

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

BRINAVESS 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

200 mg vernakalant-hidroklorid 10 ml-es injekciós üvegenként, ami 181 mg vernakalant szabad bázissal egyenértékű.

500 mg vernakalant-hidroklorid 25 ml-es injekciós üvegenként, ami 452,5 mg vernakalant szabad bázissal egyenértékű.

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

### Ismert hatású segédanyagok:

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

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta és színtelen - halványsárga oldat, megközelítőleg 5,5-es pH-val.

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

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Frissen kialakult pitvarfibrilláció gyors konverziója sinus ritmusba, felnőtteknél

- Nem sebészi betegeknél: pitvarfibrilláció időtartama  $\leq 7$  nap
- Szívűtét után lévő betegeknél: pitvarfibrilláció időtartama  $\leq 3$  nap

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A BRINAVESS-t intravénás infúzióban kell beadni cardioversióra alkalmas, monitorozott kórházi környezetben. A BRINAVESS-t csak jól képzett egészségügyi szakember adhatja be, és a beteg állapotát gyakran ellenőriznie kell az infúzió adása alatt és annak befejezését követően legalább 15 percig a vérnyomás illetve a pulzusszám hirtelen csökkenésére utaló bármilyen panasz vagy tünet detektálása érdekében (lásd 4.4 pont). A készítményhez tartozik egy, az infúzió beadását megelőző ellenőrző lista. A beadás előtt a gyógyszert elrendelő orvosnak a mellékelt ellenőrző lista segítségével meg kell állapítania, hogy a beteg megkaphatja-e a készítményt. Az ellenőrző listát az infúziós tartályon kell elhelyezni, és a BRINAVESS-t beadó egészségügyi szakembernek a beadás előtt el kell olvasnia.

### Adagolás

A BRINAVESS a beteg testtömege alapján adagolandó, a maximális dózis a 113 kg alapján számított dózis lehet.

A javasolt kezdő infúzió 3 mg/kg, amit 10 perc alatt kell beadni. Azoknál a betegeknél, akiknek a testtömege  $\geq 113$  kg, a maximális kezdő dózis ne haladja meg a 339 mg-ot (a 4 mg/ml-es oldatból 84,7 ml). Ha a sinus ritmus az első infúzió befejezése után 15 perccel nem áll helyre, akkor egy második, 10 percig tartó, 2 mg/kg-os infúzió adható. Azoknál a betegeknél, akiknek a testtömege  $\geq 113$  kg, a második infúzió maximális dózisa ne haladja meg a 226 mg-ot (a 4 mg/ml-es oldatból 56,5 ml). 24 órán belül 5 mg/kg-nál nagyobb kumulatív dózist nem szabad adni. Az első és a második infúzió utáni ismételt adagokról nincsenek klinikai adatok. 24 óra elteltével a vernakalant-szint jelentéktelennek tűnik.

Ha a sinus ritmus az első vagy a második infúzió alatt áll helyre, annak az infúzióknak a beadását mindvégig folytatni kell. Ha az első infúzió után hemodinamikailag stabil pitvari flutter alakul ki, akkor a második BRINAVESS infúzió beadható, mivel a betegeknél a sinus ritmus visszaállhat (lásd 4.4 és 4.8 pont).

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

Ne adja intravénás lökés vagy bolus formájában!

A hígításhoz 0,9%-os nátrium-klorid oldatos injekció, Ringer-laktát oldatos injekció vagy 5%-os glükóz oldatos injekció javasolt.

A beadás előtt minden lépést olvasson el!

### A BRINAVESS infúzió elkészítése

1. lépés: A beadás előtt vizsgálja meg a BRINAVESS injekciós üveget, hogy az oldat nem tartalmaz-e részecskéket vagy nem színeződött-e el. Egyetlen olyan injekciós üveget se használjon fel, amelyikben részecskék vagy elszíneződés látható. Megjegyzés: A BRINAVESS koncentrátum oldatos infúzióhoz színe a színtelen és a halványsárga között változhat. A színnek ezen a tartományon belüli változása nem befolyásolja a hatásosságot.

2. lépés: A koncentrátum hígítása

A megfelelő alkalmazás biztosítása érdekében a kezelés kezdetén elegendő mennyiségű BRINAVESS 20 mg/ml-t kell elkészíteni, hogy az biztosan kiadja az első és a második infúzió szükséges mennyiségét.

Az alábbi hígítási útmutatót követve készítse el a 4 mg/ml-es koncentrációjú oldatot:

Ha a beteg testtömege  $\leq 100$  kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml-t kell 100 ml oldószerhez adni.

Ha a beteg testtömege  $> 100$  kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml-t kell 120 ml oldószerhez adni.

3. lépés: Az oldat megvizsgálása

A hígított, steril oldatnak tisztának és színtelennek – halványsárgának kell lennie. A beadás előtt újra vizsgálja meg az oldatot, hogy nem tartalmaz-e részecskéket vagy nem színeződött-e el.

### Az alkalmazás módja

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

4. lépés: Az első infúzió beadása

Az első BRINAVESS infúziót 3 mg/kg-os dózisban, 10 perc alatt kell beadni. Ez idő alatt a beteget gondos megfigyelés alatt kell tartani a vérnyomás, illetve a pulzusszám hirtelen csökkenésére utaló bármilyen panasz vagy tünet detektálása érdekében. Ha ilyen jelek alakulnak ki, tüneteket produkáló vérnyomáscsökkenéssel, illetve bradycardiával vagy ezek nélkül, az infúziót azonnal le kell állítani.

5. lépés: A beteg megfigyelése

Ha a sinus ritmus nem állt vissza, akkor a beteg vitális paramétereit és szívritmusát további 15 percig figyelni kell.

6. lépés: A második infúzió beadása

Ha a sinus ritmus az első infúzió alatt vagy a 15 perces megfigyelési periódus alatt nem állt helyre, adjon egy 2 mg/kg-os, második infúziót, 10 perc alatt.

Az 565 mg feletti kumulatív dózisokat nem vizsgálták.

*Szívműtét után lévő betegek:*

Dózismódosítás nem szükséges.

*Beszűkült veseműködés:*

Dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

*Beszűkült májműködés:*

Dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

*Idős kor ( $\geq 65$  év):*

Dózismódosítás nem szükséges.

*Gyermekek:*

A BRINAVESS-nek 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők esetében az aktuális javallata esetén nincs releváns alkalmazása, ezért ebben a populációban nem szabad alkalmazni.

#### **4.3 Ellenjavallatok**

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

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

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

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

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

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

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

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

A gyógyszeres cardioversio megkísérlése előtt gondoskodni kell arról, hogy a betegek megfelelően hidratált és hemodinamikailag stabil, optimalizált állapotban legyenek, és ha szükséges, akkor a betegeket a terápiás ajánlásoknak megfelelően antikoagulálni kell. Nem korrigált hypokalemiás betegeknél (a szérumkáliumszint kevesebb, mint 3,5 mmol/l) a BRINAVESS beadása előtt a káliumszintet korrigálni kell.

### Hypotonia

A betegek kis részénél hypotonia alakulhat ki (vernakalant 7,6%, placebo 5,1%). A hypotonia jellemző módon korán, vagy az infúzió alatt vagy nem sokkal az infúzió befejezése után alakul ki, és rendszerint a hagyományos, szupportív intézkedésekkel korrigálható. Nem gyakran súlyos hypotoniás eseteket figyeltek meg. Megállapították, hogy a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek populációjában magasabb a hypotonia kockázata (lásd 4.8 pont).

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

### Pangásos szívelégtelenség

A pangásos szívelégtelenségben szenvedő, vernakalanttal kezelt betegeknél az adagolást követő első 2 órában magasabb volt a hypotoniás események össz-incidenciája, mint a placebót kapóknál (sorrendben 16,1% versus 4,7%). Olyan, vernakalanttal kezelt betegeknél, akiknek nem volt pangásos szívelégtelenségük, a hypotoniának az adagolást követő első 2 órában észlelt előfordulási gyakorisága nem különbözött lényegesen a placebót kapó betegeknél észlelttől (sorrendben 5,7% versus 5,2%). A pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a BRINAVESS-expozíció után súlyos mellékhatásként jelentett vagy a gyógyszer adásának abbahagyásához vezető hypotonia ezeknek a betegeknél a 2,9%-ánál, míg a placebót kapók 0%-ánál fordult elő.

Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnesisében pangásos szívelégtelenség szerepel, az adagolást követő első 2 órában magasabb volt a ventricularis arrythmiák előfordulási gyakorisága (7,3% a BRINAVESS esetén, a placebo esetén észlelt 1,6%-kal szemben). Ezek az arrythmiák jellemző módon tünetmentes, monomorph, nem hosszan tartó (átlagosan 3-4 ütés) ventricularis tachycardiák formájában jelentkeztek. Ezzel szemben a pangásos szívelégtelenségben nem szenvedő betegeknél hasonló gyakorisággal számoltak be ventricularis arrythmiákról, akár BRINAVESS-szel, akár placebóval kezelték őket (3,2% a BRINAVESS, illetve 3,6% a placebo esetén).

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

### Pitvari flutter

A BRINAVESS-t nem találták hatásosnak a típusos, primer pitvari flutter sinus ritmussá történő konvertálására. A BRINAVESS-t kapó betegeknél az adagolást követő első 2 órában magasabb az incidenciája a pitvari flutterné történő konverzióknak. Ez a kockázat magasabb azoknál a betegeknél,

akik I-es csoportba tartozó antiarrhythmias szereket kapnak (lásd 4.8 pont). A kezelés következtében kialakuló pitvari flutter észlelésekor az infúzió folytatását kell mérlegelni (lásd 4.2 pont).

#### Antiarrhythmias gyógyszer alkalmazása a BRINAVESS előtt vagy után

Adatok hiánya miatt a BRINAVESS nem javasolható olyan betegek számára, akiknek 4-24 órával a vernakalant előtt korábban antiarrhythmias gyógyszereket (I-es és III-as csoportú) adtak intravénásan. A BRINAVESS nem adható olyan betegeknek, akik 4 órával a vernakalant előtt intravénás antiarrhythmias gyógyszereket (I-es és III-as csoportú) kaptak (lásd 4.3 pont).

A korlátozott tapasztalat miatt a BRINAVESS-t óvatosan kell alkalmazni a szájon át antiarrhythmias gyógyszereket (I-es és III-as csoportú) kapó betegeknél. Az I-es csoportú antiarrhythmias gyógyszereket kapó betegeknél magasabb lehet a pitvari flutter kockázata (lásd fent).

A BRINAVESS adását követő első 4 órában intravénás ritmuskontrollra való antiarrhythmias szer (I-es és III-as csoportú) alkalmazásával korlátozott a tapasztalat, ezért ezeket a szereket ezalatt az időszak alatt nem szabad alkalmazni (lásd 4.3 pont).

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

#### Szívbillentyű-betegség

A szívbillentyű-betegségben szenvedő, vernakalantot kapó betegeknél magasabb volt a ventricularis arrhythmias események előfordulási gyakorisága. Ezeket a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

#### Egyéb, nem vizsgált betegségek és állapotok

A BRINAVESS-t 440 msec-nál rövidebb, nem korrigált QT-távolságú betegeknek a torsade de pointes kockázatának növekedése nélkül adták.

Ezen kívül, a BRINAVESS-t nem vizsgálták klinikailag jelentős valvularis stenosisban, hypertrophiás obstructiv cardiomyopathiában, restrictiv cardiomyopathiában vagy constrictiv pericarditisben szenvedő betegeknél, és alkalmazása ilyen esetekben nem javasolható. A pacemaker-es betegeknél a BRINAVESS-szel szerzett tapasztalat korlátozott.

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

A készítmény 200 mg-os injekciós üvegenként 1,4 mmol (32 mg) nátriumot tartalmaz. Minden 500 mg-os injekciós üveg megközelítőleg 3,5 mmol (80 mg) nátriumot tartalmaz. Ezt a kontrollált nátrium diétát tartó betegek esetén figyelembe kell venni.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

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

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

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

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Terhesség

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

A vernakalant alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

##### Szoptatás

Nem ismert, hogy a vernakalant / a vernakalant metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A vernakalantnak / a vernakalant metabolitjainak állati anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ.

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

Szoptató nőknél történő alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges.

##### Termékenység

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

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

A BRINAVESS-nek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Azonban gépjárművek vezetésekör vagy gépek kezelésekor számításba kell venni azt, hogy a BRINAVESS adását követő első 2 órán belül szédülésről számoltak be (lásd 4.8 pont).

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A BRINAVESS biztonságosságát klinikai vizsgálatokban értékelték, amelyekben 1148, BRINAVESS-kezelést kapó személy (betegek és egészséges önkéntesek) vett részt. Nyolc fázis II és fázis III vizsgálatban résztvevő, 1018 beteg adatai alapján, a BRINAVESS adását követő első 24 órában a leggyakrabban (> 5%) jelentett gyógyszerfüggő mellékhatások a dysgeusia (ízérzékszavar) (16,0%), tüszögés (12,5%) és a paraesthesia (6,9%) voltak. Ezek az események az infúzió adása körüli időben alakultak ki, átmeneti jellegűek voltak, és csak ritkán korlátozták a kezelést.

A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ) és nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

##### 1. táblázat:

##### A BRINAVESS-szel észlelt mellékhatások\*

Idegrendszeri betegségek és tünetek	<i>Nagyon gyakori:</i> Dysgeusia <i>Gyakori:</i> Paraesthesia; szédülés; fejfájás; hypaesthesia <i>Nem gyakori:</i> Égő érzés; parosmia; somnolencia; vasovagalis syncope
Szembetegségek és szemészeti tünetek	<i>Nem gyakori:</i> Szem irritáció; fokozott könnyezés; látásromlás

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	<i>Gyakori:</i> Bradycardia**; pitvari flutter** <i>Nem gyakori:</i> Sinus leállás; teljes AV-blokk; elsőfokú AV-blokk; balszárblokk; jobbszárblokk; ventricularis extrasystolék; palpitiók; sinus bradycardia; ventricularis tachycardia; az EKG-n a QRS-komplexum megnyúlása; az EKG-n a QT-távolság megnyúlása; cardiogen sokk
Érbetegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> Hypotonia <i>Nem gyakori:</i> Kipirulás; hőhullám; sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	<i>Nagyon gyakori:</i> Tüszögés <i>Gyakori:</i> Köhögés; nasalis diszkomfort <i>Nem gyakori:</i> Dyspnoe; fulladásérzés; rhinorrhoea; torok irritáció; fojtogató érzés; orrdugulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> Hányinger; hányás; orális paraesthesia <i>Nem gyakori:</i> Diarrhoea; székletürítési kényszer; szájszárazság; orális hypaesthesia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	<i>Gyakori:</i> Pruritus; hyperhidrosis <i>Nem gyakori:</i> Generalizált pruritus; hideg veríték
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	<i>Nem gyakori:</i> Végtagfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<i>Gyakori:</i> Fájdalom az infúzió helyén; forróságérzet <i>Nem gyakori:</i> Irritáció az infúzió helyén; túlérzékenység az infúzió helyén; paraesthesia az infúzió helyén; rossz közérzet; mellkasi diszkomfort; fáradtság

\* A táblázatban lévő mellékhatások a BRINAVESS adását követő 24 órán belül alakultak ki (lásd 4.2 és 5.2 pont).

\*\* Lásd az alábbi bekezdést.

#### Kiválasztott mellékhatások leírása:

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

Bradycardiát, elsősorban a sinus ritmusra történő konverzió időpontjában észleltek. A BRINAVESS-szel kezelt betegeknél észlelt, szignifikánsan magasabb konverziós ráta mellett a vernakalanttal kezelt betegeknél az első 2 órában a bradycardiás események előfordulási gyakorisága magasabb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél (sorrendben 5,4% versus 3,8%). Azoknál a betegeknél, akiknél a sinus ritmus nem állt vissza, az adag beadását követő első 2 órában a bradycardiás események előfordulási gyakorisága a placebóval és a vernakalanttal kezelt csoportban hasonló volt (sorrendben 4,0% és 3,8%). Általánosságban a bradycardia a BRINAVESS abbahagyására és/vagy atropin adására jól reagált.

#### Pitvari flutter

A BRINAVESS-t kapó pitvarfibrilláló betegeknél az adag beadását követő első 2 órában magasabb volt a pitvari flutterbe történő konverzió (10% versus 2,5% a placebo esetén). A gyógyszeres infúzió fentiek szerint ajánlott folytatásával ezeknek a betegeknél a többségénél visszaáll a sinus ritmus. A fennmaradó betegeknél elektromos cardioversio ajánlható. A mai napig a klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akiknél a BRINAVESS-kezelést követően pitvari flutter alakult ki, nem alakult ki 1:1 arányú atrioventricularis átvezetés.

## **4.9 Túlادagolás**

A klinikai vizsgálatokban BRINAVESS túlادagolásról nem számoltak be. Egy betegnél, aki 5 perc alatt kapott 3 mg/kg BRINAVESS-t (a javasolt 10 perc helyett), hemodinamikailag stabil, széles komplexű tachycardia alakult ki, ami következmény nélkül szűnt meg.



## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szívre ható szerek, egyéb antiarrhythmias szerek, I és III csoport, ATC kód: C01BG11

#### Hatásmechanizmus

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

#### Farmakodinámiás hatások

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

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

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

Az ACT I- és az ACT III-vizsgálat a BRINAVESS-nek a tartósan, > 3 órája, de legfeljebb 45 napja pitvarfibrilláló betegek kezelése során mutatott hatásosságát értékelte. Az ACT II-vizsgálat a BRINAVESS hatásosságát olyan betegeknél értékelte, akiknél a pitvarfibrilláció < 3 napja tartott egy nemrégiben elvégzett coronaria bypass graft műtét (CABG) és/vagy billentyűműtét után (a pitvarfibrilláció több mint 1 nappal, de kevesebb, mint 7 nappal a műtét után kezdődött). Az AVRO-vizsgálat a vernakalant és az intravénásan adott amiodaron hatását hasonlította össze olyan betegeknél, akiknél a pitvarfibrilláció nemrégiben kezdődött (3 óra – 48 óra). A betegek mindegyik vizsgálatban egy 10 percig tartó, 3,0 mg/kg-os BRINAVESS infúziót (vagy annak megfelelő placebót)

kaptak, amit egy 15 percig tartó obszervációs időszak követett. Ha a betegnek a 15 percig tartó obszervációs időszak végén pitvarfibrillációja vagy pitvari flutterje volt, akkor egy második, 10 percig tartó, 2,0 mg/kg-os BRINAVESS infúziót (vagy annak megfelelő placebót) adtak neki. Sikeres kezelésnek (a kezelésre reagálónak) azt definiálták, ha a pitvarfibrilláció 90 percen belül sinus ritmusra váltott. A kezelésre nem reagáló betegeket a kezelőorvos a standard terápiás elvek szerint kezelte.

#### Hatásosság tartósan pitvarfibrilláló betegeknél (ACT I és ACT III)

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

#### **2. táblázat: A pitvarfibrilláció sinus ritmussá történő konverziója az ACT I- és az ACT III-vizsgálatokban**

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

†Cochran-Mantel-Haenszel-féle teszt

Kimutatták, hogy a BRINAVESS a sinus ritmusra történő konverzióval együtt enyhíti a pitvarfibrilláció tüneteit.

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

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

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

#### Hatásosság olyan betegeknél, akiknél szívműtét után alakult ki pitvarfibrilláció (ACT II)

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

#### Az amiodaronhoz viszonyított hatásosság (AVRO):

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

#### Gyermekek:

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál eltekint a BRINAVESS vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől pitvarfibrillációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

#### Felszívódás

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

#### Megoszlás

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

#### Elimináció/excretio

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

#### Speciális betegcsoportok

Az akut expozíciót nem befolyásolja jelentősen a nem, az anamnesisben szereplő pangásos szívelégtelenség, a beszűkült veseműködés vagy a béta-blokkolók és más gyógyszerek, köztük a warfarin, metoprolol, furoszemid és digoxin együttes alkalmazása. Májkárosodásban szenvedő betegeknél az expozíció 9 - 25%-kal emelkedett. Sem ezekben az esetekben, sem az életkor, a szérumkreatinin-szint vagy a CYP2D6 metabolizáló státusz alapján nem szükséges a BRINAVESS dózisának módosítása.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

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

A reprodukciót illetően, a vernakalantnak az egyetlen intravénás vernakalant dózis után elért humán expozíciós szinthez (AUC) hasonló vagy az alatti expozíciós szintet (AUC) eredményező intravénás adagolása után nem észlelték a terhességre, az embryofoetalis fejlődésre, a szülésre vagy a postnatális fejlődésre gyakorolt hatását.

Az embryofoetalis fejlődési vizsgálatokban a vernakalant napi kétszeri *per os* adása, ami az embereknél az egyetlen intravénás vernakalant dózis adása után elért expozíciós szintnél (AUC) általában magasabb expozíciós szintet eredményezett, a legmagasabb, vizsgált dózisokban patkányoknál malformációkat okozott (torz/hiányzó/fuzionált koponyacsontokat, köztük szájpadasadékokat, hajlott radiust, hajlott/torz scapulát, beszűkült tracheát, hiányzó pajzsmirigyet, le nem szállt testiseket), és nyulaknál növelte az embryofoetalis letharitást, és a fuzionált és/vagy számfeletti sternum-szegmensű foetusok számának növekedését idézte elő.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Citromsav E330  
Nátrium-klorid  
Injekcióhoz való víz  
Nátrium-hidroxid E524 (a pH beállításához)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer kizárólag a 4.2 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

4 év.

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

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

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Egyszer használatos üveg (I-es típusú) injekciós üveg, klórbutil gumidugóval alumínium zárókupakkal. Az egy injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben vagy 200 mg-ot tartalmazó 10 ml oldat vagy 500 mg-ot tartalmazó 25 ml oldat van.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

A BRINAVESS infúzió elkészítését lásd a 4.2 pontban.

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

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Cardiome UK Limited  
Lakeside House  
1 Furzeground Way  
Stockley Park  
Uxbridge  
Middlesex  
UB11 1BD  
Nagy-Britannia

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. szeptember 1.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

09/2014

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

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

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

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

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

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

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

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

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

Orvosoknak szóló képzési anyag  
Alkalmazási előírás, Betegtájékoztató és Címkeszöveg

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

A képzési anyag által tartalmazott legfontosabb elemek:

1. A BRINAVESS-t intravénás infúzióban kell beadni cardioversióra alkalmas, monitorozott kórházi környezetben. A BRINAVESS-t csak jól képzett egészségügyi szakember adhatja be, és a beteg állapotát gyakran ellenőriznie kell az infúzió adása alatt és annak befejezését követően legalább 15 percig a vérnyomás illetve a pulzusszám hirtelen csökkenésére utaló bármilyen panasz vagy tünet detektálása érdekében (lásd 4.4 pont).
2. A kockázatok kézben tartása és minimalizálása érdekében megfelelő intézkedéseket kell tenni, beleértve a BRINAVESS adása alatti és utáni szoros monitorozás szükségességét is.
3. A betegek kiválasztási kritériumai, beleértve az ellenjavallatokat, a különleges figyelmeztetéseket és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedéseket, valamint azokat a betegpopulációkat, amelyekkel kapcsolatosan a klinikai vizsgálatokból korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

- Az orvosok figyelmét fel kell hívni az ellenjavallatokra:

- Azok a betegek, akiknek a kezelés megkezdésekor megnyúlt QT-távolságuk (korrekció nélkül > 440 msec) vagy súlyos bradycardiájuk, sinuscsomó dysfunciójuk vagy másodfokú és harmadfokú szívblokkjuk van, pacemaker nélkül.
- A BRINAVESS adását megelőző, valamint a beadást követő első 4 órában intravénás ritmuskontrollra való antiarrhythmias szer (I és III csoportú) alkalmazása.
- Akut coronaria szindróma (beleértve a myocardialis infarctust is) a megelőző 30 napban.
- A súlyos aorta stenosisban szenvedő betegek, olyan betegek, akiknek a systolés vérnyomása <100 Hgmm, valamint a NYHA III és NYHA IV stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegek.

- Az orvosok figyelmét fel kell hívni a BRINAVESS-szel kapcsolatos, az olyan betegek esetén érvényes különleges figyelmeztetésekre és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedésekre, akiknek klinikailag jelentős valvularis stenosisuk, hypertrophiás obstructiv cardiomyopathiájuk, restrictiv cardiomyopathiájuk vagy constrictiv pericarditisük van, akiknél a korábbi, dokumentált LVEF  $\leq$  35% vagy előrehaladott májkárosodásuk van.

- Az orvosok figyelmét fel kell hívni a BRINAVESS alkalmazásával kapcsolatos, szükséges óvintézkedésekre, ha azt NYHA I és NYHA II stádiumú pangásos szívelégtelenségben szenvedő, hemodinamikailag stabil betegeknél alkalmazzák, valamint arra, hogy a szívbillentyű-betegségben szenvedő betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

- Az orvosok figyelmét fel kell hívni a BRINAVESS adása után esetleg fellépő nemkívánatos eseményekre, köztük a hypotoniára, bradycardiára, pitvari flutterre vagy ventricularis arrhythmiaira.

- Az orvosok figyelmét fel kell hívni az antiarrhythmias gyógyszerek BRINAVESS előtti vagy utáni alkalmazására.

- Adatok hiánya miatt a BRINAVESS nem javasolt olyan betegek számára, akiknek 4-24 órával a vernakalant előtt korábban antiarrhythmias gyógyszereket (I-es és III-as csoportú) adtak intravénásan.

- A korlátozott tapasztalat miatt a BRINAVESS-t óvatosan kell alkalmazni a szájon át antiarrhythmias gyógyszereket (I-es és III-as csoportú) kapó betegeknél. Az I-es csoportú antiarrhythmias gyógyszereket kapó betegeknél magasabb lehet a pitvari flutter kockázata.

- A BRINAVESS adása után 2 órával egy *per os*, fenntartó antiarrhythmias kezelés folytatása vagy elkezdése mérlegelhető.

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



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

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

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### A 10 ML-ES INJEKCIÓS ÜVEG KARTONDOBOZA

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

BRINAVESS 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
vernakalant-hidroklorid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg vernakalant-hidroklorid 10 ml-es injekciós üvegenként, ami 181 mg vernakalant szabad bázissal egyenértékű.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Citromsavat, nátrium-kloridot, injekcióhoz való vizet és nátrium-hidroxidot tartalmaz.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

200 mg/10 ml

1 injekciós üveg

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt 4 mg/ml-re kell hígítani.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

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

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

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

Cardiome UK Limited  
Lakeside House  
1 Furzeground Way  
Stockley Park  
Uxbridge  
Middlesex  
UB11 1BD  
Nagy-Britannia

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

EU/1/10/645/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### A 25 ML-ES INJEKCIÓS ÜVEG KARTONDOBOZA

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

BRINAVESS 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
vernakalant-hidroklorid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg vernakalant-hidroklorid 25 ml-es injekciós üvegenként, ami 452,5 mg vernakalant szabad bázissal egyenértékű.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Citromsavat, nátrium-kloridot, injekcióhoz való vizet és nátrium-hidroxidot tartalmaz.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

500 mg/25 ml

1 injekciós üveg

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt 4 mg/ml-re kell hígítani.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

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

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

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

Cardiome UK Limited  
Lakeside House  
1 Furzeground Way  
Stockley Park  
Uxbridge  
Middlesex  
UB11 1BD  
Nagy-Britannia

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

EU/1/10/645/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

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

10 ml-es injekciós üveg címke

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

BRINAVESS 20 mg/ml steril koncentrátum  
vernakalant-hidroklorid  
Intravénás alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Az alkalmazás előtt hígítani kell.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

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

200 mg/10 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



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

25 ml-es injekciós üveg címke

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

BRINAVESS 20 mg/ml steril koncentrátum  
vernakalant-hidroklorid  
Intravénás alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Az alkalmazás előtt hígítani kell.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

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

500 mg/25 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON (DOBOZON) BELÜL FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### Az infúzió beadását megelőző ellenőrző lista

#### Fontos utasítások a BRINAVESS alkalmazása során

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

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

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

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

A beteg NYHA III. vagy NYHA IV. stádiumú szívelégtelenségben szenved?	<b>IGEN NEM</b>
Az elmúlt 30 napban volt a betegnek akut coronaria szindrómája (beleértve a myocardialis infarctust is)?	<b>IGEN NEM</b>
A beteg súlyos aorta stenosisban szenved?	<b>IGEN NEM</b>
A beteg systolés vérnyomása <100 Hgmm?	<b>IGEN NEM</b>
A kezelés megkezdése előtti időszakban a betegnél a QT-távolság megnyúlt (korrekció nélkül >440 ms)?	<b>IGEN NEM</b>
A betegnek súlyos bradycardiája, sinuscsomó dysfunctiója vagy másodfokú és harmadfokú szívblokkja van, pacemaker nélkül?	<b>IGEN NEM</b>
A BRINAVESS tervezett beadását megelőző 4 órában kapott a beteg intravénásan antiarrhythmias szert (I. és/vagy III. csoportba tartozót)?	<b>IGEN NEM</b>
Túlérzékeny a beteg a hatóanyagra vagy bármely segédanyagra?	<b>IGEN NEM</b>

**A BRINAVESS beadását követően legalább 4 óráig NE adjon be a betegnek más intravénás antiarrhythmias szert!**

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

- A BRINAVESS beadása előtt a beteg legyen megfelelően hidratált és hemodinamikailag optimalizált állapotban, illetve (ha szükséges) megfelelően antikoagulálva.
  - A beteget az infúzió beadása alatt és annak befejezését követően legalább 15 percig gyakori és gondos megfigyelés alatt kell tartani, hogy fellép-e:
    - Hirtelen vérnyomáscsökkenésre vagy szívfrekvencia-csökkenésre utaló bármilyen jel vagy tünet, hypotóniával vagy bradycardiával, illetve anélkül
    - Bradycardia
    - Hypotonia
    - Váratlan EKG eltérések (lásd Alkalmazási előírás)
- Ha ilyen jelek lépnek fel, azonnal hagyja abba a BRINAVESS beadását és a beteget részesítse megfelelő orvosi ellátásban. Ne kezdje újra a BRINAVESS adását!
- Folytassa a beteg megfigyelését az infúzió megkezdését követő 2 órában, egészen a klinikai és az EKG-paraméterek stabilizálódásáig.

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

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

**Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A gyógyszer teljes neve: BRINAVESS 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz. Ebben a betegtájékoztatóban a rövidebb BRINAVESS nevet használjuk.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

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

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

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

Felnőtteknél akkor alkalmazzák, ha Önnek olyan, pitvarfibrillációnak nevezett gyors, szabálytalan szívverése van, ami nemrégiben kezdődött (legfeljebb ≤ 7 napja) a nem sebészeti betegeknél, és legfeljebb ≤ 3 napja a szívműtéten átesett betegeknél. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy kell-e Önt BRINAVESS-szel kezelni.

#### **2. Tudnivalók a BRINAVESS alkalmazása előtt**

##### **Nem kaphat BRINAVESS-t**

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

Nem kaphat BRINAVESS-t, ha a fentiek bármelyike igaz Önre. Ha nem biztos benne, akkor beszéljen kezelőorvosával, mielőtt beadnák Önnek ezt a gyógyszert.

## **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A BRINAVESS alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával,:

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

Lehet, hogy kezelőorvosa leállítja a kezelését, ha nagyon alacsony a vérnyomása, vagy lassú a szívverése vagy bizonyos eltérések vannak az EKG-ján, miközben ezt a gyógyszert kapja.

Kezelőorvosa mérlegelni fogja, hogy a szívritmuszavar kezelése érdekében van-e Önnek szüksége a BRINAVESS adását követő 4 órában kiegészítő gyógyszerre.

Előfordulhat, hogy a BRINAVESS nem hat bizonyos, más típusú szívritmuszavarokra, azonban kezelőorvosa tisztában van ezekkel.

Mondja el kezelőorvosának, ha Önnek beültetett szívritmus-szabályzója (pésmékere) van.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre (vagy nem biztos benne), akkor beszéljen kezelőorvosával.

## **Vérvizsgálatok**

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

## **Gyermekek és serdülők**

A BRINAVESS gyermekeknél és 18 éves kor alatti serdülőknél történő alkalmazásával nincs tapasztalat, alkalmazása ezért nem javasolt.

## **Egyéb gyógyszerek és a BRINAVESS**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

## **Terhesség és szoptatás**

- Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt beadnák Önnek ezt a gyógyszert, ha terhes, vagy ha terhes lehet. Erre azért van szükség, mert a BRINAVESS terhesség alatt történő alkalmazását jobb elkerülni.
- Ha Ön szoptat, vagy ha azt tervezi, hogy szoptatni fog, beszélnie kell kezelőorvosával, mielőtt beadnák Önnek ezt a gyógyszert. Erre azért van szükség, mert nem ismert, hogy a BRINAVESS átjut-e az anyatejbe, és ezért azt óvatosan kell alkalmazni.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnek a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

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

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

## **A BRINAVESS nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer 200 mg-os injekciós üvegenként mintegy 1,4 mmol (32 mg) nátriumot tartalmaz. Az 500 mg-os injekciós üveg mintegy 3,5 mmol (80 mg) nátriumot tartalmaz.

Ha Ön ellenőrzött nátrium-mennyiséget tartalmazó étrendet tart, kérjük, ezt vegye figyelembe.

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

- A BRINAVESS-t egy egészségügyi szakember fogja beadni Önnek.
- A gyűjtőérébe (vénájába) fogják beadni, 10 perc alatt.
- A BRINAVESS beadandó mennyisége az Ön testsúlyától függ. A javasolt kezdő adag 3 mg/kg. Miközben a BRINAVESS-t beadják Önnek, ellenőrzik majd a légzését, szívverését, vérnyomását és a szíve elektromos tevékenységét.
- Ha az első adag beadása után 15 perccel a szívverése nem lesz normális, lehet, hogy egy második adagot kap. Ez egy kicsit kisebb, 2 mg/kg-os adag lesz. Nem szabad 24 óra alatt összesen 5 mg/kg-nál nagyobb adagot beadni.

#### Ha az előírtnál több BRINAVESS-t kapott

Ha úgy gondolja, hogy túl sok BRINAVESS-t kapott, azonnal szóljon kezelőorvosának.

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

### 4. Lehetséges mellékhatások

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

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja az infúziót, ha bármilyen kóros változást észlel:

- a szívverésében
- a vérnyomásában
- a szíve elektromos tevékenységében

A BRINAVESS beadását követő 24 órában a (10 beteg közül több mint 1 beteget érintő) nagyon gyakran észlelt mellékhatások közé tartozik:

- az ízérezésvizavar
- a tüszögés

Ezeknek a mellékhatásoknak gyorsan el kell múlniuk.

A további mellékhatások közé tartozik:

Gyakori (100 beteg közül 1-10 beteget érint):

- az infúzió helyén kialakuló fájdalom, zsibbadás vagy csökkent tapintásérzés a bőrön, bizsergés vagy zsibbadás
- hányinger és hányás
- forróságérzés
- alacsony vérnyomás, lassú, gyors vagy szabálytalan szívverés, szédülés
- fejfájás
- köhögés, orrfájdalom
- verejtékezés, bőrviszketés
- a szájüreg nyálkahártyáján vagy szöveteiben fellépő zsibbadás vagy bizsergés

Nem gyakori (1000 beteg közül 1-10 beteget érint):

- bizonyos fajta szívritmuszavarok (például a szív normális működésében beálló rövid szünet vagy egy szívverés kimaradása, a szívverések megérzése [szívdobogásérzés])
- szem irritáció vagy könnyes szemek vagy a látásban bekövetkező változás, az ízérzékelés megváltozása, a kéz- és lábujjak fájdalma, égő érzés, hideg veríték, hőhullám
- székletürítési kényszer, hasmenés
- légszomj vagy mellkasi szorító érzés
- fulladásérzés
- az infúzió helyén kialakuló zsibbadás
- az infúzió helyén kialakuló irritáció
- szédülés vagy ájulás, általános rossz közérzet, aluszékonyság vagy álmoság

- orrfolyás, torokfájás
- orrdugulás
- szájszárazság
- sápadt bőr
- súlyos szív működészavar, melyet a nagyon alacsony vérnyomás okoz
- fáradtság
- a száj érzékelésének és érzékenységének csökkenése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

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

Ne alkalmazza a BRINAVESS-t, ha látható részecskéket észlel benne vagy elszíneződött.

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

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a BRINAVESS

- A készítmény hatóanyaga a vernakalant-hidroklorid. A koncentrátum minden millilitere 20 mg vernakalant-hidrokloridot tartalmaz, ami 18,1 mg vernakalant szabad bázissal egyenértékű. 200 mg vernakalant-hidroklorid injekciós üvegenként, ami 181 mg vernakalant szabad bázissal egyenértékű.
- 500 mg vernakalant-hidroklorid injekciós üvegenként, ami 452,5 mg vernakalant szabad bázissal egyenértékű.
- Egyéb összetevők citromsav, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz

### Milyen a BRINAVESS külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A BRINAVESS egy koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum), ami tiszta és színtelen - halványsárga.

Kiszerezése: 1 db injekciós üveg.

## A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Cardiome UK Limited  
Lakeside House  
1 Furzeground Way  
Stockley Park  
Uxbridge  
Middlesex  
UB11 1BD  
Nagy-Britannia

### Gyártó:

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Cardiome UK Limited  
Tél/Tel: 028 08 86 20

#### **Lietuva**

Cardiome UK Limited  
Tel: 52 14 00 86

#### **България**

Cardiome UK Limited  
Тел.: +41 848 00 79 70

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Cardiome UK Limited  
Tél/Tel: +41 848 00 79 70

#### **Česká republika**

Cardiome UK Limited  
Tel: +41 848 00 79 70

#### **Magyarország**

Cardiome UK Limited  
Tel: +41 848 00 79 70

#### **Danmark**

Cardiome UK Limited  
Tlf: 8082 6022

#### **Malta**

Cardiome UK Limited  
Tel: +41 848 00 79 70

#### **Deutschland**

Cardiome UK Limited  
Tel: 069 33 29 62 76

#### **Nederland**

Cardiome UK Limited  
Tel: 020 808 32 06

#### **Eesti**

Cardiome UK Limited  
Tel: +41 848 00 79 70

#### **Norge**

Cardiome UK Limited  
Tlf: +41 848 00 79 70

#### **Ελλάδα**

Cardiome UK Limited  
Τηλ: +41 848 00 79 70

#### **Österreich**

Cardiome UK Limited  
Tel: 07 208 834 19

#### **España**

Cardiome UK Limited  
Tel: 93 179 05 36

#### **Polska**

Cardiome UK Limited  
Tel: 223 881 801

#### **France**

CORREVIO  
Tél: 01 77 68 89 17

#### **Portugal**

Cardiome UK Limited  
Tel: 308 802 596



**Hrvatska**

Cardiome UK Limited  
Tél/Tel: +41 848 00 79 70

**Ireland**

Cardiome UK Limited  
Tel: +41 848 00 79 70

**Ísland**

Cardiome UK Limited  
Sími: +41 848 00 79 70

**Italia**

Cardiome UK Limited  
Tel: 02 600 63037

**Κύπρος**

Cardiome UK Limited  
Τηλ: +41 848 00 79 70

**Latvija**

Cardiome UK Limited  
Tel: +41 848 00 79 70

**România**

Cardiome UK Limited  
Tel: +41 848 00 79 70

**Slovenija**

Cardiome UK Limited  
Tel: +41 848 00 79 70

**Slovenská republika**

Cardiome UK Limited  
Tel: +41 848 00 79 70

**Suomi/Finland**

Cardiome UK Limited  
Puh/Tel: +41 848 00 79 70

**Sverige**

Cardiome UK Limited  
Tel: 08 408 38440

**United Kingdom**

Cardiome UK Limited  
Tel: 0203 002 8114

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: 09/2014**

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

---

**Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:**  
Kérjük, a BRINAVESS alkalmazása előtt olvassa el az Alkalmazási Előírást és az oktatási anyagot.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK****4.1 Terápiás javallatok**

Frissen kialakult pitvarfibrilláció gyors konverziója sinus ritmusba, felnőtteknél

- Nem sebészi betegeknél: pitvarfibrilláció időtartama  $\leq 7$  nap
- Szívűtét után lévő betegeknél: pitvarfibrilláció időtartama  $\leq 3$  nap

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

A BRINAVESS-t intravénás infúzióban kell beadni cardioversióra alkalmas, monitorozott kórházi környezetben. A BRINAVESS-t csak jól képzett egészségügyi szakember adhatja be, és a beteg állapotát gyakran ellenőriznie kell az infúzió adása alatt és annak befejezését követően legalább 15 percig a vérnyomás illetve a pulzusszám hirtelen csökkenésére utaló bármilyen panasz vagy tünet detektálása érdekében (lásd 4.4 pont). A készítményhez tartozik egy, az infúzió beadását megelőző ellenőrző lista. A beadás előtt a gyógyszert elrendelő orvosnak a mellékelt ellenőrző lista segítségével meg kell állapítania, hogy a beteg megkaphatja-e a készítményt. Az ellenőrző listát az infúziós tartályon kell elhelyezni, és a BRINAVESS-t beadó egészségügyi szakembernek a beadás előtt el kell olvasnia.

### Adagolás

A BRINAVESS a beteg testtömege alapján adagolandó, a maximális dózis a 113 kg alapján számított dózis lehet. A javasolt kezdő infúzió 3 mg/kg, amit 10 perc alatt kell beadni. Azoknál a betegeknél, akiknek a testtömege  $\geq 113$  kg, a maximális kezdő dózis ne haladja meg a 339 mg-ot (a 4 mg/ml-es oldatból 84,7 ml). Ha a sinus ritmus az első infúzió befejezése után 15 perccel nem áll helyre, akkor egy második, 10 percig tartó, 2 mg/kg-os infúzió adható. Azoknál a betegeknél, akiknek a testtömege  $\geq 113$  kg, a második infúzió maximális dózisa ne haladja meg a 226 mg-ot (a 4 mg/ml-es oldatból 56,5 ml). 24 órán belül 5 mg/kg-nál nagyobb kumulatív dózist nem szabad adni. Az első és a második infúzió utáni ismételt adagokról nincsenek klinikai adatok. 24 óra elteltével a vernakalant-szint jelentéktelennek tűnik.

Ha a sinus ritmus az első vagy a második infúzió alatt áll helyre, annak az infúzióknak a beadását mindvégig folytatni kell. Ha az első infúzió után hemodinamikailag stabil pitvari flutter alakul ki, akkor a második BRINAVESS infúzió beadható, mivel a betegeknél a sinus ritmus visszaállhat (lásd 4.4 és 4.8 pont).

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

Ne adja intravénás lökés vagy bolus formájában!

A hígításhoz 0,9%-os nátrium-klorid oldatos injekció, Ringer-laktát oldatos injekció vagy 5%-os glükóz oldatos injekció javasolt.

A beadás előtt minden lépést olvasson el!

### A BRINAVESS infúzió elkészítése

1. lépés: A beadás előtt vizsgálja meg a BRINAVESS injekciós üveget, hogy az oldat nem tartalmaz-e részecskéket vagy nem színeződött-e el. Egyetlen olyan injekciós üveget se használjon fel, amelyikben részecskék vagy elszíneződés látható. Megjegyzés: A BRINAVESS koncentrátum oldatos infúzióhoz színe a színtelen és a halványsárga között változhat. A színnek ezen a tartományon belüli változása nem befolyásolja a hatásosságot.

2. lépés: A koncentrátum hígítása

A megfelelő alkalmazás biztosítása érdekében a kezelés kezdetén elegendő mennyiségű BRINAVESS 20 mg/ml-t kell elkészíteni, hogy az biztosan kiadja az első és a második infúzió szükséges mennyiségét.

Az alábbi hígítási útmutatót követve készítse el a 4 mg/ml-es koncentrációjú oldatot:

Ha a beteg testtömege  $\leq 100$  kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml-t kell 100 ml oldószerhez adni.

Ha a beteg testtömege  $> 100$  kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml-t kell 120 ml oldószerhez adni.

3. lépés: Az oldat megvizsgálása

A hígított, steril oldatnak tisztának és színtelennek – halványsárgának kell lennie. A beadás előtt újra vizsgálja meg az oldatot, hogy nem tartalmaz-e részecskéket vagy nem színeződött-e el.

### Az alkalmazás módja

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

4. lépés: Az első infúzió beadása

Az első BRINAVESS infúziót 3 mg/kg-os dózisban, 10 perc alatt kell beadni. Ez idő alatt a beteget gondos megfigyelés alatt kell tartani a vérnyomás, illetve a pulzusszám hirtelen csökkenésére utaló bármilyen panasz vagy tünet detektálása érdekében. Ha ilyen jelek észlelhetők tüneteket produkáló vérnyomáscsökkenéssel, illetve bradycardiával vagy ezek nélkül, az infúziót azonnal le kell állítani.

#### 5. lépés: A beteg megfigyelése

Ha a sinus ritmus nem állt vissza, akkor a beteg vitális paramétereit és szívritmusát további 15 percig figyelni kell.

#### 6. lépés: A második infúzió beadása

Ha a sinus ritmus az első infúzió alatt vagy a 15 perces megfigyelési periódus alatt nem állt helyre, adjon egy 2 mg/kg-os, második infúziót, 10 perc alatt.

Az 565 mg feletti kumulatív dózisokat nem vizsgálták.

#### *Szívműtét után lévő betegek:*

Dózismódosítás nem szükséges.

#### *Beszűkült veseműködés:*

Dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

#### *Beszűkült májműködés:*

Dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### *Idős kor ( $\geq 65$ év):*

Dózismódosítás nem szükséges.

#### *Gyermekpopuláció:*

A BRINAVESS-nek 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők esetében az aktuális javallata esetén nincs releváns alkalmazása, ezért ebben a populációban nem szabad alkalmazni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

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

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

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

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

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

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

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

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

A gyógyszeres cardioversio megkísérlése előtt gondoskodni kell arról, hogy a betegek megfelelően hidratált és hemodinamikailag stabil, optimalizált állapotban legyenek, és ha szükséges, akkor a betegeket a terápiás ajánlásoknak megfelelően antikoagulálni kell. Nem korrigált hypokalemiás betegeknél (a szérumkáliumszint kevesebb, mint 3,5 mmol/l) a BRINAVESS beadása előtt a káliumszintet korrigálni kell.

### Hypotonia

A betegek kis részénél hypotonia alakulhat ki (vernakalant 7,6%, placebo 5,1%). A hypotonia jellemző módon korán, vagy az infúzió alatt vagy nem sokkal az infúzió befejezése után alakul ki, és rendszerint a hagyományos, szupportív intézkedésekkel korrigálható. Nem gyakran súlyos hypotoniás eseteket figyeltek meg. Megállapították, hogy a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek populációjában magasabb a hypotonia kockázata (lásd 4.8 pont).

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

### Pangásos szívelégtelenség

A pangásos szívelégtelenségben szenvedő, vernakalanttal kezelt betegeknél az adagolást követő első 2 órában magasabb volt a hypotoniás események össz-incidenciája, mint a placebót kapóknál (sorrendben 16,1% versus 4,7%). Olyan, vernakalanttal kezelt betegeknél, akiknek nem volt pangásos szívelégtelenségük, a hypotoniának az adagolást követő első 2 órában észlelt előfordulási gyakorisága nem különbözött lényegesen a placebót kapó betegeknél észlelttől (sorrendben 5,7% versus 5,2%). A pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a BRINAVESS-expozíció után súlyos mellékhatásként jelentett vagy a gyógyszer adásának abbahagyásához vezető hypotonia ezeknek a betegeknél a 2,9%-ánál, míg a placebót kapók 0%-ánál fordult elő.

Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnesisében pangásos szívelégtelenség szerepel, az adagolást követő első 2 órában magasabb volt a ventricularis arrythmiák előfordulási gyakorisága (7,3% a BRINAVESS esetén, a placebo esetén észlelt 1,6%-kal szemben). Ezek az arrythmiák jellemző módon tünetmentes, monomorph, nem hosszan tartó (átlagosan 3-4 ütés) ventricularis tachycardiák formájában jelentkeztek. Ezzel szemben a pangásos szívelégtelenségben nem szenvedő betegeknél hasonló gyakorisággal számoltak be ventricularis arrythmiákról, akár BRINAVESS-szel, akár placebóval kezelték őket (3,2% a BRINAVESS, illetve 3,6% a placebo esetén).

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

### Pitvari flutter

A BRINAVESS-t nem találták hatásosnak a típusos, primer pitvari flutter sinus ritmussá történő konvertálására. A BRINAVESS-t kapó betegeknél az adagolást követő első 2 órában magasabb az incidenciája a pitvari flutterné történő konverzióknak. Ez a kockázat magasabb azoknál a betegeknél,

akik I-es csoportba tartozó antiarrhythmias szereket kapnak (lásd 4.8 pont). A kezelés következtében kialakuló pitvari flutter észlelésekor az infúzió folytatását kell mérlegelni (lásd 4.2 pont).

#### Antiarrhythmias gyógyszer alkalmazása a BRINAVESS előtt vagy után

Adatok hiánya miatt a BRINAVESS nem javasolható olyan betegek számára, akiknek 4-24 órával a vernakalant előtt korábban antiarrhythmias gyógyszereket (I-es és III-as csoportú) adtak intravénásan. A BRINAVESS nem adható olyan betegeknek, akik 4 órával a vernakalant előtt intravénás antiarrhythmias gyógyszereket (I-es és III-as csoportú) kaptak (lásd 4.3 pont).

A korlátozott tapasztalat miatt a BRINAVESS-t óvatosan kell alkalmazni a szájon át antiarrhythmias gyógyszereket (I-es és III-as csoportú) kapó betegeknél. Az I-es csoportú antiarrhythmias gyógyszereket kapó betegeknél magasabb lehet a pitvari flutter kockázata (lásd fent).

A BRINAVESS adását követő első 4 órában intravénás ritmuskontrollra való antiarrhythmias szer (I-es és III-as csoportú) alkalmazásával korlátozott a tapasztalat, ezért ezeket a szereket ezalatt az időszak alatt nem szabad alkalmazni (lásd 4.3 pont).

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

#### Szívbillentyű-betegség

A szívbillentyű-betegségben szenvedő, vernakalantot kapó betegeknél magasabb volt a ventricularis arrhythmias események előfordulási gyakorisága. Ezeket a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

#### Egyéb, nem vizsgált betegségek és állapotok

A BRINAVESS-t 440 msec-nál rövidebb, nem korrigált QT-távolságú betegeknek a torsade de pointes kockázatának növekedése nélkül adták.

Ezen kívül, a BRINAVESS-t nem vizsgálták klinikailag jelentős valvularis stenosisban, hypertrophiás obstructiv cardiomyopathiában, restrictiv cardiomyopathiában vagy constrictiv pericarditisben szenvedő betegeknél, és alkalmazása ilyen esetekben nem javasolható. A pacemaker-es betegeknél a BRINAVESS-szel szerzett tapasztalat korlátozott.

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

A készítmény 200 mg-os injekciós üvegenként 1,4 mmol (32 mg) nátriumot tartalmaz. Minden 500 mg-os injekciós üveg megközelítőleg 3,5 mmol (80 mg) nátriumot tartalmaz. Ezt a kontrollált nátrium diétát tartó betegek esetén figyelembe kell venni.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

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

Noha a vernakalant a CYP2D6 szubsztrátja, a populációs farmakokinetikai elemzések azt igazolták, hogy az egyidejűleg CYP2D6-inhibitor kezelést nem kapó betegeknél észlelhetően nem volt lényeges különbség a vernakalant akut expozíciójában ( $C_{max}$  és  $AUC_{0-90min}$ ), ha a vernakalant infúzióját megelőző 1 napon belül gyenge vagy potens CYP2D6-inhibitorokat adtak. Ezen kívül a gyenge CYP2D6-metabolizálónál a vernakalant akut expozíciója csak minimálisan tért el az extenzíven metabolizálótól. A CYP2D6-metabolizáló státusz alapján, vagy akkor, ha a vernakalantot 2D6-inhibitorokkal adják egyidejűleg, a vernakalant dózisának módosítása nem szükséges.

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

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

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