

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BRINAVESS 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Konzentrat enthält 20 mg Vernakalanhydrochlorid entsprechend 18,1 mg Vernakalant.

Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 200 mg Vernakalanhydrochlorid entsprechend 181 mg Vernakalant.

Jede 25-ml-Durchstechflasche enthält 500 mg Vernakalanhydrochlorid entsprechend 452,5 mg Vernakalant.

Nach Verdünnung beträgt die Konzentration der Lösung 4 mg/ml Vernakalanhydrochlorid.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 200-mg-Durchstechflasche enthält ca. 1,4 mmol (32 mg) Natrium.

Jede 500-mg-Durchstechflasche enthält ca. 3,5 mmol (80 mg) Natrium.

Jeder ml der verdünnten Lösung enthält ca. 3,5 mg Natrium (9mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung), 0,64 mg Natrium (5 % Glucose-Injektionslösung) oder 3,2 mg Natrium (Ringer-Laktat-Injektionslösung).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).  
Klare und farblose bis hellgelbe Lösung mit einem pH-Wert von ca. 5,5.

Die Osmolalität des Arzneimittels liegt zwischen 270-320 mOsmol/kg.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Brinavess wird bei Erwachsenen angewendet zur raschen Konversion eines kürzlich aufgetretenen Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus

- Bei nicht-chirurgischen Patienten: Dauer des Vorhofflimmerns  $\leq$  7 Tage
- Bei Patienten nach einem chirurgischen Eingriff am Herzen: Dauer des Vorhofflimmerns  $\leq$  3 Tage

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Anwendung von Vernakalant muss in einem kontrollierten klinischen Umfeld erfolgen, das sich für eine Kardioversion eignet. Ausschließlich entsprechend qualifiziertes medizinisches Fachpersonal sollte dieses Arzneimittel anwenden.

### Dosierung

Die Höhe der Vernakalant-Dosis ist vom Körpergewicht des Patienten abhängig, wobei die Maximaldosis auf der Basis von 113 kg errechnet wird.

Die empfohlene Initialdosis beträgt 3 mg/kg, angewendet als Infusion über einen 10-minütigen

Zeitraum mit einer maximalen Initialdosis von 339 mg (84,7 ml der 4-mg/ml-Lösung). Findet innerhalb von 15 Minuten nach Ende der ersten Infusion keine Konversion in den Sinusrhythmus statt, kann eine zweite Infusion mit 2 mg/kg über 10 Minuten angewendet werden (maximale Dosis der zweiten Infusion von 226 mg (56,5 ml der 4-mg/ml-Lösung)). Die innerhalb von 24 Stunden angewendete Gesamtdosis darf 5 mg/kg nicht überschreiten.

Die Initialdosis beträgt 3 mg/kg über 10 Minuten. Während dieser Zeit sollte der Patient engmaschig auf jegliche Anzeichen oder Symptome eines raschen Blutdruck- oder Herzfrequenzabfalls überwacht werden. Bei Auftreten entsprechender Anzeichen, mit symptomatischer oder ohne symptomatische Hypotonie oder Bradykardie, sollte die Infusion sofort beendet werden.

Wenn der Sinusrhythmus nicht wiederhergestellt wurde, sind Vitalzeichen und Herzrhythmus des Patienten weitere 15 Minuten zu überwachen.

Wenn der Sinusrhythmus während der ersten Infusion oder des folgenden 15-minütigen Überwachungszeitraums nicht wiederhergestellt wurde, sollte eine zweite Infusion mit 2 mg/kg über 10 Minuten angewendet werden.

Wenn die Konversion in den Sinusrhythmus während der ersten oder der zweiten Infusion erfolgt, sollte die jeweilige Infusion vollständig angewendet werden. Wird nach der ersten Infusion hämodynamisch stabiles Vorhofflattern beobachtet, kann die zweite Infusion angewendet werden, da die Konversion in den Sinusrhythmus noch erfolgen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### *Patienten mit einem Körpergewicht > 113 kg*

Bei Patienten über 113 kg, wird Vernakalant in einer fixen Dosis angewendet. Die Initialdosis beträgt 339 mg (84,7 ml der 4 mg/ml Lösung). Wenn der Sinusrhythmus nicht innerhalb von 15 Minuten nach Ende der ersten Infusion wiederhergestellt wurde, sollte eine zweite Infusion über 10 Minuten von 226 mg (56,5 ml der 4 mg/ml Lösung) angewendet werden. Gesamtdosen über 565 mg wurden nicht untersucht.

#### *Nach einem chirurgischen Eingriff am Herzen*

Keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Ältere Patienten ( $\geq 65$ Jahre)*

Keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Vernakalant für die rasche Konversion eines kürzlich aufgetretenen Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren; daher sollte Vernakalant für diese Altersklasse nicht angewendet werden.

#### Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Vernakalant sollte nicht als intravenöse Push- bzw. Bolusinjektion angewendet werden.

Die Durchstechflaschen eignen sich nur zur einmaligen Anwendung und ihr Inhalt muss vor der Anwendung verdünnt werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose, Patienten mit systolischem Blutdruck < 100 mm Hg und Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Stadium III und NYHA-Stadium IV
- Patienten mit QT Verlängerung (unkorrigiert > 440 ms) zu Behandlungsbeginn oder schwerer Bradykardie, Sinusknotenerkrankung oder AV-Block zweiten und dritten Grades (ohne Herzschrittmacher)
- Intravenöse Anwendung von Antiarrhythmika zur Rhythmuskontrolle (Klasse I und Klasse III) innerhalb von 4 Stunden vor sowie innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant
- Akutes Koronarsyndrom (einschließlich Myokardinfarkt) innerhalb der vergangenen 30 Tage

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Patientenüberwachung

Es wurden Fälle schwerer Hypotonie sowohl während der Infusion mit Vernakalant als auch kurze Zeit danach berichtet. Die Patienten sollten im gesamten Verlauf sowie bis mindestens 15 Minuten nach Beendigung der Infusion durch Erhebung ihrer Vitalzeichen und kontinuierliches Herzrhythmus-Monitoring engmaschig überwacht werden.

Bei Auftreten folgender Anzeichen oder Symptome ist die Infusion mit Vernakalant sofort zu beenden, und diese Patienten sind entsprechend medizinisch zu versorgen:

- plötzlicher Blutdruck – oder Herzfrequenzabfall, mit symptomatischer oder ohne symptomatische Hypotonie oder Bradykardie,
- Hypotonie,
- Bradykardie,
- EKG-Veränderungen (wie z. B. klinisch bedeutsame Sinuspause, kompletter AV-Block, neuer Schenkelblock, signifikante Verlängerung des QRS- oder QT-Intervalls, Veränderungen, die auf eine Ischämie oder einen Infarkt hindeuten, und ventrikuläre Arrhythmien).

Treten diese Ereignisse während der ersten Infusion von Vernakalant auf, sollte keine zweite Dosis angewendet werden.

Der Patient sollte nach Beginn der Infusion weiterhin für 2 Stunden, und bis die klinischen Zeichen und EKG-Parameter stabil sind, überwacht werden.

#### Vorsichtsmaßnahmen vor Beginn der Infusion

Vor einer medikamentösen Kardioversion sollte der Patient ausreichend mit Flüssigkeit versorgt und hämodynamisch optimal eingestellt und, falls erforderlich, gemäß den Behandlungsrichtlinien antikoaguliert werden. Bei Patienten mit nicht korrigierter Hypokaliämie (Serumkalium-Spiegel unter 3,5 mmol/l) sollte der Kaliumspiegel vor der Anwendung von Vernakalant korrigiert werden.

Eine „Checkliste vor Infusionsbeginn“ ist dem Arzneimittel beigelegt. Vor der Anwendung sollte der verordnende Arzt anhand dieser Checkliste abklären, ob die Therapie für den Patienten geeignet ist. Diese Checkliste sollte auf dem Infusionsbehälter aufgebracht und von dem medizinischen Fachpersonal gelesen werden, das dieses Arzneimittel anwendet.

#### Hypotonie

Bei einer geringen Anzahl von Patienten kann eine Hypotonie auftreten (Vernakalant 5,7 % versus Placebo 5,5 % in den ersten beiden Stunden nach der Anwendung). Diese tritt typischerweise zu

einem frühen Zeitpunkt auf, entweder während der Infusion oder kurz nach der Infusion, und lässt sich in der Regel durch Standard-Supportivmaßnahmen behandeln. Gelegentlich wurden auch Fälle schwerer Hypotonie beobachtet. Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHF) wurden als eine Population mit einem erhöhten Hypotonie-Risiko identifiziert (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sind im gesamten Verlauf und bis mindestens 15 Minuten nach Beendigung der Infusion engmaschig auf Anzeichen und Symptome eines plötzlichen Blutdruck- oder Herzfrequenzabfalls zu überwachen.

#### Chronische Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz war die Gesamtinzidenz hypotensiver Ereignisse während der ersten beiden Stunden nach der Anwendung von Vernakalant im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten höher (13,4 % versus 4,7 %). Bei 1,8 % der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz trat nach der Anwendung von Vernakalant im Vergleich zu 0,3 % unter Placebo eine Hypotonie auf, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft wurde oder zu einem Abbruch der Therapie mit dem Arzneimittel führte.

Bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz in der Krankengeschichte war die Inzidenz ventrikulärer Arrhythmien in den ersten beiden Stunden nach der Anwendung höher als unter Placebo (Vernakalant 6,4 % versus Placebo 1,6 %). In den meisten Fällen traten asymptomatische, monomorphe, nicht anhaltende (im Durchschnitt 3-4 Schläge), ventrikuläre Tachykardien auf.

Aufgrund der höheren Inzidenz der unerwünschten Nebenwirkungen Hypotonie und ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz sollte die Anwendung von Vernakalant bei hämodynamisch stabilen Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien I bis II mit Vorsicht erfolgen. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Vernakalant bei Patienten mit zuvor dokumentierter LVEF (linksventrikulärer Ejektionsfraktion)  $\leq 35$  % sind begrenzt; daher wird die Anwendung von Vernakalant für diese Patienten nicht empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien III oder IV) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Herzklappenerkrankung

Bei Patienten mit einer Herzklappenerkrankung kam es innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant häufiger zu ventrikulären Arrhythmien. Bei 6,4 % der mit Vernakalant behandelten Patienten traten innerhalb der ersten beiden Stunden ventrikuläre Arrhythmien auf, nach Anwendung von Placebo traten keine auf. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

#### Vorhofflattern

Die Wirksamkeit von Vernakalant zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei typischem primären Vorhofflattern konnte nicht nachgewiesen werden. Bei Patienten, die Vernakalant erhielten, wurde häufiger eine Konversion zu einem Vorhofflattern in den ersten 2 Stunden nach der Anwendung beobachtet. Dieses Risiko ist für Patienten unter Antiarrhythmika der Klasse I erhöht (siehe Abschnitt 4.8). Wenn das Vorhofflattern jedoch im Zuge der Behandlung auftritt, kann eine Fortsetzung der Infusion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Nach der Markteinführung wurden seltene Fälle von Vorhofflattern mit 1:1 AV-Überleitung beobachtet.

#### Weitere Krankheiten und nicht untersuchte Krankheitszustände

Vernakalant wurde an Patienten mit einer unkorrigierten QT-Zeit  $< 440$  ms ohne ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Torsade de pointes angewendet.

Weiterhin wurde die Anwendung von Vernakalant bei Patienten mit klinisch bedeutsamer Herzklappenstenose, hypertroph-obstruktiver Kardiomyopathie, restriktiver Kardiomyopathie oder konstriktiver Perikarditis nicht untersucht und kann in diesen Fällen nicht empfohlen werden.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Vernakalant bei Patienten mit Herzschrittmachern vor.

Da die Erfahrungen aus klinischen Studien zu Patienten mit fortgeschrittener Leberfunktionseinschränkung begrenzt sind, wird die Anwendung von Vernakalant bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Es liegen keine klinischen Daten über weitere Applikationen nach den ersten beiden Infusionen vor.

#### Elektrische Kardioversion

Bei Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, kann eine elektrische Kardioversion in Erwägung gezogen werden. Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit einer elektrischen Kardioversion unter 2 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant vor.

#### Anwendung von Antiarrhythmika (AADs) vor oder nach Vernakalant

Aufgrund unzureichender Daten kann Vernakalant bei Patienten, bei denen 4–24 Stunden vor Anwendung von Vernakalant intravenös AADs (Klasse I und III) angewendet wurden, nicht empfohlen werden. Vernakalant darf bei Patienten, die innerhalb von 4 Stunden vor der Anwendung von Vernakalant intravenös AADs (Klasse I und III) erhielten, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Vernakalant soll bei Patienten unter oralen AADs (Klasse I und III) aufgrund begrenzter Erfahrungen mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten unter Klasse-I-AADs kann das Risiko für Vorhofflattern erhöht sein (siehe oben).

Die Erfahrungen mit der Anwendung intravenöser AADs (Klasse I und III) zur Rhythmuskontrolle in den ersten 4 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant sind begrenzt. Daher dürfen diese Arzneimittel zur Rhythmuskontrolle innerhalb dieser Zeitspanne nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die Fortführung oder Einleitung einer oralen Erhaltungstherapie mit Antiarrhythmika kann 2 Stunden nach der Infusion von Vernakalant in Betracht gezogen werden.

#### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 32 mg Natrium pro 200-mg-Durchstechflasche entsprechend 1,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 80 mg Natrium pro 500-mg-Durchstechflasche, entsprechend 4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Vernakalant darf bei Patienten, die innerhalb von 4 Stunden vor der Anwendung von Vernakalant intravenös AADs (Klasse I und III) erhielten, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms wurde die orale Erhaltungstherapie mit Antiarrhythmika für mindestens 2 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant unterbrochen. Eine Wiederaufnahme oder Einleitung der oralen Erhaltungstherapie mit Antiarrhythmika kann nach dieser Zeitspanne in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Obwohl Vernakalant ein CYP2D6-Substrat ist, wurden in populationsbezogenen pharmakokinetischen

(PK-)Analysen keine wesentlichen Unterschiede in der akuten Exposition mit Vernakalant ( $C_{\max}$  und  $AUC_{0-90 \text{ min}}$ ) beobachtet, wenn einen Tag vor der Vernakalant-Infusion schwache oder potente CYP2D6-Hemmer gegeben wurden, verglichen mit Patienten, die keine Begleittherapie mit CYP2D6-Hemmern erhielten. Des Weiteren weist die akute Exposition von Vernakalant bei langsamen Metabolisierern von CYP2D6 nur minimale Unterschiede im Vergleich zu der von schnellen Metabolisierern auf. Eine Dosisanpassung von Vernakalant ist auf der Basis des CYP2D6-Metabolisiererstatus sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Vernakalant mit 2D6-Hemmern nicht erforderlich.

Vernakalant ist ein moderater, kompetitiver CYP2D6-Hemmer. Jedoch ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Vernakalant und der damit verbundenen, nur vorübergehenden CYP2D6-Hemmung nicht davon auszugehen, dass die akute intravenöse Anwendung von Vernakalant die Pharmakokinetik chronisch angewendeter CYP2D6-Substrate stark beeinflusst. Es wird nicht erwartet, dass eine Infusion mit Vernakalant zu relevanten Arzneimittelinteraktionen führt, da es sich durch schnelle Verteilung, vorübergehende Exposition und geringe Proteinbindung auszeichnet, und da es weder andere untersuchte CYP-P450-Enzyme (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 oder 2E1) noch den P-Glycoprotein vermittelten Digoxintransport hemmt.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Vernakalanhydrochlorid bei schwangeren Frauen vor.

In Tierstudien kam es zu Missbildungen nach wiederholter oraler Exposition (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Vernakalant während der Schwangerschaft vermieden werden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vernakalant oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es liegen diesbezüglich keine tierexperimentellen Daten vor. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Vorsicht ist bei einer Anwendung während der Stillzeit geboten.

##### Fertilität

In Tierstudien hatte Vernakalant keinen Einfluss auf die Fertilität.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Vernakalant hat geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In den ersten 2 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant wurde Schwindel berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (> 5 %), die innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant auftraten, waren Dysgeusie (Störung des Geschmacksempfindens) (17,9 %), Niesen (12,5 %) und Parästhesien (6,9 %). Diese Nebenwirkungen traten während oder kurz nach der Infusion auf, waren vorübergehend und führten nur selten zu einer Einschränkung der Therapie.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das unten dargestellte Nebenwirkungsprofil basiert auf der Analyse gepoolter klinischer Studien, einer Sicherheitsstudie nach der Zulassung und auf Spontanmeldungen. Definition der Häufigkeiten: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ).

**Tabelle 1: Nebenwirkungen<sup>a</sup>**

Erkrankungen des Nervensystems	<p><i>Sehr häufig:</i> Dysgeusie</p> <p><i>Häufig:</i> Parästhesie; Schwindel</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Hypoästhesie; Brennen; Parosmie; Synkopen; Schläfrigkeit</p>
Augenerkrankungen	<p><i>Gelegentlich:</i> Erhöhte Tränensekretion; Augenreizung; Sehverschlechterung</p>
Herzerkrankungen	<p><i>Häufig:</i> Bradykardie<sup>b</sup>; Vorhofflattern<sup>b</sup></p> <p><i>Gelegentlich:</i> Sinusarrest; ventrikuläre Tachykardie; Palpitationen; Linksschenkelblock; ventrikuläre Extrasystolen; AV-Block I. Grades; AV-Block komplett; Rechtsschenkelblock; Sinusbradykardie; verbreiteter QRS-Komplex im EKG; kardiogener Schock; diastolischer Blutdruck erhöht</p> <p><i>Selten:</i> Vorhofflattern mit 1:1 AV-Überleitung<sup>b,c</sup></p>
Gefäßerkrankungen	<p><i>Häufig:</i> Hypotonie</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Flush; Hitzewallungen; Blässe</p>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<p><i>Sehr häufig:</i> Niesen</p> <p><i>Häufig:</i> Husten; nasale Beschwerden</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Dyspnö; Halsreizung; oropharyngeale Schmerzen; verstopfte Nase; Erstickungsgefühl; Gefühl der Aspiration; Rhinorrhö</p>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<p><i>Häufig:</i> Übelkeit; orale Parästhesie; Erbrechen</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Mundtrockenheit; Diarrhö; orale Hypoästhesie; Stuhldrang</p>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<p><i>Häufig:</i> Pruritus; Hyperhidrose</p> <p><i>Gelegentlich:</i> generalisierter Pruritus; Kaltschweißigkeit</p>
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	<p><i>Gelegentlich:</i> Schmerzen in den Extremitäten</p>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<p><i>Häufig:</i> Schmerzen an der Infusionsstelle; Hitzegefühl; Parästhesie an der Infusionsstelle</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Müdigkeit; Reizung an der Infusionsstelle; Überempfindlichkeit an der Infusionsstelle; Pruritus an der Infusionsstelle, Unwohlsein</p>

<sup>a</sup> Die Nebenwirkungen dieser Tabelle traten innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant auf (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2), mit einer Inzidenz von > 0.1% bei den mit Vernakalant behandelten Patienten und höher als unter Placebo

<sup>b</sup> Siehe Unterüberschriften „Vorhofflattern“ und „Bradykardie“ weiter unten

<sup>c</sup> Identifiziert aufgrund von Post-Marketing-Erfahrungen

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zu den in klinischen Studien beobachteten klinisch signifikanten Nebenwirkungen zählten z. B. Hypotonie und ventrikuläre Arrhythmie (siehe Abschnitt 4.4).

#### Bradykardie

Eine Bradykardie wurde überwiegend zum Zeitpunkt der Konversion in den Sinusrhythmus beobachtet. Die mit Vernakalant behandelten Patienten wiesen eine signifikant höhere Konversionsrate auf, wobei die Inzidenz bradykarder Ereignisse innerhalb der ersten beiden Stunden bei den mit Vernakalant behandelten Patienten höher war als unter Placebo (1,6 % versus 0 %). Bei den Patienten, bei denen keine Konversion in den Sinusrhythmus erfolgte, war die Inzidenz bradykarder Ereignisse in den ersten beiden Stunden nach der Applikation in Placebo- und Vernakalantgruppe vergleichbar (4,0 % versus 3,8 %). Im Allgemeinen sprach die Bradykardie gut auf das Absetzen der Therapie und/oder die Anwendung von Atropin an.

#### Vorhofflattern

Patienten mit Vorhofflimmern, die Vernakalant erhalten, weisen eine höhere Inzidenz von Vorhofflattern in den ersten beiden Stunden nach Applikation von BRINAVESS auf (1,2 % versus 0 %) als Patienten unter Placebo. Wird die Infusion wie oben empfohlen weiter fortgesetzt, findet bei der Mehrheit dieser Patienten eine Konversion in den Sinusrhythmus statt. Bei den restlichen Patienten kann eine Elektrokardioversion empfohlen werden. In klinischen Studien kam es bei Patienten, die nach der Behandlung mit Vernakalant Vorhofflattern entwickelten, bisher nicht zu einer 1:1-AV-Überleitung. Jedoch nach der Markteinführung wurden seltene Fälle von Vorhofflattern mit 1:1 AV-Überleitung beobachtet.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Ein Patient, der eine Infusion mit 3 mg/kg Vernakalant über 5 Minuten erhielt (statt der empfohlenen 10 Minuten), entwickelte eine hämodynamisch stabile Breitkomplex tachykardie, die ohne Folgen abklang.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, andere Antiarrhythmika, Klasse I und III, ATC-Code: C01BG11

#### Wirkmechanismus

Vernakalant ist ein Antiarrhythmikum, das in erster Linie am Vorhof wirkt. Es verlängert die atriale Refraktärzeit und verzögert die Überleitungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Frequenz. Es wird angenommen, dass diese antifibrillatorischen Effekte auf Refraktärzeit und Weiterleitung der elektrischen Impulse den Reentry verhindern, und dass sich diese am Vorhof während des Vorhofflimmerns potenzieren. Die relative Selektivität von Vernakalant auf die atriale Refraktärzeit im Vergleich zur ventrikulären Refraktärzeit beruht wahrscheinlich auf der Blockade von durch

Ionenkanäle regulierten Strömen, die in den Vorhöfen, jedoch nicht in den Ventrikeln vorkommen, sowie auf den besonderen elektrophysiologischen Bedingungen in den Vorhöfen während des Flimmerns. Die Blockade kationischer Ströme, einschließlich der hERG-Kanäle und der kardialen spannungsabhängigen Natriumkanäle, die auch in den Ventrikeln vertreten sind, wurde dokumentiert.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Präklinische Studien haben gezeigt, dass Vernakalant elektrische Ströme in allen Phasen des atrialen Aktionspotenzials blockiert, einschließlich der Kaliumströme, die nur im Vorhof vorkommen (z. B. den *ultra-rapid delayed rectifier current* und den Acetylcholin-abhängigen Kaliumstrom). Während des Vorhofflimmerns fokussiert die Wirkung des Arzneimittels durch die frequenz- und spannungsabhängige Blockade der Natriumkanäle auf das schnell aktivierende und teilweise depolarisierte Vorhofgewebe, und nicht auf den normal polarisierten Ventrikel, der mit einer niedrigeren Herzfrequenz schlägt. Außerdem antagonisiert die Blockade der späten Phase des Natrium-Stroms durch Vernakalant die Wirkungen auf die ventrikuläre Repolarisation, die durch Blockade von Kaliumströmen der Ventrikel hervorgerufen werden. Die gezielten Wirkungen auf das Vorhofgewebe gepaart mit der Blockade der späten Natriumströme lassen vermuten, dass Vernakalant ein niedriges proarrhythmisches Potenzial besitzt. Insgesamt führt der Einfluss von Vernakalant auf die kardialen Natrium- und Kaliumströme zu einer umfangreichen antiarrhythmischen Wirkung, die hauptsächlich im Vorhof stattfindet.

In einer elektrophysiologischen Studie an Patienten führte Vernakalant zu einer signifikanten, dosisabhängigen Verlängerung der effektiven atrialen Refraktärzeit, die nicht mit einer signifikanten Verlängerung der effektiven ventrikulären Refraktärzeit assoziiert war. Bei den Patienten der Phase-III-Studien zeigte sich bei den mit Vernakalant behandelten Patienten eine Zunahme der frequenzkorrigierten QT-Zeit (nach der Fridericia-Formel korrigiert, QTcF) im Gegensatz zur Placebogruppe (22,1 ms bzw. 18,8 ms placebo-korrigierte Peaks nach der ersten bzw. nach der zweiten Infusion). 90 Minuten nach Beginn der Infusion hatte sich diese Differenz auf 8,1 ms reduziert.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studiendesign: Die klinische Wirksamkeit von Vernakalant zur Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern wurde in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien (ACT I, ACT II und ACT III) sowie in einer aktiv kontrollierten Studie verglichen mit intravenösem Amiodaron (AVRO) untersucht. An den Studien ACT II und ACT III nahmen einige Patienten mit typischem Vorhofflattern teil. Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass Vernakalant bei Vorhofflattern eine Konversion herbeiführt. Die Notwendigkeit, die Patienten vor der Anwendung von Vernakalant zu antikoagulieren, wurde in klinischen Studien entsprechend der klinischen Praxis des behandelnden Arztes untersucht. Bei Vorhofflimmern, das weniger als 48 Stunden anhielt, war eine unmittelbare Kardioversion erlaubt. Bei länger als 48 Stunden anhaltendem Vorhofflimmern war eine Antikoagulation entsprechend der Behandlungsrichtlinien erforderlich.

In den Studien ACT I und ACT III wurde die Wirksamkeit von Vernakalant zur Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern, das länger als 3 Stunden, jedoch nicht länger als 45 Tage anhielt, untersucht. Im Rahmen der Studie ACT II wurde die Wirksamkeit von Vernakalant bei Patienten untersucht, die sich kurz zuvor einem Koronararterienbypass und/oder einer Herzklappenoperation unterzogen und ein nicht länger als 3 Tage bestehendes Vorhofflimmern entwickelt hatten (das Vorhofflimmern trat mindestens einen Tag, jedoch nicht später als 7 Tage nach der Operation auf). Im Rahmen der Studie AVRO wurde die Wirksamkeit von Vernakalant im Vergleich zu intravenösem Amiodaron bei Patienten mit kürzlich aufgetretenem Vorhofflimmern (3 bis 48 Std.) untersucht. In den genannten Studien erhielten die Patienten eine 10-minütige Infusion mit 3,0 mg/kg BRINAVESS (oder eine entsprechende Placebo-Infusion), worauf eine 15-minütige Überwachungsphase folgte. Wenn der Patient am Ende der 15-minütigen Überwachungsphase Vorhofflimmern oder Vorhofflattern aufwies, wurde eine zweite 10-minütige Infusion mit 2,0 mg/kg BRINAVESS (oder eine entsprechende Placebo-Infusion) angewendet. Als Behandlungserfolg (Responder) wurde die Konversion von Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus innerhalb von 90 Minuten definiert. Patienten,

die nicht auf die Behandlung ansprachen, erhielten eine Standardtherapie.

Wirksamkeit bei Patienten mit anhaltendem Vorhofflimmern (ACT I und ACT III)

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Teilnehmer mit kurz anhaltendem Vorhofflimmern (3 Std. bis 7 Tage), bei denen eine behandlungsinduzierte Wiederherstellung des Sinusrhythmus von mindestens einer Minute innerhalb von 90 Minuten nach der ersten Exposition mit dem Studienmedikament auftrat. Die Wirksamkeit wurde an insgesamt 390 hämodynamisch stabilen Erwachsenen mit kurz anhaltendem Vorhofflimmern, einschließlich Patienten mit Hypertonie (40,5 %), ischämischer Herzerkrankung (12,8 %), Herzklappenerkrankung (9,2 %) und chronischer Herzinsuffizienz (10,8 %) untersucht. In diesen Studien führte die Anwendung von Vernakalant im Vergleich zu Placebo wirksam zu einer Konversion von Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus (siehe Tabelle 2). Die Konversion erfolgte rasch (die mediane Dauer bis zur Konversion bei Patienten mit Ansprechen lag bei 10 Minuten ab Beginn der ersten Infusion), und der Sinusrhythmus wurde für 24 Stunden aufrechterhalten (97 %). Die Dosierungsempfehlung für Vernakalant ist eine Titrationstherapie mit 2 möglichen Behandlungsschritten. Anhand der hier durchgeführten klinischen Studien kann eine additive Wirkung der zweiten Dosis an der Gesamtwirkung, sollte sie überhaupt gegeben sein, nicht ermittelt werden.

**Tabelle 2: Konversion von Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus in den Studien ACT I und ACT III**

Dauer des Vorhofflimmerns	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	Placebo	P-Wert†	BRINAVESS	Placebo	P-Wert†
> 3 Stunden bis ≤ 7 Tage	74/145 (51,0%)	3/75 (4,0%)	< 0,0001	44/86 (51,2%)	3/84 (3,6%)	< 0,0001

†Cochran-Mantel-Haenszel-Test

Vernakalant führte nachweislich zu einer Reduktion der Symptomatik bei Vorhofflimmern, was einer Konversion in den Sinusrhythmus entspricht.

In Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, der Einnahme von Arzneimitteln zur Kontrolle der Herzfrequenz, der Einnahme von Antiarrhythmika, der Einnahme von Warfarin, einer ischämischen Herzerkrankung in der Vorgeschichte, einer eingeschränkten Nierenfunktion oder der Expression des Enzyms Cytochrom P450 2D6 beobachtet.

Die Behandlung mit Vernakalant hatte keine Auswirkung auf die Ansprechrate bei der Elektrokardioversion (einschließlich der für eine erfolgreiche Kardioversion erforderlichen medianen Anzahl an Schocks und der Energieabgabe in Joule), sofern diese innerhalb von 2 bis 24 Stunden nach Anwendung der Studienmedikation erfolgte.

Eine Konversion des Vorhofflimmerns wurde an 185 Patienten mit lang anhaltendem Vorhofflimmern (> 7 Tage und ≤ 45 Tage) als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt untersucht und zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vernakalant und Placebo.

Wirksamkeit bei Patienten, bei denen es nach einem chirurgischen Eingriff am Herzen zu Vorhofflimmern kam (ACT II)

Im Rahmen der ACT-II-Studie, einer doppelblinden, placebokontrollierten, Parallelgruppenstudie der Phase III, wurde die Wirksamkeit an 150 Patienten mit anhaltendem Vorhofflimmern (3 bis 72 Stunden Dauer) untersucht, das zwischen 24 Stunden und 7 Tagen nach einem chirurgischen Eingriff am Herzen (Koronararterienbypass und/oder Herzklappenoperation) auftrat. Die Behandlung mit Vernakalant führte zu einer wirksamen Konversion von Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus (47,0 % Vernakalant, 14,0 % Placebo; p-Wert = 0,0001). Die Konversion erfolgte rasch (die mediane Dauer bis zur Konversion lag bei 12 Minuten ab Infusionsbeginn).

Wirksamkeit gegenüber Amiodaron (AVRO)

Vernakalant wurde an 116 Patienten mit Vorhofflimmern (3 bis 48 Stunden Dauer), einschließlich Patienten mit Hypertonie (74,1 %), ischämischer Herzerkrankung (19 %), Herzklappenerkrankung

(3,4 %) und chronischer Herzinsuffizienz (17,2 %) untersucht. In diese Studie wurden keine Patienten mit einer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium III/IV) eingeschlossen. In der AVRO-Studie wurde Amiodaron über 2 Stunden infundiert (d. h. eine Initialdosis von 5 mg/kg über eine Stunde, gefolgt von einer einstündigen Erhaltungsdosis von 50 mg). Als primärer Endpunkt galt der Anteil der Patienten, bei denen der Sinusrhythmus (SR) innerhalb von 90 Minuten nach Einleitung der Behandlung wiederhergestellt werden konnte, was die Schlussfolgerungen auf die Wirkungen in diesem Zeitfenster begrenzt. Die Behandlung mit Vernakalant führte bei 51,7 % der Patienten innerhalb von 90 Minuten zur Konversion in den Sinusrhythmus im Vergleich zu 5,2 % unter Amiodaron, wobei es innerhalb der ersten 90 Minuten zu einer signifikant rascheren Konversionsrate des Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus kam (p-Wert [Log-Rank] < 0,0001).

#### Anwendungsbeobachtung zur Wirksamkeit von BRINAVESS

In der nach der Zulassung durchgeführten Sicherheitsstudie SPECTRUM an 1.778 Patienten mit 2.009 BRINAVESS Behandlungsepisoden wurde die Wirksamkeit als Anteil der Patienten bestimmt, bei denen der Sinusrhythmus innerhalb von 90 Minuten nach Beginn der Infusion mindestens eine (1) Minute lang wiederhergestellt werden konnte. Patienten, die innerhalb des 90-Minuten-Fensters eine elektrische Kardioversion oder intravenöse Antiarrhythmika der Klasse I/III zur Kardioversion erhielten, wurden dabei nicht berücksichtigt. Insgesamt war BRINAVESS bei 70,2 % (1.359/1.936) der Patienten wirksam. Das mediane Zeitintervall bis zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus betrug 12 Minuten unter Berücksichtigung aller Patienten, in denen der Sinusrhythmus vom Prüfarzt bestätigt wurde. In den meisten Behandlungsepisoden (60,4 %) wurde nur eine Infusion verabreicht. Die höhere Kardioversionsrate in SPECTRUM im Vergleich zu klinischen Phase-3-Studien (70,2 % verglichen mit 47 % bis 51 %) korreliert mit einer kürzeren Dauer der Vorhofflimmer-Episoden (mittlere Dauer von 11,1 Stunden in SPECTRUM verglichen mit 17,7 bis 28,2 Stunden in klinischen Studien).

Stuft man Patienten als Therapieversagen ein, die innerhalb von 90 Minuten nach Beginn der Infusion eine elektrische Kardioversion, intravenöse Antiarrhythmika oder orales Propafenon/Flecainid erhielten (zusätzlich zu den Patienten, bei denen der Sinusrhythmus nicht innerhalb von 90 Minuten ab Beginn der Infusion eine Minute lang wiederhergestellt werden konnte), betrug die Konversionsrate in den 2.009 Patienten, die BRINAVESS erhielten, 67,3 % (1.352/2.009). Wurde nach therapeutischer Indikation (d. h. nach Patienten ohne Operation bzw. Patienten nach Herzoperation) stratifiziert, ergab sich kein signifikanter Unterschied.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vernakalant eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Indikation kürzlich aufgetretenes Vorhofflimmern freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Die durchschnittliche Höchstkonzentration von Vernakalant im Plasma lag bei Patienten nach einer 10-minütigen Infusion von 3 mg/kg Vernakalanhydrochlorid bei 3,9 µg/ml und bei 4,3 µg/ml nach einer zweiten Infusion von 2 mg/kg mit einem 15-minütigen Intervall zwischen den Anwendungen.

### Verteilung

Die Verteilung von Vernakalant im Körper erfolgt extensiv und schnell (Verteilungsvolumen ca. 2 l/kg).  $C_{max}$  und AUC lagen dosisproportional zwischen 0,5 mg/kg und 5 mg/kg. Die typische Gesamtkörperclearance von Vernakalant wurde bei Patienten auf 0,41 l/h/kg geschätzt. Der freie Anteil von Vernakalant in Humanserum beträgt 53 – 63 % bei einem Konzentrationsbereich von 1 - 5 µg/ml.

## Elimination

Vernakalant wird hauptsächlich über die CYP2D6-abhängige O-Demethylierung bei schnellen CYP2D6-Metabolisierern eliminiert. Die Glucuronidierung und die Ausscheidung über die Nieren sind die hauptsächlichsten Eliminierungsmechanismen bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern. Die mittlere Eliminierungshalbwertszeit von Vernakalant betrug bei schnellen CYP2D6-Metabolisierern ca. 3 Stunden und bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern ca. 5,5 Stunden. Nach 24 Stunden scheint der Vernakalant-Spiegel unerheblich zu sein.

## Spezielle Patientengruppen

Die akute Pharmakokinetik von Vernakalant wird nicht signifikant durch das Geschlecht, eine chronische Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte, eine eingeschränkte Nierenfunktion oder eine gleichzeitige Gabe von Betablockern und anderen Arzneimitteln wie Warfarin, Metoprolol, Furosemid und Digoxin beeinflusst. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion war die Exposition um 9-25 % erhöht. In diesen Fällen ist keine Dosisanpassung erforderlich, auch nicht aufgrund von Alter, Serumkreatininspiegel oder CYP2D6-Metabolisiererstatus.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die präklinischen Daten aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach einmaliger und wiederholter Gabe und Genotoxizität zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen.

Es wurden keine Wirkungen nach intravenöser Gabe von Vernakalant mit Expositionsspiegeln (AUC) ähnlich oder niedriger als den humantherapeutischen Expositionsspiegeln (AUC) bei Gabe einer Einzeldosis Vernakalant auf die Fortpflanzung, Schwangerschaft, embryofetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung beobachtet. In Studien zur embryofetalen Entwicklung kam es unter zweimal täglicher oraler Gabe von Vernakalant und daraus resultierenden Expositionsspiegeln, die im Allgemeinen höher waren als die humantherapeutischen nach einer intravenösen Einzeldosis Vernakalant, zu Missbildungen bei Ratten (deformierte/fehlende/verwachsene Schädelknochen einschließlich Gaumenspalte, verbogene Speiche, verbogenes/deformiertes Schulterblatt, verengte Luftröhre, fehlende Schilddrüse, Hodenretention). Bei Kaninchen kam es unter den höchsten getesteten Dosen zu einer erhöhten embryofetalen Letalität sowie einer erhöhten Anzahl von Feten mit verwachsenen und/oder zusätzlichen Brustbeinknochen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Citronensäure (E330)  
Natriumchlorid  
Wasser für Injektionszwecke  
Natriumhydroxid (E524) (zur pH-Wert-Einstellung)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

Das verdünnte, sterile Konzentrat ist chemisch und physikalisch 12 Stunden lang bei Temperaturen bis 25 °C stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und dürfen 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Glasdurchstechflaschen (Typ 1) zur einmaligen Anwendung mit einem Chlorbutyl-Gummistopfen und einer Aluminiumkappe.

Packungsgrößen mit 1 Durchstechflasche zu entweder 10 ml oder zu 25 ml Konzentrat.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Vor der Anwendung sind alle Schritte genau durchzulesen.

Vorzugsweise ist eine Infusionspumpe zu verwenden. Es kann jedoch auch eine Infusionsspritze verwendet werden, wenn sichergestellt ist, dass die errechnete Menge genau über die vorgegebene Zeitspanne infundiert werden kann.

##### Vorbereitung von BRINAVESS für die Infusion

###### Schritt 1:

Durchstechflaschen mit BRINAVESS sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu überprüfen. Durchstechflaschen, die Partikel oder Verfärbungen aufweisen, dürfen nicht verwendet werden. Hinweis: BRINAVESS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist farblos bis hellgelb. Farbveränderungen innerhalb dieses Bereichs beeinträchtigen die Wirksamkeit des Arzneimittels nicht.

###### Schritt 2: Verdünnung des Konzentrats

Zu Beginn der Therapie sollte eine ausreichende Menge BRINAVESS 20 mg/ml vorbereitet werden, um sowohl die erste auch als die zweite Infusion anwenden zu können.

Bereiten Sie eine Lösung mit einer Konzentration von 4 mg/ml gemäß folgenden Angaben zu:  
Patienten ≤ 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml entnehmen und in 100 ml Verdünnungsmittel geben.

Patienten > 100 kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml entnehmen und in 120 ml Verdünnungsmittel geben.

Als Verdünnungsmittel werden 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-, Ringer-Laktat- oder eine 5 % Glucose-Injektionslösung empfohlen.

###### Schritt 3: Visuelle Überprüfung der Lösung

Die verdünnte, sterile Lösung muss klar und farblos bis hellgelb sein. Die Lösung ist vor der Anwendung noch einmal visuell auf Partikel und Verfärbungen zu überprüfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. September 2010  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. June 2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll jeder Packung eine „Checkliste vor Infusionsbeginn“ beilegen, deren Text in Annex III A enthalten ist. Das Unternehmen wird die „Checkliste vor Infusionsbeginn“ sobald als möglich den Packungen an der Herstellstätte beilegen, spätestens aber ab 15. November 2012. Die Checkliste wird mit einem Klebestreifen versehen, damit sie an dem Infusionsbehälter angebracht werden kann.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass alle medizinischen Fachpersonen (*healthcare professionals*, HCP), die in die Anwendung von BRINAVESS involviert sind, mit Trainingsmaterial versorgt werden, das folgendes enthält:

Trainingsmaterial für medizinisches Fachpersonal  
Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels), Gebrauchsinformation, Beschriftung der Packmittel

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sich mit der zuständigen nationalen Behörde zu Inhalt und Format des Trainingsmaterials und zu dem entsprechenden Kommunikationsplan abstimmen, bevor das Trainingsmaterial verteilt wird.

Hauptpunkte des Trainingsmaterials:

1. Die Anwendung von BRINAVESS muss intravenös und in einem kontrollierten klinischen Umfeld erfolgen, das sich für eine Kardioversion eignet. Ausschließlich entsprechend qualifiziertes medizinisches Fachpersonal sollte BRINAVESS anwenden und die Patienten im gesamten Verlauf sowie bis mindestens 15 Minuten nach Beendigung der Infusion engmaschig auf Anzeichen und Symptome eines plötzlichen Blutdruck- oder Herzfrequenzabfalls überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

2. Geeignete Maßnahmen zum Umgang mit und Minimierung der Risiken, einschließlich der Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung während und nach der Anwendung von BRINAVESS.

3. Die Kriterien bei der Auswahl der Patienten, einschließlich der Kontraindikationen, besonderer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sowie Informationen zu besonderen Patientengruppen, über die nur begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien zur Verfügung stehen.

- Hinweise für medizinisches Fachpersonal bezüglich der Kontraindikationen:
  - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
  - Patienten mit QT Verlängerung (unkorrigiert > 440 ms) zu Behandlungsbeginn oder schwerer Bradykardie, Sinusknotenerkrankung oder AV-Block zweiten und dritten Grades (ohne Herzschrittmacher)
  - Intravenöse Anwendung von Antiarrhythmika zur Rhythmuskontrolle (Klasse I und Klasse III) innerhalb von 4 Stunden vor sowie innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Anwendung von BRINAVESS
  - Akutes Koronarsyndrom (einschließlich Myokardinfarkt) innerhalb der vergangenen 30 Tage
  - Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose, Patienten mit systolischem Blutdruck < 100 mm Hg und Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Stadium III und NYHA-Stadium IV
- Hinweise für medizinisches Fachpersonal bezüglich der besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für BRINAVESS bei Patienten mit klinisch bedeutsamer Herzklappenstenose, hypertroph-obstruktiver Kardiomyopathie, restriktiver Kardiomyopathie oder konstriktiver Perikarditis, mit zuvor dokumentierter LVEF (linksventrikulärer Ejektionsfraktion) ≤ 35 %, fortgeschrittener Leberfunktionseinschränkung.
- Hinweise für medizinisches Fachpersonal bezüglich notwendiger Vorsichtsmaßnahmen, wenn BRINAVESS bei hämodynamisch stabilen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz NYHA-Stadium I und II angewendet wird, sowie der Notwendigkeit, Patienten mit Herzklappenerkrankung engmaschig zu überwachen.
- Hinweise für medizinisches Fachpersonal bezüglich der Nebenwirkungen, die nach der Anwendung von BRINAVESS auftreten können, einschließlich Hypotonie, Bradykardie, Vorhofflattern oder ventrikulärer Arrhythmien.
- Hinweise für medizinisches Fachpersonal bezüglich der Anwendung von Antiarrhythmika (AADs) vor oder nach BRINAVESS.
  - Aufgrund unzureichender Daten kann BRINAVESS bei Patienten, denen 4–24 Stunden vor Anwendung von Vernakalant intravenös AADs (Klasse I und III) angewendet

wurden, nicht empfohlen werden.

- BRINAVESS soll bei Patienten unter oralen AADs (Klasse I und III) aufgrund begrenzter Erfahrungen mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten unter Klasse-I-AADs kann das Risiko für Vorhofflattern erhöht sein
- Die Fortführung oder Einleitung einer oralen Erhaltungstherapie mit AADs kann 2 Stunden nach der Infusion von Vernakalant in Betracht gezogen werden.
- Intravenöse AADs zur Rhythmuskontrolle dürfen innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Infusion von BRINAVESS nicht angewendet werden.

4. Angaben zur Dosisberechnung, Zubereitung der Infusionslösung und Art der Anwendung.

5. BRINAVESS kann in verschiedenen Durchstechflaschen-Größen zur Verfügung stehen (die lokal verfügbaren Packungsgrößen sind hier zu nennen).

Die Anzahl der Durchstechflaschen BRINAVESS, die nötig sind, um eine geeignete Menge an Lösung für die Behandlung eines individuellen Patienten vorzubereiten, hängt vom Gewicht des Patienten und der Größe der Durchstechflasche ab.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BRINAVESS 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Vernakalanhydrochlorid

### 2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Vernakalanhydrochlorid entsprechend 181 mg Vernakalant.  
Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Vernakalanhydrochlorid entsprechend 452,5 mg Vernakalant.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Citronensäure, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid (E524).

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche  
200 mg/10 ml

1 Durchstechflasche  
500 mg/25 ml

### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis  
Verdünte Lösung: innerhalb von 12 Stunden verwenden und bei Temperaturen bis 25 °C aufbewahren.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE ETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ARTDER ANWENDUNG**

BRINAVESS 20 mg/ml steriles Konzentrat  
Vernakalanhydrochlorid  
i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Vor Anwendung verdünnen.

**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.  
Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

10 ml:  
200 mg/10 ml

25 ml:  
500 mg/25 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN INNERHALB DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG (UMKARTON)

### CHECKLISTE VOR INFUSIONSBEGINN

#### Wichtige Hinweise bei der Anwendung von BRINAVESS

**Vor der Anwendung sollte der verordnende Arzt anhand dieser Checkliste abklären, ob die Therapie für den Patienten geeignet ist. Diese Checkliste sollte auf dem Infusionsbehälter aufgebracht und vor Anwendung von BRINAVESS von dem medizinischen Fachpersonal gelesen werden.**

Die Anwendung von BRINAVESS muss in einem kontrollierten klinischen Umfeld erfolgen, das sich für eine Kardioversion eignet. Ausschließlich entsprechend qualifiziertes medizinisches Fachpersonal sollte BRINAVESS anwenden und die Patienten im gesamten Verlauf sowie bis mindestens 15 Minuten nach Beendigung der Infusion engmaschig auf Anzeichen und Symptome eines plötzlichen Blutdruck- oder Herzfrequenzabfalls überwachen.

**Lesen Sie vor Anwendung von BRINAVESS sorgfältig die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) und die Informationskarte für medizinisches Fachpersonal**

**BRINAVESS darf NICHT bei Patienten angewendet werden bei denen eine der folgenden Fragen mit „JA“ beantwortet wird:**

Leidet der Patient unter Herzinsuffizienz NYHA-Stadium III oder NYHA-Stadium IV?	<b>JA NEIN</b>
Hatte der Patient ein akutes Koronarsyndrom (einschließlich Myokardinfarkt) innerhalb der vergangenen 30 Tage?	<b>JA NEIN</b>
Leidet der Patient unter einer schweren Aortenklappenstenose?	<b>JA NEIN</b>
Ist der systolische Blutdruck des Patienten < 100 mm Hg?	<b>JA NEIN</b>
Weist der Patient zu Behandlungsbeginn eine QT-Verlängerung auf (unkorrigiert > 440 ms)?	<b>JA NEIN</b>
Leidet der Patient unter schwerer Bradykardie, Sinusknotenerkrankung oder AV-Block zweiten und dritten Grades (ohne Herzschrittmacher)?	<b>JA NEIN</b>
Hat der Patient innerhalb von 4 Stunden vor der Infusion von BRINAVESS ein intravenöses Antiarrhythmikum (Klasse I und/oder Klasse III) zur Rhythmuskontrolle erhalten?	<b>JA NEIN</b>
Ist der Patient überempfindlich gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile?	<b>JA NEIN</b>

**Wenden Sie für mindestens 4 Stunden nach der Infusion von BRINAVESS KEINE anderen intravenösen Antiarrhythmika (Klasse I und/oder Klasse III) an.**

**Beachten Sie bitte folgende Anweisungen bei der Anwendung von BRINAVESS:**

- Der Patient sollte vor der Anwendung von BRINAVESS ausreichend mit Flüssigkeit versorgt, hämodynamisch optimal eingestellt und falls erforderlich, ausreichend antikoaguliert sein.
- Überwachen Sie den Patienten engmaschig und sorgfältig während des gesamten Verlaufs sowie bis mindestens 15 Minuten nach Beendigung der Infusion auf
  - jegliche Anzeichen oder Symptome eines plötzlichen Blutdruck- oder Herzfrequenzabfalls, mit symptomatischer oder ohne symptomatische Hypotonie oder Bradykardie
  - Bradykardie
  - Hypotonie
  - unerwartete EKG-Veränderungen (siehe Fachinformation)

Bei Auftreten solcher Anzeichen beenden Sie die Infusion mit BRINAVESS sofort und stellen Sie eine entsprechende medizinische Versorgung des Patienten sicher. Nehmen Sie die Anwendung von BRINAVESS nicht wieder auf.

- Überwachen Sie den Patienten nach Beginn der Infusion weiterhin für 2 Stunden und bis die klinischen Zeichen und EKG-Parameter stabil sind.

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **BRINAVESS 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung** Vernakalanhydrochlorid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist BRINAVESS und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von BRINAVESS beachten?
3. Wie ist BRINAVESS anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist BRINAVESS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist BRINAVESS und wofür wird es angewendet?**

BRINAVESS enthält den Wirkstoff Vernakalanhydrochlorid. BRINAVESS normalisiert einen unregelmäßigen und schnellen Herzschlag.

BRINAVESS wird bei Erwachsenen mit einem kürzlich aufgetretenen schnellen und unregelmäßigen Herzschlag, der vom Arzt als Vorhofflimmern diagnostiziert wurde, angewendet. Das bedeutet, dass das Herz bei nicht-chirurgischen Patienten, 7 Tage oder weniger, oder bei Patienten nach einer Herzoperation 3 Tage oder weniger unregelmäßig schlägt.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von BRINAVESS beachten?**

##### **BRINAVESS darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Vernakalanhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn bei Ihnen innerhalb der vergangenen 30 Tage Schmerzen im Brustkorb (Angina pectoris) neu aufgetreten sind oder sich verschlimmert haben, die von Ihrem Arzt als akutes Koronarsyndrom diagnostiziert wurden, oder Sie in den vergangenen 30 Tagen einen Herzanfall erlitten haben
- wenn Sie an Herzklappenverengung leiden, einen niedrigen Blutdruck (systolischer Blutdruck unter 100 mm Hg) haben oder wenn Sie unter einer Herzleistungsschwäche in einem fortgeschrittenen Stadium leiden und bereits bei leichter Anstrengung oder im Ruhezustand Beschwerden verspüren
- wenn Ihr Herzschlag abnorm langsam oder unregelmäßig ist und Sie dafür keinen Herzschrittmacher tragen, oder wenn bei Ihnen eine als QT-Verlängerung bezeichnete Störung des Herzschlags vorliegt, die Ihr Arzt in einer EKG-Untersuchung des Herzens erkennen kann,
- wenn Sie 4 Stunden vor der Anwendung von BRINAVESS bestimmte andere Arzneimittel (Antiarrhythmika Klasse I und III) zur Normalisierung Ihres unregelmäßigen Herzschlags eingenommen haben.

Sie dürfen BRINAVESS nicht anwenden, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie Fragen hierzu haben, wenden Sie sich bitte vor der Anwendung dieses Arzneimittels an Ihren Arzt.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor BRINAVESS bei Ihnen angewendet wird, wenn folgendes vorliegt:

- Herzleistungsschwäche (*Herzinsuffizienz*)
- Herzerkrankungen, die den Herzmuskel oder die Umhüllung des Herzens betreffen oder mit einer starken Verengung der Herzklappen einhergehen
- Herzklappenerkrankung
- Lebererkrankungen
- andere Arzneimittel zur Herzrhythmuskontrolle anwenden.

Wenn es bei Ihnen während der Behandlung mit diesem Arzneimittel zu stark erniedrigtem Blutdruck oder verlangsamten Herzschlag bzw. bestimmten Veränderungen im EKG kommt, wird Ihr Arzt die Behandlung abbrechen.

Ihr Arzt wird 4 Stunden nach der Anwendung von BRINAVESS prüfen, ob Sie zusätzliche Arzneimittel zur Einstellung des Herzschlags benötigen.

BRINAVESS wirkt möglicherweise nicht bei der Behandlung einiger anderer krankhafter Veränderungen des Herzschlages, worüber Ihr Arzt jedoch informiert ist.

Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie einen Herzschrittmacher tragen.

Wenn einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft bzw. Sie sich nicht sicher sind, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Ausführliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit möglichen Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4 aufgeführt.

## **Blutuntersuchungen**

Vor der Behandlung mit diesem Arzneimittel wird Ihr Arzt darüber entscheiden, ob eine Blutuntersuchung zur Bestimmung der Blutgerinnung und des Kaliumspiegels notwendig ist.

## **Kinder und Jugendliche**

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren an, da es keine Erfahrungen mit der Anwendung dieses Arzneimittels in dieser Altersgruppe gibt.

## **Anwendung von BRINAVESS zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Wenden Sie BRINAVESS nicht an, wenn Sie 4 Stunden vor der Anwendung von BRINAVESS bestimmte andere Arzneimittel (Antiarrhythmika Klasse I und III) zur Normalisierung Ihres unregelmäßigen Herzschlages eingenommen haben.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Eine Behandlung mit BRINAVESS während der Schwangerschaft sollte vermieden werden. Es ist nicht bekannt, ob BRINAVESS in die Muttermilch übergeht.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bitte berücksichtigen Sie, dass nach der Behandlung mit BRINAVESS Schwindel auftreten kann, gewöhnlich während der ersten 2 Stunden nach der Anwendung von BRINAVESS (siehe Abschnitt „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Wenn Ihnen nach der Behandlung mit BRINAVESS schwindelig wird, sollten Sie nicht Auto fahren oder mit Maschinen arbeiten.

## **BRINAVESS enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 32 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 200-mg-

Durchstechflasche. Dies entspricht 1,6 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Dieses Arzneimittel enthält 80 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 500-mg-Durchstechflasche. Dies entspricht 4 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

### **3. Wie ist BRINAVESS anzuwenden?**

Die Menge BRINAVESS, die Ihnen gegeben wird, ist von Ihrem Körpergewicht abhängig. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 3 mg/kg Körpergewicht, wobei die Maximaldosis auf Basis von 113 kg errechnet wird. Wenn Ihr Körpergewicht über 113 kg liegt, erhalten Sie eine feste Dosis von 339 mg. Während der Gabe von BRINAVESS werden Ihre Atmung, Ihr Herzschlag und Blutdruck sowie die elektrische Aktivität Ihres Herzens überwacht.

Wenn sich Ihr Herzschlag auch 15 Minuten nach der ersten Dosis nicht normalisiert hat, erhalten Sie eventuell eine zweite, geringere Dosis von 2 mg/kg, wobei die Maximaldosis auf Basis von 113 kg errechnet wird. Wenn Ihr Körpergewicht über 113 kg liegt, erhalten Sie eine feste Dosis von 226 mg. Gesamtdosen von über 5 mg/kg sollten innerhalb von 24 Stunden nicht gegeben werden.

BRINAVESS wird von medizinischem Fachpersonal gegeben. BRINAVESS wird verdünnt, bevor es bei Ihnen angewendet wird. Informationen zur Vorbereitung der Lösung sind am Ende dieser Gebrauchsinformation zu finden.

Das Arzneimittel wird über 10 Minuten in eine Vene gegeben.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von BRINAVESS erhalten haben, als Sie sollten**

Wenn Sie vermuten, dass Ihnen möglicherweise eine größere als die empfohlene Menge BRINAVESS gegeben wurde, sollten Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Patienten auftreten müssen.

Ihr Arzt entscheidet, ob die Behandlung unterbrochen werden soll, wenn er bei Ihnen eine der folgenden ungewöhnlichen Veränderungen der folgenden Messwerte beobachten sollte:

- Herzschlag (wie ein sehr schneller (gelegentlich) oder sehr langsamer Herzschlag (häufig), ein fehlender Herzschlag (gelegentlich) oder eine kurze Unterbrechung der normalen Herzaktivität (gelegentlich))
- Blutdruck (wie ein sehr stark erniedrigter Blutdruck, der eine schwerwiegende Störung der Herzfunktion hervorrufen kann) (gelegentlich)
- elektrische Aktivität des Herzens (gelegentlich)

#### **Weitere Nebenwirkungen:**

**Sehr häufig** (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Veränderungen des Geschmackssinns
- Niesen

**Häufig** (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Schneller Herzschlag
- Schmerzen oder Taubheitsgefühl an der Einstichstelle, Taubheitsgefühl, herabgesetzte Sinneswahrnehmung der Haut, oder Kribbeln

- Übelkeit und Erbrechen
- Hitzegefühl
- Niedriger Blutdruck, zu langsamer Herzschlag, Schwindel
- Husten, wunde Nase
- Starkes Schwitzen, Juckreiz
- Taubheitsgefühl oder Kribbeln an der Schleimhaut oder dem Gewebe der Mundhöhle

**Gelegentlich** (können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)

- Gewisse Beschwerden am Herzen (wie eine bewusste Wahrnehmung des eigenen Herzschlags (Palpitationen) oder ein zusätzlicher Herzschlag)
- Gefühlsstörungen (den Tastsinn betreffend)
- Entzündete, tränende Augen oder Sehverschlechterung
- Veränderungen des Geruchssinns
- Schmerzen in Fingern und Zehen, Brennen
- kalter Schweiß, Hitzewallungen
- Stuhl drang, Durchfall
- Kurzatmigkeit oder Engegefühl im Brustkorb
- Gefühl des Erstickens
- Schmerzen im Mund- oder Rachenraum
- Reizung, Juckreiz an der Infusionsstelle
- hoher Blutdruck
- Benommenheit oder Ohnmacht, allgemeines Unwohlsein, Müdigkeit oder Schläfrigkeit
- Laufende Nase, Halsschmerzen
- Verstopfte Nase
- Trockener Mund
- Blasse Haut
- Juckreiz am ganzen Körper
- Müdigkeit
- Vermindertes Gefühl oder verminderte Empfindlichkeit im Mund

Diese Nebenwirkungen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung von BRINAVESS auftreten, sollten in der Regel schnell vorübergehen. Falls dies nicht der Fall ist, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist BRINAVESS aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

BRINAVESS muss vor der Anwendung verdünnt werden. Das sterile, verdünnte Konzentrat ist chemisch und physikalisch 12 Stunden lang bei Temperaturen bis 25 °C stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der

Verantwortung des Anwenders und dürfen 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn es kleine Teilchen enthält oder Verfärbungen aufweist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was BRINAVESS enthält

- Der Wirkstoff ist Vernakalanhydrochlorid. Jeder ml Konzentrat enthält 20 mg Vernakalanhydrochlorid entsprechend 18,1 mg Vernakalant.  
Jede 200-mg-Durchstechflasche enthält Vernakalanhydrochlorid entsprechend 181 mg Vernakalant.  
Jede 500-mg-Durchstechflasche enthält Vernakalanhydrochlorid entsprechend 452,5 mg Vernakalant.
- Die sonstigen Bestandteile sind Citronensäure, Natriumchlorid, Natriumhydroxid (E524) und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „BRINAVESS enthält Natrium“).

### Wie BRINAVESS aussieht und Inhalt der Packung

BRINAVESS ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat), das klar und farblos bis hellgelb ist.

BRINAVESS ist in Packungen mit 1 Durchstechflasche, mit entweder 200 mg oder 500 mg Vernakalanhydrochlorid erhältlich.

#### Pharmazeutischer Unternehmer:

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

#### Hersteller:

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

Advanz Pharma Limited Tél/Tel: +32 28088620  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Advanz Pharma Limited Τηλ: +32 28088620  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**España**

Advanz Pharma Spain S.L.U  
Tel: +34 900 834 889  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**France**

Advanz Pharma Limited Tél: +44 (0) 208 588  
9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Advanz Pharma Limited Tel: +353 1800 851  
119  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Ísland**

Abcur AB  
Svíþjóð Sími: +46 20 088 02  
36 [medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Italia**

Advanz Pharma Limited Tel: +39 800 909 792  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Abcur AB  
Sverige Tlf: +47 800 16 689  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Abcur AB  
Ruotsi Puh/Tel: +358 800 416231  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Κύπρος**

Advanz Pharma Limited

Τηλ: +32 28088620

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

Abcur AB

Sverige Tel: +46 (0)20 088 02 36

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

Advanz Pharma Limited Tel: +32

28088620 [medicalinformation@advanzpharma.c](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)[om](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

-----

**Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Bitte beachten Sie die Fachinformation sowie das Schulungsmaterial zur weiteren Information vor der Anwendung von BRINAVESS.

**KLINISCHE ANGABEN****Anwendungsgebiete**

Brinavess wird bei Erwachsenen angewendet zur raschen Konversion eines kürzlich aufgetretenen Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus

- Bei nicht-chirurgischen Patienten: Dauer des Vorhofflimmerns  $\leq 7$  Tage
- Bei Patienten nach einem chirurgischen Eingriff am Herzen: Dauer des Vorhofflimmerns  $\leq 3$  Tage

**Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Die Anwendung von Vernakalant muss in einem kontrollierten klinischen Umfeld erfolgen, das sich für eine Kardioversion eignet. Ausschließlich entsprechend qualifiziertes medizinisches Fachpersonal sollte dieses Arzneimittel anwenden.

Dosierung

Die Höhe der Vernakalant-Dosis ist vom Körpergewicht des Patienten abhängig, wobei die Maximaldosis auf der Basis von 113 kg errechnet wird.

Die empfohlene Initialdosis beträgt 3 mg/kg, angewendet als Infusion über einen 10-minütigen Zeitraum mit einer maximalen Initialdosis von 339 mg (84,7 ml der 4-mg/ml-Lösung). Findet innerhalb von 15 Minuten nach Ende der ersten Infusion keine Konversion in den Sinusrhythmus statt, kann eine zweite Infusion mit 2 mg/kg über 10 Minuten angewendet werden (maximale Dosis der zweiten Infusion von 226 mg (56,5 ml der 4-mg/ml-Lösung)). Die innerhalb von 24 Stunden angewendete Gesamtdosis darf 5 mg/kg nicht überschreiten.

Die Initialdosis beträgt 3 mg/kg über 10 Minuten. Während dieser Zeit sollte der Patient engmaschig auf jegliche Anzeichen oder Symptome eines raschen Blutdruck- oder Herzfrequenzabfalls überwacht werden. Bei Auftreten entsprechender Anzeichen, mit symptomatischer oder ohne symptomatische Hypotonie oder Bradykardie, sollte die Infusion sofort beendet werden.

Wenn der Sinusrhythmus nicht wiederhergestellt wurde, sind Vitalzeichen und Herzrhythmus des

Patienten weitere 15 Minuten zu überwachen.

Wenn der Sinusrhythmus während der ersten Infusion oder des folgenden 15-minütigen Überwachungszeitraums nicht wiederhergestellt wurde, sollte eine zweite Infusion mit 2 mg/kg über 10 Minuten angewendet werden.

Wenn die Konversion in den Sinusrhythmus während der ersten oder der zweiten Infusion erfolgt, sollte die jeweilige Infusion vollständig angewendet werden. Wird nach der ersten Infusion hämodynamisch stabiles Vorhofflattern beobachtet, kann die zweite Infusion angewendet werden, da die Konversion in den Sinusrhythmus noch erfolgen kann (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und „Nebenwirkungen“).

#### *Patienten mit einem Körpergewicht > 113 kg*

Bei Patienten über 113 kg, wird Vernakalant in einer fixen Dosis angewendet. Die Initialdosis beträgt 339 mg (84,7 ml der 4 mg/ml Lösung). Wenn der Sinusrhythmus nicht innerhalb von 15 Minuten nach Ende der ersten Infusion wiederhergestellt wurde, sollte eine zweite Infusion über 10 Minuten von 226 mg (56,5 ml der 4 mg/ml Lösung) angewendet werden. Gesamtdosen über 565 mg wurden nicht untersucht.

#### *Nach einem chirurgischen Eingriff am Herzen*

Keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

#### *Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

Keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Vernakalant für die rasche Konversion eines kürzlich aufgetretenen Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren; daher sollte Vernakalant für diese Altersklasse nicht angewendet werden.

### Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Vernakalant sollte nicht als intravenöse Push- bzw. Bolusinjektion angewendet werden.

Die Durchstechflaschen eignen sich nur zur einmaligen Anwendung und ihr Inhalt muss vor der Anwendung verdünnt werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“.

### **Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der unter „sonstige Bestandteile“ genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose, Patienten mit systolischem Blutdruck < 100 mm Hg und Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Stadium III und NYHA-Stadium IV
- Patienten mit QT Verlängerung (unkorrigiert > 440 ms) zu Behandlungsbeginn oder schwerer Bradykardie, Sinusknotenerkrankung oder AV-Block zweiten und dritten Grades (ohne

- Herzschrittmacher)
- Intravenöse Anwendung von Antiarrhythmika zur Rhythmuskontrolle (Klasse I und Klasse III) innerhalb von 4 Stunden vor sowie innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant
- Akutes Koronarsyndrom (einschließlich Myokardinfarkt) innerhalb der vergangenen 30 Tage

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Patientenüberwachung

Es wurden Fälle schwerer Hypotonie sowohl während der Infusion mit Vernakalant als auch kurze Zeit danach berichtet. Die Patienten sollten im gesamten Verlauf sowie bis mindestens 15 Minuten nach Beendigung der Infusion durch Erhebung ihrer Vitalzeichen und kontinuierliches Herzrhythmus-Monitoring engmaschig überwacht werden.

Bei Auftreten folgender Anzeichen oder Symptome ist die Infusion mit Vernakalant sofort zu beenden, und diese Patienten sind entsprechend medizinisch zu versorgen:

- plötzlicher Blutdruck – oder Herzfrequenzabfall, mit symptomatischer oder ohne symptomatische Hypotonie oder Bradykardie,
- Hypotonie,
- Bradykardie,
- EKG-Veränderungen (wie z. B. klinisch bedeutsame Sinuspause, kompletter AV-Block, neuer Schenkelblock, signifikante Verlängerung des QRS- oder QT-Intervalls, Veränderungen, die auf eine Ischämie oder einen Infarkt hindeuten, und ventrikuläre Arrhythmien).

Treten diese Ereignisse während der ersten Infusion von Vernakalant auf, sollte keine zweite Dosis angewendet werden.

Der Patient sollte nach Beginn der Infusion weiterhin für 2 Stunden, und bis die klinischen Zeichen und EKG-Parameter stabil sind, überwacht werden.

#### Vorsichtsmaßnahmen vor Beginn der Infusion

Vor einer medikamentösen Kardioversion sollte der Patient ausreichend mit Flüssigkeit versorgt und hämodynamisch optimal eingestellt und, falls erforderlich, gemäß den Behandlungsrichtlinien antikoaguliert werden. Bei Patienten mit nicht korrigierter Hypokaliämie (Serumkalium-Spiegel unter 3,5 mmol/l) sollte der Kaliumspiegel vor der Anwendung von Vernakalant korrigiert werden.

Eine „Checkliste vor Infusionsbeginn“ ist dem Arzneimittel beigelegt. Vor der Anwendung sollte der verordnende Arzt anhand dieser Checkliste abklären, ob die Therapie für den Patienten geeignet ist. Diese Checkliste sollte auf dem Infusionsbehälter aufgebracht und von dem medizinischen Fachpersonal gelesen werden, das dieses Arzneimittel anwendet.

#### Hypotonie

Bei einer geringen Anzahl von Patienten kann eine Hypotonie auftreten (Vernakalant 5,7 % versus Placebo 5,5 % in den ersten beiden Stunden nach der Anwendung). Diese tritt typischerweise zu einem frühen Zeitpunkt auf, entweder während der Infusion oder kurz nach der Infusion, und lässt sich in der Regel durch Standard-Supportivmaßnahmen behandeln. Gelegentlich wurden auch Fälle schwerer Hypotonie beobachtet. Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHF) wurden als eine Population mit einem erhöhten Hypotonie-Risiko identifiziert. (Siehe „Nebenwirkungen“).

Die Patienten sind im gesamten Verlauf und bis mindestens 15 Minuten nach Beendigung der Infusion engmaschig auf Anzeichen und Symptome eines plötzlichen Blutdruck- oder Herzfrequenzabfalls zu überwachen.

### Chronische Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz war die Gesamtinzidenz hypotensiver Ereignisse während der ersten beiden Stunden nach der Anwendung von Vernakalant im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten höher (13,4 % versus 4,7 %). Bei 1,8 % der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz trat nach der Anwendung von Vernakalant im Vergleich zu 0,3 % unter Placebo eine Hypotonie auf, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft wurde oder zu einem Abbruch der medikamentösen Therapie führte.

Bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz in der Krankengeschichte war die Inzidenz ventrikulärer Arrhythmien in den ersten beiden Stunden nach der Anwendung höher als unter Placebo (Vernakalant 6,4 % versus Placebo 1,6 %). In den meisten Fällen traten asymptomatische, monomorphe, nicht anhaltende (im Durchschnitt 3-4 Schläge), ventrikuläre Tachykardien auf.

Aufgrund der höheren Inzidenz der unerwünschten Ereignisse Hypotonie und ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz sollte die Anwendung von Vernakalant bei hämodynamisch stabilen Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien I bis II mit Vorsicht erfolgen. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Vernakalant bei Patienten mit zuvor dokumentierter LVEF (linksventrikulärer Ejektionsfraktion)  $\leq 35$  % sind begrenzt; daher wird die Anwendung von Vernakalant für diese Patienten nicht empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien III oder IV) ist kontraindiziert (siehe „Gegenanzeigen“).

### Herzklappenerkrankung

Bei Patienten mit einer Herzklappenerkrankung kam es innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant häufiger zu ventrikulären Arrhythmien. Bei 6,4% der mit Vernakalant behandelten Patienten traten innerhalb der ersten beiden Stunden ventrikuläre Arrhythmien auf, nach Anwendung von Placebo traten keine auf. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

### Vorhofflattern

Die Wirksamkeit von Vernakalant zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei typischem primären Vorhofflattern konnte nicht nachgewiesen werden. Bei Patienten, die Vernakalant erhielten, wurde häufiger eine Konversion zu einem Vorhofflattern in den ersten 2 Stunden nach der Anwendung beobachtet. Dieses Risiko ist für Patienten unter Antiarrhythmika der Klasse I erhöht (siehe „Nebenwirkungen“). Wenn das Vorhofflattern jedoch im Zuge der Behandlung auftritt, kann eine Fortsetzung der Infusion in Betracht gezogen werden (siehe „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“). Nach der Markteinführung wurden seltene Fälle von Vorhofflattern mit 1:1 AV-Überleitung beobachtet.

### Weitere Krankheiten und nicht untersuchte Krankheitszustände

Vernakalant wurde an Patienten mit einer unkorrigierten QT-Zeit  $< 440$  ms ohne ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Torsade de pointes angewendet.

Weiterhin wurde die Anwendung von Vernakalant bei Patienten mit klinisch bedeutsamer Herzklappenstenose, hypertroph-obstruktiver Kardiomyopathie, restriktiver Kardiomyopathie oder konstriktiver Perikarditis nicht untersucht und kann in diesen Fällen nicht empfohlen werden. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Vernakalant bei Patienten mit Herzschrittmachern vor.

Da die Erfahrungen aus klinischen Studien zu Patienten mit fortgeschrittener Leberfunktionseinschränkung begrenzt sind, wird die Anwendung von Vernakalant bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Es liegen keine klinischen Daten über weitere Applikationen nach den ersten beiden Infusionen vor.

## Elektrische Kardioversion

Bei Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, kann eine elektrische Kardioversion in Erwägung gezogen werden. Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit einer elektrischen Kardioversion unter 2 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant vor.

## Anwendung von Antiarrhythmika (AADs) vor oder nach Vernakalant

Aufgrund unzureichender Daten kann Vernakalant bei Patienten, bei denen 4 – 24 Stunden vor Anwendung von Vernakalant intravenös AADs (Klasse I und III) angewendet wurden, nicht empfohlen werden. Vernakalant darf bei Patienten, die innerhalb von 4 Stunden vor der Anwendung von Vernakalant intravenös AADs (Klasse I und III) erhielten, nicht angewendet werden (siehe „Gegenanzeigen“).

Vernakalant soll bei Patienten unter oralen AADs (Klasse I und III) aufgrund begrenzter Erfahrungen mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten unter Klasse-I-AADs kann das Risiko für Vorhofflattern erhöht sein (siehe oben).

Die Erfahrungen mit der Anwendung intravenöser AADs (Klasse I und III) zur Rhythmuskontrolle in den ersten 4 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant sind begrenzt. Daher dürfen diese Arzneimittel zur Rhythmuskontrolle innerhalb dieser Zeitspanne nicht angewendet werden (siehe „Gegenanzeigen“).

Die Fortführung oder Einleitung einer oralen Erhaltungstherapie mit AADs kann 2 Stunden nach der Infusion von Vernakalant in Betracht gezogen werden.

## Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 32 mg Natrium pro 200-mg-Durchstechflasche, entsprechend 1,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 80 mg Natrium pro 500-mg-Durchstechflasche, entsprechend 4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Vernakalant darf bei Patienten, die innerhalb von 4 Stunden vor der Anwendung von Vernakalant intravenös AADs (Klasse I und III) erhielten, nicht angewendet werden (siehe „Gegenanzeigen“).

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms wurde die orale Erhaltungstherapie mit Antiarrhythmika für mindestens 2 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant unterbrochen. Eine Wiederaufnahme oder Einleitung der oralen Erhaltungstherapie mit Antiarrhythmika kann nach dieser Zeitspanne in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitte „Gegenanzeigen“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Obwohl Vernakalant ein CYP2D6-Substrat ist, wurden in populationsbezogenen pharmakokinetischen (PK-)Analysen keine wesentlichen Unterschiede in der akuten Exposition mit Vernakalant ( $C_{max}$  und  $AUC_{0-90\ min}$ ) beobachtet, wenn einen Tag vor der Vernakalant-Infusion schwache oder potente CYP2D6-Hemmer gegeben wurden, verglichen mit Patienten, die keine Begleittherapie mit CYP2D6-Hemmern erhielten. Des Weiteren weist die akute Exposition von Vernakalant bei langsamen Metabolisierern von CYP2D6 nur minimale Unterschiede im Vergleich zu der von schnellen Metabolisierern auf. Eine Dosisanpassung von Vernakalant ist auf der Basis des CYP2D6-Metabolisiererstatus sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Vernakalant mit 2D6-Hemmern nicht erforderlich.

Vernakalant ist ein moderater, kompetitiver CYP2D6-Hemmer. Jedoch ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Vernakalant und der damit verbundenen, nur vorübergehenden CYP2D6-Hemmung nicht davon auszugehen, dass die akute intravenöse Anwendung von Vernakalant die Pharmakokinetik chronisch angewendeter CYP2D6-Substrate stark beeinflusst. Es wird nicht erwartet, dass eine Infusion mit Vernakalant zu relevanten Arzneimittelinteraktionen führt, da es sich durch schnelle Verteilung, vorübergehende Exposition und geringe Proteinbindung auszeichnet, und da es weder andere untersuchte CYP-P450-Enzyme (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 oder 2E1) noch den P-Glycoprotein vermittelten Digoxintransport hemmt.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Vor der Anwendung sind alle Schritte genau durchzulesen.

Vorzugsweise ist eine Infusionspumpe zu verwenden. Es kann jedoch auch eine Infusionsspritze verwendet werden, wenn sichergestellt ist, dass die errechnete Menge genau über die vorgegebene Zeitspanne infundiert werden kann.

#### Vorbereitung von BRINAVESS für die Infusion

##### Schritt 1:

Durchstechflaschen mit BRINAVESS sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu überprüfen. Durchstechflaschen, die Partikel oder Verfärbungen aufweisen, dürfen nicht verwendet werden. Hinweis: BRINAVESS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist farblos bis hellgelb. Farbveränderungen innerhalb dieses Bereichs beeinträchtigen die Wirksamkeit des Arzneimittels nicht.

##### Schritt 2: Verdünnung des Konzentrats

Zu Beginn der Therapie sollte eine ausreichende Menge BRINAVESS 20 mg/ml vorbereitet werden, um sowohl die erste auch als die zweite Infusion anwenden zu können.

Bereiten Sie eine Lösung mit einer Konzentration von 4 mg/ml gemäß folgenden Angaben zu:  
Patienten ≤ 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml entnehmen und in 100 ml Verdünnungsmittel geben.

Patienten > 100 kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml entnehmen und in 120 ml Verdünnungsmittel geben.

Als Verdünnungsmittel werden 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-, Ringer-Laktat- oder eine 5 % Glucose-Injektionslösung empfohlen.

##### Schritt 3: Visuelle Überprüfung der Lösung

Die verdünnte, sterile Lösung muss klar und farblos bis hellgelb sein. Die Lösung ist vor der Anwendung noch einmal visuell auf Partikel und Verfärbungen zu überprüfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.