

Lisätietoa terveydenhuollon ammattilaisille liittyen vernakalantin (Brinavess) käyttöön vaikeassa hypotensiossa

Arvoisa terveydenhuollon ammattilainen

Tässä kirjeessä on tärkeitä suosituksia liittyen välttämättömään potilaan tilan tarkkailuun äkillisen verenpaineen alenemisen (hypotensio) tai syketiheyden alenemisen merkkien tai oireiden varalta vernakalantti-infuusion aikana sekä vähintään 15 minuutin ajan vernakalantti-infuusion (Brinavess) päättymisen jälkeen.

Yhteenveto

- Vaikeita hypotensio- ja bradykardiatapauksia on raportoitu vernakalantti-infuusion (Brinavess) yhteydessä, mukaan lukien lokakuussa 2010 sattunut tapaus, jossa potilaalle kehittyi kardiogeeninen sokki, ja potilas menehtyi.
- Tämän vuoksi on lisätty suosituksia potilaan verenpaineen tai syketiheyden tarkkailuun vernakalantti-infuusion aikana sekä vernakalantti-infuusion jälkeen.
- Vain hyvin koulutetun terveydenhuollon ammattilaisen tulisi antaa vernakalanttia.
- Koko vernakalantti-infuusion ajan sekä vähintään 15 minuutin ajan infuusion päättymisen jälkeen terveydenhuollon ammattilaisen on tarkkailtava säännöllisesti potilaan tilaa minkä tahansa hypotension tai syketiheyden alenemisen merkkien tai oireiden varalta.
- Vernakalantti-infuusio on lopetettava välittömästi, jos potilaalle kehittyy merkkejä äkillisestä verenpaineen tai syketiheyden alenemisesta vaikka niihin ei liittyisikään oireista hypotensiota tai bradykardiaa.

Lisätietoa turvallisuudesta

Laskimoon annettava vernakalantti-infuusio (Brinavess) on tarkoitettu aikuispotilaiden äskettäin alkaneen eteisvärinän nopeaan kääntämiseen sinusrytmiin:

- Muille kuin leikkauspotilaille: eteisvärinän kesto \leq 7 vuorokautta
- Sydänleikatuille potilaille: eteisvärinän kesto \leq 3 vuorokautta

Vernakalantti sai myyntiluvan Euroopassa syyskuussa 2010 ja on sen jälkeen tuotu vähitellen kauppaan Euroopan eri maissa. Tästä lähtien vernakalantin käytön yhteydessä on raportoitu vakavina haittavaikutustapauksina vaikeaa hypotensiota ja bradykardiaa, mukaan lukien kliinisessä tutkimuksessa (ACT V) tapahtunut kuolemaan johtanut kardiogeeninen sokki. Näiden turvallisuuteen liittyvien asioiden vuoksi vernakalantin tuoteinformaatioon on lisätty suositukset potilaan verenpaineen tai syketiheyden tarkkailusta.

Lisäsuositukset terveydenhuollon ammattilaisille

Uudet suositukset painottavat että vain hyvin koulutetun terveydenhuollon ammattilaisen tulisi antaa vernakalanttia.

Suosituksissa korostetaan myös että potilaita on tarkkailtava infuusion ajan sekä vähintään 15 minuutin ajan infuusion päättymisen jälkeen äkillisen verenpaineen tai syketiheyden alenemisen merkkien tai oireiden varalta. Vernakalantti-infuusio on lopetettava välittömästi, jos potilaalle kehittyä merkkejä äkillisestä verenpaineen tai syketiheyden alenemisestä vaikka niihin ei liittyisikään oireista hypotensiota tai bradykardiaa.

Lääkkeen määrääjiä muistutetaan, että vernakalanttia on käytettävä hyväksytyyn indikaation mukaisesti kussakin potilasryhmässä kuten hyväksytyssä valmisteyhteenvedossa on kuvattu. Potilaiden tilaa suositellaan seurattavan vernakalantin annostelun aikana ja aina kaksi tuntia annostelun aloittamisen jälkeen elintoimintojen tarkkailulla ja jatkuvalla rytmin monitoroinnilla, kunnes kliiniset parametrit ja EKG-parametrit vakaantuvat. Potilaan verenpainetta on myös tarkkailtava sekä vernakalantti-infuusion aikana että vähintään 15 minuutin ajan infuusion päättymisen jälkeen. Potilaille ei saa antaa mitään laskimoon annettavaa rytminhallintaan tarkoitettua rytmihäiriölääkettä (ryhmä I ja III) neljä tuntia ennen vernakalantin antamista, vernakalantti-infuusion aikana eikä neljään tuntiin infuusion päättymisestä. Tarvittaessa valmisteyhteenvedossa (kohta 4.4) mainitut toimenpiteet on otettava käyttöön (katso liite).

Vernakalantin tuoteinformaatioon on lisätty vaikeaa hypotensiota koskevat tiedot ja suositukset (katso liite). Euroopan lääkevirasto (EMA) on hyväksynyt nämä tiedot.

Raportointivaatimukset

Lääkkeiden epäillyt haittavaikutukset kehoitetaan raportoimaan Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen (www.fimea.fi) tai myyntiluvan haltijan paikalliselle edustajalle MSD Finland Oy, Keilaranta 3, 02150 Espoo, puh. 09 - 804 650, sähköposti: finland.pharmacovigilance@merck.com.

Tuoteinformaatio ja yhteydenotot

Tuoteinformaatioon (valmisteyhteenveto ja pakkausseloste) on lisätty nämä tiedot ja suositukset koskien vaikeaa hypotensiota.

Päivitetty koulutusmateriaali (käyttöohjekortti) tullaan jakamaan heti kun se on saatavilla.

Jos teillä on kysyttävää tai haluatte lisätietoja vernakalantin käytöstä, ottakaa yhteyttä allekirjoittaneeseen.

Ystävällisin terveisin,



Kaisa Elomaa
Lääketieteellinen johtaja
puh. 09-804 650
sähköpostiosoite: kaisa.elomaa@merck.com

LIITE vernakalantin (Brinavess) valmisteyhteenveto, jossa EMAn hyväksymät muutokset näkyvät sinisellä tekstillä

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BRINAVESS 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg vernakalanttihydrokloridia, joka vastaa 181 mg vernakalanttia vapaana emäksenä.

Yksi 25 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg vernakalanttihydrokloridia, joka vastaa 452,5 mg vernakalanttia vapaana emäksenä.

Laimentamisen jälkeen liuos sisältää vernakalanttihydrokloridia 4 mg/ml.

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas ja väritön tai vaaleankeltainen liuos, jonka pH on noin 5,5.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuispotilaiden äskettäin alkaneen eteisvärinän nopea kääntäminen sinusrytmiin.

- Muut kuin leikkauspotilaat: eteisvärinän kesto \leq 7 vuorokautta

- Sydänleikatut potilaat: eteisvärinän kesto \leq 3 vuorokautta

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

BRINAVESS-annos määritetään potilaan painon mukaan, ja laskettu enimmäisannos perustuu 113 kg:n painoon.

Suositteltu aloitusinfuusio on 3 mg/kg, joka infusoidaan 10 minuutin aikana. Jos potilaan paino on ≥ 113 kg, suurin aloitusannos, jota ei saa ylittää, on 339 mg (84,7 ml liuosta, jonka pitoisuus on 4 mg/ml). Ellei sinusrytmi palaudu 15 minuutin kuluessa ensimmäisen infuusion päättymisestä, voidaan antaa toinen 10 minuutin infuusio annoksella 2 mg/kg. Jos potilaan paino on ≥ 113 kg, toisen infuusion enimmäisannos, jota ei saa ylittää, on 226 mg (56,5 ml liuosta, jonka pitoisuus on 4 mg/ml). Kumulatiivinen vuorokausiannos ei saa olla yli 5 mg/kg. Toistuvista annoksista ensimmäisen ja toisen infuusion jälkeen ei ole kliinistä tutkimustietoa. Vernakalantin pitoisuudet näyttävät olevan merkityksettömän pieniä 24 tunnin kuluttua.

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

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

Älä anna nopeana injektiona tai boluksena laskimoon.

Suosittelut liuottimet ovat 0,9-prosenttinen natriumkloridi-infusioneste, Ringerin laktaatti-infusioneste tai 5-prosenttinen glukoosi-infusioneste.

Lue kaikki vaiheet ennen lääkkeen antamista.

BRINAVESS-infuusioliuoksen valmistaminen

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

2. vaihe: Konsentraatin laimentaminen

Jotta varmistetaan, että lääke voidaan antaa asianmukaisesti, riittävä määrä BRINAVESS 20 mg/ml -konsentraattia on sekoitettava käyttövalmiiksi ennen hoidon aloittamista sekä ensimmäistä että toista infuusiota varten, mikäli se osoittautuu tarpeelliseksi.

Valmista alla olevia laimennusohjeita noudattaen liuos, jonka pitoisuus on 4 mg/ml:

Potilaat, joiden paino on ≤ 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml -konsentraattia lisätään 100 ml:aan liuotinta.

Potilaat, joiden paino on > 100 kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml -konsentraattia lisätään 120 ml:aan liuotinta.

3. vaihe: Liuoksen tarkastaminen

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

Antotapa

BRINAVESS-injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten, ja konsentraatti on laimennettava ennen antamista.

4. vaihe: Ensimmäisen infuusion antaminen

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

5. vaihe: Potilaan tarkkailu

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

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

Yli 565 mg:n kumulatiivisia annoksia ei ole tutkittu.

Sydänleikatut potilaat:

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta:

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

Maksan vajaatoiminta:

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

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat:

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat:

Nykyisen käyttöaiheen mukaan BRINAVESS ei sovellu lasten eikä alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon, joten sitä ei pidä käyttää tässä potilasryhmässä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille (ks. kohta 6.1).
- Potilaat, joilla on vaikea aorttastenoosi, potilaat, joiden systolinen verenpaine on < 100 mmHg, ja potilaat, joilla on NYHA III tai NYHA IV -luokan sydämen vajaatoiminta.
- Potilaat, joilla on pitkä QT-aika lähtötilanteessa (korjaamattomana > 440 ms) tai vaikea bradykardia, sinussolmukkeen toimintahäiriö tai toisen ja kolmannen asteen eteis-kammiokatkos ilman tahdistinta.
- Laskimoon annettavien rytminhallintaan tarkoitettujen rytmihäiriölääkkeiden (ryhmä I ja III) käyttö BRINAVESS-hoitoa edeltävien 4 tunnin aikana ja 4 tunnin aikana BRINAVESS-hoidon jälkeen.
- Akuutti koronaarisyndrooma (sydäninfarkti mukaan lukien) edellisten 30 vuorokauden aikana.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Jos potilaalla ilmenee mikä tahansa seuraavista merkeistä tai oireista, BRINAVESS-annostelu on keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito:

- Äkillinen verenpaineen tai syketiheyden aleneminen, johon liittyy tai on liittymättä oireinen hypotensio tai bradykardia
- Hypotensio
- Bradykardia
- EKG-muutoksia (kuten kliinisesti merkittävä sinustauko, täydellinen eteis-kammiokatkos, uusi haarakatkos, merkittävä QRS-kompleksin tai QT-ajan piteneminen, iskemiaan tai infarktiin viittaavia muutoksia ja kammioperäinen rytmihäiriö).

Jos näitä tapahtumia ilmaantuu ensimmäisen BRINAVESS-infuusion aikana, potilaille ei pidä antaa toista BRINAVESS-annosta.

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

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

Ennen kuin lääkkeellistä rytminsiirtoa yritetään, on varmistettava, että potilaan nestetasapaino on hyvä ja hemodynaaminen tila on optimoitu, ja tarvittaessa annettava antikoagulaatiohoitoa hoitosuosituksen mukaisesti. Jos potilaalla on korjaamaton hypokalemia (seerumin kalium alle 3,5 mmol/l), kaliumtasapaino on korjattava ennen BRINAVESS-hoitoa.

Hypotensio

Hypotensiota voi esiintyä pienellä osalla potilaista (vernakalanti 7,6 %, lume 5,1 %). Hypotensio ilmaantuu yleensä nopeasti, joko infuusion aikana tai pian infuusion päättymisen jälkeen, ja se voidaan yleensä korjata tavanomaisella tukihoidolla. Vaikeita hypotensiotapauksia on havaittu harvoin. Potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, on havaittu olevan suurempi hypotension riski. (Ks. kohta 4.8.)

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

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Hypotensiivisten tapahtumien kokonaisilmaantuvuus kahden ensimmäisen tunnin aikana annoksen jälkeen oli suurempi vernakalanttia (16,1 %) kuin lumevalmistetta saaneilla (4,7 %) kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Potilailla, joilla ei ollut kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, hypotension ilmaantuvuus kahden ensimmäisen tunnin aikana annoksen jälkeen ei poikennut vernakalanttia saaneesta ryhmässä (5,7 %) merkitsevästi lumeryhmästä (5,2 %). Vakavana haittavaikutuksena raportoitua tai lääkityksen lopettamiseen johtanutta hypotensiota esiintyi 2,9 prosentilla BRINAVESSia saaneista ja 0 prosentilla lumevalmistetta saaneista kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaneista potilaista.

Kammiooperäisten rytmihäiriöiden ilmaantuvuus kahden ensimmäisen tunnin aikana annoksen jälkeen oli suurempi potilailla, joilla oli aikaisemmin todettu kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (7,3 % BRINAVESS-ryhmässä ja 1,6 % lumeryhmässä). Rytmihäiriöt olivat tyypillisesti oireettomia, monomorfisia, lyhytkestoisia (keskimäärin 3–4 lyöntiä) kammiotakykardioita. Sitä vastoin potilailla, joilla ei ollut kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, kammiooperäisiä rytmihäiriöitä raportoitiin samassa määrin BRINAVESS- ja lumeryhmässä (BRINAVESS 3,2 %, lume 3,6 %).

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

Eteislepatus

BRINAVESS ei palauttanut tehokkaasti sinusrytmiiä tyypillisessä primaarisessa eteislepatuksessa. BRINAVESS-hoitoa saavilla potilailla eteislepatuksen ilmaantuvuus on suurentunut 2 ensimmäisen tunnin aikana annoksen jälkeen. Tämä riski on suurempi ryhmän I rytmihäiriölääkkeitä käyttävillä potilailla (ks. kohta 4.8). Jos hoidosta johtuvaa eteislepatusta havaitaan, infuusion jatkamista on harkittava (ks. kohta 4.2).

Rytmihäiriölääkkeiden käyttö ennen BRINAVESS-hoitoa tai sen jälkeen

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

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

Kokemukset laskimoon annettavien rytmihäiriölääkkeiden (ryhmä I ja III) käytöstä 4 tunnin aikana BRINAVESS-annoksen jälkeen ovat vähäisiä, joten niitä ei pidä käyttää tämän jakson aikana (ks. kohta 4.3).

Ylläpito-hoidon aloittamista tai uudelleenaloitusta suun kautta annettavalla rytmihäiriölääkkeellä voidaan harkita 2 tunnin kuluttua vernakalantin antamisesta.

Läppäviat

Läppävikoihin liittyi suurentunut kammiooperäisten rytmihäiriöiden ilmaantuvuus vernakalanttia saaneilla potilailla. Näiden potilaiden tilaa on seurattava tarkoin.

Muut sairaudet ja tilat, joita ei ole tutkittu

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

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

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

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 1,4 mmol (32 mg) natriumia 200 mg:n injektio-pulloa kohti. Yksi 500 mg:n injektio-pullo sisältää noin 3,5 mmol (80 mg) natriumia.

Tämä on otettava huomioon, jos potilas noudattaa vähänatriumista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vernakalantti-injektionesteellä ei ole tehty varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia. Kliinisessä kehitysohjelmassa ylläpitohoitona suun kautta annettu rytmihäiriölääkitys keskeytettiin vähintään 2 tunnin ajaksi BRINAVESS-annostelun jälkeen. Ylläpitohoitona käytetyn oraalisen rytmihäiriölääkityksen aloittamista tai jatkamista voidaan harkita tämän ajanjakson jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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

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

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö vernakalanti tai sen metaboliitit äidinmaitoon. Vernakalantin ja sen metaboliittien erittymisestä eläinten maitoon ei ole tutkimustietoa. Äidinmaitoa saavaan lapseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Varovaisuutta on noudatettava, jos valmistetta annetaan imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa vernakalantin ei havaittu vaikuttavan hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia BRINAVESSin vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin otettava huomioon, että potilailla on esiintynyt huimausta kahden ensimmäisen tunnin aikana BRINAVESS-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

BRINAVESS-valmisteen turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa, joissa BRINAVESSia on annettu 883 tutkittavalle (potilaille ja terveille vapaaehtoisille). Kuudessa 2. ja 3. faasin tutkimuksessa 773 potilaasta saatujen tietojen perusteella yleisimmät raportoidut haittavaikutukset (> 5 %), jotka ilmaantuivat 24 tunnin kuluessa BRINAVESS-annoksesta, olivat makuhäiriöt (20,1 %), aivastelu (14,6 %) ja tuntoharhat (9,7 %). Nämä tapahtumat tulivat esiin lähellä infuusion ajankohtaa, ne olivat ohimeneviä ja olivat harvoin hoitoa rajoittavia.

Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1:
BRINAVESSin haittavaikutukset*

Hermosto	<i>Hyvin yleinen:</i> Makuhäiriöt <i>Yleinen:</i> Tuntoharhat, huimaus, päänsärky, heikentynyt tunto <i>Melko harvinainen:</i> Kirvelyn tunne, hajuaistin häiriöt, uneliaisuus, vasovagaalinen pyörtyminen
Silmät	<i>Melko harvinainen:</i> Silmien ärsytys, lisääntynyt kyynelvuoto, näköhäiriöt
Sydän	<i>Yleinen:</i> Bradykardia,*** eteislepatus*** <i>Melko harvinainen:</i> Sinuspysähdys, täydellinen eteis-kammiokatkos, I asteen eteis-kammiokatkos, vasen haarakatkos, kammiolisälyönnit, sydämentykytys, sinusbradykardia, kammiotakykardia, EKG:ssä leventynyt QRS-kompleksi, EKG:ssä pitkä QT-aika, kardiogeeninen sokki**
Verisuonisto	<i>Yleinen:</i> Hypotensio <i>Melko harvinainen:</i> Kasvojen ja kaulan punoitus, kuumat aallot, kalpeus

BRINAVESSin haittavaikutukset*

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Hyvin yleinen:</i> Aivastelu <i>Yleinen:</i> Yskä, epämiellyttävä tunne nenässä <i>Melko harvinainen:</i> Hengenahdistus, tukehtumisen tunne, nenän vuotaminen, kurkun ärsytys
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleinen:</i> Pahoinvointi, oksentelu, suun kuivuminen <i>Melko harvinainen:</i> Ripuli, ulostamispakko
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Yleinen:</i> Kutina, runsas hikoilu <i>Melko harvinainen:</i> Yleistynyt kutina, kylmä hiki
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Melko harvinainen:</i> Raajakipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Yleinen:</i> Infuusiokohdan kipu, infuusiokohdan tuntoharhat, kuumuuden tunne, väsymys <i>Melko harvinainen:</i> Infuusiokohdan ärsytys, infuusiokohdan yliherkkyys, yleinen huonovointisuus, epämiellyttävä tunne rintakehässä

* Taulukossa luetellut haittavaikutukset ilmaantuivat 24 tunnin kuluessa BRINAVESS-annoksesta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

** Arvioitu esiintymistiheys mukaan lukien meneillään olevassa kliinisessä tutkimuksessa havaittu tapahtuma

*** ks. seuraava kohta

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus:

Kliinisissä tutkimuksissa havaittuja kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia olivat hypotensio ja kammiooperäiset rytmihäiriöt. (Ks. kohta 4.4 Hypotensio, Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.)

Bradykardiaa havaittiin pääasiassa sinusrytmin palautumisen yhteydessä. Sinusrytmi palautui merkittävästi suuremmalla osalla BRINAVESS-hoitoa saaneista potilaista, ja bradykardiatapahtumien ilmaantuvuus 2 ensimmäisen tunnin aikana annoksen jälkeen oli suurempi vernakalanttia saaneessa ryhmässä (5,4 %) kuin lumeryhmässä (3,8 %). Niillä potilailla, joilla sinusrytmi ei palautunut, bradykardiatapahtumia esiintyi 2 ensimmäisen tunnin aikana annoksen jälkeen yhtä yleisesti vernakalanttiryhmässä (3,8 %) ja lumeryhmässä (4,0 %). Bradykardia saatiin yleensä hyvin hallintaan, kun BRINAVESS lopetettiin ja/tai annettiin atropiinia.

Eteislepatus

BRINAVESS-hoitoa saaneilla eteisvärinäpotilailla esiintyi yleisemmin eteislepatusta 2 ensimmäisen tunnin aikana annoksen jälkeen (10 %, lumeryhmässä 2,5 %). Sinusrytmi palautuu suurimmalla osalla näistä potilaista, kun lääkeinfuusiota jatketaan edellä kuvattujen suositusten mukaisesti. Muille potilaille voidaan suositella sähköistä rytminsiirtoa. Tähän mennessä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa potilaille, joille ilmaantui eteislepatus BRINAVESS-hoidon jälkeen, ei kehittynyt 1:1-eteis-kammiojohtumista.

AVRO-tutkimus

BRINAVESSia annettiin kliinisessä tutkimuksessa 116 potilaalle, joilla oli äskettäin alkanut eteisvärinä, ja haittavaikutusprofiili oli samanlainen kuin aikaisemmissakin tutkimuksissa.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu BRINAVESSin yliannostustapauksia. Yksi potilas sai BRINAVESSia 3 mg/kg 5 minuutin aikana (suositellun 10 minuutin sijasta), ja hänelle kehittyi hemodynaamisesti vakaa leveäkompleksinen takykardia, joka korjautui ilman jälkiseurauksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

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

Kliininen teho

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

ACT I ja ACT III -tutkimuksissa tarkasteltiin BRINAVESS-hoidon tehoa yli 3 tuntia mutta enintään 45 vuorokautta kestäneen eteisvärinän hoidossa. ACT II -tutkimuksessa tarkasteltiin BRINAVESS-hoidon tehoa alle 3 vuorokautta jatkuneen eteisvärinän hoidossa potilailla, joille oli hiljattain tehty sepelvaltimon ohitusleikkaus ja/tai sydämen läppäleikkaus (eteisvärinä ilmaantui yli yhden mutta alle seitsemän vuorokauden kuluttua leikkauksesta). AVRO-tutkimuksessa vernakalantin tehoa verrattiin laskimoon annettuun amiodaroniin potilailla, joilla oli äskettäin alkanut eteisvärinä (3–48 tuntia). Kaikissa tutkimuksissa potilaat saivat BRINAVESSia 3,0 mg/kg 10 minuutin infuusiona (tai vastaavaa lumevalmistetta), minkä jälkeen tilaa seurattiin 15 minuutin ajan. Jos 15 minuutin seurantajakson päätyessä esiintyi eteisvärinää tai eteislepatusta, potilaalle annettiin BRINAVESSia 2,0 mg/kg toisena

10 minuutin infuusiona (tai vastaavaa lumevalmistetta). Hoidon onnistumisen (hoitovasteen) kriteerinä oli eteisvärinän kääntyminen sinusrytmiin 90 minuutin kuluessa. Ellei hoitovastetta saavutettu, potilasta hoidettiin tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Teho lyhytkestoisessa eteisvärinässä (ACT I ja ACT III)

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

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

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

†Cochran-Mantel-Haenszelin testi

BRINAVESS-hoidon osoitettiin lievittävän eteisvärinän oireita sinusrytmin palautumista vastaavalla tavalla.

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

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

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

Teho sydänleikkauksen jälkeen kehittyneessä eteisvärinässä (ACT II)

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

Teho amiodaroniin verrattuna (AVRO):

Vernakalanttia tutkittiin 116 potilaalla, joilla oli eteisvärinä (3–48 tuntia). Osalla potilaista oli myös hypertensio (74,1 %), iskeeminen sydänsairaus (19 %), läppävika (3,4 %) ja/tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (17,2 %). Tutkimukseen ei otettu mukaan NYHA-luokkiin III/IV kuuluvia potilaita. AVRO-tutkimuksessa amiodaroni-infuusio annettiin 2 tunnin aikana (1 tunnin aikana kyllästysannoksena 5 mg/kg, ja sen jälkeen 1 tunnin aikana ylläpitoinfuusiona 50 mg). Ensisijainen

päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat sinusrytmin (SR) 90 minuutin kuluessa hoidon alkamisesta, joten johtopäätökset rajoittuvat tänä ajanjaksona havaittuihin vaikutuksiin. Sinusrytmi palautui 90 minuutissa 51,7 prosentilla vernakalanttia saaneista ja 5,2 prosentilla amiodaronia saaneista potilaista. Vernakalantti käänsi eteisvärinän sinusrytmiin merkitsevästi nopeammin ensimmäisten 90 minuutin aikana kuin amiodaroni (log-rank p-arvo < 0,0001).

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Eliminoituminen/erittyminen

Vernakalantti eliminoituu pääasiassa CYP2D6-välitteisen O-demetylaation kautta CYP2D6-entsyymin suhteen nopeilla metaboloijilla. CYP2D6-entsyymin suhteen hitailla metaboloijilla pääasialliset eliminoitumismekanismat ovat glukuronidaatio ja erittyminen munuaisten kautta. Vernakalantin eliminoitumisen puoliintumisaika keskiarvo oli noin 3 tuntia CYP2D6-entsyymin suhteen nopeilla metaboloijilla ja noin 5,5 tuntia hitailla metaboloijilla.

Erityisryhmät

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Lisääntymistutkimuksissa ei havaittu tiineyteen, alkion- tai sikiönkehitykseen, synnytykseen eikä postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia, kun vernakalanttia annettiin laskimoon annoksina, joiden aikaansaama altistus (AUC) oli yhtä suuri tai pienempi kuin ihmisillä todettu altistus (AUC) vernakalantin laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen. Alkion- ja sikiönkehitystä koskevilla tutkimuksilla vernakalanttia annettiin suun kautta kahdesti vuorokaudessa annoksina, joiden aikaansaama altistus (AUC) oli yleensä suurempi kuin ihmisillä todettu altistus vernakalantin laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen. Rotilla todettiin epämuodostumia (kallon luiden epämuodostumat/puutokset/yhteensulautuminen, myös suulakihalkio, varttinäluun vääntyminen, lapaluun vääntyminen/epämuodostumat, henkitorven ahtauma, kilpirauhasen puuttuminen, laskeutumattomat kivekset) ja kaniineilla alkio- ja sikiökuolleisuuden lisääntymistä, sikiömäärän suurenemista ja rintalastan segmenttien yhteenkasvamista ja/tai ylimääräisiä segmenttejä käytettäessä suurimpia testattuja annoksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 4.2.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

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

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

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kertakäyttöiset lasiset (tyypin I lasi) injektiopullot, joissa on klooributylikumitulppa ja alumiinisuljin. 1 injektiopullon pakkauksessa on joko 200 mg 10 ml:ssa liuosta tai 500 mg 25 ml:ssa liuosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle

Ks. kohta 4.2 BRINAVESS-infuusioliuoksen valmistaminen.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. BRINAVESS ei sisällä säilytysaineita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/645/001

EU/1/10/645/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 1. syyskuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

(Euroopan lääkeviraston 16.2.2012 hyväksymä teksti)

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.