

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

BRINAVESS 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg vernakalanhydroklorid som tilsvarer 18,1 mg vernakalant.

Hvert 10 ml hetteglass inneholder 200 mg vernakalanhydroklorid tilsvarende 181 mg vernakalant.
Hvert 25 ml hetteglass inneholder 500 mg vernakalanhydroklorid tilsvarende 452,5 mg vernakalant.

Etter fortykning er oppløsningens konsentrasjon 4 mg/ml vernakalanhydroklorid.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass med 200 mg inneholder ca. 1,4 mmol (32 mg) natrium.

Hvert hetteglass med 500 mg inneholder ca. 3,5 mmol (80 mg) natrium.

Hver ml av den fortyngede oppløsningen inneholder ca. 3,5 mg natrium (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning), 0,64 mg natrium (glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning) eller 3,2 mg natrium (Ringer-laktat infusjonsvæske, oppløsning).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar og fargeløs til svakt gul væske med pH ca. 5,5.

Osmolaliteten til legemidlet ligger kontrollert innenfor følgende område: 270-320 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brivaness er indisert hos voksne for rask konvertering av nylig oppstått atrieflimmer til sinusrytme

- For pasienter uten kirurgi: atrieflimmer \leq 7 dagers varighet.
- For pasienter etter hjertekirurgi: atrieflimmer \leq 3 dagers varighet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Vernakalant skal administreres under kontrollerte kliniske forhold egnet for hjertedefibrillering. Bare godt kvalifisert helsepersonell skal administrere preparatet.

Dosering

Vernakalant doseres etter pasientens kroppsvekt, med en beregnet maksimaldose basert på 113 kg. Anbefalt første infusjon er 3 mg/kg som skal gis over en periode på 10 minutter, med en maksimal førstedose på 339 mg (84,7 ml av 4 mg/ml oppløsning). Dersom konvertering til sinusrytme ikke skjer i løpet av 15 minutter etter endt første infusjon, kan det gis en ny infusjon på 2 mg/kg over en periode på 10 minutter (maksimal andre infusjon på 226 mg (56,5 ml av 4 mg/ml oppløsning)). Kumulative doser på mer enn 5 mg/kg skal ikke gis i løpet av 24 timer.

Den første infusjonen administreres som en 3 mg/kg dose over 10 minutter. Under denne perioden må pasienten overvåkes nøye for tegn på plutselig fall i blodtrykk eller hjerterefrekvens. Hvis slike tegn utvikles, med eller uten symptomatisk hypotensjon eller bradykardi, må infusjonen stoppes umiddelbart.

Dersom konvertering til sinusrytme ikke har funnet sted, må pasientens vitale tegn og hjerterytme overvåkes i ytterligere 15 minutter.

Dersom konvertering til sinusrytme ikke har funnet sted med den første infusjonen eller innen observasjonsperioden på 15 minutter, kan en andre infusjon på 2 mg/kg administreres over 10 minutter.

Dersom konvertering til sinusrytme inntreer enten i løpet av første eller andre infusjon, skal denne infusjonen fullføres. Dersom hemodynamisk stabilt atrieflutter er sett etter den første infusjonen, kan en andre infusjon gis fordi pasienter kan konvertere til sinusrytme (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pasienter med kroppsvekt > 113 kg

For pasienter over 113 kg skal vernakalant gis i fast dose. Den første dosen er 339 mg (84,7 ml av 4 mg/ml oppløsning). Dersom konvertering til sinusrytme ikke skjer i løpet av 15 minutter etter endt første infusjon, kan det gis en ny infusjon på 226 mg (56,5 ml av 4 mg/ml oppløsning) over en periode på 10 minutter. Kumulative doser over 565 mg har ikke blitt evaluert.

Etter hjertekirurgi

Ingen dosejustering nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Eldre (≥ 65 år)

Ingen dosejustering nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke vernakalant hos barn og ungdom < 18 år for rask konvertering av nylig oppstått atrieflimmer til sinusrytme, og dette legemidlet skal derfor ikke brukes hos denne populasjonen.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Vernakalant skal ikke gis som en intravenøs støtdose eller bolus.

Hetteglassene er kun for engangsbruk og må fortynnes før administrasjon.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med alvorlig aortastenose, pasienter med systolisk blodtrykk < 100 mm Hg og pasienter med hjertesvikt NYHA klasse III og IV.
- Pasienter med forlenget QT ved behandlingsstart (ukorrigert > 440 millisekunder) eller alvorlig bradykardi, sinusknute-dysfunksjon eller andre grad og tredje grad hjerteblokk, og som ikke har pacemaker.

- Bruk av intravenøst administrerte hjertefrekvenskontrollerende antiarytmika (klasse I og klasse III) innen 4 timer før og de første 4 timene etter administrering av vernakalant.
- Akutt koronarsyndrom (inkludert hjerteinfarkt) i løpet av de siste 30 dager.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasientovervåkning

Tilfeller av alvorlig hypotensjon er rapportert i løpet av og rett etter infusjon av vernakalant. Pasienter skal observeres nøye gjennom hele infusjonen og i minst 15 minutter etter at infusjonen er avsluttet, med tanke på vitale tegn og med kontinuerlig monitorering av hjertefrekvens.

Hvis noen av følgende tegn eller symptomer oppstår, skal administrering av vernakalant avsluttes, og pasientene skal gis hensiktsmessig medisinsk behandling:

- Plutselig fall i blodtrykk eller hjertefrekvens med eller uten symptomatisk hypotensjon eller bradykardi
- Hypotensjon
- Bradykardi
- Endringer i EKG (som f.eks. klinisk betydningsfull sinuspause, total hjerteblokk, ny grenblokk, signifikant forlengelse av QRS- eller QT-intervall, endringer forenlig med iskemi eller infarkt og ventrikulær arytmi)

Hvis dette skjer i løpet av den første infusjonen med vernakalant, må pasienten ikke få en ny dose.

Pasienten skal overvåkes i ytterligere 2 timer etter at infusjonen har startet og til kliniske parametre og EKG-parametre har stabilisert seg.

Forholdsregler før infusjon

Før man prøver farmakologisk konvertering, må pasienten være tilstrekkelig hydrert og hemodynamisk optimalisert, og om nødvendig må pasienten behandles med antikoagulantia i henhold til behandlingsretningslinjer. Hos pasienter med ukorrigert hypokalemi (serumkalium lavere enn 3,5 mmol/l) må kaliumnivåene korrigeres før bruk av vernakalant.

En sjekkliste til bruk før infusjonen er lagt ved legemidlet. Forskrivende lege bes om å sjekke pasientens egnethet før administrering ved hjelp av den vedlagte sjekklisen. Sjekklisen bør festes på infusjonsposen og leses av helsepersonell som skal administrere legemidlet.

Hypotensjon

Hypotensjon kan oppstå hos et mindre antall pasienter (vernakalant 5,7 %, placebo 5,5 % i løpet av de første 2 timene etter dosering). Hypotensjon opptrer vanligvis tidlig, enten i løpet av infusjonen eller raskt etter avsluttet infusjon, og kan vanligvis korrigeres ved hjelp av standard støttende behandling. Uvanlige tilfeller av alvorlig hypotensjon har blitt observert. Pasienter med kongestiv hjertesvikt (CHF) er identifisert som en populasjon med høyere risiko for hypotensjon (se pkt. 4.8).

Pasienten må monitoreres for tegn og symptomer på plutselig fall i blodtrykk eller hjertefrekvens under infusjonens varighet og i minst 15 minutter etter at infusjonen er avsluttet.

Kongestiv hjertesvikt

Pasienter med kongestiv hjertesvikt som ble behandlet med vernakalant, viste en høyere samlet forekomst av hypotensive episoder i løpet av de første 2 timene etter dosering, sammenlignet med pasienter som fikk placebo (henholdsvis 13,4 % *versus* 4,7 %). Hos 1,8 % av pasientene med kongestiv hjertesvikt ble hypotensjon rapportert som en alvorlig bivirkning eller førte til seponering av legemidlet etter administrering av vernakalant, sammenlignet med 0,3 % med placebo.

Pasienter med kongestiv hjertesvikt i anamnesen hadde en høyere forekomst av ventrikulær arytmi i løpet av de første to timene etter dosering (6,4 % for vernakalant sammenlignet med 1,6 % for placebo). Disse arytmiene er vanligvis sett som asymptomatiske, monomorfe, forbigående (gjennomsnittlig 3-4 slag) ventrikulære takykardier.

På grunn av høyere frekvens av bivirkningene hypotensjon og ventrikulær arytmi hos pasienter med kongestiv hjertesvikt, skal vernakalant brukes med forsiktighet til hemodynamisk stabile pasienter med kongestiv hjertesvikt funksjonsklasse NYHA I til II. Det er begrenset erfaring med bruk av vernakalant til pasienter med tidligere dokumentert LVEF \leq 35 %, og bruk hos disse pasientene anbefales ikke. Bruk hos pasienter med kongestiv hjertesvikt tilsvarende NYHA III eller NYHA IV er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Hjerteklaffsykdom

Det var høyere forekomst av ventrikulær arytmi inntil 24 timer etter dosering hos pasienter med hjerteklaffsykdom som brukte vernakalant. Innen de første 2 timene oppsto ventrikulær arytmi hos 6,4 % av pasientene som ble behandlet med vernakalant mot 0 % etter placebo. Disse pasientene må overvåkes nøye.

Atrieflutter

Vernakalant viste ikke effekt på konvertering av typisk primær atrieflutter til sinusrytme. Pasienter som fikk vernakalant, hadde en høyere forekomst av konvertering til atrieflutter i løpet av de første 2 timene etter dosering. Risikoen er høyere hos pasienter som bruker klasse I-antiarytmika (se pkt. 4.8). Hvis atrieflutter anses som sekundært til behandlingen, bør fortsettelse av infusjonen vurderes (se pkt. 4.2). Sjeldne tilfeller av atrieflutter med 1:1 atrioventrikulær overledning er observert etter markedsføring.

Andre sykdommer og tilstander som ikke er undersøkt

Vernakalant har blitt administrert til pasienter med en ikke-korrigert QT < 440 millisekunder uten økt risiko for torsade de pointes.

Videre er bruken ikke evaluert hos pasienter med klinisk betydningsfull valvulær stenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, restriktiv kardiomyopati eller konstriktiv perikarditt, og kan ikke anbefales i disse tilfellene. Det er begrenset erfaring med vernakalant hos pasienter med pacemakere.

Da det er begrenset erfaring fra kliniske studier hos pasienter med alvorlig leversvikt, anbefales ikke vernakalant til disse pasientene.

Det finnes ingen kliniske data på gjentatt dosering etter første og andre infusjon.

Elektrokonvertering

Elektrokonvertering kan vurderes for pasienter som ikke responderer på behandlingen. Det er ingen klinisk erfaring med elektrokonvertering mindre enn 2 timer etter dosering.

Bruk av antiarytmika før eller etter vernakalant

På grunn av manglende data anbefales ikke vernakalant til pasienter som tidligere har fått antiarytmika (klasse I og III) intravenøst 4-24 timer før vernakalant. Det skal ikke gis til pasienter som har fått antiarytmika (klasse I og III) intravenøst innen 4 timer før vernakalant (se pkt. 4.3)

På grunn av manglende erfaring bør vernakalant brukes med forsiktighet til pasienter på perorale antiarytmika (klasse I og III). Risiko for atrieflutter kan øke hos pasienter som får klasse I antiarytmika (se over).

Det er begrenset erfaring med bruk av intravenøse hjertefrekvenskontrollerende antiarytmika (klasse I og III) i løpet av de første 4 timene etter administrering av vernakalant, derfor skal disse legemidlene ikke brukes i denne perioden (se pkt. 4.3).

Gjenopptagelse eller initiering av vedlikeholdsbehandling med perorale antiarytmika kan vurderes å starte 2 timer etter administrering av vernakalant.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 32 mg natrium per 200 mg hetteglass. Dette tilsvarer 1,6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 80 mg natrium per 500 mg hetteglass. Dette tilsvarer 4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Vernakalant skal ikke gis til pasienter som har fått antiarytmika (klasse I og III) intravenøst innen 4 timer før vernakalant (se pkt. 4.3).

I det kliniske utprøvningsprogrammet ble vedlikeholdsbehandling med perorale antiarytmika stoppet i minst 2 timer etter administrering av vernakalant. Fortsettelse eller oppstart av vedlikeholdsbehandling med perorale antiarytmika etter denne perioden kan vurderes (se pkt. 4.3 og 4.4).

Selv om vernakalant er et substrat for CYP2D6, viste populasjonsfarmakokinetiske analyser at det ikke var noen vesentlig forskjell i den akutte eksponeringen for vernakalant (C_{max} og $AUC_{0-90min}$) når svake eller potente CYP2D6-hemmere ble administrert innen 1 dag før infusjon av vernakalant, sammenlignet med pasienter som ikke fikk samtidig behandling med CYP2D6-hemmere. I tillegg er akutt eksponering av vernakalant hos langsomme omsettere av CYP2D6 kun minimalt forskjellig fra den hos raske omsettere. Ingen dosejustering av vernakalant er nødvendig på bakgrunn av status for CYP2D6 omsetting, eller når vernakalant blir gitt samtidig med 2D6-hemmere.

Vernakalant er en moderat, kompetitiv hemmer av CYP2D6. Akutt intravenøs administrering av vernakalant antas imidlertid ikke å ha utpreget innvirkning på farmakokinetikken til kronisk administrerte 2D6-substrater fordi vernakalant har kort halveringstid, og den påfølgende 2D6-hemmingen er forbigående. Vernakalant gitt som infusjon forventes ikke å forårsake betydningsfulle legemiddelinteraksjoner, grunnet den raske distribusjonen og forbigående eksponeringen, lav proteinbinding, manglende hemming av andre testede CYP P450-enzymene (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 eller 2E1) og manglende hemming av P-glykoprotein i en analyse av digoksintransport.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data om bruk av vernakalanthydroklorid hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist misdannelser etter gjentatt peroral eksponering (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av vernakalant under graviditet.

Amming

Det er ukjent om vernakalant/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke informasjon om utskillelse av vernakalant/metabolitter i melk hos dyr. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Forsiktighet må utvises når det brukes av kvinner som ammer.

Fertilitet

Vernakalant viste ikke endring i fertilitet i dyrestudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vernakalant har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet er imidlertid rapportert i løpet av de første 2 timene etter administrering (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste legemiddelrelaterte bivirkningene (> 5 %) som ble sett i løpet av de første 24 timene etter infusjon med vernakalant, var dysgeusi (smaksforstyrrelse) (17,9 %), nysing (12,5 %) og parestesi (6,9 %). Disse reaksjonene skjedde i sammenheng med infusjonen, var forbigående og var sjelden behandlingsbegrensende.

Bivirkningstabell

Bivirkningsprofilen som er presentert nedenfor er basert på en analyse av samlede kliniske studier, en sikkerhetsstudie etter markedsføring og spontanrapporteringer. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$).

Tabell 1: Bivirkninger^a

Nevrologiske sykdommer	<i>Svært vanlige:</i> Dysgeusi <i>Vanlige:</i> Parestesi, svimmelhet <i>Mindre vanlige:</i> Hypoestesi, brennende følelse, parosmi, synkope, somnolens
Øyesykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> Økt produksjon av tårevæske, irriterte øyne, svekket syn
Hjertesykdommer	<i>Vanlige:</i> Bradykardi ^b , atrieflutter ^b <i>Mindre vanlige:</i> Sinusarrest, ventrikkeltakykardi, palpitasjoner, venstre grenblokk, ventrikkelekstrasystoler, førstegrads AV-blokk, total AV-blokk, høyre grenblokk, sinusbradykardi, forlenget EKG QRS-kompleks, kardiogent sjokk, økt diastolisk blodtrykk <i>Sjeldne:</i> Atrieflutter med 1:1 atrioventrikulær overledning ^{b,c}
Karsykdommer	<i>Vanlige:</i> Hypotensjon <i>Mindre vanlige:</i> Rødming, hetetokter, blekhet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<i>Svært vanlige:</i> Nysing <i>Vanlige:</i> Hoste, ubehag i nesen <i>Mindre vanlige:</i> Dyspné, irritert hals, orofaryngeal smerte, nesetetthet, følelse av å kveles, kvelningsfølelse, rhinoré
Gastrointestinale sykdommer	<i>Vanlige:</i> Kvalme, oral parestesi, oppkast <i>Mindre vanlige:</i> Munntørrhet, diaré, oral hypoestesi, presserende avføringsbehov

Hud- og underhudssykdommer	<i>Vanlige:</i> Pruritus, hyperhidrose <i>Mindre vanlige:</i> Generalisert pruritus, kaldsvette
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Mindre vanlige:</i> Smerter i ekstremitetene
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Vanlige:</i> Smerter på infusjonsstedet, varmfølelse, parestesi på infusjonsstedet <i>Mindre vanlige:</i> Fatigue, irritasjon på infusjonsstedet, hypersensitivitet på infusjonsstedet, pruritus på infusjonsstedet, utilpasshet (malaise)

^a Bivirkningene i tabellen inntraff i løpet av 24 timer etter administrering av vernakalant (se pkt. 4.2 og 5.2) med en forekomst > 0,1 % hos vernakalantpasienter og høyere enn placebo

^b Se undertitlene atrieflutter og bradykardi nedenfor

^c Rapportert etter markedsføring

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kliniske signifikante bivirkninger som ble sett i kliniske studier, inkluderte hypotensjon og ventrikulær arytmi (se pkt. 4.4).

Bradykardi

Bradykardi ble hovedsakelig sett samtidig som konvertering til sinusrytme. Med en signifikant høyere konverteringsrate hos pasienter som fikk vernakalant, var hyppigheten av tilfeller med bradykardi høyere i løpet av de første 2 timene hos pasienter behandlet med vernakalant enn hos pasienter behandlet med placebo (henholdsvis 1,6 % *versus* 0 %). Hos de pasientene som ikke konverterte til sinusrytme, var hyppigheten av bradykardi i løpet av de første 2 timene etter dosering sammenlignbar for gruppene behandlet med placebo og vernakalant (henholdsvis 4,0 % og 3,8 %). Vanligvis responderte bradykardi bra på seponering av behandling og/eller administrering av atropin.

Atrieflutter

Pasienter med atrieflimmer som fikk vernakalant, hadde en høyere andel av konvertering til atrieflutter i løpet av de første 2 timene etter dosering (1,2 % *versus* 0 % med placebo). Ved fortsettelse av infusjon som anbefalt ovenfor, fortsatte de fleste av disse pasientene å konvertere videre til sinusrytme. Elektrokonvertering kan anbefales til de gjenværende pasientene. Pasienter som utviklet atrieflutter etter behandling med vernakalant, utviklet ikke 1:1 atrioventrikulær overledning i de kliniske studiene som er utført hittil. Sjeldne tilfeller av atrieflutter med 1:1 atrioventrikulær overledning er imidlertid observert etter markedsføring.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

En pasient som fikk 3 mg/kg vernakalant i løpet av 5 minutter (i stedet for 10 minutter som anbefalt), utviklet hemodynamisk stabil bred kompleks-takykardi som ble behandlet uten etterfølgende sekvele.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Vernakalant er et antiarytmisk legemiddel som fortrinnsvis virker i atriene ved å forlenge refraktærperioden i atriene og gi en frekvensavhengig langsommere impulsledning. Denne antifibrillatoriske virkningen på refraktærperioden og ledningsevnen antas å undertrykke gjentakelse og forsterkes i atriene under atrieflimmer. Vernakalants relative selektivitet på refraktære egenskaper i atriene *versus* i ventriklene påstås å skyldes både blokkeringen av strømmer regulert av ionekanaler i atriene, men ikke i ventriklene, og de unike elektrofysiologiske forholdene i de flimrende atriene. Blokade av kationiske strømmer i ventriklene, inkludert hERG-kanaler og spenningsavhengige natriumkanaler i hjertet, er imidlertid dokumentert.

Farmakodynamiske effekter

I prekliniske studier blokkerer vernakalant strøm i alle faser av atriets aksjonspotensiale, inkludert kaliumstrøm som spesifikt kommer til uttrykk i atriene (for eksempel den ultrasnake forsinkede likeretteren (rectifier) og de acetylkolinavhengige kaliumstrømmene). Ved atrieflimmer vil også den frekvens- og spenningsavhengige blokkeringen av natriumkanaler ytterligere fokusere på legemidlets virkning mot hurtig aktiverende og delvis depolarisert atrievev i stedet for mot de normalt polariserte ventrikkelslagene ved lavere hjertefrekvens. Vernakalants evne til å blokkere den sene delen av natriumstrømmen begrenser i tillegg virkningen på den ventrikulære repolariseringen som er induert ved blokade av kaliumstrømmer i ventrikkelen. Målt effekt på atrievevet sammen med blokkering av sene natriumstrømmer antyder at vernakalant har lavt proarytmisk potensiale. Alt i alt fører de samlede virkningene av vernakalant på hjertets kalium- og natriumstrømmer til betydelig antiarytmisk effekt som hovedsakelig er konsentrert i atriene.

I en elektrofysiologisk studie på pasienter, hadde vernakalant en doseavhengig signifikant forlengende effekt på den effektive refraktærperioden i atriene som ikke var assosiert med en signifikant økning av den ventrikulære effektive refraktærperioden. Gjennom hele fase III-populasjonen hadde pasienter som ble behandlet med vernakalant en økning i hjertefrekvenskorrigert QT (Fridericias korreksjonsformel, QTcF) sammenlignet med placebo (høyeste verdi fratrukket placeboverdier var henholdsvis 22,1 millisekunder og 18,8 millisekunder etter første og andre infusjon). Innen 90 minutter etter start av infusjonen var denne forskjellen redusert til 8,1 millisekunder.

Klinisk effekt og sikkerhet

Klinisk studiedesign: Den kliniske effekten av vernakalant ved behandling av pasienter med atrieflimmer er evaluert i tre randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (ACT I, ACT II og ACT III) og i en aktivt kontrollert sammenlignende studie med intravenøs amiodaron (AVRO). Noen pasienter med typisk atrieflutter ble inkludert i ACT II og ACT III, og vernakalant ble ikke funnet å være effektivt ved konvertering av atrieflutter. I kliniske studier ble behovet for antikoagulasjon før administrering av vernakalant vurdert i henhold til klinisk praksis hos behandlende lege. Ved atrieflimmer med varighet mindre enn 48 timer var øyeblikkelig hjertedefibrillering tillatt. Ved atrieflimmer med varighet over 48 timer var antikoagulasjon påkrevd i henhold til retningslinjene for behandling.

I ACT I og ACT II ble effekten av vernakalant undersøkt ved behandling av pasienter med vedvarende atrieflimmer > 3 timer men ikke mer enn 45 dager. I ACT II ble effekten av vernakalant undersøkt hos pasienter som utviklet atrieflimmer av < 3 dagers varighet etter nylig å ha gjennomgått koronar bypassoperasjon (CABG) og/eller klaffeoperasjon (atrieflimmer oppstod mer enn 1 dag men mindre enn 7 dager etter operasjonen). I AVRO ble effekten av vernakalant versus intravenøs amiodaron undersøkt hos pasienter med nylig inntrådt atrieflimmer (3 timer til 48 timer). I alle studiene fikk pasientene en 10 minutters infusjon av 3,0 mg/kg BRINAVESS (eller tilsvarende placebo) etterfulgt av en 15 minutters observasjonsperiode. Dersom pasienten hadde atrieflimmer eller atrieflutter ved slutten av 15 minutters perioden, ble en ny 10 minutters infusjon på 2,0 mg/kg BRINAVESS (eller tilsvarende placebo) administrert. Behandlingssuksess (respons) var definert som konvertering av

atrieflimmer til sinusrytme i løpet av 90 minutter. Pasienter som ikke responderte på behandlingen, ble behandlet av legen med standard behandling.

Effekt hos pasienter med vedvarende atrieflimmer (ACT I og ACT III)

Primære effektendepunkter var andelen pasienter med kortvarig atrieflimmer (3 timer til 7 dager) som hadde behandlingsindusert konvertering fra atrieflimmer til sinusrytme i minst ett minutt innen 90 minutter etter første eksponering for studiemedikamentet. Effekten ble undersøkt hos totalt 390 hemodynamisk stabile voksne pasienter med kortvarig atrieflimmer, inkludert pasienter med hypertensjon (40,5 %), iskemisk hjertesykdom (12,8 %), sykdom i hjerteklaffene (9,2 %) og kongestiv hjertesvikt (10,8 %). I disse studiene ble atrieflimmer effektivt konvertert til sinusrytme ved behandling med vernakalant sammenlignet med placebo (se Tabell 2). Konvertering fra atrieflimmer til sinusrytme inntrådte raskt (hos respondere var median tid til konvertering 10 minutter fra starten av første infusjon), og sinusrytme ble opprettholdt gjennom 24 timer (97 %). Doseringsanbefalingen for vernakalant er en titrert behandling med 2 mulige doseringstrinn. I de utførte kliniske studiene kan man ikke uavhengig fastslå den eventuelle tilleggseffekten av den andre dosen.

Tabell 2: Konvertering av atrieflimmer til sinusrytme i ACT I og ACT III

Varighet av atrieflimmer	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	Placebo	P-verdi†	BRINAVESS	Placebo	P-verdi†
> 3 timer til ≤ 7 dager	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 lindret symptomer på atrieflimmer i overensstemmelse med konvertering til sinusrytme.

Det ble ikke observert signifikante forskjeller i sikkerhet eller effekt ut fra alder, kjønn, bruk av frekvenskontrollerende legemidler, bruk av antiarytmika, bruk av warfarin, tidligere iskemisk sykdom, nedsatt nyrefunksjon eller uttrykt mengde cytokrom P450 2D6-enzym.

Behandling med vernakalant påvirket ikke responsraten for elektrisk hjertedefibrillering (inkludert median antall sjokk eller joule nødvendig for vellykket hjertedefibrillering) i tilfeller der dette ble forsøkt mellom 2 og 24 timer etter administrering av studielegemiddel.

Konvertering av atrieflimmer hos pasienter med atrieflimmer av lengre varighet (> 7 dager og ≤ 45 dager), vurdert som sekundært effektendepunkt hos totalt 185 pasienter, viste ikke statistisk signifikante forskjeller mellom vernakalant og placebo.

Effekt hos pasienter som utviklet atrieflimmer etter hjerteoperasjon (ACT II)

Effekt hos pasienter med atrieflimmer etter hjerteoperasjon ble undersøkt i ACT II, en fase 3, dobbelblind, placebokontrollert, parallellgruppestudie (ACT II) med 150 pasienter med vedvarende atrieflimmer (3 timer til 72 timers varighet) som inntraff mellom 24 timer og 7 dager etter koronar bypassoperasjon og/eller klaffeoperasjon. Behandling med vernakalant ga effektiv konvertering fra atrieflimmer til sinusrytme (47,0 % vernakalant, 14,0 % placebo, $p = 0,0001$). Konvertering av atrieflimmer til sinusrytme inntraff raskt (median tid til konvertering var 12 minutter fra infusjonens start).

Effekt i forhold til amiodaron (AVRO)

Vernakalant ble undersøkt hos 116 pasienter med atrieflimmer (3 timer til 48 timer) inkludert pasienter med hypertensjon (74,1 %), IHD (19 %), klaffesykdom (3,4 %) og kongestiv hjertesvikt (17,2 %). Ingen pasienter med NYHA III/IV ble inkludert i studien. I AVRO ble amiodaron infusjon gitt over 2 timer (dvs. 1 times oppladningsdose på 5 mg/kg, etterfulgt av 1 times vedlikeholdsdose på 50 mg). Det primære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde sinusrytme (SR) 90 minutter etter oppstart av behandlingen, og konklusjonene begrenses til effekt sett innenfor dette tidsrommet. Behandling med vernakalant førte til konvertering til SR etter 90 minutter hos 51,7 % av pasientene, *versus* 5,2 % med amiodaron, noe som resulterte i en signifikant raskere konvertering fra atrieflimmer til SR i løpet av de første 90 minuttene sammenlignet med amiodaron (log-rank p -verdi < 0,0001).

Effekt fra observasjonsstudie etter markedsføring

I sikkerhetsstudien SPECTRUM etter godkjenning, som inkluderte 1778 pasienter med 2009 behandlingsepisoder med BRINAVESS, ble effekt evaluert som den pasientandelen som konverterte til sinusrytme i minst ett (1) minutt innen 90 minutter etter infusjonsstart. Pasienter som fikk elektrisk hjertedefibrillering eller intravenøs antiarytmika av klasse I/III for hjertedefibrillering innen tidsrommet på 90-minutter, ble ekskludert. Samlet hadde BRINAVESS effekt hos 70,2 % (1359/1936) av disse pasientene. Basert på rapporter fra pasienter som, ifølge utprøvers vurdering, konverterte til sinusrytme, var median tid til konvertering til sinusrytme 12 minutter. I de fleste behandlingsepisodene (60,4 %) ble kun én infusjon administrert. Den høyere hjertedefibrillingsraten i SPECTRUM sammenlignet med kliniske fase III-studier (70,2 % vs. 47 % til 51 %), er korrelert med en kortere varighet på varighetsindeksen av atrieflimmerperioden (median varighet på 11,1 timer i SPECTRUM vs. 17,7 til 28,2 timer i kliniske studier).

Dersom pasienter som fikk elektrisk hjertedefibrillering, intravenøs antiarytmika eller oral propafenon/flekainid innen 90 minutter etter infusjonsstart blir ansett for å ha behandlingssvikt, i tillegg til pasienter som ikke konverterte i ett minutt i løpet av 90 minutter, var konversjonsraten blant de 2009 pasientene som fikk BRINAVESS på 67,3 % (1352/2009). Det var ingen betydningsfull forskjell når analysene ble stratifisert etter terapeutisk indikasjon (dvs. pasienter uten kirurgi og etter hjertekirurgi).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med vernakalant i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved atrieflimmer (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hos pasienter var gjennomsnittlig toppnivå av plasmakonsentrasjon for vernakalant 3,9 mikrog/ml etter en enkel 10 minutters infusjon av 3 mg/kg vernakalanthydroklorid, og 4,3 mikrog/ml etter en ny infusjon på 2 mg/kg med 15 minutters intervall mellom disse dosene.

Distribusjon

Vernakalant distribueres raskt og i utstrakt grad i kroppen, med et distribusjonsvolum på ca. 2 l/kg. C_{max} og AUC var doseproporsjonale mellom 0,5 mg/kg og 5 mg/kg. Hos pasienter var den typiske totale clearance av vernakalant estimert til å være 0,41 l/time/kg. Den frie fraksjonen av vernakalant i humant serum er 53-63 % i konsentrasjonsområdet 1-5 mikrog/ml.

Eliminasjon

Vernakalant elimineres hovedsakelig av CYP2D6-mediert O-demetylering hos raske CYP2D6-omsettere. Glukuronidering og renal utskillelse er hovedmekanismene for eliminering i langsomme CYP2D6-omsettere. Gjennomsnittlig halveringstid av vernakalant hos pasienter var ca. 3 timer hos raske CYP2D6-omsettere og ca. 5,5 timer hos langsomme omsettere. Etter 24 timer synes nivået av vernakalant å være ubetydelig.

Spesielle pasientgrupper

Vernakalants øyeblikkelige farmakokinetikk påvirkes ikke signifikant av kjønn, tidligere kongestiv hjertesvikt, nedsatt nyrefunksjon eller samtidig administrering av betablokkere eller andre legemidler, inkludert warfarin, metoprolol, furosemid og digoksin. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon økte eksponeringen med 9 til 25 %. Det var ikke nødvendig med dosejustering ved disse tilstandene, verken basert på alder, serumkreatinin eller CYP2D6-omsetning.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering og gentoksisitet.

Med hensyn til reproduksjon ble det ikke observert effekter på graviditet, embryoføtal utvikling, fødsel eller utvikling etter fødsel etter intravenøs administrering av vernakalant ved eksponeringsnivåer (AUC) tilsvarende eller lavere enn humane eksponeringsnivåer (AUC) som oppnås etter en enkelt intravenøs dose vernakalant. I studier på embryoføtal utvikling med peroralt administrert vernakalant to ganger daglig, som generelt ga høyere eksponeringsnivåer (AUC) enn de som ble oppnådd i mennesker etter en enkelt intravenøs dose av vernakalant, oppstod misdannelser (misformet/manglende/sammenvokst skalleben inkludert ganespalte, bøyde radius (underarmsben), bøyde/misformet skulderblad, innsnevret luftrør, manglende skjoldbruskkjertel, testisretensjon) hos rotter, og økt embryoføtal letalitet, økt antall foster med sammenvokst og/eller ekstra brystbein (sternebra) ble sett hos kaniner ved de høyeste undersøkte dosene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Sitronsyre (E330)
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker
Natriumhydroksid (E524) (til justering av pH)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

5 år.

Det fortynnede sterile konsentratet er kjemisk og fysisk stabilt i 12 timer ved eller under 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser for det bruksferdige produktet brukerens eget ansvar, og skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Engangs hetteglass (Type I) med klorbutyl gummipropp og aluminiumforsegling.

Pakningsstørrelse på 1 hetteglass med enten 10 ml eller 25 ml konsentrat.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Les alle punktene før administrasjon av legemidlet.

Det anbefales å benytte en infusjonspumpe. En sprøytepumpe er imidlertid akseptabelt, forutsatt at det nøyaktig beregnede volumet gis i løpet av den spesifiserte infusjonstiden.

Tilberedning av BRINAVESS til infusjon

Punkt 1:

Undersøk BRINAVESS hetteglassene visuelt for partikler og misfarging før administrering. Ikke bruk hetteglass som inneholder partikler eller som er misfarget. Bemerk: BRINAVESS konsentrat til infusjonsvæske varierer fra fargeløst til svakt gult. Fargevariasjoner innenfor dette området påvirker ikke virkningen.

Punkt 2: Fortynning av konsentrat

For å sikre riktig administrering, må mengden BRINAVESS 20 mg/ml som klargjøres ved starten av behandlingen være tilstrekkelig til både første og andre infusjon i tilfelle to infusjoner skulle bli nødvendig. Lag en oppløsning med en konsentrasjon på 4 mg/ml etter retningslinjene for fortynning nedenfor:

Pasienter \leq 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml tilsettes 100 ml fortynningsvæske.

Pasienter $>$ 100 kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml tilsettes 120 ml fortynningsvæske.

Anbefalte fortynningsmidler er natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, Ringerlaktat infusjonsvæske, oppløsning, eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning.

Punkt 3: Undersøk væsken

Den fortynnete sterile væsken skal være klar, fargeløs til svakt gul. Undersøk væsken igjen visuelt for partikler og misfarging før administrering.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/10/645/001

EU/1/10/645/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 01 september 2010

Dato for seneste fornyelse: 01. september 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E)ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGHSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency)
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal legge ved en sjekkliste i hver pakning. Teksten er inkludert i Vedlegg IIIA. Firmaet vil begynne å legge ved sjekklister til bruk før infusjon i pakningene som pakkes på pakkestedet så snart som mulig, og senest den 15. november 2012. Sjekklister vil være selvklebende slik at de kan festes på infusjonsbeholderen.

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at alt helsepersonell som er involvert i administrering av Brinavess får en informasjonspakke beregnet på helsepersonell. Informasjonen skal inneholde:

Opplæringsmateriale for helsepersonell
Preparatomtale (SPC), pakningsvedlegg og merking

Før distribusjon må innehaver av markedsføringstillatelsen bli enig med nasjonal kompetent myndighet om innholdet og formatet av opplæringsmaterialet, samt en kommunikasjonsplan.

Vesentlige elementer som skal inkluderes i opplæringsmaterialet:

1. BRINAVESS skal administreres som en intravenøs infusjon under kontrollerte kliniske forhold egnet for hjertedefibrillering. Bare godt kvalifisert helsepersonell skal administrere BRINAVESS og skal hyppig overvåke pasienten for tegn og symptomer på plutselig fall i blodtrykk eller hjertefrekvens under infusjonens varighet og i minst 15 minutter etter at infusjonen er avsluttet (se pkt. 4.4).

2. Passende tiltak for å håndtere og minimalisere risiko, som for eksempel behov for nøye overvåking under og etter administrering av BRINAVESS.

3. Kriterier for pasientutvelgelse, som for eksempel kontraindikasjoner, advarsler og forsiktighetsregler for bruk og opplysning om pasientpopulasjon med begrenset informasjon fra kliniske studier.

- Gjør helsepersonell oppmerksom på kontraindikasjonene for BRINAVESS:
 - Hypersensivitet for det aktive stoffet eller noen av hjelpestoffene som er listet i pkt. 6.1.
 - Pasienter med forlenget QT ved behandlingsstart (ukorrigert > 440 millisekunder) eller alvorlig bradykardi, sinusknute-dysfunksjon eller andre grad og tredje grad hjerteblokk, og som ikke har pacemaker.
 - Bruk av intravenøst administrerte hjertefrekvenskontrollerende antiarytmika (klasse I og klasse III) innen 4 timer før og de første 4 timene etter administrering av BRINAVESS.
 - Akutt koronarsyndrom (inkludert hjerteinfarkt) i løpet av de siste 30 dager.
 - Pasienter med alvorlig aortastenose, pasienter med systolisk blodtrykk < 100 mm Hg og pasienter med hjertesvikt NYHA klasse III og IV.
- Gjør helsepersonell oppmerksom på advarsler og forsiktighetsregler med BRINAVESS hos pasienter med klinisk betydningsfull klaffestenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, restriktiv kardiomyopati eller konstriktiv perikarditt, tidligere dokumentert LVEF \leq 35 %, fremskreden leversvikt.
- Gjør helsepersonell oppmerksom på nødvendige forholdsregler ved bruk av BRINAVESS hos hemodynamisk stabile pasienter med kongestiv hjertesvikt NYHA I og NYHA II og nødvendigheten av å overvåke pasienter med hjerteklaff-sykdom nøye.
- Gjør helsepersonell oppmerksom på reaksjoner som kan oppstå etter administrering av BRINAVESS, som for eksempel hypotensjon, bradykardi, atrieflutter eller ventrikulær arytmi.
- Gjør helsepersonell oppmerksom på bruk av antiarytmika før eller etter BRINAVESS.
 - På grunn av manglende data anbefales BRINAVESS ikke til pasienter som tidligere har fått antiarytmika (klasse I og III) intravenøst 4-24 timer før vernakalant.
 - På grunn av manglende erfaring bør BRINAVESS brukes med forsiktighet til pasienter på perorale antiarytmika (klasse I og III). Risiko for atrieflutter kan øke hos pasienter som får klasse I antiarytmika.
 - Gjenopptagelse eller initiering av vedlikeholdsbehandling med perorale antiarytmika kan vurderes å starte 2 timer etter administrering av BRINAVESS.
 - Intravenøse hjertefrekvenskontrollerende antiarytmika bør ikke brukes i løpet av de første 4 timene etter administrering av BRINAVESS.

4. Opplysninger om beregning av dose, tilberedning av infusjonsvæsken og administrasjonsmåte.

5. BRINAVESS er tilgjengelig i forskjellige hetteglasstørrelser (tilgjengelige størrelser settes inn lokalt). Antall hetteglass med BRINAVESS konsentrat som er nødvendig for å tilberede passende mengde oppløsning til behandling av en enkelt pasient, vil være avhengig av pasientens vekt og hetteglassenes størrelse.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

BRINAVESS 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
vernakalanthydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass inneholder 200 mg vernakalanthydroklorid som tilsvarer 181 mg vernakalant.
Hvert hetteglass inneholder 500 mg vernakalanthydroklorid som tilsvarer 452,5 mg vernakalant.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sitronsyre, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid (E524).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske

1 hetteglass
200 mg/10 ml

1 hetteglass
500 mg/25 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Fortynnet oppløsning: Brukes innen 12 timer og oppbevares ved eller under 25 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

BRINAVESS 20 mg/ml sterilt konsentrat
vernakalanthydroklorid
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Fortynnes før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 ml:
200 mg/10 ml

25 ml:
500 mg/25 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL LEGGES INN I DEN YTRE EMBALLASJE (KARTONG)

SJEKKLISTE TIL BRUK FØR INFUSJONEN

Viktige instruksjoner ved bruk av BRINAVESS

Forskrivende lege bes om å sjekke pasientens egnethet før administrering ved hjelp av den vedlagte sjekklisen. Denne sjekklisen bør klebes på infusjonsbeholderen og leses av helsepersonell som skal administrere BRINAVESS.

BRINAVESS skal kun administreres av godt kvalifisert helsepersonell under kontrollerte kliniske forhold egnet for hjertedefibrillering. Observer pasienten hyppig for tegn og symptomer på plutselig fall i blodtrykk eller hjerterefreknens under infusjonens varighet og i minst 15 minutter etter at infusjonen er avsluttet.

Les preparatomtalen og opplæringsmaterialet for helsepersonell nøye før administrering av BRINAVESS

BRINAVESS må IKKE gis til en pasient hvis det svares "JA" på minst ett av spørsmålene nedenfor:

Har pasienten hjertesvikt NYHA klasse III eller IV?	JA	NEI
Har pasienten hatt akutt koronarsyndrom (inkludert hjerteinfarkt) i løpet av de siste 30 dagene?	JA	NEI
Har pasienten alvorlig aortastenose?	JA	NEI
Har pasienten systolisk blodtrykk < 100 mm Hg?	JA	NEI
Har pasienten forlenget QT-intervall ved behandlingsstart (ukorrigert > 440 millisekunder)?	JA	NEI
Har pasienten alvorlig bradykardi, sinusknute-dysfunksjon eller andre og tredje grad hjerteblokk uten å ha pacemaker?	JA	NEI
Har pasienten fått et intravenøst administrert antiarytmikum (klasse I og/eller klasse III) innen 4 timer før administrering av BRINAVESS?	JA	NEI
Er pasienten overfølsom overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene?	JA	NEI

IKKE gi andre intravenøse antiarytmiske legemidler (klasse I og/eller klasse III) i minst 4 timer etter infusjon av BRINAVESS.

Følg disse instruksene ved bruk av BRINAVESS:

- Pasienten bør være tilstrekkelig hydrert og hemodynamisk optimalisert, og (om nødvendig) tilstrekkelig behandlet med antikoagulantia før administrering av BRINAVESS.
- Observer pasienten hyppig og nøye gjennom hele infusjonen og i minst 15 minutter etter at infusjonen er avsluttet, med vekt på:
 - Tegn eller symptomer på plutselig fall i blodtrykk eller hjerterefreknens, med eller uten symptomatisk hypotensjon eller bradykardi
 - Bradykardi
 - Hypotensjon
 - Uventede endringer i EKG (se preparatomtalen)Hvis slike tegn oppstår, skal administreringen av BRINAVESS avsluttes øyeblikkelig, og hensiktsmessig medisinsk behandling skal gis. Ikke gjenoppta behandlingen med BRINAVESS.
- Fortsett å overvåke pasienten i 2 timer etter at infusjonen har startet og til kliniske parametre og EKG-parametre har stabilisert seg.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

BRINAVESS 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske

vernakalanthydroklorid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva BRINAVESS er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker BRINAVESS
3. Hvordan du bruker BRINAVESS
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer BRINAVESS
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva BRINAVESS er og hva det brukes mot

BRINAVESS inneholder virkestoffet vernakalanthydroklorid. BRINAVESS virker ved å endre dine uregelmessige eller raske hjerteslag til en normal hjerterefrekvens.

Det brukes hos voksne som har raske, uregelmessige hjerteslag som kalles atrieflimmer, og som nylig, for 7 dager siden eller mindre, har oppstått hos pasienter som ikke er operert, og for 3 dager siden eller mindre hos pasienter som har gjennomgått hjerteoperasjon.

2. Hva du må vite før du bruker BRINAVESS

Bruk ikke BRINAVESS

- hvis du er allergisk overfor vernakalanthydroklorid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du har hatt nye eller forverrede brystmerter (angina) som er diagnostisert av lege som akutt koronarsyndrom i løpet av de siste 30 dagene, eller du har hatt hjerteanfall i løpet av de siste 30 dagene
- hvis du har innsnevring av hjerteklaffen, systolisk blodtrykk mindre enn 100 mm Hg eller alvorlig hjertesvikt med symptomer ved mindre anstrengelse eller i hvile
- hvis du har unormalt lav puls eller merker at hjertet ditt hopper over slag og du bruker ikke pacemaker, eller du har en ledningsforstyrrelse som kalles QT-forlengelse – noe legen din kan se på EKG
- hvis du tar visse andre intravenøse legemidler (antiarytmika klasse I og III) for å normalisere unormal hjerterefrekvens 4 timer før BRINAVESS skal tas

Du må ikke bruke BRINAVESS hvis noe av det som står ovenfor gjelder for deg. Hvis du er usikker, snakk med legen din før du bruker dette legemidlet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker BRINAVESS hvis du har:

- hjertesvikt
- visse hjertesykdommer som involverer hjertemuskelen, hjerteposen og en betydelig innsnevring av hjerteklaffene

- sykdom i hjerteklaffene
- leverproblemer
- du tar andre frekvenskontrollerende legemidler

Hvis du har svært lavt blodtrykk eller lav puls eller visse endringer i EKG mens du bruker dette legemidlet, vil legen din stoppe behandlingen.

Legen din vil vurdere om du trenger hjertefrekvenskontrollerende legemidler i tillegg, 4 timer etter bruk av BRINAVESS.

BRINAVESS virker kanskje ikke ved behandling av andre typer unormal hjertefrekvens, men dette vil legen din være kjent med.

Informér legen din hvis du har pacemaker.

Rådfør deg med legen din hvis noe av dette gjelder deg (eller hvis du er usikker på om det gjør det). Detaljert informasjon om advarsler og forholdsregler relatert til bivirkninger som kan oppstå er presentert i avsnitt. 4.

Blodprøver

Før du får dette legemidlet vil legen din bestemme om det skal tas blodprøver for å se hvor raskt blodet leverer seg, og også for å se på kaliumnivået ditt.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år, siden det ikke er noen erfaring med bruk i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og BRINAVESS

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ikke bruk BRINAVESS hvis du tar visse andre intravenøse legemidler (antiarytmika Klasse I og III) som brukes til å normalisere unormal hjerterytme, 4 timer før BRINAVESS skal brukes.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid .

Man bør helst unngå å bruke BRINAVESS under graviditet.

Det er ikke kjent om BRINAVESS går over i morsmelken.

Kjøring og bruk av maskiner

Vær oppmerksom på at noen mennesker kan bli svimle etter å ha fått BRINAVESS, vanligvis i løpet av de første 2 timene. (se avsnittet «Mulige bivirkninger»). Hvis du blir svimmel, må du unngå å kjøre eller bruke maskiner etter at du har fått BRINAVESS.

BRINAVESS inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 32 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert 200 mg hetteglass. Dette tilsvarer 1,6 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 80 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert 500 mg hetteglass. Dette tilsvarer 4 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker BRINAVESS

Mengden BRINAVESS du får vil avhenge av vekten din. Den anbefalte startdosen er 3 mg/kg, med en maksimal beregnet dose basert på 113 kg. Hvis du veier mer enn 113 kg vil du få en fast dose på 339 mg. Mens du får BRINAVESS vil pusten din, herteslagene, blodtrykket og den elektriske aktiviteten i hjertet sjekkes.

Hvis hjerteslagene dine ikke har normalisert seg 15 minutter etter avslutning av den første dosen, kan du få en ny dose. Dette vil være en litt lavere dose på 2 mg/kg, med en maksimal beregnet dose basert på 113 kg. Hvis du veier mer enn 113 kg vil du få en fast dose på 226 mg. Total dose på mer enn 5 mg/kg skal ikke gis i løpet av 24 timer.

BRINAVESS skal gis til deg av helsepersonell. BRINAVESS vil bli fortynnet før det gis til deg. Informasjon om hvordan man forbereder løsningen er tilgjengelig i slutten av dette pakningsvedlegget.

Det gis til deg i en vene over en periode på 10 minutter.

Dersom du får for mye av BRINAVESS

Si umiddelbart ifra til legen din hvis du tror du kan ha fått for mye BRINAVESS.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Legen din kan bestemme at infusjonen skal avbrytes dersom legen observerer noen av følgende unormale endringer i:

- hjerteslagene dine (som veldig raske (mindre vanlige) eller svært langsomme hjerteslag (vanlige), et overhoppet slag (mindre vanlige), eller en kort pause i den normale aktiviteten for hjertet ditt (mindre vanlige))
- blodtrykket ditt (som et veldig lavt blodtrykk som forårsaker alvorlige hjerte problemer) (mindre vanlige)
- den elektriske aktiviteten i hjertet ditt (mindre vanlige)

Andre bivirkninger:

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- smaksforstyrrelser
- nysing

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- raske hjerteslag
- smerte eller nummenhet på infusjonsstedet, nedsatt følsomhet i huden, eller prikkende følelse
- kvalme og oppkast
- varmekølelse
- lavt blodtrykk, langsom puls, svimmelhetsfølelse
- hoste, sår nese
- overdreven svetting, kløe
- følelsesløshet eller kribling som forekommer i slimhinnen eller vevet i munnhulen

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- visse typer hjerte problemer (slik som at du kjenner hjerteslagene (hjertebank) eller et ekstra hjerteslag)
- nedsatt følelse eller følsomhet
- irriterte, fuktige øyne eller synsforandringer
- endring i luktesansen
- smerter i fingrene og tærne, en brennende følelse
- kaldsvetting, hetetokter
- presserende behov for avføring, diaré
- kortpustethet eller tett i brystet
- kvalningsfølelse

- smerte i munnen eller halsen
- irritasjon, kløe på infusjonsstedet
- høyt blodtrykk
- følelse av å være ør eller besvime, generell uvelhetsfølelse, døsigheit eller søvnighet
- rennende nese, sår hals
- nesetetthet
- munntørrhet
- blek hud
- generalisert kløe
- tretthet (fatigue)
- redusert følelse eller følsomhet i munnen

Disse bivirkningene, sett i løpet av 24 timer etter at man har fått BRINAVESS, går vanligvis raskt over, men hvis de ikke gjør det bør du snakke med legen din.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer BRINAVESS

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og hetteglassetiketten etter "Utløpsdato" eller "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

BRINAVESS må fortynnes før bruk. Det fortynnede sterile konsentratet er kjemisk og fysisk stabilt i 12 timer ved 25° C eller lavere.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser for det bruksferdige produktet brukerens ansvar, og skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2° C til 8° C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler eller misfarging.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av BRINAVESS

- Virkestoff er vernakalanthydroklorid. Hver ml konsentrat inneholder 20 mg vernakalanthydroklorid som tilsvarer 18,1 mg vernakalant. Hvert hetteglass med 200 mg vernakalanthydroklorid tilsvarer 181 mg vernakalant. **Hvert hetteglass med 500 mg vernakalanthydroklorid tilsvarer 452,5 mg vernakalant.**
- Andre innholdsstoffer er sitronsyre, natriumklorid, natriumhydroksid (E524) og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «BRINAVESS inneholder natrium»).

Hvordan BRINA VESS ser ut og innholdet i pakningen

BRINA VESS er et konsentrat til infusjonsvæske (sterilt konsentrat) som er klart og fargeløst til svakt gult.

BRINA VESS er tilgjengelig i pakningsstørrelsen 1 hetteglass som inneholder enten 200 mg eller 500 mg vernakalanthydroklorid.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Frankrike

Tilvirker:

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

Ta kontakt med med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Polska

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Vennligst se produktinformasjonen og opplæringsmaterialet for ytterligere informasjon før bruk av BRINAVESS.

KLINISKE OPPLYSNINGER**Indikasjoner**

Brinavess er indisert hos voksne for rask konvertering av nylig oppstått atrieflimmer til sinusrytme

- For pasienter uten kirurgi: atrieflimmer ≤ 7 dagers varighet
- For pasienter etter hjertekirurgi: atrieflimmer ≤ 3 dagers varighet

Dosering og administrasjonsmåte

Vernakalant skal administreres under kontrollerte kliniske forhold egnet for hjertedefibrillering. Bare godt kvalifisert helsepersonell skal administrere preparatet.

Dosering

Vernakalant doseres etter pasientens kroppsvekt, med en beregnet maksimaldose basert på 113 kg. Anbefalt første infusjon er 3 mg/kg som skal gis over en periode på 10 minutter, med en maksimal førstedose på 339 mg (84,7 ml av 4 mg/ml oppløsning). Dersom konvertering til sinusrytme ikke skjer i løpet av 15 minutter etter endt første infusjon, kan det gis en ny infusjon på 2 mg/kg over en periode på 10 minutter (maksimal andre infusjon på 226 mg (56,5 ml av 4 mg/ml oppløsning)). Kumulative doser på mer enn 5 mg/kg skal ikke gis i løpet av 24 timer.

Den første infusjonen administreres som en 3 mg/kg dose over 10 minutter. Under denne perioden må pasienten overvåkes nøye for tegn på plutselig fall i blodtrykk eller hjerterefrekvens. Hvis slike tegn utvikles, med eller uten symptomatisk hypotensjon eller bradykardi, må infusjonen stoppes umiddelbart.

Dersom konvertering til sinusrytme ikke har funnet sted, må pasientens vitale tegn og hjerterytme overvåkes i ytterligere 15 minutter.

Dersom konvertering til sinusrytme ikke har funnet sted med den første infusjonen eller innen observasjonsperioden på 15 minutter, kan en andre infusjon på 2 mg/kg administreres over 10 minutter.

Dersom konvertering til sinusrytme inntreer enten i løpet av første eller andre infusjon, skal denne infusjonen fullføres. Dersom hemodynamisk stabilt atrieflutter er sett etter den første infusjonen, kan en andre infusjon gis fordi pasienter kan konvertere til sinusrytme (se «Advarsler og forsiktighetsregler» og «Bivirkninger»).

Pasienter med kroppsvekt > 113 kg

For pasienter over 113 kg skal vernakalant gis i fast dose. Den første dosen er 339 mg (84,7 ml av 4 mg/ml oppløsning). Dersom konvertering til sinusrytme ikke skjer i løpet av 15 minutter etter endt første infusjon, kan det gis en ny infusjon på 226 mg (56,5 ml av 4 mg/ml oppløsning) over en periode på 10 minutter. Kumulative doser over 565 mg har ikke blitt evaluert.

Etter hjertekirurgi

Ingen dosejustering nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering nødvendig (se «Farmakokinetiske egenskaper»).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering nødvendig (se «Advarsler og forsiktighetsregler» og «Farmakokinetiske egenskaper»).

Eldre (≥ 65 år)

Ingen dosejustering nødvendig.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke vernakalant hos barn og ungdommer < 18 år for rask konvertering av nylig oppstått atrieflimmer til sinusrytme, og dette legemidlet skal derfor ikke brukes hos denne populasjonen.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Vernakalant skal ikke gis som en intravenøs støtdose eller bolus.

Hetteglassene er kun for engangsbruk og må fortynnes før administrasjon.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se «Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering».

Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i «Hjelpestoffer».
- Pasienter med alvorlig aortastenose, pasienter med systolisk blodtrykk < 100 mm Hg og pasienter med hjertesvikt NYHA klasse III og IV.
- Pasienter med forlenget QT ved behandlingsstart (ukorrigert > 440 millisekunder) eller alvorlig bradykardi, sinusknute-dysfunksjon eller andre grad og tredje grad hjerteblokk, og som ikke har pacemaker.
- Bruk av intravenøst administrerte hjertefrekvenskontrollerende antiarytmika (klasse I og klasse III) innen 4 timer før og de første 4 timene etter administrering av vernakalant.
- Akutt koronarsyndrom (inkludert hjerteinfarkt) i løpet av de siste 30 dager.

Advarsler og forsiktighetsregler

Pasientovervåkning

Tilfeller av alvorlig hypotensjon er rapportert i løpet av og rett etter infusjon av vernakalant . Pasienter skal observeres nøye gjennom hele infusjonen og i minst 15 minutter etter at infusjonen er avsluttet, med tanke på vitale tegn og med kontinuerlig monitorering av hjertefrekvens.

Hvis noen av følgende tegn eller symptomer oppstår, skal administrering av vernakalant avsluttes, og pasientene skal gis hensiktsmessig medisinsk behandling:

- Plutselig fall i blodtrykk eller hjertefrekvens med eller uten symptomatisk hypotensjon eller bradykardi
- Hypotensjon
- Bradykardi
- Endringer i EKG (som f.eks. klinisk betydningsfull sinuspause, total hjerteblokk, ny grenblokk, signifikant forlengelse av QRS- eller QT-intervall, endringer forenlig med iskemi eller infarkt og ventrikulær arytmi)

Hvis dette skjer i løpet av den første infusjonen med vernakalant, må pasienten ikke få en ny dose.

Pasienten skal overvåkes i ytterligere 2 timer etter at infusjonen har startet og til kliniske parametre og EKG-parametre har stabilisert seg.

Forholdsregler før infusjon

Før man prøver farmakologisk konvertering, må pasienten være tilstrekkelig hydrert og hemodynamisk optimalisert, og om nødvendig må pasienten behandles med antikoagulantia i henhold til behandlingsretningslinjer. Hos pasienter med ukorrigert hypokalemi (serumkalium lavere enn 3,5 mmol/l) må kaliumnivåene korrigeres før bruk av vernakalant.

En sjekklister til bruk før infusjonen er lagt ved legemidlet. Forskrivende lege bes om å sjekke pasientens egnethet før administrering ved hjelp av den vedlagte sjekklister. Sjekklister bør festes på infusjonsposen og leses av helsepersonell som skal administrere preparatet.

Hypotensjon

Hypotensjon kan oppstå hos et mindre antall pasienter (vernakalant 5,7 %, placebo 5,5 % i løpet av de 2 første timene etter dosering). Hypotensjon opptrer vanligvis tidlig, enten i løpet av infusjonen eller raskt etter avsluttet infusjon, og kan vanligvis korrigeres ved hjelp av standard støttende behandling. Uvanlige tilfeller av alvorlig hypotensjon har blitt observert. Pasienter med kongestiv hjertesvikt (CHF) er identifisert som en populasjon med høyere risiko for hypotensjon (se «Bivirkninger»).

Pasienten må monitoreres for tegn og symptomer på plutselig fall i blodtrykk eller hjertefrekvens under infusjonens varighet og i minst 15 minutter etter at infusjonen er avsluttet.

Kongestiv hjertesvikt

Pasienter med kongestiv hjertesvikt som ble behandlet med vernakalant, viste en høyere samlet forekomst av hypotensive episoder i løpet av de første 2 timene etter dosering, sammenlignet med pasienter som fikk placebo (henholdsvis 13,4 % *versus* 4,7 %). Hos 1,8 % av pasientene med kongestiv hjertesvikt ble hypotensjon rapportert som en alvorlig bivirkning eller førte til seponering av legemidlet etter administrering av vernakalant, sammenlignet med 0,3 % med placebo.

Pasienter med kongestiv hjertesvikt i anamnesen hadde en høyere forekomst av ventrikulær arytmi i løpet av de første to timene etter dosering (6,4 % for vernakalant sammenlignet med 1,6 % for placebo). Disse arytmiene er vanligvis sett som asymptomatiske, monomorfe, forbigående (gjennomsnittlig 3-4 slag) ventrikulære takykardier.

På grunn av høyere frekvens av bivirkningene hypotensjon og ventrikulær arytmi hos pasienter med kongestiv hjertesvikt, skal vernakalant brukes med forsiktighet til hemodynamisk stabile pasienter med kongestiv hjertesvikt funksjonsklasse NYHA I til II. Det er begrenset erfaring med bruk av vernakalant til pasienter med tidligere dokumentert LVEF \leq 35 %, og bruk hos disse pasientene anbefales ikke. Bruk hos pasienter med kongestiv hjertesvikt tilsvarende NYHA III eller NYHA IV er kontraindisert (se «Kontraindikasjoner»).

Hjerteklaffsykdom

Det var høyere forekomst av ventrikulær arytmi inntil 24 timer etter dosering hos pasienter med hjerteklaffsykdom som brukte vernakalant. Innen de første 2 timene oppsto ventrikulær arytmi hos 6,4 % av pasientene som ble behandlet med vernakalant mot 0 % etter placebo. Disse pasientene må overvåkes nøye.

Atrieflutter

Vernakalant viste ikke effekt på konvertering av typisk primær atrieflutter til sinusrytme. Pasienter som fikk vernakalant, hadde en høyere forekomst av konvertering til atrieflutter i løpet av de første 2 timene etter dosering. Risikoen er høyere hos pasienter som bruker klasse I-antiarytmika (se «Bivirkninger»). Hvis atrieflutter anses som sekundært til behandlingen, bør fortsettelse av infusjonen vurderes (se «Dosering og administrasjonsmåte»). Sjeldne tilfeller av atrieflutter med 1:1 atrioventrikulær overledning er observert etter markedsføring.

Andre sykdommer og tilstander som ikke er undersøkt

Vernakalant har blitt administrert til pasienter med en ikke-korrigert QT < 440 millisekunder uten økt risiko for torsade de pointes.

Videre er bruken ikke evaluert hos pasienter med klinisk betydningsfull valvulær stenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, restriktiv kardiomyopati eller konstriktiv perikarditt, og bruken kan ikke anbefales i disse tilfellene. Det er begrenset erfaring med vernakalant hos pasienter med pacemakere.

Da det er begrenset erfaring fra kliniske studier hos pasienter med alvorlig leversvikt, anbefales ikke vernakalant til disse pasientene.

Det finnes ingen kliniske data på gjentatt dosering etter første og andre infusjon.

Elektrokonvertering

Elektrokonvertering kan vurderes for pasienter som ikke responderer på behandlingen. Det er ingen klinisk erfaring med elektrokonvertering mindre enn 2 timer etter dosering.

Bruk av antiarytmika før eller etter vernakalant

På grunn av manglende data anbefales ikke vernakalant til pasienter som tidligere har fått antiarytmika (klasse I og III) intravenøst 4-24 timer før vernakalant. Det skal ikke gis til pasienter som har fått antiarytmika (klasse I og III) intravenøst innen 4 timer før vernakalant (se «Kontraindikasjoner»).

På grunn av manglende erfaring bør vernakalant brukes med forsiktighet til pasienter på perorale antiarytmika (klasse I og III). Risiko for atrieflutter kan øke hos pasienter som får klasse I antiarytmika (se over).

Det er begrenset erfaring med bruk av intravenøse hjertefrekvenskontrollerende antiarytmika (klasse I og III) i løpet av de første 4 timene etter administrering av vernakalant, derfor skal disse legemidlene ikke brukes i denne perioden (se «Kontraindikasjoner»).

Gjenopptagelse eller initiering av vedlikeholdsbehandling med perorale antiarytmika kan vurderes å starte 2 timer etter administrering av vernakalant.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 32 mg natrium per 200 mg hetteglass. Dette tilsvarer 1,6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 80 mg natrium per 500 mg hetteglass. Dette tilsvarer 4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Vernakalant skal ikke gis til pasienter som har fått antiarytmika (klasse I og III) intravenøst innen 4 timer før vernakalant (se «Kontraindikasjoner»).

I det kliniske utprøvningsprogrammet ble vedlikeholdsbehandling med perorale antiarytmika stoppet i minst 2 timer etter administrering av vernakalant. Fortsettelse eller oppstart av vedlikeholdsbehandling med perorale antiarytmika etter denne perioden kan vurderes (se «Kontraindikasjoner» og «Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering»).

Selv om vernakalant er et substrat for CYP2D6, viste populasjonsfarmakokinetiske analyser at det ikke var noen vesentlig forskjell i den akutte eksponeringen for vernakalant (C_{max} og $AUC_{0-90 \text{ min}}$) når svake eller potente CYP2D6-hemmere ble administrert innen 1 dag før infusjon av vernakalant, sammenlignet med pasienter som ikke fikk samtidig behandling med CYP2D6-hemmere. I tillegg er akutt eksponering av vernakalant hos langsomme omsettere av CYP2D6 kun minimalt forskjellig fra den hos raske omsettere. Ingen dosejustering av vernakalant er nødvendig på bakgrunn av status for CYP2D6 omsetting, eller når vernakalant blir gitt samtidig med 2D6-hemmere.

Vernakalant er en moderat, kompetitiv hemmer av CYP2D6. Akutt intravenøs administrering av vernakalant antas imidlertid ikke å ha utpreget innvirkning på farmakokinetikken til kronisk administrerte 2D6-substrater fordi vernakalant har kort halveringstid, og den påfølgende 2D6-hemmingen er forbigående. Vernakalant gitt som infusjon forventes ikke å forårsake betydningsfulle legemiddelinteraksjoner, grunnet den raske distribusjonen og forbigående eksponeringen, lav proteinbinding, manglende hemming av andre testede CYP P450-enzymmer (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 eller 2E1) og manglende hemming av P-glykoprotein i en analyse av digoksintransport.

Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Les alle punktene før administrasjon av legemidlet.

Det anbefales å benytte en infusjonspumpe. En sprøytepumpe er imidlertid akseptabelt, forutsatt at det nøyaktig beregnede volumet gis i løpet av den spesifiserte infusjonstiden.

Tilberedning av BRINAVESS til infusjon

Punkt 1:

Undersøk BRINAVESS hetteglassene visuelt for partikler og misfarging før administrering. Ikke bruk hetteglass som inneholder partikler eller som er misfarget. Bemerk: BRINAVESS konsentrat til infusjonsvæske varierer fra fargeløst til svakt gult. Fargevariasjoner innenfor dette området påvirker ikke virkningen.

Punkt 2: Fortynning av konsentrat

For å sikre riktig administrering, må mengden BRINAVESS 20 mg/ml som klargjøres ved starten av behandlingen, være tilstrekkelig til både første og andre infusjon i tilfelle to infusjoner skulle bli nødvendig. Lag en oppløsning med en konsentrasjon på 4 mg/ml etter retningslinjene for fortynning nedenfor:

Pasienter ≤ 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml tilsettes 100 ml fortynningsvæske.

Pasienter > 100 kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml tilsettes 120 ml fortynningsvæske.

Anbefalte fortynningsmidler er natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, Ringerlaktat infusjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning.

Punkt 3: Undersøk væsken

Den fortynnete sterile væsken skal være klar, fargeløs til svakt gul. Undersøk væsken igjen visuelt for partikler og misfarging før administrering.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.