

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

BRINAVESS® 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning vernakalanthydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt inden De får denne medicin.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Tal med lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Medicinens fulde navn er BRINAVESS 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning. I denne indlægsseddel er det kortere navn BRINAVESS anvendt.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De får BRINAVESS
3. Sådan gives BRINAVESS
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

BRINAVESS indeholder det aktive stof vernakalanthydrochlorid. BRINAVESS virker ved at ændre Deres uregelmæssige eller hurtige hjerterytme til normal hjerterytme.

Hos voksne anvendes det, hvis De har en hurtig, uregelmæssig hjerterytme, som kaldes atrieflimren, som er startet for nylig (mindre end eller 7 dage) hos patienter, der ikke er opereret, og mindre end 3 dage hos patienter, der har fået foretaget hjerteoperation.

Lægen beslutter, om De skal have behandling med BRINAVESS.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE FÅR BRINAVESS

De bør ikke få BRINAVESS hvis:

- De er overfølsom (allergisk) over for vernakalanthydrochlorid eller et af de øvrige indholdsstoffer i BRINAVESS (se pkt. 6).
- De har haft nye eller forværrede smerter i brystet (angina), som af Deres læge er blevet diagnosticeret som akut koronar syndrom inden for de seneste 30 dage, eller hvis De har haft et hjerteanfald inden for de seneste 30 dage.
- De har en meget smal hjerteklap, systolisk blodtryk <100 mm Hg eller fremskreden hjertesvigt med symptomer ved minimal anstrengelse eller i hvile.
- De har unormalt langsom hjerterytme eller hjerteslag, der springer over, og De ikke har pacemaker, eller De har ledningsforstyrrelser, som kaldes QT-forlængelse – som kan ses på et elektrokardiogram (ekg) hos lægen.
- De har fået anden medicin i en blodåre (antiarytmika klasse I og III) til normalisering af unormal hjerterytme 4 timer før, De skal have BRINAVESS.

De bør ikke få BRINAVESS, hvis noget af ovenstående passer på Dem. Hvis De er i tvivl, skal De tale med lægen, før De får denne medicin.

Vær ekstra forsigtig med BRINAVESS

Tal med lægen, før De får BRINAVESS hvis:

- De har et eller flere af følgende problemer:
 - hjertesvigt
 - visse hjertesygdomme der involverer hjertemusklen, hjertesækken der omgiver hjertet samt alvorlig forsnævring af hjerteklapperne
 - sygdom i hjerteklapperne
 - leverproblemer
 - De tager anden medicin til rytmekontrol

Hvis De har meget lavt blodtryk eller langsom hjerterytme eller visse forandringer i Deres ekg, mens De får denne medicin, kan lægen stoppe behandlingen.

Lægen vil overveje, om De har brug for yderligere medicin til rytmekontrol 4 timer efter BRINAVESS. Der kan være visse andre typer af unormal hjerterytme, som BRINAVESS ikke kan behandle, men lægen vil være bekendt med dette.

Fortæl det til lægen, hvis De har pacemaker.

Tal med lægen, hvis noget af ovenstående passer på Dem (eller De er i tvivl).

Blodprøver

Før De får denne medicin, vil lægen beslutte, om Deres blod skal undersøges for at se, hvor godt det størkner og også for at se indholdet af kalium.

Anvendelse til børn

Der er ingen erfaring med anvendelse af BRINAVESS til børn og unge under 18 år, og derfor bør det ikke anvendes.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, naturmedicin og naturprodukter.

Graviditet og amning

- Tal med lægen, før De får denne medicin, hvis De er gravid eller kan blive gravid. Dette skyldes, at det er bedst at undgå anvendelse af BRINAVESS under graviditet.
- Hvis De ammer eller planlægger at amme, bør De tale med lægen, før De får BRINAVESS. Dette skyldes, at det skal anvendes med forsigtighed, da det er ukendt, om BRINAVESS går over i modermælken.

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin, hvis De er gravid eller ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der bør tages hensyn til, at nogle mennesker kan føle svimmelhed efter at have fået BRINAVESS, normalt inden for de første to timer (se Bivirkninger). Hvis De bliver svimmel, bør De undgå at køre bil eller betjene maskiner, efter De har fået BRINAVESS.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i BRINAVESS

Dette lægemiddel indeholder ca. 1,4 mmol (32 mg) natrium i hvert 200 mg hætteglas. Et hætteglas med 500 mg indeholder ca. 3,5 mmol (80 mg) natrium. Tag hensyn til dette, hvis De er på en kontrolleret natriumdiæt.

3. SÅDAN GIVES BRINAVESS

- De vil få BRINAVESS af sundhedspersonalet.
- De vil få det i en blodåre over 10 minutter.

- Den mængde BRINAVESS De får vil afhænge af Deres vægt. Den anbefalede startdosis er 3 mg/kg. Mens De får BRINAVESS, vil Deres åndedræt, hjerterytme, blodtryk og hjertets elektriske aktivitet blive kontrolleret.
- Hvis Deres hjerterytme ikke er vendt tilbage til det normale 15 minutter efter, De har fået første dosis, får De eventuelt endnu en dosis. Dette vil være en lidt mindre dosis på 2 mg/kg. I alt bør De ikke få doser på mere end 5 mg/kg inden for 24 timer.

Hvis De har fået for meget BRINAVESS

Hvis De tror, De kan have fået for meget BRINAVESS, skal De straks sige det til lægen.

Spørg Deres læge, hvis De har yderligere spørgsmål om brugen af denne medicin.

4. BIVIRKNINGER

Følgende betegnelser anvendes til at beskrive, hvor ofte bivirkninger er set.

Meget almindelig:	Berører flere end 1 ud af 10 brugere
Almindelig:	Berører 1-10 ud af 100 brugere
Ikke almindelig:	Berører 1-10 ud af 1.000 brugere

BRINAVESS kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Deres læge kan beslutte at stoppe infusionen, hvis lægen ser unormale forandringer af:

- hjerterytmen
- blodtrykket
- hjertets elektriske aktivitet

Meget almindelige bivirkninger, som er set inden for 24 timer efter BRINAVESS er givet:

- smagsforstyrrelser
- nysen

Disse bivirkninger bør forsvinde hurtigt.

Andre bivirkninger:

Almindelige:

- følelsesløshed eller smerte på infusionsstedet, følelsesløshed eller nedsat følelse i huden, prikkende fornemmelse eller følelsesløshed
- kvalme og opkastning
- varmekøle og træthed
- lavt blodtryk, langsom, hurtig eller uregelmæssig hjerterytme, svimmelhed
- hovedpine
- hoste, tør mund, øm næse
- svedproblemer, kløe

Ikke almindelige:

- visse former for problemer med hjerterytmen (såsom kort pause i den normale aktivitet af hjertet, eller det springer et slag over), hjertebanken (palpitationer)
- øjenirritation eller rindende øjne eller ændringer i synet, forandring af lugtesansen, smerter i fingre og tæer; brændende fornemmelse; koldsved; hedeure; kløe
- akut afføringstrang; diarré
- stakåndethed eller strammen i brystet
- irritation ved infusionsstedet
- ørthed eller besvimelse, generel utilpashed, døsighed eller søvnighed
- løbende næse; øm hals
- bleghed
- alvorlig hjertelidelse forårsaget af meget lavt blodtryk

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke BRINAVESS efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglasset. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

BRINAVESS skal fortyndes, før det anvendes. Det fortyndede sterile koncentrat er kemisk og fysisk stabilt i 12 timer ved eller under 25°C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for opbevaringstiden under anvendelsen og forholdene før anvendelse, som normalt ikke bør være længere end 24 timer ved 2-8°C, med mindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

BRINAVESS må ikke bruges, hvis De bemærker partikelindhold eller misfarvning.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

BRINAVESS indeholder:

- Det aktive stof er vernakalanhydrochlorid. En ml koncentrat indeholder 20 mg vernakalanhydrochlorid svarende til 18,1 mg vernakalant fri base.
Et hætteglas med 200 mg vernakalanhydrochlorid svarer til 181 mg vernakalant fri base.
Et hætteglas med 500 mg vernakalanhydrochlorid svarer til 452,5 mg vernakalant fri base.
- Øvrige indholdsstoffer: Citronsyre, natriumchlorid, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

BRINAVESS er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat), som er klart og farveløst til svagt gul.

Pakningsstørrelse à 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

Fremstiller

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39, Postbus 581
NL-2003 PC Haarlem
Holland

Hvis De vil have yderligere oplysninger om BRINAVESS, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant.

Denne indlægsseddel blev senest godkendt 08/2012

De kan finde yderligere information om BRINAVESS på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Der henvises til Produktresumé og undervisningsmateriale for yderligere information før anvendelse af BRINAVESS.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Hurtig konvertering af nyligt opstået atrieflimren til sinusrytme hos voksne.

Til ikke-opererede patienter: atrieflimren ≤ 7 dages varighed.

Efter hjerteoperation: atrieflimren ≤ 3 dages varighed.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

BRINAVESS skal indgives som intravenøs infusion under monitorering i et klinisk miljø, der er egnet til konvertering. Kun en velkvalificeret sundhedsfaglig person må administrere BRINAVESS, og patienten skal monitoreres hyppigt under hele infusionsforløbet og i mindst 15 minutter efter afsluttet infusion for tegn og symptomer på pludseligt fald i blodtryk eller hjerterefrekvens (se pkt. 4.4). En tjekliste til anvendelse før infusion følger med lægemidlet. Før administration skal lægen tage stilling til patientens egnethed ved anvendelse af den medfølgende tjekliste. Tjeklisten skal placeres på infusionsbeholderen, så den kan læses af den sundhedsfaglig person, der vil administrere BRINAVESS.

Dosering

BRINAVESS doseres i henhold til patientens kropsvægt med en maksimal dosis baseret på 113 kg. Den anbefalede initiale infusion er 3 mg/kg, som indgives over en 10 minutters periode. Til patienter, der vejer ≥ 113 kg, må den maksimale initiale dosis på 339 mg (84,7 ml af 4 mg/ml opløsningen) ikke overskrides. Hvis konvertering til sinusrytme ikke indtræffer senest 15 minutter efter afslutning af den initiale infusion, kan endnu en 10 minutters infusion på 2 mg/kg gives. Til patienter, der vejer ≥ 113 kg, må den maksimale 2. infusion på 226 mg (56,5 ml af 4 mg/ml opløsningen) ikke overskrides. Akkumulerede doser på mere end 5 mg/kg bør ikke gives inden for 24 timer. Der er ingen kliniske data for gentagen dosering efter 1. og 2. infusion. Efter 24 timer er kun set en ubetydelig koncentration af vernakalant.

Hvis konvertering til sinusrytme indtræder under 1. eller 2. infusion, bør denne infusion fortsætte til, den er afsluttet. Hvis der ses hæmodynamisk stabil atrieflagren efter den initiale infusion, kan 2. infusion af BRINAVESS gives, da patienterne måske konverterer til sinusrytme (se pkt. 4.4 og 4.8).

Det anbefales at anvende en infusionspumpe til indgivelse. Dog er en sprøjtepumpe acceptabel, forudsat at den beregnede volumen kan gives præcist inden for den specificerede infusionstid.

Indgiv ikke BRINAVESS som intravenøs push eller bolusdosis.

Natriumchlorid 0,9% infusionsvæske, Ringer-lactat infusionsvæske eller 5% glucose infusionsvæske bør anvendes til fortynding.

Læs alle punkter før administration.

Tilberedning af BRINAVESS til infusion

Trin 1: Kontroller hætteglassene med BRINAVESS visuelt for partikelindhold og misfarvning før indgivelse. Brug ikke hætteglas med partikelindhold eller misfarvning. Bemærk: BRINAVESS koncentrat til infusionsvæske, opløsning, kan variere fra farveløs til svagt gul. Farvevariationer inden for dette område påvirker ikke virkningsgraden.

Trin 2: Fortyndning af koncentrat

For at sikre korrekt administration bør der tilberedes en tilstrækkelig mængde BRINAVESS 20 mg/ml ved starten af behandlingen til både 1. og 2. infusion, i tilfælde af at denne er indiceret.

Tilbered en opløsning med en koncentration på 4 mg/ml i henhold til følgende fortyndingsvejledning:

Patienter ≤ 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml tilsættes til 100 ml infusionsvæske.

Patienter > 100 kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml tilsættes til 120 ml infusionsvæske.

Trin 3: Kontroller opløsningen

Den fortyndede sterile opløsning skal være klar, farveløs til svagt gul. Kontroller igen opløsningen visuelt for partikelindhold og misfarvning før indgivelse.

Indgivelsesmåde

Hætteglas med BRINAVESS er kun til engangsbrug og skal fortyndes før administration.

Trin 4: Indgivelse af den initiale infusion

Den initiale infusion af BRINAVESS indgives som en dosis på 3 mg/kg over 10 minutter. I denne periode skal patienten monitoreres omhyggeligt for tegn og symptomer på pludseligt fald i blodtryk eller hjerterefrekvens. Hvis sådanne tegn opstår, med eller uden symptomatisk hypotension eller bradykardi, skal infusionen stoppes omgående.

Trin 5: Patientobservation

Hvis konvertering til sinusrytme ikke indtræffer, skal patientens vitale tegn og hjerterytme observeres i yderligere 15 minutter.

Trin 6: Indgivelse af 2. infusion

Hvis konvertering til sinusrytme ikke indtræffer med den initiale infusion eller inden for en efterfølgende 15 minutters observationsperiode, indgives endnu en infusion på 2 mg/kg over 10 minutter.

Akkumulerede doser over 565 mg er ikke vurderet.

Patienter efter hjerteoperation:

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Nyreinsufficiens:

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Leverinsufficiens:

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Ældre (≥ 65 år):

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Pædiatrisk population:

Der er ingen relevante indikationer for brug af BRINAVESS til børn og unge < 18 år, og det bør derfor ikke anvendes til denne population.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1).

- Patienter med svær aortastenose, patienter med systolisk blodtryk <100 mm Hg og patienter med hjertheinsufficiens NYHA III og NYHA IV.
- Patienter med forlænget QT-interval ved baseline (ukorrigeret >440 ms), eller svær bradykardi, sinusknudedysfunktion eller 2. grads og 3. grads AV-blok uden pacemaker.
- Brug af intravenøse antiarytmika til rytmekontrol (klasse I og III) op til 4 timer før samt i de første 4 timer efter administration af BRINAVESS.
- Akut koronarsyndrom (herunder myokardieinfarkt) inden for de seneste 30 dage.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der er set alvorlige tilfælde af hypotension under og umiddelbart efter infusion af BRINAVESS. Patienterne skal observeres omhyggeligt under hele infusionen og i mindst 15 minutter efter afsluttet infusion med vurdering af vitale tegn og løbende monitorering af hjerterytmen.

Hvis et eller flere af følgende tegn eller symptomer opstår, skal administration af BRINAVESS seponeres, og patienterne skal have relevant lægebehandling:

- Pludseligt fald i blodtryk eller hjerterefrekvens, med eller uden symptomatisk hypotension eller bradykardi
- Hypotension
- Bradykardi
- Ekg-forandringer (så som klinisk betydningsfuld sinusarrest, komplet hjerterblok, nyt grenblok, signifikant forlængelse af QRS- eller QT-intervallet, forandringer i overensstemmelse med iskæmi eller infarkt og ventrikulær arytmi). Hvis disse hændelser indtræffer under 1. infusion af BRINAVESS, bør patienterne ikke få 2. dosis.

Patienten skal yderligere monitoreres i 2 timer efter infusionsstart og til ekg-parametrene er stabile.

Defibrillering kan overvejes til patienter, som ikke responderer på behandling. Der er ingen klinisk erfaring med defibrillering inden for to timer efter start af BRINAVESS infusion.

Før farmakologisk konvertering forsøges, skal det tilsikres, at patienterne er tilstrækkeligt hydreret og hæmodynamisk optimeret, og om nødvendigt bør patienterne antikoaguleres i henhold til behandlingsvejledningen. Hos patienter med ukorrigeret hypokalæmi (serumkalium <3,5 mmol/l), bør kaliumkoncentrationen korrigeres før brug af BRINAVESS.

Hypotension

Hypotension kan forekomme hos et lille antal patienter (vernakalant 7,6%, placebo 5,1%). Hypotension forekommer typisk tidligt, enten under infusionen eller tidligt efter afslutning af infusionen, og kan normalt korrigeres ved hjælp af understøttende standardbehandling. Der er set sjældne tilfælde af svær hypotension. Patienter med venstresidig hjertheinsufficiens er blevet identificeret som en population, der har højere risiko for hypotension (se pkt. 4.8).

Patienten skal monitoreres for tegn og symptomer på pludseligt fald i blodtryk eller hjerterefrekvens under hele infusionsforløbet og i mindst 15 minutter efter afsluttet infusion.

Venstresidig hjertheinsufficiens

Patienter med venstresidig hjertheinsufficiens udviste overordnet en højere incidens af hypotensive hændelser i løbet af de første 2 timer efter dosering hos patienter, der var blevet behandlet med vernakalant sammenlignet med patienter, der fik placebo (henholdsvis 16,1% og 4,7%). Hos patienter uden venstresidig hjertheinsufficiens var incidensen af hypotension ikke signifikant forskellig i de første 2 timer efter dosering hos patienter, der var blevet behandlet med vernakalant sammenlignet med de patienter, der fik placebo (henholdsvis 5,7% og 5,2%). Hypotension rapporteret som alvorlig bivirkning eller førende til seponering af medicinen forekom hos patienter med venstresidig hjertheinsufficiens, efter de havde fået BRINAVESS, hos 2,9% af patienterne sammenlignet med 0% for placebo.

Patienter med venstresidig hjertheinsufficiens i anamnesen udviste en højere incidens af ventrikulær arytmi i de første to timer efter dosering (7,3% for BRINAVESS sammenlignet med 1,6% for placebo). Disse arytmier udgjordes typisk af asymptomatiske, monomorfiske, ikke-vedvarende (gennemsnitligt 3-4 slag) ventrikulære takykardier. I modsætning hertil har der været rapporteret om ventrikulære arytmier med samme frekvens hos patienter uden venstresidig hjertheinsufficiens i anamnesen, som blev behandlet med enten BRINAVESS eller placebo (3,2% for BRINAVESS versus 3,6% for placebo).

På grund af den højere incidens af bivirkningerne hypotension og ventrikulær arytmi hos patienter med venstresidig hjertheinsufficiens bør vernakalant anvendes med forsigtighed hos hæmodynamisk stabile patienter med venstresidig hjertheinsufficiens i henhold til den funktionelle NYHA-klassifikation I til II. Der er begrænset erfaring med anvendelse af vernakalant til patienter med tidligere dokumenteret venstre ventrikel ejektionsfraktion $\leq 35\%$. Vernakalant bør ikke anvendes til disse patienter. Anvendelse til patienter med venstresidig hjertheinsufficiens svarende til NYHA III eller NYHA IV er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Atrieflagren

BRINAVESS blev ikke fundet effektivt til konvertering af typisk primær atrieflagren til sinusrytme. Patienter, der fik BRINAVESS, havde en højere incidens af konvertering til atrieflagren inden for de første 2 timer efter dosering. Denne risiko er større hos patienter, som får klasse I antiarytmika (se pkt. 4.8). Hvis atrieflagren ses sekundært til behandlingen, bør fortsættelse af infusion overvejes (se pkt. 4.2).

Anvendelse af antiarytmika før eller efter BRINAVESS

BRINAVESS bør ikke gives til patienter, der tidligere har fået antiarytmika (klasse I og III) 4-24 timer før vernakalant pga. mangel på data. BRINAVESS bør ikke gives til patienter, som har fået intravenøse antiarytmika (klasse I og III) op til 4 timer før vernakalant (se pkt. 4.3).

BRINAVESS bør anvendes med forsigtighed hos patienter i oral behandling med antiarytmika (klasse I og III) pga. begrænset erfaring. Risikoen for atrieflagren kan være forøget hos patienter, der får klasse I antiarytmika (se ovenfor).

Der er begrænset erfaring med anvendelse af intravenøse antiarytmika til rytmekontrol (klasse I og III) de første 4 timer efter administration af BRINAVESS, og derfor bør disse lægemidler ikke anvendes i denne periode (se pkt. 4.3).

Genoptagelse eller initiering af orale antiarytmika til vedligeholdelsesbehandling kan overvejes med start 2 timer efter administration af vernakalant.

Valvulær hjertesygdom

Hos patienter med valvulær hjertesygdom var der en højere incidens af ventrikulær arytmi hos patienter, der fik vernakalant. Disse patienter bør monitoreres tæt.

Andre sygdomme og tilstande, der ikke er undersøgt

BRINAVESS er blevet givet til patienter med ukorrigeret QT <440 ms uden øget risiko for torsades de pointes.

Desuden er BRINAVESS ikke blevet vurderet hos patienter med klinisk betydningsfuld valvulær stenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, restriktiv kardiomyopati eller konstriktiv perikardit og bør ikke anvendes i disse tilfælde. Erfaring med BRINAVESS til patienter med pacemaker er begrænset.

Da erfaring i kliniske undersøgelser med patienter med fremskreden leverinsufficiens er begrænset, bør vernakalant ikke anvendes til disse patienter.

Dette lægemiddel indeholder ca. 1,4 mmol (32 mg) natrium pr. 200 mg hætteglas. Et hætteglas med 500 mg indeholder ca. 3,5 mmol (80 mg) natrium. Patienter på kontrolleret natriumdiæt bør tage hensyn til dette.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle interaktionsundersøgelser med injektion af vernakalant. I det kliniske udviklingsprogram blev den orale vedligeholdelsesbehandling med antiarytmika pauseret i mindst 2 timer efter administration af BRINAVESS. Genoptagelse eller initiering af oral vedligeholdelsesbehandling med antiarytmika efter dette tidsrum kan overvejes (se pkt. 4.3 og 4.4).

Sammenlignet med patienter, som ikke var i samtidig behandling med CYP2D6, viste farmakokinetiske populationsanalyser ingen væsentlige forskelle i den akutte eksponering af vernakalant (C_{max} og $AUC_{0-90 \text{ min}}$), når svage eller potente CYP2D6-hæmmere blev administreret op til 1 dag før infusion af vernakalant, og selvom vernakalant er et substrat af CYP2D6. Desuden er akut eksponering af vernakalant i *poor metabolizers* af CYP2D6 kun minimalt forskellig i sammenligning med *extensive metabolizers*. Dosisjustering af vernakalant er ikke nødvendig på basis af CYP2D6 metaboliseringsstatus, eller når vernakalant administreres samtidigt med 2D6-hæmmere.

Vernakalant er en moderat, kompetitiv hæmmer af CYP2D6. Akut intravenøs administration af vernakalant forventes dog ikke at have markant indvirkning på farmakokinetikken af kronisk administreret 2D6-substrater som følge af vernakalants korte halveringstid og 2D6-hæmningens deraf følgende flygtige natur. Vernakalant givet ved infusion forventes ikke at medføre lægemiddelinteraktion af betydning på grund af den hurtige fordeling og flygtige eksponering samt lave proteinbinding, og på grund af at andre testede CYP P450-enzymen (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 eller 2E1) ikke hæmmes, samt at p-glycoprotein ikke hæmmes i digoxintransport.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer. BRINAVESS indeholder ikke konserveringsmiddel.