III ar IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu?	<b>TAIP NE</b>
Ar pacientas per pastarąsias 30 dienų patyrė ūminį koronarinį sindromą (įskaitant miokardo infarktą)?	<b>TAIP NE</b>
Ar pacientui yra sunki aortos stenozė?	<b>TAIP NE</b>
Ar paciento sistolinis kraujospūdis yra mažesnis kaip 100 mm Hg?	<b>TAIP NE</b>
Ar pacientui prieš pradėdant gydymą yra pailgėjęs QT intervalas (nekoreguotas ilgesnis kaip 440 ms)?	<b>TAIP NE</b>
Ar širdies stimulatoriaus neturinčiam pacientui yra sunki bradikardija, sinusinio mazgo veiklos sutrikimas arba antro ar trečio laipsnio atrioventrikulinė blokada?	<b>TAIP NE</b>
Ar pacientui likus mažiau kaip 4 valandoms iki BRINAVESS infuzijos širdies ritmui kontroliuoti buvo suleista į veną antiaritmikų (I ir (arba) III klasės)?	<b>TAIP NE</b>
Ar pacientui yra padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai?	<b>TAIP NE</b>

**Po BRINAVESS infuzijos, JOKIŲ kitų antiaritminių (I ir (arba) III klasės) vaistų į veną neskirkite mažiausiai 4 valandas.**

**Skirdami BRINAVESS laikykitės šių nurodymų:**

- Prieš pradėdant lašinti BRINAVESS paciento hidracija turi būti pakankama, hemodinamika – optimali, ir, jei reikia, jis turi vartoti tinkamus antikoagulantus;
- Visos infuzijos metu ir dar bent 15 minučių po jos dažnai ir atidžiai stebėkite pacientą, ar neatsiranda:
  - bet kokių staigus kraujospūdžio kritimo arba širdies susitraukimų suretėjimo požymių ir simptomų, su simptomine hipotenzija ar bradikardija arba be jų,
  - bradikardija,
  - hipotenzija,
  - netikėti EKG pokyčiai (žr. PCS).Jeigu tokie požymiai išsivysto, nedelsdami nutraukite BRINAVESS infuziją ir suteikite pacientui reikiamą medicininę pagalbą. Gydymo BRINAVESS nebeatnaujinkite.
- Po infuzijos pradžios stebėkite pacientą dar 2 valandas arba kol nusistovės klinikiniai ir EKG parametrai.

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**



## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### BRINAVESS 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui vernakalanto hidrochloridas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra BRINAVESS ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant BRINAVESS
3. Kaip vartoti BRINAVESS
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti BRINAVESS
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra BRINAVESS ir kam jis vartojamas

BRINAVESS sudėtyje yra veiklioji medžiaga vernakalanto hidrochloridas. Netvarkingą arba greitą Jūsų širdies plakimą BRINAVESS atstato į normalų.

Jis skiriamas suaugusiems, kurių širdies ritmas neseniai, prieš 7 ar mažiau parų, neoperuotiems pacientams arba kuriems po chirurginės širdies operacijos praėjo trys ar mažiau parų, tapo greitas ir nereguliarus, kitaip dar vadinamas prieširdžių virpėjimu.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant BRINAVESS

##### BRINAVESS vartoti negalima

- jeigu yra alergija vernakalanto hidrochloridui arba bet kuriai pagalbinei BRINAVESS medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu per pastarąsias 30 dienų Jums naujai atsirado arba sustiprėjo skausmas krūtinėje (krūtinės angina), kurį Jūsų gydytojas įvertino kaip ūminį koronarų sindromą arba jeigu per pastarąsias 30 dienų patyrėte miokardo infarktą;
- jeigu Jūsų nors vienas širdies vožtuvas labai susiaurėjęs, sistolinis kraujospūdis mažesnis nei 100 mmHg arba sergate pažengusiu ar sunkiu širdies veiklos nepakankamumu, kurio simptomai pasireiškia minimalaus fizinio krūvio arba ramybės metu;
- jeigu Jūsų širdis plaka neįprastai lėtai ar kai kuriuos dūžius praleidžia, o Jūs neturite širdies stimulatoriaus, arba jeigu Jums yra širdies laidumo sutrikimas, vadinamas QT intervalo pailgėjimu, kurį Jūsų gydytojas gali pamatyti EKG-oje;
- jeigu likus mažiau kaip 4 valandoms iki BRINAVESS infuzijos Jums buvo suleista į veną tam tikrų kitokių vaistų (I arba III klasės antiaritmikų), vartojamų nenormaliam širdies ritmui sureguliuoti.

Jeigu bent viena iš paminėtų sąlygų Jums tinka, BRINAVESS Jums vartoti negalima. Jei kuo nors abejojate, pasitarkite su gydytoju prieš vartodami šį vaistą.

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti BRINAVESS jeigu sergate:

- širdies nepakankamumu;

- kai kuriomis širdies ligomis, žalojančiomis širdies raumenį ar širdį gaubiantį audinį bei esant labai susiaurėjusiems širdies vožtuvams;
- širdies vožtuvų liga;
- sergate kepenų ligomis;
- vartojate kitus širdies ritmą kontroliuojančius vaistus.

Jeigu vartojant šį vaistą labai sumažėja Jūsų kraujospūdis, širdis pradeda plakti lėtai arba atsiranda tam tikri pokyčiai Jūsų EKG-oje, gydytojas nutrauks gydymą.

Jūsų gydytojas spręs, ar Jums reikia 4 valandoms po BRINAVESS infuzijos širdies ritmui kontroliuoti paskirti papildomų vaistų.

BRINAVESS gali nepadėti esant kai kurioms kitoms širdies ritmo sutrikimo rūšims, tačiau Jūsų gydytojas apie tai gerai žinos.

Jeigu Jums yra implantuotas širdies stimulatorius, pasakykite savo gydytojui.

Jeigu bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka (ar kuo nors abejojate), pasitarkite su savo gydytoju. Išsamesnė informacija apie išpėjimus ir atsargumo priemones, susijusias su šalutiniu poveikiu, pateikta 4 skyriuje.

### **Kraujo tyrimai**

Prieš sulašinant Jums šį vaistą gydytojas nuspręs, ar atlikti kraujo tyrimus, kurie parodytų, ar gerai kraujas kreša ir nustatytų kalio kiekį kraujyje.

### **Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto negalima skirti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes tokių pacientų gydymo patirties nėra.

### **Kiti vaistai ir BRINAVESS**

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

BRINAVESS vartoti negalima, jei siekdami normalizuoti širdies ritmą mažiau kaip 4 valandos iki BRINAVESS infuzijos vartojote kitus intraveninius vaistus (I ir III klasės antiaritmikikus).

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumo metu būtų geriau nevartoti BRINAVESS.

Nežinoma, ar BRINAVESS patenka į motinos pieną.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Reikia atsiminti, kad kai kuriems žmonėms po BRINAVESS infuzijos paprastai per pirmąsias dvi valandas gali atsirasti svaigulys (žiūrėkite skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“). Jeigu Jums po BRINAVESS infuzijos pasireiškė svaigulys, Jūs turite nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų.

### **BRINAVESS sudėtyje yra natrio**

Kiekviename šio vaisto 200 mg flakone yra 32 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies).

Tai atitinka 1,6 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

Kiekviename šio vaisto 500 mg flakone yra 80 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies).

Tai atitinka 4 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

## **3. Kaip vartoti BRINAVESS**

Jums skiriamas BRINAVESS kiekis priklauso nuo Jūsų kūno svorio. Rekomenduojama pradinė dozė yra 3 mg/kg, o didžiausia dozė yra apskaičiuota pagal 113 kg sveriantį pacientą. Jei sveriate daugiau kaip 113 kg, Jums bus suleista fiksuota 339 mg dozė. Kol Jums bus lašinamas BRINAVESS, tol bus stebimas Jūsų kvėpavimas, širdies plakimas, kraujospūdis ir širdies elektrinė veikla.

Jeigu Jūsų širdies plakimas per 15 minučių po pirmosios dozės pabaigos neatsistato į normalų, Jums gali būti paskirta antroji dozė. Tai bus šiek tiek mažesnė 2 mg/kg dozė, o didžiausia dozė yra apskaičiuota pagal 113 kg sveriantį pacientą. Jei sveriate daugiau kaip 113 kg, Jums bus suleista fiksuota 226 mg dozė. Bendra per 24 valandas paskirta dozė negali būti didesnė kaip 5 mg/kg.

BRINAVESS Jums sulašins sveikatos priežiūros specialistas. Prieš sulašinant, BRINAVESS bus praskiedžiamas. Informacija apie tirpalo paruošimą pateikta šio pakuotės lapelio pabaigoje.

Infuzija bus per 10 minučių sulašinta į Jūsų veną.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę BRINAVESS dozę?**

Jeigu Jūs manote, kad Jums sulašino per daug BRINAVESS, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jūsų gydytojas gali nuspręsti nutraukti infuziją, jeigu jis pastebės bet kokius toliau išvardytus nenormalius pokyčius:

- Jūsų širdies plakimo pokyčius (pvz., labai dažnas širdies ritmas (nedažnai) labai retas širdies ritmas (dažnai), permušimai (nedažnai), trumpos normalios širdies veiklos pertraukėlės (nedažnai));
- Jūsų kraujospūdžio pokyčius (labai sumažėjęs kraujospūdis, sukeltis sunkius širdies veiklos sutrikimus) (nedažni);
- Jūsų širdies elektrinės veiklos pokyčius (nedažni).

#### **Kiti šalutiniai poveikiai**

**Labai dažnas** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų)

- skonio jutimo sutrikimai;
- čiaudulys.

**Dažnas** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 pacientų)

- dažnas širdies ritmas
- infuzijos vietos skausmas ar tirpulis, odos tirpulis ar sumažėjęs jautrumas, dilgsėjimo jautimas;
- pykinimas ar vėmimas;
- karščio jautimas;
- sumažėjęs kraujospūdis, lėtas širdies plakimas, svaigimo jausmas;
- kosulys, nosies skausmas;
- per smarkus prakaitavimas, niežėjimas;
- burnos ertmės gleivinėje ar audiniuose pasireiškiantis nutirpimas ar dilgsėjimas.

**Nedažnas** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų)

- kai kurių rūšių širdies plakimo sutrikimai (tokie kaip širdies plakimo jautimas (palpitacijos) arba papildomas širdies plakimas);
- susilpnėję pojūčiai ar sumažėjęs jautrumas;
- sudirgintos ar ašarojančios akys arba matymo pakitimai;
- uoslės pakitimai;
- rankų ar kojų pirštų skausmas, deginimo jausmas;
- šaltas prakaitas, karščio pylimas;
- staiga atsiradęs noras tuštintis, viduriavimas;
- dusulys ar spaudimo pojūtis krūtinėje;

- uždusimo jausmas;
- burnos ar gerklės skausmas
- infuzijos, vietos dirginimas, niežėjimas;
- aukštas kraujospūdis apsvaigimo jausmas ar alpimas, bendras negalavimas; mieguistumo ar apsnūdimo jausmas;
- sloga, gerklės skausmas;
- nosies užgulimas;
- burnos sausumas;
- pablyškusi oda;
- išplitęs niežulys;
- nuovargis;
- sumažėjęs burnos sritys jautrumas.

Šie šalutiniai poveikiai, pastebėti per 24 valandas po BRINAVESS infuzijos, turi greitai praeiti, tačiau jiems nepraėjus, pasitarkite su gydytoju.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti BRINAVESS**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar flakono po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Prieš vartojimą BRINAVESS reikia praskiesti. Praskiestas sterilus koncentratas, laikant jį 25 ° C ar žemesnėje temperatūroje, išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 12 valandų.

Vertinant mikrobiologiniu požiūriu, paruoštą vaistą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu jis nedelsiant nesuvartojamas, paruošto tirpalo laikymo trukmė ir sąlygos prieš vartojimą tampa vartotojo atsakomybė ir laikymo trukmė, esant nuo 2 °C iki 8 °C temperatūrai, paprastai neturėtų būti ilgesnė kaip 24 valandos, nebent praskiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir validuotomis aseptinėmis sąlygomis.

Tirpale pastebėjus pašalinių dalelių ar pakitusią tirpalo spalvą, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **BRINAVESS sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra vernakalanto hidrochloridas. Kiekviename koncentrato mililitre yra 20 mg vernakalanto hidrochlorido, kuris atitinka 18,1 mg vernakalanto. Kiekviename flakone esantys 200 mg vernakalanto hidrochlorido atitinka 181 mg vernakalanto. Kiekviename flakone esantys 500 mg vernakalanto hidrochlorido atitinka 452,5 mg vernakalanto.
- Pagalbinės medžiagos yra citrinų rūgštis, natrio chloridas, natrio hidroksidas (E524) ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyriaus poskyrį „BRINAVESS sudėtyje yra natrio“).

**BRINA VESS išvaizda ir kiekis pakuotėje**

BRINA VESS yra koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas), kuris yra skaidrus, bespalvis ar gelsvas skystis.

BRINA VESS pakuotėje yra: 1 flakonas, kuriame gali būti arba 200 mg, arba 500 mg vernakalanto hidrochlorido.

**Registruotojas**

Correvio  
15 rue du Bicentenaire  
92800 Puteaux  
Prancūzija

**Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

Advanz Pharma Spain S.L.U

Tel: +34 900 834 889

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

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

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

Correvio

Tél: +33 1 77 68 89 17

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

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

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

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

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

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

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

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

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

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

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

Correvio

Sími: +44 (0) 208 588 9131

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

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

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

Correvio

Tel: +39 800 909 792

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

Correvio

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

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

Correvio

Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

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

Correvio

Tel: +46 (0)20 088 02 36

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

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

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

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

## **Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.**

Prieš skiriant BRINAVESS daugiau informacijos rasite Preparato charakteristikų santraukoje ir mokomojoje medžiagoje.

## **KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **Terapinės indikacijos**

BRINAVESS skirtas sinusiniam ritmui greitai atstatyti, esant neseniai prasidėjusiam prieširdžių virpėjimo priepuoliui suaugusiesiems:

- neoperuojamiems pacientams, kai prieširdžių virpėjimas trunka 7 ir mažiau parų;
- pacientams po chirurginės širdies operacijos, kai prieširdžių virpėjimas trunka 3 ir mažiau parų.

### **Dozavimas ir vartojimo metodas**

Vernakalantas skiriamas pacientui stebėti ir širdies ritmui atstatyti pritaikytoje įstaigoje. Jį gali suleisti tik aukštos kvalifikacijos sveikatos priežiūros specialistas.

#### Dozavimas

Vernakalantas dozuojamas pagal paciento kūno svorį, o didžiausia dozė yra apskaičiuota pagal 113 kg sveriantį pacientą. Rekomenduojama pradinės infuzijos dozė yra 3 mg/kg, kuri sulašinama per 10 minučių, o didžiausia dozė yra 339 mg (84,7 ml 4 mg/ml tirpalo tūrio). Jeigu pabaigus pradinę infuziją sinusinis ritmas per 15 minučių neatsistato, galima sulašinti antrąją 10 minučių trukmės 2 mg/kg dozės infuziją (antrosios infuzijos didžiausia dozė yra 226 mg (56,5 ml 4 mg/ml tirpalo tūrio)). Per 24 valandas didesnės kaip 5 mg/kg bendros dozės sulašinti negalima.

Pradinė infuzija yra 3 mg/kg dozė, sulašinama per 10 minučių. Jos metu pacientą reikia atidžiai stebėti, ar neatsiras staigus kraujospūdžio sumažėjimo ar širdies susitraukimų suretėjimo požymių ar simptomų. Jei tokie požymiai atsiranda, su simptomine hipotenzija ar bradikardija arba be jų, infuziją reikia nedelsiant nutraukti.

Jeigu sinusinis ritmas neatsistato, pagrindinius paciento organizmo būklės rodiklius ir širdies ritmą reikia stebėti dar 15 minučių.

Jeigu sinusinis ritmas pradinės infuzijos metu ir per 15 minučių stebėjimo laikotarpį po jos neatsistato, reikia sulašinti antrąją 2 mg/kg dozę per 10 minučių.

Jeigu sinusinis ritmas atsistato arba pradinės, arba antrosios dozės lašinimo metu, tai infuziją reikia tęsti iki pabaigos. Jei po pradinės infuzijos stebimas hemodinamiškai stabilus prieširdžių plazdėjimas, galima paskirti antrąją infuziją, nes pacientui sinusinis ritmas gali atsistatyti (žr. „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“ ir „Nepageidaujamas poveikis“).

#### *Pacientai, kurių kūno svoris > 113 kg*

Daugiau kaip 113 kg sveriantiems pacientams skiriama fiksuota vernakalanto dozė. Pradinė dozė yra 339 mg (84,7 ml 4 mg/ml tirpalo). Jeigu pabaigus pradinę dozę sinusinis ritmas per 15 minučių neatsistato, galima sulašinti antrąją 10 minučių trukmės 226 mg dozės infuziją (56,5 ml 4 mg/ml tirpalo). Didesnės kaip 565 mg bendrosios (kumuliacinės) dozės poveikis netirtas.

#### *Po širdies chirurginių operacijų*

Dozės koreguoti nereikia.

#### *Inkstų veiklos sutrikimas*

Dozės koreguoti nereikia (žr. „Farmakokinetinės savybės“).

#### *Kepenų veiklos sutrikimas*

Dozės koreguoti nereikia (žr. „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“ ir „Farmakokinetinės savybės“).

*Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)*

Dozės koreguoti nereikia.

*Vaikų populiacija*

Vernakalanto nėra skirtas vaikams ir < 18 metų paaugliams sinusiniam ritmui greitai atstatyti, esant neseniai prasidėjusiam prieširdžių virpėjimo priepuoliui, todėl jiems šio vaistinio preparato vartoti negalima.

### Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Vernakalanto negalima į veną suleisti labai greitai arba kaip boliuso.

Flakonai yra skirti tik vienkartiniam vartojimui ir tirpalas turi būti praskiestas prieš pat vartojimą.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama „Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti“.

### **Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinių medžiagų sąrašė nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Pacientai, kuriems yra sunki aortos stenozė, pacientai, kurių sistolinis kraujospūdis mažesnis kaip 100 mm Hg, bei III ar IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu sergantys pacientai.
- Širdies stimulatoriaus neturintys pacientai, kuriems prieš pradedant gydymą yra pailgėjęs QT intervalas (nekoreguotas jis yra ilgesnis kaip 440 ms), sunki bradikardija, sinusinio mazgo veiklos sutrikimas arba antrojo ar trečiojo laipsnio širdies blokada.
- Likus mažiau kaip 4 valandoms iki vernakalanto infuzijos ir 4 valandas po jos, antiaritmikų (I ar III klasės) vartojimas į veną širdies ritmui kontroliuoti.
- Per pastarąsias 30 dienų buvęs ūminis koronarų sindromas (įskaitant miokardo infarktą).

### **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Paciento stebėjimas

Buvo pastebėti sunkios hipotenzijos, pasireiškiosios vernakalanto infuzijos metu ir iš karto po jos, atvejai. Pacientus reikia atidžiai stebėti visos infuzijos metu ir bent 15 minučių po jos pabaigos, įvertinant gyvybinius požymius, bei vykdyti nuolatinę širdies ritmo stebėseną.

Vernakalanto infuziją reikia nutraukti ir pacientą atitinkamai gydyti, jeigu jam pasireiškia bet kuris iš šių požymių ar simptomų:

- staiga krinta kraujospūdis arba suretėja širdies susitraukimų dažnis, su simptomine hipotenzija ar bradikardija arba be jų,
- hipotenzija,
- bradikardija,
- EKG pokyčiai (tokie kaip kliniškai svarbi sinusinė pauzė, visiška širdies blokada, naujai pasireiškusi Hiso pluošto kojų blokada, reikšmingas QRS ar QT intervalo pailgėjimas, išemijai ar infarktui būdingi pokyčiai arba skilvelinė aritmija).

Jeigu tokie reiškiniai atsiranda pirmosios vernakalanto infuzijos metu, antrosios dozės jiems skirti negalima.



Pacientus reikia toliau stebėti 2 valandas nuo infuzijos pradžios arba kol nusistovės klinikiniai ir EKG parametrai.

### Atsargumo priemonės prieš infuziją

Prieš bandant atlikti farmakologinę kardioversiją, paciento hidracija turi būti pakankama, hemodinamika – optimali, ir, jei reikia, vadovaujantis gydymo rekomendacijomis reikia paskirti antikoagulantų. Pacientams, kuriems yra negydyta hipokalemija (kalio koncentracija serume mažesnė kaip 3,5 mmol/l), prieš skiriant vernakalanto reikia koreguoti kalio kiekį.

Kartu su vaistiniu preparatu yra pateikiamas „Pasirengimo infuzijai kontrolinis klausimynas“. Šį vaistinį preparatą išrašiusio gydytojo prašoma prieš atliekant infuziją naudojant kontrolinį klausimyną nustatyti paciento tinkamumą. Šį klausimyną reikia pritvirtinti prie infuzijos talpyklės, kad jį perskaitytų lašinsiantis sveikatos priežiūros specialistas.

### Hipotenzija

Nedidelei daliai pacientų gali pasireikšti hipotenzija (per pirmąsias 2 valandas po dozės pavartojimo ji atsirado 5,7 % vernakalanto ir 5,5 % placebo vartojusių pacientų Hipotenzija paprastai pasireiškia greitai, arba infuzijos metu, arba greit po jos, ir gali būti pakoreguota įprastomis palaikomosiomis priemonėmis. Nedažnai buvo stebėti sunkios hipotenzijos atvejai. Nustatyta, kad staziniu širdies nepakankamumu (SŠN) sergantiems pacientams hipotenzijos pavojus yra didesnis (žr. „Nepageidaujamas poveikis“).

Visos infuzijos metu ir bent 15 minučių po jos pabaigos pacientus reikia stebėti, ar neatsiras staigus kraujospūdžio kritimo ar širdies susitraukimų suretėjimo požymių ar simptomų.

### Stazinis širdies nepakankamumas

Nustatyta, kad SŠN sirgusiems pacientams per pirmąsias 2 valandas po infuzijos hipotenzinių reiškinių bendrasis dažnis buvo didesnis gydytų vernakalantu grupėje, lyginant su gavusiais placebo (atitinkamai 13,4 % ir 4,7 %). SŠN sirgusiems pacientams hipotenzija, kuri stebėta kaip sunkus nepageidaujamas reiškinys arba dėl kurios reikėjo nutraukti vaistinio preparato vartojimą, gydymo vernakalantu grupėje pasireiškė 1,8 % pacientų, lyginant su 0,3 % placebo grupėje.

Nustatyta, kad SŠN sirgusiems pacientams skilvelinių aritmijų pasireiškimo per pirmąsias dvi valandas po dozės pavartojimo dažnis buvo didesnis vernakalanto grupėje (6,4 %), lyginant su 1,6 % placebo grupėje. Šios aritmijos paprastai būna be simptomų, monomorfinės, neilgalaikės (vidurkis 3-4 širdies susitraukimai) skilvelinės tachikardijos.

Kadangi SŠN sergantiems pacientams nepageidaujamų reakcijų – hipotenzijos ir skilvelinių aritmijų - dažnis yra didesnis, I ar II funkcinės klasės pagal NYHA SŠN sergantiems pacientams, kurių hemodinamika stabili, vernakalantą reikia skirti atsargiai. Pacientų, kuriems anksčiau buvo dokumentais patvirtinta 35 % ir mažesnė KSIF, gydymo vernakalantu patirties yra nedaug. Tokiems pacientams vernakalanto skirti nerekomenduojama. III klasės pagal NYHA III ar IV klasės pagal NYHA SŠN sergantiems pacientams vernakalanto skirti draudžiama (žr. „Kontraindikacijos“).

### Širdies vožtuvų liga

Širdies vožtuvų liga sergantiems pacientams vartojant vernakalanto, laikotarpiu iki 24 valandų po dozės pavartojimo dažniau atsirado skilvelių aritmijos reiškinių. Per pirmąsias 2 valandas skilvelių aritmija atsirado 6,4 % vernakalanto vartojusių pacientų ir neatsirado nė vienam placebo vartojusiam pacientui. Tokius pacientus reikia atidžiai stebėti.

### Prieširdžių plazdėjimas

Nenustatyta, kad vernakalantas atstatytų sinusinį ritmą esant tipiškam pirminiam prieširdžių plazdėjimui. Vernakalanto vartojusiems pacientams prieširdžių plazdėjimas dažniau pasireiškėdavo per pirmąsias 2 valandas po dozės pavartojimo. I klasės antiaritmikus vartojantiems pacientams šis pavojus yra didesnis (žr. „Nepageidaujamas poveikis“). Jeigu prieširdžių plazdėjimas yra stebimas kaip šalutinis atsakas į gydymą, reikia apsvarstyti, ar infuziją toliau tęsti (žr. „Dozavimas ir vartojimo metodas“). Vaistui esant rinkoje, pastebėta retų prieširdžių plazdėjimo atvejų, kai atrioventrikulinio laidumo santykis buvo 1:1.

#### Kitos ligos ir būklės, kurioms esant vaistinio preparato vartojimas netirtas

Vernakalanto vartojusiems pacientams, kuriems nekoreguotas QT intervalas buvo trumpesnis kaip 440 ms, *torsade de pointes* pavojus nepadidėjo.

Be to, vaistinio preparato vartojimas pacientams, kuriems yra kliniškai reikšminga vožtuvų stenozė, hipertrofinė obstrukcinė kardiomiopatija, restrikcinė kardiomiopatija ar konstrikcinis perikarditas, iki šiol netirtas, taigi šiais atvejais jo skirti nerekomenduojama. Pacientų su implantuotais širdies stimulatoriais gydymo vernakalantu patirties yra nedaug.

Kadangi klinikinių tyrimų su pacientais, kuriems buvo pažengęs kepenų veiklos sutrikimas, patirties yra nedaug, todėl tokiems pacientams vernakalanto skirti nerekomenduojama.

Klinikinių duomenų apie kartotines dozes po pradinės ir antrosios infuzijų nėra.

#### Elektrinė kardioversija

Reikia apsvarstyti, ar nereagavusiems į gydymą pacientams nevertėtų atlikti nuolatinės elektros srovės kardioversijos. Jos taikymo greičiau kaip per 2 valandas po infuzijos klinikinės patirties nėra.

#### AA (antiaritmikų) skyrimas prieš arba po vernakalanto infuzijos

Vernakalanto negalima rekomenduoti skirti pacientams, kuriems likus nuo 4 iki 24 valandų iki vernakalanto infuzijos į veną buvo suleista AA (I arba III klasės), nes nepakanka duomenų. Pacientams, kuriems likus mažiau kaip 4 valandoms iki vernakalanto infuzijos buvo suleista į veną AA (I arba III klasės), jo skirti negalima (žr. „Kontraindikacijos“).

Pacientams, vartojantiems geriamuosius AA (I ar III klasės), vernakalanto skirti reikia atsargiai, nes tokio gydymo patirties yra nedaug. I klasės AA vartojantiems pacientams prieširdžių plazdėjimo pavojus gali būti padidėjęs (žr. pirmiau).

Širdies ritmui kontroliuoti į veną vartojamais antiaritmikais (I ir III klasės) gydymo per pirmąsias 4 valandas po vernakalanto infuzijos patirties yra nedaug, todėl tokių vaistinių preparatų šiuo laikotarpiu skirti negalima (žr. „Kontraindikacijos“).

Palaikomąjį gydymą geriamaisiais antiaritmikais atnaujinti arba pradėti galima praėjus bent 2 valandoms po vernakalanto sulašinimo.

#### Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato 200 mg flakone yra 32 mg natrio, tai atitinka 1,6 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Šio vaistinio preparato 500 mg flakone yra 80 mg natrio, tai atitinka 4 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

#### **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Pacientams, kuriems likus mažiau kaip 4 valandoms iki vernakalanto infuzijos buvo suleista į veną AA (I arba III klasės), vernakalanto skirti negalima (žr. „Kontraindikacijos“).

Klinikinio tobulinimo programos metu palaikomas gydymas geriamaisiais antiaritmikais po vernakalanto pavartojimo buvo atidedamas mažiausiai 2 valandoms. Palaikomąjį gydymą geriamaisiais antiaritmikais atnaujinti arba pradėti galima po vernakalanto sulašinimo praėjus šiam laikotarpiui (žr. „Kontraindikacijos“ ir „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Nors vernakalantas ir yra CYP2D6 substratas, populiacijų farmakokinetikos (FK) tyrimai įrodė, kad kai likus vienai parai iki vernakalanto infuzijos būdavo skiriamas silpnas arba stiprus CYP2D6 inhibitorius, ūminės ekspozicijos vernakalantu ( $C_{max}$  ir  $AUC_{0-90min}$ ) reikšmingų skirtumų nebuvo, lyginant su pacientais, kurie CYP2D6 inhibitorių kartu nevartojo. Be to, ūminė ekspozicija vernakalantu, kartu skiriant blogai CYP2D6 metabolizuojamus vaistus, lyginant su ekspozicija kartu vartojant labai gerai CYP2D6 metabolizuojamus vaistus, skiriasi labai nedaug. Remiantis CYP2D6 metabolizmo būkle arba vernakalantą skiriant kartu su 2D6 inhibitoriais, vernakalanto dozės koreguoti nereikia.

Vernakalantas yra vidutinio stiprumo konkuruojantis CYP2D6 slopiklis. Vis dėlto nesitikima, kad staigus vernakalanto suleidimas į veną turėtų didelį poveikį ilgą laiką vartojamų 2D6 substratų farmakokinetikai, nes vernakalanto pusinės eliminacijos laikas yra trumpas, o to pasekmė yra laikinas 2D6 slopinimas. Nesitikima, kad dėl greito pasiskirstymo, praeinančios ekspozicijos, mažo susijungimo su baltymais, kitų tirtų CYP P450 izofermetų (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 ar 2E1) ir P-glikoproteino neslopinimo digoksino pernešimo tyrime vernakalanto infuzija padarytų vaistų sąveiką reikšminga.

### **Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Prieš vartojimą perskaitykite visų žingsnių aprašą.

Tinkamiausias prietaisas infuzijai yra infuzinė pompa. Vis dėlto galima naudoti ir švirkštinę pompą, jei apskaičiuotą tirpalo tūrį įmanoma suleisti tiksliai per infuzijai skirtą laiką.

### **BRINAVESS infuzijos paruošimas**

#### **1 žingsnis.**

Prieš vartojimą apžiūrėkite BRINAVESS flakonus, ar viduje nėra pašalinių dalelių ir ar nepakitusi koncentrato spalva. Flakonų, kuriuose yra pašalinių dalelių ar kuriuose esančio koncentrato spalva pakitusi, nevartokite.

Svarbu: BRINAVESS koncentrato infuziniam tirpalui spalva gali būti nuo bespalvės iki gelsvos. Spalvos kitimas šiose ribose vaisto stiprumui įtakos neturi.

#### **2 žingsnis. Koncentrato praskiedimas.**

Norint užtikrinti tinkamą vaistinio preparato vartojimą, gydymo pradžioje reikia pasiruošti pakankamą BRINAVESS 20 mg/ml tirpalo kiekį, kurio tikrai užtektų abiemis – ir pradinei, ir antrajai – infuzijoms. Pagaminkite tirpalą, kurio koncentracija būtų 4 mg/ml, vadovaudamiesi šiais nurodymais:

– 100 kg ir mažiau sveriantiems pacientams: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml suleiskite į 100 ml skiediklio;

– daugiau kaip 100 kg sveriantiems pacientams: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml suleiskite į 120 ml skiediklio.

Rekomenduojami skiedikliai yra natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas, Ringerio laktato injekcinis tirpalas arba 5 % gliukozės injekcinis tirpalas.

#### **3 žingsnis. Apžiūrėkite tirpalą.**

Praskiestas sterilus tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis ar gelsvas. Prieš infuziją dar kartą apžiūrėkite tirpalą, ar jame nėra pašalinių dalelių ir ar nėra pakitusi tirpalo spalva.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.