

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

BRINAVESS 20 mg/ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml koncentrat indeholder 20 mg vernakalanhydrochlorid svarende til 18,1 mg vernakalant.

Et 10 ml hætteglas indeholder 200 mg vernakalanhydrochlorid svarende til 181 mg vernakalant.

Et 25 ml hætteglas indeholder 500 mg vernakalanhydrochlorid svarende til 452,5 mg vernakalant.

Efter fortynding er koncentrationen af opløsningen på 4 mg/ml vernakalanhydrochlorid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Et hætteglas med 200 mg indeholder ca. 1,4 mmol (32 mg) natrium.

Et hætteglas med 500 mg indeholder ca. 3,5 mmol (80 mg) natrium.

Hver ml fortyndet infusionsvæske indeholder ca. 3,5 mg natrium (natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske), 0,64 mg natrium (5 % glucose infusionsvæske, opløsning) eller 3,2 mg natrium (Ringer-lactat infusionsvæske, opløsning).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar og farveløs til svagt gul opløsning med pH på ca. 5,5.

Lægemidlets osmolalitet er kontrolleret inden for følgende område: 270-320 mOsmol/kg

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brinavess er indiceret hos voksne til hurtig konvertering af nyligt opstået atrieflimren til sinusrytme.

Til ikke-opererede patienter: atrieflimren \leq 7 dages varighed.

Efter hjerteoperation: atrieflimren \leq 3 dages varighed.

4.2 Dosering og administration

Vernakalant skal indgives under monitorering i et klinisk miljø, der er egnet til konvertering. Kun en kvalificeret sundhedsperson må administrere det.

Dosering

Vernakalant 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 periode på 10 minutter med en maksimal initial dosis på 339 mg (84,7 ml af 4 mg/ml opløsningen). 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 (maksimal 2. infusion på 226 mg (56,5 ml af 4 mg/ml opløsningen)).

Akkumulerede doser på mere end 5 mg/kg bør ikke gives inden for 24 timer.

Den initiale infusion 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.

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

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.

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 gives, da patienterne måske konverterer til sinusrytme (se pkt. 4.4 og 4.8).

Patienter med en kropsvægt på > 113 kg

For patienter, der vejer over 113 kg, har vernakalant en fast dosis. Den initiale dosis er 339 mg (84,7 ml af 4 mg/ml opløsningen). Hvis konvertering til sinusrytme ikke indtræffer senest 15 minutter efter afslutning af den initiale infusion, kan endnu en 10-minutters infusion på 226 mg (56,5 ml af 4 mg/ml opløsningen) gives. Akkumulerede doser over 565 mg er ikke vurderet.

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

Det er ikke relevant at anvende vernakalant til børn og unge < 18 år til hurtig konvertering af nyligt opstået atrieflimren til sinusrytme, og det bør derfor ikke anvendes til denne population.

Administration

Til intravenøs anvendelse.

Vernakalant bør ikke indgives som intravenøs push eller bolusdosis.

Hætteglassene er kun til engangsbrug og skal fortyndes før administration.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i 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 vernakalant.
- Akut koronarsyndrom (herunder myokardieinfarkt) inden for de seneste 30 dage.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patientovervågning

Der er set alvorlige tilfælde af hypotension under og umiddelbart efter infusion af vernakalant. 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 vernakalant afbrydes, og patienterne skal have hensigtsmæssig behandling:

- Pludseligt fald i blodtryk eller hjerterefrekvens, med eller uden symptomatisk hypotension eller bradykardi
- Hypotension
- Bradykardi
- EKG-forandringer (så som klinisk betydningsfuld sinusarrest, komplet hjerteblok, 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 vernakalant, bør patienterne ikke få 2. dosis.

Patienten skal yderligere monitoreres i 2 timer efter infusionsstart og til de kliniske parametre og EKG er stabile.

Forsigtighedsregler før infusion

Før farmakologisk konvertering forsøges, skal patienterne være 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 S-kalium korrigeres før administration af vernakalant.

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 anbringes på infusionsbeholderen, så den kan læses af den sundhedsperson, der administrerer lægemidlet.

Hypotension

Hypotension kan forekomme hos et lille antal patienter (vernakalant 5,7 %, placebo 5,5 % inden for de første 2 timer efter dosis). 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 hjerteinsufficiens 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 infusionen og i mindst 15 minutter efter afsluttet infusion.

Venstresidig hjerteinsufficiens

Patienter med venstresidig hjerteinsufficiens 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 13,4 % og 4,7 %). Hypotension rapporteret som alvorlig bivirkning eller førende til seponering af lægemidlet forekom hos patienter

med venstresidig hjerteinsufficiens, efter de havde fået vernakalant, hos 1,8 % af patienterne sammenlignet med 0,3 % for placebo.

Patienter med venstresidig hjerteinsufficiens i anamnesen udviste en højere incidens af ventrikulær arythmi i de første to timer efter dosering (6,4 % for vernakalant sammenlignet med 1,6% for placebo). Disse arythmier udgjordes typisk af asymptomatiske, monomorfiske, ikke-vedvarende (gennemsnitligt 3-4 slag) ventrikulære takykardier.

På grund af den højere incidens af bivirkningerne hypotension og ventrikulær arythmi hos patienter med venstresidig hjerteinsufficiens bør vernakalant anvendes med forsigtighed hos hæmodynamisk stabile patienter med venstresidig hjerteinsufficiens 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 ≤ 35 %. Vernakalant bør ikke anvendes til disse patienter. Anvendelse til patienter med venstresidig hjerteinsufficiens svarende til NYHA III eller NYHA IV er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Valvulær hjertesygdom

Hos patienter med valvulær hjertesygdom var der en højere incidens af ventrikulær arythmi hos patienter, der fik vernakalant indtil 24 timer efter dosering. Inden for de første 2 timer opstod der ventrikulær arythmi hos 6,4 % af de patienter, der blev behandlet med vernakalant *versus* ingen efter placebo. Disse patienter bør monitoreres tæt.

Atrieflagren

Vernakalant blev ikke fundet effektivt til konvertering af typisk primær atrieflagren til sinusrytme. Patienter, der fik vernakalant, 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). Efter markedsføring er der observeret sjældne tilfælde af atrieflagren med 1:1 atrioventrikulær overledning.

Andre sygdomme og tilstande, der ikke er undersøgt

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

Desuden er vernakalant 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 vernakalant 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.

Der er ingen kliniske data for gentagen dosering efter 1. og 2. infusion.

Elektrisk konvertering

Defibrillering kan overvejes til patienter, som ikke responderer på behandling. Der er ingen klinisk erfaring med defibrillering inden for 2 timer efter start af infusion.

Anvendelse af antiarytmika før eller efter vernakalant

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

Vernakalant bør anvendes med forsigtighed hos patienter i oral behandling med antiarytmika (klasse I og III) grundet begrænset erfaring. Risikoen for atrieflagen 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 vernakalant, og derfor må 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.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 32 mg natrium pr. 200 mg hætteglas, svarende til 1,6 % af den WHO-anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 80 mg natrium pr. 500 mg hætteglas, svarende til 4 % af den WHO-anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Vernakalant må ikke gives til patienter, som har fået intravenøse antiarytmika (klasse I og III) mindre end 4 timer før vernakalant (se pkt. 4.3).

I det kliniske udviklingsprogram blev den orale vedligeholdelsesbehandling med antiarytmika pauseret i mindst 2 timer efter administration af vernakalant. 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-hæmmere, 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 hos patienter med dårlig metaboliseringsgrad af CYP2D6 kun minimalt forskellig i sammenligning med patienter med ekstensiv metaboliseringsgrad. 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.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af vernakalanhydrochlorid til gravide kvinder. Dyreforsøg har vist fostermisdannelser efter gentagen oral eksponering (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør vernakalant undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om vernakalant/metabolitter udskilles i human mælk. Der er ingen oplysninger om udskillelse af vernakalant/metabolitter i mælk hos dyr. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Forsigtighed bør udvises ved anvendelse til ammende kvinder.

Fertilitet

Det er ikke vist, at Vernakalant ændrer fertiliteten i dyreforsøg.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vernakalant påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er blevet rapporteret om svimmelhed inden for de første 2 timer efter indgift (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger (> 5 %) set inden for de første 24 timer, efter at vernakalanter givet: dysgeusi (smagsforstyrrelse) (17,9 %), nysen (12,5 %) og paræstesi (6,9 %). Disse reaktioner forekom omkring infusionstidspunktet, var forbigående og var sjældent begrænsende for behandlingen.

Skema over bivirkninger

Nedennævnte bivirkningsprofil er baseret på analysen af poolede kliniske studier, et sikkerhedsstudie efter udstedelse af markedsføringstilladelsen og spontane indberetninger. Hyppighederne defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $\leq 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$).

Tabel 1: Bivirkninger^a

Nervesystemet	<i>Meget almindelig:</i> Smagsforstyrrelser <i>Almindelig:</i> Paræstesi; svimmelhed <i>Ikke almindelig:</i> Hypæstesi; brændende fornemmelse; parosmi; synkope; døsigthed
Øjne	<i>Ikke almindelig:</i> Øget tåresekretion; øjenirritation; nedsat syn
Hjerte	<i>Almindelig:</i> Bradykardi ^b ; atrieflagren ^b <i>Ikke almindelig:</i> Sinusarrest; ventrikulær takykardi; palpitationer; venstresidigt grenblok; ventrikulære ekstrasystoler; 1. grads AV-blok; komplet AV-blok; højresidigt grenblok; sinusbradykardi; forlænget QRS-kompleks i EKG'et; kardiogent shock; forhøjet diastolisk blodtryk <i>Sjælden:</i> Atrieflagren med 1:1 atrioventrikulær overledning ^{b,c}
Vaskulære sygdomme	<i>Almindelig:</i> Hypotension <i>Ikke almindelig:</i> Rødmen; hedeture; bleghed

Luftveje, thorax og mediastinum	<i>Meget almindelig:</i> Nysen <i>Almindelig:</i> Hoste; nasalt ubehag <i>Ikke almindelig:</i> Dyspnø; halsirritation; orofaryngeale smerter; tilstoppet næse; kvælningfølelse; kvælningfølelse, rinoré
Mave-tarm-kanalen	<i>Almindelig:</i> Kvalme; oral paræstesi; opkastning <i>Ikke almindelig:</i> Mundtørhed; diarré; oral hypæstesi; akut afføringstrang
Hud og subkutane væv	<i>Almindelig:</i> Pruritus; hyperhidrose <i>Ikke almindelig:</i> Generaliseret pruritus; koldsved
Knogler, led, muskler og bindevæv	<i>Ikke almindelig:</i> Ekstremitetssmerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<i>Almindelig:</i> Smerter på infusionsstedet; varmekølefølelse; paræstesi på infusionsstedet <i>Ikke almindelig:</i> Træthed; irritation på infusionsstedet; overfølsomhed på infusionsstedet; pruritus på infusionsstedet; utilpashed

^a De bivirkninger, der er inkluderet i tabellen, indtrådte inden for 24 timer efter administration af vernakalant (se pkt. 4.2 og 5.2) med en incidens > 0.1 % af de patienter, der fik vernakalant, og højere end placebo

^b Se underafsnittene atrieflagren og bradykardi nedenfor

^c Identificeret efter markedsføring

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Klinisk signifikante bivirkninger, der er set i kliniske undersøgelser, inkluderede hypotension og ventrikulær arytmi (se pkt. 4.4).

Bradykardi

Bradykardi sås overvejende på tidspunktet for konvertering til sinusrytme. Med en signifikant højere konverteringshastighed hos patienter, der blev behandlet med vernakalant, var incidensen for bradykardi højere i de første 2 timer hos patienter, der var behandlet med vernakalant, end hos patienter, der havde fået placebo (henholdsvis 1,6 % og 0 %). Hos de patienter, der ikke konverterede til sinusrytme, var incidensen af bradykardi i de første 2 timer efter dosering den samme i de grupper, der fik placebo og vernakalant (henholdsvis 4,0% og 3,8%). Generelt reagerede bradykardi godt på seponering af behandlingen og/eller administration af atropin.

Atrieflagren

Patienter med atrieflimren, som fik vernakalant, havde en højere incidens af konvertering til atrieflagren inden for de første 2 timer efter dosering (1,2 % *versus* 0 % for placebo). Ved fortsættelse af infusion som anbefalet ovenfor fortsætter flertallet af patienter med at konvertere til sinusrytme. Hos de resterende patienter kan elektrisk konvertering anbefales. I kliniske undersøgelser til dato har ingen patienter, som fik atrieflagren efter behandling med vernakalant, udviklet 1:1 atrioventrikulær overledning. Men efter markedsføring er der observeret sjældne tilfælde af atrieflagren med 1:1 atrioventrikulær overledning.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

En patient, som fik 3 mg/kg vernakalant over 5 minutter (i stedet for de anbefalede 10 minutter), udviklede hæmodynamisk stabil takykardi med brede komplekser, som svandt uden følgetilstande.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hjerteterapi, andre antiarytmika klasse I og III. ATC-kode: C01BG11.

Virkningsmekanisme

Vernakalant er et antiarytmisk lægemiddel, som fortrinsvis virker i atrieerne til at øge den refraktære periode i atrieerne og til frekvensafhængigt at nedsætte impulsoverledningen. Disse antiarytmiske virkninger på den refraktære periode og overledning menes at hæmme *re-entry*, og de potenseres i atrieerne under atrieflimren. Vernakalants relative selektivitet med hensyn til atrial *versus* ventrikulær refraktærperiode hævdes at resultere fra blokering af strømme reguleret af ionkanaler, der udtrykkes i atrieerne men ikke i ventriklerne, og de flimrende atriens unikke elektrofysiologiske tilstand. Der er dog dokumentation for blokering af kationisk strømning, herunder hERG-kanaler og spændingsafhængige natriumkanaler i hjertet, som er til stede i ventriklerne.

Farmakodynamisk virkning

I prækliniske undersøgelser blokerer vernakalant for strømme i alle faser af aktionspotentialiet i atrieerne inklusive kaliumkanaler, som udtrykkes specifikt i atrieerne (fx den ultrahurtige forsinkede ensretter og de acetylcholinafhængige kaliumkanaler). Under atrieflimren fokuserer den frekvens- og spændingsafhængige blokering af natriumkanalerne yderligere virkningen af lægemidlet mod hurtigt aktiverende og delvist depolariseret atrievæv snarere end mod det normalt polariserede ventrikulære slag ved lavere hjertefrekvens. Desuden begrænser vernakalants evne til at blokere natriumstrømmens sene komponent effekten på den ventrikulære repolarisering, der er induceret ved blokering af kaliumkanaler i ventriklen. Den tilsigtede virkning på atrievævet koblet med blokering af den forsinkede natriumstrøm indikerer, at vernakalant har et lavt proarytmisk potentiale. Overordnet resulterer vernakalants kombinerede effekter på de kardielle kalium- og natriumkanaler i en væsentlig antiarytmisk effekt, som hovedsageligt er koncentreret i atrieerne.

I en elektrofysiologisk undersøgelse hos patienter forlængede vernakalant signifikant den atriale effektive refraktærperiode på en dosisafhængig måde, som ikke var forbundet med en betydelig stigning i den ventrikulære effektive refraktærperiode. På tværs af fase 3-populationen havde de patienter, der var behandlet med vernakalant, en stigning i hjertefrekvenskorrigeret QT (ved anvendelse af Fridericias korrektion, QTcF) sammenlignet med placebo (henholdsvis 22,1 ms og 18,8 ms placebo-subtraherede peaks efter 1. og 2. infusion). 90 minutter efter infusionsstart var denne difference reduceret til 8,1 ms.

Klinisk virkning og sikkerhed

Klinisk studiedesign: Den kliniske effekt af vernakalant i behandlingen af patienter med atrieflimren er blevet vurderet i tre randomiserede, dobbeltblindede, placekontrollerede undersøgelser (ACT I, ACT II og ACT III) og i et aktivt komparatorstudie *versus* intravenøs amiodaron (AVRO). Nogle patienter med typisk atrieflagren var inkluderet i ACT II og ACT III, og vernakalant blev ikke fundet effektivt til konvertering af atrieflagren. I kliniske undersøgelser blev behovet for antikoagulering før

administration af vernakalant vurderet i henhold til den behandlende læges kliniske praksis. Til atrieflimren med varighed under 48 timer var øjeblikkelig konvertering tilladt. Til atrieflimren med varighed over 48 timer var antikoagulering påkrævet i henhold til behandlingsvejledningerne.

ACT I og ACT III undersøgte virkningen af vernakalant i behandlingen af patienter med vedvarende atrieflimren > 3 timer men ikke af mere end 45 dages varighed. ACT II undersøgte virkningen af vernakalant hos patienter, som udviklede atrieflimren med varighed < 3 dage efter nylig koronar bypasskirurgi (CABG) og/eller valvulær kirurgi (atrieflimren forekom > 1 dag men < 7 dage efter kirurgi). AVRO undersøgte effekten af vernakalant *versus* intravenøs amiodaron hos patienter med nylig opstået atrieflimren (3-48 timer). I alle undersøgelser fik patienterne 10 minutters infusion af 3,0 mg/kg BRINAVESS (eller tilsvarende placebo) efterfulgt af en 15 minutters observationsperiode. Hvis patienten havde atrieflimren eller atrieflagnen efter den 15 minutters observationsperiode, blev yderligere en 10 minutters infusion af 2,0 mg/kg BRINAVESS (eller tilsvarende placebo) indgivet. Behandlingssucces (response) blev defineret som konvertering af atrieflimren til sinusrytme inden for 90 minutter. Patienter, som ikke responderede på behandlingen, blev håndteret af lægen ved anvendelse af standardbehandling.

Effekt hos patienter med vedvarende atrieflimren (ACT I og ACT III)

Det primære effekt-endepunkt var andelen af patienter med atrieflimren af kort varighed (3 timer til 7 dage), som fik behandlingsinduceret konvertering af atrieflimren til sinusrytme i minimum 1 minut inden for 90 minutter efter første eksponering til lægemidlet. Effekten blev undersøgt hos i alt 390 hæmodynamisk stabile voksne patienter, som havde haft atrieflimren i kort tid, herunder patienter med hypertension (40,5 %), iskæmisk hjertesygdom (12,8 %), valvulær hjertesygdom (9,2 %) og venstresidig hjerteinsufficiens (10,8 %). I disse undersøgelser konverterede behandling med vernakalant effektivt atrieflimren til sinusrytme i sammenligning med placebo (se tabel 2). Konvertering af atrieflimren til sinusrytme opstod hurtigt (hos respondenter var mediantiden til konvertering 10 minutter fra start af første infusion), og sinusrytmen blev opretholdt i 24 timer (97 %). Dosisanbefaling for vernakalant er en titreret behandling med 2 mulige doseringstrin. Den eventuelle additive effekt af en 2. dosis har ikke kunnet bedømmes selvstændigt i de udførte kliniske undersøgelser.

Tabel 2: Konvertering af Atrieflimren til Sinusrytme i ACT I og ACT III

Varighed af atrieflimren	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	Placebo	P-værdi†	BRINAVESS	Placebo	P-værdi†
> 3 timer til ≤ 7 dage	74/145 (51,0 %)	3/75 (4,0 %)	< 0,0001	44/86 (51,2 %)	3/84 (3,6 %)	< 0,0001

†Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test

Vernakalant afhjalp symptomerne fra atrieflimren i overensstemmelse med konvertering til sinusrytme.

Der var ingen signifikante forskelle i sikkerhed og effekt på basis af alder, køn, anvendelse af medicin til frekvenskontrol, anvendelse af antiarytmika, anvendelse af warfarin, iskæmisk hjertesygdom i anamnesen, nyreinsufficiens eller ekspresion af cytokrom P450 2D6-enzymet.

Behandling med vernakalant påvirkede ikke responset på elektrisk konvertering (inklusive det gennemsnitlige antal shock eller joules, der kræves for vellykket konvertering) i de tilfælde, hvor det blev forsøgt inden for 2-24 timer efter administration af studiemedicinen.

Konvertering af atrieflimren hos patienter med længerevarende atrieflimren (> 7 dage og ≤ 45 dage) og vurderet som sekundært effekt-endepunkt hos i alt 185 patienter viste ikke statistisk signifikante forskelle mellem vernakalant og placebo.

Effekt hos patienter som udviklede atrieflimren efter kardiell kirurgi (ACT II)

Effekten blev undersøgt hos patienter med atrieflimren efter kardiell kirurgi i ACT II, en fase 3, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallel gruppeundersøgelse (ACT II) hos 150 patienter med vedvarende atrieflimren (3-72 timers varighed), som indtrådte mellem 24 timer og 7 dage efter

koronar bypasskirurgi og/eller valvulær kirurgi. Behandling med vernakalant konverterede effektivt atrieflimren til sinusrytme (47,0 % vernakalant, 14,0 % placebo; P-værdi = 0,0001). Konvertering af atrieflimren til sinusrytme indtrådte hurtigt (mediantid til konvertering var 12 minutter fra infusionsstart).

Effekt versus amiodaron (AVRO)

Vernakalant blev undersøgt hos 116 patienter med atrieflimren (3-48 timer) herunder patienter med hypertension (74,1 %), iskæmisk hjertesygdom (19 %), valvulær hjertesygdom (3,4 %) og venstresidig hjerteinsufficiens (17,2 %). Der blev ikke inkluderet patienter med NYHA III/IV i undersøgelsen. I AVRO blev amiodaron-infusionen givet over 2 timer (dvs. 1 times initialdosis på 5 mg/kg efterfulgt af 1 times vedligeholdelsesinfusion på 50 mg). Det primære endepunkt var antallet af patienter, der opnåede sinusrytme 90 minutter efter initiering af behandlingen, og som begrænsede konklusionerne til de virkninger, der sås i dette tidsvindue. Efter behandling med vernakalant konverterede 51,7 % af patienterne til sinusrytme efter 90 minutter *versus* 5,2 % med amiodaron, hvilket resulterede i signifikant højere konverteringshastighed i konvertering fra atrieflimren til sinusrytme inden for 90 minutter sammenlignet med amiodaron (log-rank P-værdi < 0,0001).

Effekt fra et post-marketingobservationsstudie

I sikkerhedsstudiet efter godkendelse SPECTRUM, der omfattede 1.778 patienter med 2.009 BRINAVESS-behandlingsepisoder, blev effektiviteten vurderet som den andel af patienterne, som konverterede til sinusrytme i mindst ét (1) minut inden for 90 minutter efter start på infusionen, eksklusive patienter, som fik elektrisk konvertering eller intravenøse klasse I/III-antiarytmika mod konvertering inden for 90-minutters tidsvinduet. Overordnet var BRINAVESS effektivt hos 70,2% (1.359/1.936) af disse patienter. Mediantiden til konvertering til sinusrytme som rapporteret blandt alle patienter, som i henhold til investigators vurdering konverterede til sinusrytme, var 12 minutter, og i de fleste behandlingsepisoder (60,4%) blev der kun givet én infusion. Den højere konverteringshastighed i SPECTRUM sammenlignet med kliniske fase 3-studier (70,2% *versus* 47% til 51%) korrelerer med en kortere varighed af indeksperioden med atrieflimren (medianvarighed på 11,1 timer i SPECTRUM *versus* 17,7 til 28,2 timer i kliniske studier).

Hvis patienter, som fik elektrisk konvertering, intravenøse antiarytmika eller oral propafenon/flecainid inden for 90 minutter efter start på infusionen, anses for at være ikke-responderende sammen med patienter, som ikke konverterede i ét minut inden for 90 minutter, var konverteringshastigheden blandt de 2.009 patienter, som fik BRINAVESS, 67,3 % (1.352/2.009). Der var ingen betydningsfuld forskel, når analysen blev stratificeret ud fra terapeutisk indikation (dvs. ikke-opererede patienter og patienter efter hjerteoperation).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med vernakalant i alle undergrupper af den pædiatriske population ved atrieflimren (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Hos patienterne var den gennemsnitlige peak-plasma koncentration 3,9 µg/ml efter en enkelt 10 minutters infusion på 3 mg/kg vernakalanthydrochlorid og 4,3 µg/ml efter 2. infusion på 2 mg/kg med 15 minutters interval mellem doserne.

Fordeling

Vernakalant fordeles ekstensivt og hurtigt i kroppen med en fordelingsvolumen på ca. 2 l/kg. C_{max} og AUC var dosisproportionale i området 0,5 mg/kg-5 mg/kg. Hos patienterne blev den typiske totale clearance for vernakalant vurderet til at være 0,41 l/t/kg. Vernakalants frie fraktion i human serum er 53-63 % i koncentrationsområdet 1-5 µg/ml.

Elimination

Vernakalant elimineres hovedsageligt via CYP2D6-medieret O-demetylering hos ekstensive CYP2D6-metabolizers. Glucuronidering og renal ekskretion er de væsentligste eliminationsmekanismer hos poor CYP2D6-metabolizers. Vernakalants gennemsnitlige halveringstid hos patienter var ca. 3 timer hos ekstensive CYP2D6-metabolizers og ca. 5,5 timer hos patienter med dårlig metaboliseringsgrad. Efter 24 timer er der kun set en ubetydelig koncentration af vernakalant.

Særlige patientgrupper

Farmakokinetikken for akut vernakalant påvirkes ikke signifikant af køn, venstresidig hjerteinsufficiens i anamnesen, nyreinsufficiens eller samtidig administration af betablokkere og andre lægemidler, herunder warfarin, metoprolol, furosemid og digoxin. Hos patienter med leverinsufficiens øgedes eksponeringen med 9 til 25 %. Dosisjustering er ikke påkrævet ved disse tilstande, heller ikke på basis af alder, serumkreatinin eller CYP2D6 metaboliseringsstatus.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkelte og gentagne doser samt genotoksicitet.

Med hensyn til reproduktion sås ingen effekt på graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling efter intravenøs administration af vernakalant ved eksponeringsniveauer (AUC), der var de samme eller under de humane eksponeringsniveauer (AUC) efter en enkelt intravenøs dosis vernakalant. I undersøgelser vedrørende fosterudvikling med oral administration af vernakalant to gange dagligt ved eksponeringsniveauer (AUC), der generelt var højere end hos mennesker efter en enkelt intravenøs dosis vernakalant, opstod der misdannelser hos rotter (misdannede/manglende/sammenvoksede kranieknogler herunder ganespalte, bøjet spoleben, bøjet/misdannet skulderblad, forsnævret luftrør, manglende skjoldbruskkirtel, non-descensus testis) og øget fosterdødelighed, øget antal fostre med sammenvoksede og/eller ekstra brystben sås hos kaniner ved de højeste doser, som blev testet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Citronsyre (E330)
Natriumchlorid
Vand til injektion
Natriumhydroxid (E524) (til justering af pH)

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

Det fortyndede sterile koncentrat er kemisk og fysisk stabilt i 12 timer ved eller under 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet 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, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Engangshætteglas af glas (Type 1) med prop af chlorbutylgummi og aluminiumforsegling.

Pakning à 1 hætteglas med enten 10 ml eller 25 ml koncentrat.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Læs alle punkter før administration.

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.

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: Fortynding 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.

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) til injektionsvæske, opløsning, Ringer-lactat injektionsvæske, opløsning, eller 5 % glucose til injektionsvæske, opløsning, bør anvendes til fortynding.

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.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 01. september 2010

Dato for seneste fornyelse: 01. september 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal forsyne hver pakning med en tjekliste. Teksten til denne fremgår af Bilag IIIA. Virksomheden vil begynde at inkludere tjeklisten i pakningerne på pakkestedet snarest muligt, men senest den 15. november 2012. Tjeklisten vil blive leveret med et klæbemiddel, således at den kan anbringes på infusionsbeholderen.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle i sundhedspersonalet, der er involveret i administration af BRINAVESS, får en informationspakke til læger og sundhedspersonale, som indeholder følgende:

Undervisningsmateriale til læger og sundhedspersonale

Produktresumé, indlægsseddel og etikettering

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal før distribution blive enig med den relevante nationale myndighed om indhold og format af undervisningsmaterialet samt en kommunikationsplan.

Hovedelementerne i undervisningsmaterialet:

1. BRINAVESS skal administreres som intravenøs infusion under monitorering i et klinisk miljø, der er egnet til konvertering. Kun en kvalificeret læge 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).
2. Hensigtsmæssige forholdsregler til at håndtere og minimere risici herunder behovet for tæt monitorering under og efter administration af BRINAVESS.
3. Kriterier til udvælgelse af patienter herunder kontraindikationer, særlige advarsler og forholdsregler for anvendelse og information om patientpopulationer, hvor der er begrænset information fra kliniske undersøgelser.
 - Læger og sundhedspersonale skal gøres opmærksom på kontraindikationerne for BRINAVESS:
 - Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
 - Patienter med forlænget QT ved baseline (ukorrigeret > 440 ms), svær bradykardi, sinusknudeforstyrrelser eller 2. grads AV-blok 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.
 - Patienter med svær aortastenose, patienter med systolisk blodtryk < 100 mm Hg og patienter med hjertheinsufficiens NYHA III og NYHA IV
 - Læger og sundhedspersonale skal gøres opmærksom på særlige advarsler og forsigtighedsregler for BRINAVESS hos patienter med klinisk betydningsfuld valvulær stenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, restriktiv kardiomyopati eller konstruktiv perikardit, tidligere dokumenteret venstre ventrikel ejektionsfraktion $\leq 35\%$, fremskreden leverinsufficiens.
 - Læger og sundhedspersonale skal gøres opmærksom på behovet for forholdsregler, når BRINAVESS anvendes til hæmodynamisk stabile patienter med venstresidig hjertheinsufficiens NYHA I og NYHA II, og behovet for tæt monitorering af patienter med valvulær hjertesygdom.
 - Læger og sundhedspersonale skal gøres opmærksom på bivirkninger, der kan forekomme efter administration af BRINAVESS herunder hypotension, bradykardi, atrieflagren eller ventrikulær arytmi.
 - Læger og sundhedspersonale skal gøres opmærksom på anvendelse af antiarytmika før og efter BRINAVESS.
 - BRINAVESS bør ikke gives til patienter, der tidligere har fået intravenøse antiarytmika (klasse I og III) 4-24 timer før vernakalant grundet manglende data.
 - BRINAVESS bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der får orale antiarytmika (klasse I og III) grundet begrænset erfaring. Risikoen for atrieflagren kan være forøget hos patienter, der får klasse I antiarytmika.
 - Genoptagelse eller initiering af oral vedligeholdelsesbehandling med antiarytmika kan overvejes 2 timer efter administration af BRINAVESS.
 - Rytmekontrol med intravenøse antiarytmika må ikke anvendes i de første 4 timer efter administration af BRINAVESS.
4. Instruktion i dosisberegning, tilberedning af opløsning til infusion samt indgivelsesmåde.
5. BRINAVESS vil måske kunne fås i forskellige hætteglasstørrelser (de tilgængelige hætteglasstørrelser indsættes lokalt). Det antal hætteglas af BRINAVESS-koncentrat, der er nødvendigt for at tilberede den rigtige mængde opløsning til behandling af den enkelte patient, afhænger af patientens vægt og størrelsen på hætteglasset.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

BRINAVESS 20 mg/ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning
vernakalanhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Et hætteglas indeholder 200 mg vernakalanhydrochlorid svarende til 181 mg vernakalant.
Et hætteglas indeholder 500 mg vernakalanhydrochlorid svarende til 452,5 mg vernakalant.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder citronsyre, natriumchlorid, vand til injektion, natriumhydroxid (E524).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas
200 mg/10 ml

1 hætteglas
500 mg/25 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse efter fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Fortyndet opløsning: Anvendes inden for 12 timer og opbevares ved eller under 25 °C.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ

BRINAVESS 20 mg/ml, sterilt koncentrat
vernakalanhydrochlorid
Intravenøst

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Fortyndes før anvendelse.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 ml:
200 mg/10 ml

25 ml:
500 mg/25 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES INDE I DEN YDRE EMBALLAGE (KARTON)

Tjekliste til anvendelse før infusion

Vigtige instruktioner ved anvendelse af BRINAVESS

Før administration skal lægen tage stilling til patientens egnethed ved anvendelse af den medfølgende tjekliste. Tjeklisten skal anbringes på infusionsbeholderen, så den kan læses af den sundhedsperson, der administrerer BRINAVESS.

BRINAVESS skal indgives som intravenøs infusion under monitorering i et klinisk miljø, der er egnet til konvertering. Kun en kvalificeret sundhedsperson må administrere BRINAVESS, og patienten skal monitoreres hyppigt under hele infusionsforløbet og i mindst 15 minutter efter afsluttet infusion for tegn og symptomer på et pludseligt fald i blodtryk eller hjerterefrekvens.

Læs produktresuméet samt informationsmaterialet til sundhedspersonalet grundigt før administration af BRINAVESS

BRINAVESS må IKKE gives til patienter, hvis der kan svares "JA" til et af nedenstående spørgsmål:

Har patienten hjerteinsufficiens NYHA III eller NYHA IV?	JA NEJ
Har patienten haft et akut koronarsyndrom (herunder myokardieinfarkt) inden for de seneste 30 dage?	JA NEJ
Har patienten svær aortastenose?	JA NEJ
Har patienten et systolisk blodtryk < 100 mm Hg?	JA NEJ
Har patienten forlænget QT-interval ved baseline (ukorrigeret > 440 ms)?	JA NEJ
Har patienten svær bradykardi, sinusknudedysfunktion eller 2. grads og 3. grads AV-blok uden pacemaker?	JA NEJ
Har patienten fået intravenøse antiarytmika til rytmekontrol (klasse I og/eller III) inden for 4 timer før evt. administration af BRINAVESS?	JA NEJ
Er patienten overfølsom over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne?	JA NEJ

Der må IKKE gives andre intravenøse antiarytmika (klasse I og/eller III) i mindst 4 timer efter infusion af BRINAVESS.

Ved indgivelse af BRINAVESS skal disse instruktioner følges:

- Patienten skal være tilstrækkeligt hydreret og hæmodynamisk optimeret, og om nødvendigt bør patienten antikoaguleres før administration af BRINAVESS.
- Patienten skal observeres ofte og omhyggeligt under hele infusionen og i mindst 15 minutter efter afsluttet infusion for:
 - Tegn og symptomer på et pludseligt fald i blodtryk eller hjerterefrekvens, med eller uden symptomatisk hypotension eller bradykardi
 - Bradykardi
 - Hypotension
 - Uventede EKG-forandringer (se SmPC)Hvis sådanne tegn opstår, skal BRINAVESS-infusionen straks stoppes, og patienten skal have hensigtsmæssig behandling. Behandling med BRINAVESS må ikke sættes i gang igen.
- Fortsæt med at monitorere patienten i 2 timer efter infusionsstart og til de kliniske parametre og EKG er stabile.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

BRINAVESS 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning vernakalanthydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt lægen, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge BRINAVESS
3. Sådan skal De bruge BRINAVESS
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og 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 svarende til 7 dage, hos patienter, der ikke er opereret, og mindre end eller svarende til 3 dage hos patienter, der har fået foretaget hjerteoperation.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge BRINAVESS

Brug ikke BRINAVESS

- hvis De er allergisk over for vernakalanthydrochlorid eller et af de øvrige indholdsstoffer i BRINAVESS (angivet i punkt 6)
- hvis 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
- hvis De har en meget smal hjerteklap, systolisk blodtryk på under 100 mm Hg eller fremskreden hjertesvigt med symptomer ved minimal anstrengelse eller i hvile
- hvis 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
- hvis De tager anden medicin i en blodåre (antiarytmika klasse I og III) til normalisering af unormal hjerterytme 4 timer før, BRINAVESS skal bruges.

De må ikke bruge BRINAVESS, hvis noget af ovenstående passer på Dem. Hvis De er i tvivl, skal De tale med lægen, før De bruger denne medicin.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De får BRINAVESS, hvis De har:

- 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, vil lægen stoppe behandlingen.

Lægen vil overveje, om De har brug for yderligere medicin til rytmekontrol 4 timer efter brugen af 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). I punkt 4 er der givet nærmere oplysninger om advarsler og forsigtighedsregler vedrørende de bivirkninger, der kan opstå.

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.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn og unge under 18 år, da der ikke er nogen erfaring med lægemidlet hos denne gruppe.

Brug af anden medicin sammen med BRINAVESS

Fortæl det altid til lægen, hvis De bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Brug ikke BRINAVESS, hvis De tager anden medicin i en blodåre (antiarytmika klasse I og III) til normalisering af unormal hjerterytme 4 timer før, BRINAVESS skal bruges.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De bruger dette lægemiddel.

BRINAVESS bør undgås under graviditeten.

Det er ukendt, om BRINAVESS går over i modermælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der bør tages hensyn til, at nogle mennesker kan føle svimmelhed efter at have fået BRINAVESS, normalt inden for de første 2 timer (se Bivirkninger). Hvis De bliver svimmel, bør De undgå at køre bil eller betjene maskiner, efter De har fået BRINAVESS.

BRINAVESS indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 32 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) i hvert 200 mg hætteglas. Dette svarer til 1,6 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 80 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) i hvert 500 mg hætteglas. Dette svarer til 4 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal De bruge BRINAVESS

Den mængde BRINAVESS, De får, vil afhænge af Deres vægt. Den anbefalede startdosis er 3 mg/kg med en maksimal dosis baseret på 113 kg. Hvis De vejer mere end 113 kg, vil De få en fast dosis på

339 mg. 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 med en maksimal dosis baseret på 113 kg. Hvis De vejer mere end 113 kg, vil De få en fast dosis på 226 mg. I alt bør De ikke få doser på mere end 5 mg/kg inden for 24 timer.

De vil få BRINAVESS af sundhedspersonalet. BRINAVESS vil blive fortyndet, inden det gives til Dem. Oplysninger om tilberedningen af opløsningen er givet i slutningen af denne indlægsseddel.

De vil få det i en blodåre over 10 minutter.

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

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Deres læge kan beslutte at stoppe infusionen, hvis han/hun iagttager nogen af følgende ikke ser unormale forandringer af:

- hjerterytmen (såsom meget hurtig (ikke almindelige) eller meget langsom hjerterytme (almindelige), hjertet springer et slag over (ikke almindelige), eller en kort pause i hjertets normale aktivitet (ikke almindelige))
- blodtrykket (såsom meget lavt blodtryk, der forårsager en alvorlig hjertelidelse) (ikke almindelige)
- hjertets elektriske aktivitet (ikke almindelige)

Andre bivirkninger:

Meget almindelige (kan berøre mere end 1 person ud af 10)

- smagsforstyrrelser
- nysen

Almindelige (kan berøre op til 1 ud af 10 personer)

- hurtig hjerterytme
- smerte eller følelsesløshed på infusionsstedet, følelsesløshed, nedsat følelse i huden eller prikkende fornemmelse
- kvalme og opkastning
- varmfølelse
- lavt blodtryk, langsom hjerterytme, svimmelhed
- hoste, øm næse
- øget svedtendens, kløe
- følelsesløshed eller prikkende fornemmelse i mundhulen

Ikke almindelige (kan berøre op til 1 ud af 100 personer)

- visse former for problemer med hjerterytmen (såsom hjertebanken (palpitationer) eller et ekstra hjerteslag)
- nedsat følelse eller følsomhed
- øjenirritation, rindende øjne eller ændringer i synet
- forandring af lugtesansen
- smerter i fingre og tæer, brændende fornemmelse

- koldsved, hedeture
- akut afføringstrang, diarré
- stakåndethed eller strammen i brystet
- kvælningfølelse
- smerter i munden eller svælget
- irritation, kløe på infusionsstedet
- højt blodtryk
- ørhed eller besvimelse, generel utilpashed, døsigthed eller søvnighed
- løbende næse, øm hals
- tilstoppet næse
- tør mund
- bleghed
- generel kløe
- træthed
- nedsat følelse eller følsomhed i munden

Disse bivirkninger, som er set inden for 24 timer, efter BRINAVESS er givet, bør forsvinde hurtigt. Hvis ikke, skal De kontakte Deres læge.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æskens og hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen 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 medicinen 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, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Brug ikke lægemidlet, hvis De bemærker partikelindhold eller misfarvning.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

BRINAVESS indeholder:

- Aktivt stof: vernakalanhydrochlorid. En ml koncentrat indeholder 20 mg vernakalanhydrochlorid svarende til 18,1 mg vernakalant. Et hætteglas med 200 mg vernakalanhydrochlorid svarer til 181 mg vernakalant.

Et hætteglas med 500 mg vernakalanthydrochlorid svarer til 452,5 mg vernakalant.

- Øvrige indholdsstoffer: Citronsyre, natriumchlorid, natriumhydroxid (E524) og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 ”BRINAVESS indeholder natrium”).

Udseende og pakningsstørrelser

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

BRINAVESS findes i pakninger med 1 hætteglas indeholdende 200 mg eller 500 mg vernakalanthydrochlorid.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Frankrig

Fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om BRINAVESS, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Advanz Pharma Spain S.L.U

Tel: +34 900 834 889

medicalinformation@advanzpharma.com**France**

Correvio

Tél: +33 1 77 68 89 17

medicalinformation@advanzpharma.com**Hrvatska**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Ireland**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Ísland**

Correvio

Sími: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Italia**

Correvio

Tel: +39 800 909 792

medicalinformation@advanzpharma.com**Κύπρος**

Correvio

Τηλ: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Latvija**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Polska**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Portugal**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**România**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Slovenija**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Slovenská republika**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Suomi/Finland**

Correvio

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

medicalinformation@advanzpharma.com**Sverige**

Correvio

Tel: +46 (0)20 088 02 36

medicalinformation@advanzpharma.com**United Kingdom (Northern Ireland)**

Correvio

Tel: +44 (0) 208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

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

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

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

KLINISKE OPLYSNINGER**Terapeutiske indikationer**

Brinavess er indiceret hos voksne til hurtig konvertering af nyligt opstået atrieflimren til sinusrytme.
Til ikke-opererede patienter: atrieflimren \leq 7 dages varighed.
Efter hjerteoperation: atrieflimren \leq 3 dages varighed.

Dosering og administration

Vernakalant skal indgives under monitorering i et klinisk miljø, der er egnet til konvertering. Kun en kvalificeret sundhedsperson må administrere det.

Dosering

Vernakalant 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 periode på 10 minutter med en maksimal initial dosis på 339 mg (84,7 ml af 4 mg/ml opløsningen). 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 (maksimal 2. infusion på 226 mg (56,5 ml af 4 mg/ml opløsningen)). Akkumulerede doser på mere end 5 mg/kg bør ikke gives inden for 24 timer.

Den initiale infusion 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 hjertefrekvens. Hvis sådanne tegn opstår, med eller uden symptomatisk hypotension eller bradykardi, skal infusionen stoppes omgående.

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

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.

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 gives, da patienterne måske konverterer til sinusrytme (se "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" og "Bivirkninger").

Patienter med en kropsvægt på > 113 kg

For patienter, der vejer over 113 kg, har vernakalant en fast dosis. Den initiale dosis er 339 mg (84,7 ml af 4 mg/ml opløsningen). Hvis konvertering til sinusrytme ikke indtræffer senest 15 minutter efter afslutning af den initiale infusion, kan endnu en 10-minutters infusion på 226 mg (56,5 ml af 4 mg/ml opløsningen) gives. Akkumulerede doser over 565 mg er ikke vurderet.

Efter hjerteoperation

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Nyreinsufficiens

Dosisjustering er ikke nødvendig (se "Farmakokinetiske egenskaber").

Leverinsufficiens

Dosisjustering er ikke nødvendig (se "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" og "Farmakokinetiske egenskaber").

Ældre mennesker (\geq 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende vernakalant til børn og unge < 18 år til hurtig konvertering af nyligt opstået atrieflimren til sinusrytme, og det bør derfor ikke anvendes til denne population.

Administration

Til intravenøs anvendelse.

Vernakalant bør ikke indgives som intravenøs push eller bolusdosis.

Hætteglassene er kun til engangsbrug og skal fortyndes før administration.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se ”Regler for bortskaffelse og anden håndtering”.

Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i ”Hjælpestoffer”.
- 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 vernakalant.
- Akut koronarsyndrom (herunder myokardieinfarkt) inden for de seneste 30 dage.

Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patientovervågning

Der er set alvorlige tilfælde af hypotension under og umiddelbart efter infusion af vernakalant. 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 vernakalant 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 hjerteblok, 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 vernakalant, bør patienterne ikke få 2. dosis.

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

Forsigtighedsregler før infusion

Før farmakologisk konvertering forsøges, skal patienterne være 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 vernakalant.

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 anbringes på infusionsbeholderen, så den kan læses af den sundhedsperson, der administrerer lægemidlet.

Hypotension

Hypotension kan forekomme hos et lille antal patienter (vernakalant 5,7%, placebo 5,5 % inden for de første 2 timer efter dosis). 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 hjerteinsufficiens er blevet identificeret som en population, der har højere risiko for hypotension (se "Bivirkninger").

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 hjerteinsufficiens

Patienter med venstresidig hjerteinsufficiens 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 13,4 % og 4,7 %). Hypotension rapporteret som alvorlig bivirkning eller førende til seponering af lægemidlet forekom hos patienter med venstresidig hjerteinsufficiens, efter de havde fået vernakalant, hos 1,8 % af patienterne sammenlignet med 0,3 % for placebo.

Patienter med venstresidig hjerteinsufficiens i anamnesen udviste en højere incidens af ventrikulær arythmi i de første to timer efter dosering (6,4 % for vernakalant sammenlignet med 1,6% for placebo). Disse arytmier udgjordes typisk af asymptomatiske, monomorfe, ikke-vedvarende (gennemsnitligt 3-4 slag) ventrikulære takykardier.

På grund af den højere incidens af bivirkningerne hypotension og ventrikulær arythmi hos patienter med venstresidig hjerteinsufficiens bør vernakalant anvendes med forsigtighed hos hæmodynamisk stabile patienter med venstresidig hjerteinsufficiens 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 ≤ 35 %. Vernakalant bør ikke anvendes til disse patienter. Anvendelse til patienter med venstresidig hjerteinsufficiens svarende til NYHA III eller NYHA IV er kontraindiceret (se "Kontraindikationer").

Valvulær hjertesygdom

Hos patienter med valvulær hjertesygdom var der en højere incidens af ventrikulær arythmi hos patienter, der fik vernakalant indtil 24 timer efter dosering. Inden for de første 2 timer opstod der ventrikulær arythmi hos 6,4 % af de patienter, der blev behandlet med vernakalant *versus* ingen efter placebo. Disse patienter bør monitoreres tæt.

Atrieflagren

Vernakalant blev ikke fundet effektivt til konvertering af typisk primær atrieflagren til sinusrytme. Patienter, der fik vernakalant, 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 "Bivirkninger"). Hvis atrieflagren ses sekundært til behandlingen, bør fortsættelse af infusion overvejes (se "Dosering og administration"). Efter markedsføring er der observeret sjældne tilfælde af atrieflagren med 1:1 atrioventrikulær overledning.

Andre sygdomme og tilstande, der ikke er undersøgt

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

Desuden er vernakalant 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 vernakalant 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.

Der er ingen kliniske data for gentagen dosering efter 1. og 2. infusion.

Elektrisk konvertering

Defibrillering kan overvejes til patienter, som ikke responderer på behandling. Der er ingen klinisk erfaring med defibrillering inden for 2 timer efter start af infusion.

Anvendelse af antiarytmika før eller efter vernakalant

Vernakalant bør ikke gives til patienter, der tidligere har fået antiarytmika (klasse I og III) 4-24 timer før vernakalant grundet mangel på data. Det må ikke gives til patienter, som har fået intravenøse antiarytmika (klasse I og III) op til 4 timer før vernakalant (se "Kontraindikationer").

Vernakalant bør anvendes med forsigtighed hos patienter i oral behandling med antiarytmika (klasse I og III) grundet 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 vernakalant, og derfor må disse lægemidler ikke anvendes i denne periode (se "Kontraindikationer").

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

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 32 mg natrium pr. 200 mg hætteglas, svarende til 1,6 % af den WHO-anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 80 mg natrium pr. 500 mg hætteglas, svarende til 4 % af den WHO-anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

Vernakalant må ikke gives til patienter, som har fået intravenøse antiarytmika (klasse I og III) mindre end 4 timer før vernakalant (se "Kontraindikationer").

I det kliniske udviklingsprogram blev den orale vedligeholdelsesbehandling med antiarytmika pauseret i mindst 2 timer efter administration af vernakalant. Genoptagelse eller initiering af oral vedligeholdelsesbehandling med antiarytmika efter dette tidsrum kan overvejes (se "Kontraindikationer" og "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen").

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 hos patienter med dårlig metaboliseringsgrad af CYP2D6 kun minimalt forskellig i sammenligning med patienter med ekstensiv metaboliseringsgrad. 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-enzymmer (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 eller 2E1) ikke hæmmes, samt at p-glycoprotein ikke hæmmes i digoxintransport.

Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Læs alle punkter før administration.

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.

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 \leq 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.

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) til injektionsvæske, opløsning, Ringer-lactat injektionsvæske, opløsning, eller 5 % glucose til injektionsvæske, opløsning, bør anvendes til fortynding.

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.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.