

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BRINAVESS 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

BRINAVESS bevat per milliliter concentraat 20 mg vernakalanthydrochloride, equivalent aan 18,1 mg vernakalant.

Elke 10-ml-flacon bevat 200 mg vernakalanthydrochloride, equivalent aan 181 mg vernakalant.
Elke 25-ml-flacon bevat 500 mg vernakalanthydrochloride, equivalent aan 452,5 mg vernakalant.

Na verdunning is de concentratie van de oplossing 4 mg/ml vernakalanthydrochloride.

Hulpstof met bekend effect

Elke flacon 200 mg bevat ongeveer 1,4 mmol (32 mg) natrium.
Elke flacon 500 mg bevat ongeveer 3,5 mmol (80 mg) natrium.

Elke ml verdunde oplossing bevat ongeveer 3,5 mg natrium (natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9 %) voor injectie), 0,64 mg natrium (5 % glucose-oplossing voor injectie) of 3,2 mg natrium (Ringer-lactaatoplossing voor injectie).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).
Heldere en kleurloze tot vaalgele oplossing met een pH van ongeveer 5,5.

De osmolaliteit van het geneesmiddel ligt tussen het volgende bereik: 270-320 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

BRIVANESS is geïndiceerd bij volwassenen voor snelle conversie van recent ontstaan atriumfibrilleren naar sinusritme.

- Voor niet-chirurgiepatiënten: duur atriumfibrilleren ≤ 7 dagen;
- Voor patiënten na hartchirurgie: duur atriumfibrilleren ≤ 3 dagen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Vernakalant moet worden toegediend in een gecontroleerde klinische setting die geschikt is voor cardioversie. Uitsluitend een goed gekwalificeerde zorgverlener mag het toedienen.

Dosering

De dosering van Vernakalant hangt af van het lichaamsgewicht van de patiënt, met een maximale berekende dosis op basis van 113 kg. De aanbevolen eerste infusie is 3 mg/kg, te infunderen gedurende een periode van 10 minuten met een maximale eerste dosis van 339 mg (84,7 ml van oplossing 4 mg/ml). Als conversie naar sinusritme niet binnen 15 minuten na de eerste infusie optreedt, kan een tweede infusie van 2 mg/kg gedurende 10 minuten worden toegediend (maximale

tweede infusie dosis van 226 mg (56,5 ml van oplossing 4 mg/ml)). Per periode van 24 uur mag de totale toegediende hoeveelheid niet meer dan 5 mg/kg zijn.

De eerste infusie wordt toegediend als een dosis van 3 mg/kg gedurende 10 minuten. Tijdens deze periode moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van een plotselinge verlaging van de bloeddruk of hartslag. Als deze tekenen zich voordoen, met of zonder symptomatische hypotensie of bradycardie, moet de infusie onmiddellijk stopgezet worden.

Als er geen conversie naar sinusritme is opgetreden, dan moeten de vitale functies en hartslag van de patiënt nog eens gedurende 15 minuten worden geobserveerd.

Als conversie naar sinusritme niet bij de eerste infusie of tijdens de observatieperiode van 15 minuten optreedt, dan dient een tweede infusie van 2 mg/kg gedurende 10 minuten te worden toegediend.

Als tijdens hetzij de eerste of tweede infusie conversie naar sinusritme optreedt, moet die infusie nog wel worden afgemaakt. Als na de eerste infusie hemodynamisch stabiele atriumflutter wordt waargenomen, kan toediening van de tweede infusie worden overwogen omdat daarmee mogelijk conversie naar sinusritme wordt bewerkstelligd (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Patiënten met een lichaamsgewicht > 113 kg

Voor patiënten die meer dan 113 kg wegen, is er een vaste dosis vernakalant. De eerste dosis is 339 mg (84,7 ml van oplossing 4 mg/ml). Als conversie naar sinusritme niet binnen 15 minuten na de eerste infusie optreedt, kan een tweede infusie van 10 minuten van 226 mg (56,5 ml van oplossing 4 mg/ml) worden toegediend. Cumulatieve doses boven 565 mg zijn niet beoordeeld.

Na hartchirurgie

Geen dosisaanpassing nodig.

Nierfunctiestoornis

Geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Geen dosisaanpassing nodig (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Ouderen (≥ 65 jaar)

Geen dosisaanpassing nodig.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van vernakalant bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar voor snelle conversie van recent ontstaan atriumfibrilleren naar sinusritme. Het mag daarom bij deze populatie niet worden gebruikt.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Vernakalant mag niet worden toegediend als intraveneuze 'push' of bolus.

De flacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik en moeten vóór toediening worden verdund.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met ernstige aortastenose, patiënten met een systolische bloeddruk < 100 mmHg, en patiënten met NYHA klasse III en klasse IV hartfalen.

- Patiënten met een verlengde QT bij baseline (ongecorrigeerd > 440 ms) of ernstige bradycardie, sinusknopdisfunctie of tweede- en derdegraads hartblok als de patiënt geen pacemaker heeft.
- Gebruik van intraveneuze antiaritmica voor ritmecontrole (klasse I en klasse III) binnen 4 uur voor, en ook gedurende de eerste 4 uur na toediening van vernakalant.
- Acuut coronair syndroom (waaronder myocardinfarct) in de afgelopen 30 dagen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiëntbewaking

Tijdens en direct na infusie met vernakalant zijn gevallen van ernstige hypotensie gemeld. Patiënten moeten tijdens en gedurende ten minste 15 minuten na toediening van de infusie zorgvuldig worden geobserveerd met beoordeling van vitale functies en continue hartritmecontrole.

Als één van de volgende tekenen of symptomen optreedt, moet de toediening van vernakalant worden stopgezet en moeten deze patiënten passende medische behandeling krijgen:

- Een plotselinge verlaging van de bloeddruk of hartfrequentie, met of zonder symptomatische hypotensie of bradycardie
- Hypotensie
- Bradycardie
- ECG-veranderingen (zoals klinisch relevante sinuspauze, compleet hartblok, nieuw bundeltakblok, significante verlenging van het QRS- of QT-interval, veranderingen passend bij ischemie of infarct en ventrikularitmie).

Als deze voorvallen optreden tijdens de eerste infusie van vernakalant mogen patiënten geen tweede dosis krijgen.

De patiënt moet extra worden gecontroleerd tot 2 uur na de start van de infusie en totdat klinische en ECG-parameters gestabiliseerd zijn.

Voorzorgen voor infusie

Voordat een poging tot farmacologische cardioversie wordt gedaan, moeten patiënten voldoende worden gehydrateerd en hemodynamisch optimaal zijn; waar nodig, moeten patiënten anticoagulantia krijgen volgens de behandelingsrichtlijnen. Bij patiënten met ongecorrigeerde hypokaliëmie (serumkalium lager dan 3,5 mmol/l) moet vóór gebruik van vernakalant de kaliumspiegel worden gecorrigeerd.

Bij dit geneesmiddel is een pre-infusie-controlelijst bijgesloten. Voorafgaand aan de toediening wordt aan de voorschrijver gevraagd aan de hand van de meegeleverde controlelijst te bepalen of de patiënt voor toediening in aanmerking komt. Deze controlelijst moet op de infusiecontainer worden bevestigd en worden gelezen door de zorgverlener die BRINAVESS zal toedienen.

Hypotensie

Bij een gering aantal patiënten kan hypotensie optreden (vernakalant 5,7 %, placebo 5,5 % in de eerste 2 uur na toediening). Hypotensie treedt meestal in een vroeg stadium op, hetzij tijdens de infusie of kort na afloop daarvan, en kan meestal met standaard ondersteunende maatregelen worden gecorrigeerd. Er zijn soms gevallen van ernstige hypotensie waargenomen. Van patiënten met hartfalen is vastgesteld dat dit een populatie is met een hoog risico op hypotensie (zie rubriek 4.8).

De patiënt moet tijdens en gedurende ten minste 15 minuten na toediening van de infusie worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van een plotselinge verlaging van de bloeddruk of hartfrequentie.

Hartfalen

Patiënten met hartfalen die vernakalant kregen, hadden tijdens de eerste twee uur na toediening een hogere algehele incidentie van hypotensieve voorvallen dan patiënten met hartfalen die placebo kregen (13,4 % *versus* resp. 4,7 %). Hypotensie gemeld als ernstige bijwerking of die leidde tot stopzetting van het geneesmiddel trad bij patiënten met hartfalen na toediening van vernakalant op bij 1,8 % van deze patiënten tegen 0,3 % bij placebo.

Patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen hadden in de eerste twee uur na toediening een hogere incidentie van ventrikularitmie (6,4 % voor vernakalant tegen 1,6 % bij placebo). Deze aritmieën manifesteerden zich meestal als asymptomatische, monomorfe, niet-aanhoudende (gemiddeld 3-4 slagen) ventrikeltachycardieën.

Gezien de hogere incidentie van de bijwerkingen hypotensie en ventrikularitmie bij patiënten met hartfalen moet vernakalant voorzichtig worden toegepast bij hemodynamisch stabiele patiënten met hartfalen NYHA-klasse I-II. Er is beperkte ervaring met de toepassing van vernakalant bij patiënten met eerder gedocumenteerde $LVEF \leq 35$ %. Gebruik bij deze patiënten wordt niet aanbevolen. Gebruik bij patiënten met hartfalen die overeenkomen met NYHA-klasse III of IV is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Hartklepijden

Bij patiënten met hartklepijden was er bij patiënten die vernakalant kregen, een hogere incidentie van ventrikularitmieën tot 24 uur na toediening. Ventrikularitmieën traden binnen twee uur op bij 6,4 % van de patiënten die behandeld werden met vernakalant, versus geen enkele na placebo. Deze patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.

Atriumflutter

Vernakalant bleek niet effectief te zijn voor de conversie van typische primaire atriumflutter naar sinusritme. Patiënten die vernakalant krijgen, hebben echter een hogere incidentie van conversie naar atriumflutter binnen de eerste twee uur na toediening. Dit risico is hoger bij patiënten die antiaritmica klasse I gebruiken (zie rubriek 4.8). Als atriumflutter secundair aan behandeling wordt waargenomen, moet voortzetting van de infusie worden overwogen (zie rubriek 4.2). Uit postmarketingervaring zijn zeldzame gevallen van atriumflutter met 1: 1 atrioventriculaire geleiding gebleken.

Andere niet onderzochte ziektes en aandoeningen

Vernakalant is toegediend aan patiënten met een ongecorrigeerde QT van minder dan 440 ms zonder een hoger risico op torsade de pointes.

Daarnaast is het niet beoordeeld bij patiënten met klinisch relevante klepstenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, restrictieve cardiomyopathie of constrictieve pericarditis en gebruik ervan kan in deze gevallen niet worden aanbevolen. Er is beperkte ervaring met vernakalant bij patiënten met pacemakers.

Omdat de ervaring in klinisch onderzoek bij patiënten met een gevorderde leverfunctiestoornis beperkt is, wordt vernakalant bij deze patiënten niet aanbevolen.

Er zijn geen klinische gegevens over herhaalde doses na de initiële en tweede infusies.

Elektrische cardioversie

Gelijkstroom cardioversie kan worden overwogen voor patiënten die niet op de therapie reageren. Er is geen klinische ervaring met gelijkstroom cardioversie binnen 2 uur na de dosis.

Gebruik van antiaritmica vóór of na vernakalant

Vernakalant wordt, vanwege een gebrek aan gegevens, niet aanbevolen bij patiënten die 4-24 uur voor vernakalant intraveneuze antiaritmica (klasse I en III) kregen. Het mag niet toegediend worden aan patiënten die minder dan 4 uur hiervoor, intraveneuze antiaritmica (klasse I en III) kregen (zie rubriek 4.3).

Vernakalant moet bij patiënten op orale antiaritmica (klasse I en III) voorzichtig worden gebruikt, vanwege beperkte ervaring. Het risico op atriumflutter kan toenemen bij patiënten die klasse I antiaritmica krijgen (zie boven).

Er is beperkte ervaring met het gebruik van intraveneuze antiaritmica (klasse I en klasse III) voor ritmecontrole in de eerste 4 uur na toediening van vernakalant; daarom mogen deze middelen binnen deze periode niet worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

Hervatting of instelling van orale antiaritmica als onderhoudsbehandeling kan worden overwogen vanaf 2 uur na de toediening van vernakalant.

Natriuminhoud

Dit geneesmiddel bevat 32 mg natrium per flacon van 200 mg, gelijk aan 1,6 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 80 mg natrium per flacon van 500 mg, gelijk aan 4 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen interactieonderzoek verricht.

Vernakalant mag niet worden toegediend bij patiënten die intraveneuze antiaritmica (klasse I en klasse III) hebben gekregen binnen 4 uur vóór vernakalant (zie rubriek 4.3).

In het klinische ontwikkelingsprogramma werd onderhoudsbehandeling met orale antiaritmica voor minimaal 2 uur na toediening van vernakalant gestopt. Hervatting of instelling van onderhoudsbehandeling met orale antiaritmica kan na deze periode worden overwogen (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hoewel vernakalant een substraat van CYP2D6 is, is in farmacokinetische populatieanalyses aangetoond dat er geen belangrijk verschil in acute blootstelling aan vernakalant ($C_{\max}$ en $AUC_{0-90 \text{ min}}$) werd waargenomen als zwakke of krachtige CYP2D6-remmers werden toegediend binnen 1 dag voor infusie met vernakalant versus patiënten die niet gelijktijdig met CYP2D6-remmers werden behandeld. Daarnaast is de acute blootstelling aan vernakalant bij een slecht CYP2D6-metabolisme slechts minimaal verschillend van die bij een uitgebreid metabolisme. De dosis vernakalant hoeft niet op basis van CYP2D6-metabolisme te worden aangepast of als vernakalant gelijktijdig met 2D6-remmers wordt toegediend.

Vernakalant is een matige, competitieve remmer van CYP2D6. Acute intraveneuze toediening van vernakalant zal echter naar verwachting geen sterke invloed hebben op de farmacokinetiek van chronisch toegediende 2D6-substraten gezien de korte halfwaardetijd van vernakalant en de daardoor kortdurende remming van 2D6. Geïnfundeerd vernakalant zal naar verwachting geen belangrijke geneesmiddelinteracties geven gezien de snelle verdeling en kortdurende blootstelling, lage eiwitbinding, gebrek aan remming van andere onderzochte CYP P450-enzymen (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 of 2E1) en gebrek aan remming van P-glycoproteïnen in een *digoxin transport assay*.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van vernakalanthydrochloride bij zwangere vrouwen. In dieronderzoek zijn na herhaalde orale toediening misvormingen waargenomen (zie rubriek 5.3). Als voorzorg is het beter het gebruik van vernakalant tijdens zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of vernakalant/metabolieten bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden. Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van vernakalant/metabolieten in dierlijke melk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid moet worden betracht bij gebruik bij vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek werd invloed van vernakalant op de vruchtbaarheid niet aangetoond.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

BRINAVESS heeft geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid is gemeld in de eerste 2 uur na toediening ervan (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen (> 5 %) die in de eerste 24 uur na toediening van vernakalant werden gezien: dysgeusie (smaakstoornis) (17,9 %), niezen (12,5 %) en paresthesie (6,9 %). Deze reacties traden op rond de tijd van infusie, waren kortdurend en beperkten zelden de behandeling.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Het hieronder weergegeven bijwerkingenprofiel is gebaseerd op de analyse van gepoolde klinische onderzoeken, een veiligheidsonderzoek na toelating en spontane meldingen. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabel 1: Bijwerkingen^a

Zenuwstelselaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> dysgeusie <i>Vaak:</i> paresthesie; duizeligheid <i>Soms:</i> hypo-esthesie; branderig gevoel; parosmie; syncope; slaperigheid
Oogaandoeningen	<i>Soms:</i> traanproductie verhoogd; oogirritatie; afgenomen gezichtsvermogen
Hartaandoeningen	<i>Vaak:</i> bradycardie ^b ; atriumflutter ^b <i>Soms:</i> sinusarrest; ventrikeltachycardie; palpitaties; linkerbundeltakblok; ventriculaire extrasystolen; eerstegraads AV-blok; volledig AV-blok; rechterbundeltakblok; sinusbradycardie; ECG QRS-complex verlengd; cardiogene shock; verhoogde diastolische bloeddruk <i>Zelden:</i> atriumflutter met 1:1 atrioventriculaire geleiding ^{b, c}

Bloedvataandoeningen	<i>Vaak:</i> hypotensie <i>Soms:</i> roodheid van het gezicht; opvliegers; bleek zien
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> niezen <i>Vaak:</i> hoesten; last van de neus <i>Soms:</i> dyspneu; keelirritatie; orofaryngeale pijn; neusverstopping; gevoel te stikken; verstikkingsgevoel; rinorroe
Maag- darmstelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> misselijkheid; paresthesie van de mond; braken <i>Soms:</i> droge mond; diarree; oraal hypo-esthesie; defecatie-drang
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Vaak:</i> pruritus; hyperhidrose <i>Soms:</i> pruritus gegeneraliseerd; koud zweet
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Soms:</i> pijn in extremiteiten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Vaak:</i> pijn op infuusplaats; het heet hebben; paresthesie van infuusplaats <i>Soms:</i> vermoeidheid; irritatie op de infusieplek; overgevoeligheid op de infusieplek; pruritus van infuusplaats; malaise

^a De bijwerkingen in de tabel traden binnen 24 uur na toediening van vernakalant op (zie rubrieken 4.2 en 5.2) met een incidentie > 0,1 % bij vernakalant-patiënten en hoger dan placebo.

^b Zie subsecties atriumflutter en bradycardie hieronder

^c waargenomen tijdens post-marketing ervaring

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Klinisch significante bijwerkingen die werden gezien in klinisch onderzoek waren hypotensie en ventrikularitmie (zie rubriek 4.4).

Bradycardie

Bradycardie werd met name waargenomen ten tijde van conversie naar sinusritme. Met een significant hogere frequentie van conversie bij patiënten die met vernakalant werden behandeld, was de incidentie van bradycardie binnen de eerste twee uur bij met vernakalant behandelde patiënten hoger dan bij met placebo behandelde patiënten (1,6 % resp. 0 %). Van de patiënten die geen conversie naar sinusritme hadden, was de incidentie van bradycardie in de eerste twee uur na behandeling vergelijkbaar tussen placebo en met vernakalant behandelde groepen (4,0 % en 3,8 %, respectievelijk). Over het algemeen reageerde de bradycardie goed op stopzetting van de behandeling en/of toediening van atropine.

Atriumflutter

Patiënten met atriumfibrilleren die vernakalant krijgen hebben een hogere incidentie van conversie naar atriumflutter in de eerste twee uur na toediening (1,2 % *versus* 0 % bij placebo). Bij voortzetting van de infusie als hierboven aanbevolen vindt bij de meeste van deze patiënten conversie naar sinusritme plaats. Bij de resterende patiënten kan elektrische cardioversie worden aanbevolen. In tot nu toe klinisch onderzoek kreeg geen van de patiënten die atriumflutter met vernakalant kregen, 1:1 atrioventriculaire geleiding. Echter, uit postmarketingervaring zijn zeldzame gevallen van atriumflutter met 1:1 atrioventriculaire geleiding gebleken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Eén patiënt die 3 mg/kg vernakalant in 5 minuten kreeg (in plaats van de aanbevolen 10 minuten) kreeg hemodynamisch stabiele breedcomplextachycardie die zonder verdere gevolgen verdween.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmocodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: cardiale therapie, overige antiaritmische middelen klasse I en III; ATC-code: C01BG11.

Werkingsmechanisme

Vernakalant is een antiaritmicum dat preferentieel in de atria werkt om daar de atriale refractaire periode te verlengen en frequentieafhankelijk de impulsgeleiding te vertragen. Men veronderstelt dat deze antifibrillatoire werking op de refractaire periode en geleiding de re-entry onderdrukt en in de atria tijdens atriumfibrilleren wordt versterkt. De relatieve selectiviteit van vernakalant op de atriale versus de ventriculaire refractaire periode is waarschijnlijk het gevolg van een blokkering van ionkanaal gereguleerde elektrische stromen die wel in de atria maar niet in de ventrikels tot uitdrukking komen en van de unieke elektrofysiologische omstandigheden in de fibrillerende atria. Echter blokkering van ventriculaire repolariserende K-kanalen, waaronder hERG- en voltageafhankelijke Na-kanalen die in de ventrikels voorkomen, is gedocumenteerd.

Farmacodynamische effecten

In preklinisch onderzoek blokkeert vernakalant elektrische stromen in alle fases van de atriale actiepotentiaal, waaronder K-stromen die specifiek in de atria voorkomen (bijvoorbeeld de *ultra-rapid delayed rectifier* en de acetylcholineafhankelijke K-stromen). Tijdens atriumfibrilleren concentreert de frequentie- en voltageafhankelijke blokkering van Na-kanalen de werking van het geneesmiddel verder op een snelle activatie en een gedeeltelijke depolarisatie van atriumweefsel in plaats van naar de normaal gepolariseerde ventrikel die met een lagere frequentie klopt. Daarnaast beperkt het vermogen van vernakalant om de late component van de natriumstroom te blokkeren de effecten op ventriculaire repolarisatie geïnduceerd door blokkering van kaliumstromen in het ventrikel. De gerichte effecten op atriumweefsel samen met blokkering van late natriumstromen maken aannemelijk dat vernakalant een gering proaritmisch potentieel heeft. In zijn algemeenheid resulteert de combinatie van effecten van vernakalant op de kalium- en natriumstromen in het hart in aanzienlijke antiaritmische effecten die zich voornamelijk in de atria concentreren.

Tijdens elektrofysiologisch onderzoek bij patiënten gaf vernakalant een significante en dosisafhankelijke verlenging van de effectieve refractaire periode in de atria, zonder significante toename van de ventriculaire effectieve refractaire periode. In de fase 3-populatie hadden de met vernakalant behandelde patiënten een verhoging van de hartslaggecorrigeerde QT (aan de hand van Fridericia's correctie, QTcF) versus placebo (22,1 ms en 18,8 ms placebogecorrigeerde pieken na de eerste resp. tweede infusie). Negentig minuten na infusie was het verschil verminderd naar 8,1 ms.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Opzet van klinisch onderzoek: Het klinische effect van vernakalant bij de behandeling van patiënten met atriumfibrilleren is beoordeeld in drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (ACT I, ACT II en ACT III) en in een onderzoek met intraveneus amiodaron als actieve

comparator (AVRO). Sommige patiënten met karakteristieke atriumflutter werden in ACT II en ACT III opgenomen en vernakalant bleek niet effectief te zijn voor de conversie van atriumflutter. In klinisch onderzoek werd de behoefte aan anticoagulatie vóór toediening van vernakalant beoordeeld volgens de gangbare klinische praktijk van de behandelende arts. Voor atriumfibrilleren dat minder dan 48 uur duurde was directe cardioversie toegestaan. Voor atriumfibrilleren dat langer dan 48 uur duurde was anticoagulatie vereist volgens de gangbare behandelingsrichtlijnen.

In ACT I en ACT III werd het effect van vernakalant bestudeerd bij behandeling van patiënten met aanhoudend atriumfibrilleren dat langer dan 3 uur en korter dan 45 dagen duurde. In ACT II werd het effect van vernakalant onderzocht bij patiënten met een episode van atriumfibrilleren dat minder dan 3 dagen duurde, en dat was ontstaan meer dan 1 dag maar minder dan 7 dagen na bypassoperatie (CABG) en/of klepchirurgie. In AVRO werd het effect van vernakalant onderzocht versus intraveneus amiodaron bij patiënten met recent ontstaan atriumfibrilleren (3-48 uur). In alle onderzoeken kregen patiënten een 10 minuten durend infuus van 3,0 mg/kg BRINAVESS (of placebo) gevolgd door een observatieperiode van 15 minuten. Als de patiënt na de observatieperiode van 15 minuten atriumfibrilleren of atriumflutter had, werd een tweede infuus van 10 minuten 2,0 mg/kg BRINAVESS (of placebo) toegediend. Succes van de behandeling (responder) werd gedefinieerd als conversie van atriumfibrilleren naar sinusritme binnen 90 minuten. Patiënten die niet op de behandeling reageerden werden volgens de standaardzorg door de arts behandeld.

Werkzaamheid bij patiënten met aanhoudend atriumfibrilleren (ACT I en ACT III)

Primair werkzaamheidseindpunt was het deel van de deelnemers met kortdurend atriumfibrilleren (3 uur tot 7 dagen) bij wie door de behandeling conversie van atriumfibrilleren naar sinusritme plaatsvond voor minimaal 1 minuut binnen 90 minuten na de eerste blootstelling aan het onderzoeksgeneesmiddel. De werkzaamheid werd onderzocht bij in totaal 390 hemodynamisch stabiele patiënten met kortdurend atriumfibrilleren waaronder patiënten met hypertensie (40,5 %), ischemische hartziekten (12,8 %), hartkleplijden (9,2 %) en hartfalen (10,8 %). In deze onderzoeken gaf behandeling met vernakalant een effectieve conversie van atriumfibrilleren naar sinusritme versus placebo (zie Tabel 2). Conversie van atriumfibrilleren naar sinusritme trad snel op (bij responders was de mediane tijd tot conversie 10 minuten vanaf het begin van de eerste infusie) en sinusritme werd 24 uur lang gehandhaafd (97 %). De dosisaanbeveling voor vernakalant is een titratie therapie met 2 mogelijke dosisstappen. In de verrichte klinische onderzoeken kan het eventuele toegevoegde effect van de tweede dosis niet afzonderlijk worden vastgesteld.

Tabel 2: Conversie van atriumfibrilleren naar sinusritme in ACT I en ACT III

Duur van atriumfibrilleren	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	Placebo	P-waarde†	BRINAVESS	Placebo	P-waarde†
> 3 uur tot ≤ 7 dagen	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 bleek de verschijnselen van atriumfibrilleren te verlichten, passend bij conversie naar sinusritme.

Er werden geen belangrijke verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen op basis van leeftijd, geslacht, gebruik van middelen voor ritmecontrole, gebruik van antiaritmica, gebruik van warfarine, voorgeschiedenis van ischemische hartziekten, nierfunctiestoornis of tot uiting komen van het cytochroom-P450 2D6-enzym.

Behandeling met BRINAVES vernakalant S had geen invloed op de respons op elektrische cardioversie (waaronder het mediane aantal schokken of joules dat nodig was voor succesvolle cardioversie) in gevallen dat de poging werd gedaan binnen 2 tot 24 uur na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

Conversie van atriumfibrilleren bij patiënten met langer durend atriumfibrilleren (> 7 dagen en ≤ 45 dagen), beoordeeld als secundair effectiviteitspunt bij in totaal 185 patiënten, gaf geen statistisch significante verschillen tussen vernakalant en placebo te zien.

Werkzaamheid bij patiënten die atriumfibrilleren na hartchirurgie kregen (ACT II)

De werkzaamheid bij patiënten met atriumfibrilleren na hartchirurgie werd onderzocht in ACT II, een dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek met parallelle groepen (ACT II) bij 150 patiënten met aanhoudend atriumfibrilleren (duur 3-72 uur) dat tussen 24 uur en 7 dagen na een coronaire bypassoperatie en/of klepchirurgie optrad. Behandeling met vernakalant gaf een effectieve conversie van atriumfibrilleren naar sinusritme (47,0 % vernakalant, 14,0 % placebo; P-waarde = 0,0001). Conversie van atriumfibrilleren naar sinusritme trad snel op (mediane tijd tot conversie 12 minuten vanaf begin van infusie).

Werkzaamheid versus amiodaron (AVRO)

Vernakalant is onderzocht bij 116 patiënten met atriumfibrilleren (3-48 uur) waaronder patiënten met hypertensie (74,1 %), ischemische hartziekten (19 %), hartkleplijden (3,4 %) en hartfalen (17,2 %). In het onderzoek waren geen patiënten met NYHA III/IV opgenomen. In AVRO werd de infusie met amiodaron gegeven gedurende 2 uur (1 uur oplaaddosis van 5 mg/kg gevolgd door 1 uur onderhoudsinfusie van 50 mg). Het primaire eindpunt was sinusritme (SR) na 90 minuten; hierdoor zijn de resultaten beperkt tot deze tijdsduur. Bij behandeling met vernakalant converteerde 51,7 % van de patiënten naar SR na 90 minuten versus 5,2 % met amiodaron, resulterend in een significant snellere conversie van AF naar SR binnen de eerste 90 minuten vergeleken met amiodaron (log-rank P-waarde < 0,0001).

Werkzaamheid uit Post-Marketing Observatiestudie

In het post-marketing veiligheidsonderzoek SPECTRUM dat 1.778 patiënten met 2.009 BRINAVESS-behandelingen omvatte, werd de werkzaamheid vastgesteld als het percentage patiënten dat binnen 90 minuten na het begin van de infusie gedurende ten minste één (1) minuut een conversie had naar sinusritme, met uitzondering van patiënten die elektrische cardioversie of intraveneuze Klasse I/III anti-aritmica ontvingen voor cardioversie binnen de periode van 90 minuten. Over het algemeen was BRINAVESS effectief bij 70,2% (1.359/1.936) van deze patiënten. Mediane tijd tot conversie naar SR zoals gerapporteerd bij alle patiënten die, volgens het oordeel van de onderzoeker, een conversie hadden naar SR was 12 minuten en in de meeste behandelingen (60,4%) werd slechts één infusie toegediend. Het hogere cardioversiepercentage in SPECTRUM in vergelijking met klinische fase 3-onderzoeken (70,2% versus 47% tot 51%) is gecorreleerd met een kortere duur van de index atriale fibrillatieperiode (mediane duur van 11,1 uur in SPECTRUM versus 17,7 tot 28,2 uren in klinische studies).

Patiënten die binnen 90 minuten na de start van de infusie elektrische cardioversie, intraveneuze anti-aritmica of oraal propafenon/flecainide kregen, worden beschouwd als mislukte behandeling naast patiënten die niet binnen 90 minuten een conversie hebben uitgevoerd, de conversie onder de 2.009 patiënten die BRINAVESS ontving was 67,3% (1.352/2.009). Er was geen significant verschil bij het stratificeren van de analyse per therapeutische indicatie (d.w.z. niet-chirurgische en post-cardiale chirurgische patiënten).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met vernakalant in alle subgroepen van pediatrische patiënten met atriumflutter (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij patiënten waren de gemiddelde piekplasmaconcentraties vernakalant na een eenmalige infusie van 10 minuten met 3 mg/kg vernakalanthydrochloride 3,9 µg/ml en na een tweede infusie van 2 mg/kg na een interval van 15 minuten tussen de doses 4,3 µg/ml.

Distributie

Vernakalant wordt in hoge mate en snel in het lichaam opgenomen, met een verdelingsvolume van ongeveer 2 l/kg. De C_{max} en AUC waren tussen 0,5 mg/kg en 5 mg/kg dosisproportioneel. Bij patiënten wordt de klaring van vernakalant uit het gehele lichaam normaliter geschat op 0,41 l/u/kg. De vrije fractie vernakalant in menselijk serum is 53-63 % bij een concentratiebereik van 1-5 µg/ml.

Eliminatie

Vernakalant wordt voornamelijk geëlimineerd via CYP2D6-gemedieerde O-demethylatie bij personen met uitgebreid CYP2D6-metabolisme. Glucuronidatie en renale excretie zijn de belangrijkste eliminatiemechanismen bij personen met een slecht CYP2D6-metabolisme. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van vernakalant bij patiënten was bij een uitgebreid CYP2D6-metabolisme ongeveer 3 uur en bij een slecht metabolisme ongeveer 5,5 uur. Na 24 uur blijkt de concentratie vernakalant verwaarloosbaar te zijn.

Speciale patiëntengroepen

Acute vernakalant farmacokinetiek wordt niet in belangrijke mate beïnvloed door geslacht, voorgeschiedenis van hartfalen, nierfunctiestoornis of gelijktijdig gebruik van bètablokkers en andere geneesmiddelen, waaronder warfarine, metoprolol, furosemide, digoxine. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis was de concentratie met 9 tot 25 % verhoogd. Bij deze aandoening hoeft de dosis niet te worden aangepast, ook niet op grond van leeftijd, serumcreatinine of CYP2D6-metabolisme.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Ten aanzien van reproductie zijn er geen effecten op zwangerschap, embryofoetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling waargenomen na intraveneuze toediening van vernakalant bij concentraties (AUC) die ongeveer even hoog of lager waren dan de concentratie bij mensen (AUC) die wordt bereikt na een eenmalige intraveneuze dosis vernakalant. In onderzoek naar embryofoetale ontwikkeling met orale toediening van vernakalant, tweemaal daags, waarbij over het algemeen hogere concentraties (AUC) werden bereikt dan die bij mensen na een eenmalige intraveneuze dosis vernakalant traden misvormingen op (verkeerd gevormde/afwezige/samengegroeide schedelbotten waaronder gespleten gehemelte, verbogen radius, verbogen/misvormde scapula, vernauwde trachea, afwezige schildklier, niet ingedaalde testes) bij ratten en werden bij konijnen bij de hoogste onderzochte dosis een verhoogde embryofoetale letaliteit en een hoger aantal foetussen met samengegroeide en/of extra sternbrae gezien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur (E330)
Natriumchloride
Water voor injecties
Natriumhydroxide (E524) (voor pH-bijstelling)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

Het verdunde steriele concentraat is gedurende 12 uur en bij of onder 25 °C chemisch en fysisch stabiel.

Uit microbiologisch oogpunt moet dit product direct worden gebruikt. Indien niet direct gebruikt zijn opslagtijden tijdens gebruik en omstandigheden voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn deze normaliter niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen (type 1) flacons voor eenmalig gebruik met een chloorbutylrubberen afsluiting en een aluminium verzegeling.

Een verpakking van 1 flacon bevat 10 ml of 25 ml concentraat.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Lees vóór toediening alle stappen.

Toediening vindt bij voorkeur plaats met een infusiepomp. Echter, een injectiepomp kan gebruikt worden als het berekende volume accuraat binnen de aangegeven infusietijd kan worden toegediend.

Bereiding van BRINAVESS voor infusie

Stap 1:

Controleer BRINAVESS-flacons vóór toediening visueel op deeltjes en verkleuring. Gebruik geen flacons met deeltjes of verkleuring. N.B.: BRINAVESS-concentraat voor oplossing voor infusie varieert in kleur van kleurloos tot vaalgeel. Kleurvariaties binnen dit bereik hebben geen invloed op de potentie.

Stap 2: Verdunning van concentraat

Voor een goede toediening moet aan het begin van de procedure voldoende BRINAVESS 20 mg/ml worden bereid om de eerste en tweede infusie toe te dienen, mocht dit nodig zijn.

Bereid een oplossing met een concentratie van 4 mg/ml aan de hand van de onderstaande verdunningsrichtlijnen:

Patiënten ≤ 100 kg: voeg 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml toe aan 100 ml verdunningsmiddel.

Patiënten > 100 kg: voeg 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml toe aan 120 ml verdunningsmiddel.

Aanbevolen verdunningsmiddelen zijn natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie, Ringer-lactaatoplossing voor injectie, of 5 % glucose oplossing voor injectie.

Stap 3: Controleer oplossing

De verdunde steriele oplossing moet helder, kleurloos tot vaalgeel zijn. Controleer vóór toediening de oplossing nogmaals visueel op deeltjes en verkleuring.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 september 2010
Datum van laatste verlenging: 02 juni 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DEHANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-aanpassing samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder dient aan elke verpakking een controlelijst toe te voegen, waarvan de tekst is opgenomen in bijlage IIIA. Het bedrijf dient de controlelijst zo spoedig mogelijk aan de verpakking toe te voegen, in ieder geval niet later dan 15 november 2012. De controlelijst dient te worden voorzien van een hechtmiddel zodat deze op de infusiecontainer kan worden bevestigd.

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die van plan zijn BRINAVESS voor te schrijven, voorzien zijn van:

Informatiemateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
Samenvatting van de productkenmerken, bijsluiter en etikettering

De vergunning houder moet voorafgaand aan distributie overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde instantie over de inhoud en opzet van het informatiemateriaal, in combinatie met een communicatieplan.

Belangrijke informatie die opgenomen moet worden in het informatiemateriaal:

1. BRINAVESS moet via intraveneus infuus worden toegediend in een gecontroleerde klinische setting die geschikt is voor cardioversie. Uitsluitend een goed gekwalificeerde zorgverlener mag BRINAVESS toedienen en moet tijdens en gedurende ten minste 15 minuten na toediening van de infusie de patiënt frequent controleren op tekenen en symptomen van een plotselinge verlaging van de bloeddruk of hartfrequentie (zie rubriek 4.4).
 2. Geschikte maatregelen om de risico's te beheersen en minimaliseren, waaronder de noodzaak om gedurende en na toediening van BRINAVESS de patiënt nauwlettend te volgen.
 3. Criteria voor selectie van patiënten, waaronder contra-indicaties, bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en informatie over patiëntenpopulaties waarvan beperkte informatie uit klinisch onderzoek beschikbaar is.
- Wijs beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg op de contra-indicaties van BRINAVESS:
 - Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
 - Patiënten met een verlengde QT bij baseline (ongecorrigeerd > 440 ms) of ernstige bradycardie, sinusknopdisfunctie of tweede- en derdegraads hartblok als de patiënt geen pacemaker heeft.
 - Gebruik van intraveneuze antiaritmica voor ritmecontrole (klasse I en klasse III) binnen 4 uur voor, en ook gedurende de eerste 4 uur na toediening van BRINAVESS.
 - Acut coronair syndroom (waaronder myocardinfarct) in de afgelopen 30 dagen.
 - Patiënten met ernstige aortastenose, patiënten met systolische bloeddruk < 100 mmHg en patiënten met NYHA klasse III en klasse IV hartfalen.
 - Wijs beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg op de bijzondere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen in verband met BRINAVESS bij patiënten met klinisch relevante klepstenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, restrictieve cardiomyopathie of constrictieve pericarditis, eerder gedocumenteerde LVEF ≤ 35 %, gevorderde leverfunctiestoornis.
 - Wijs beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg op de noodzaak om BRINAVESS voorzichtig toe te passen bij hemodynamisch stabiele patiënten met hartfalen NYHA-klasse I-II en de noodzaak om patiënten met hartkleplijden nauwlettend te volgen.
 - Wijs beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg op bijwerkingen, die na toediening van BRINAVESS kunnen optreden, waaronder hypotensie, bradycardie, atriumflutter of ventriculaire aritmieën.
 - Wijs beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg op het gebruik van antiaritmica voorafgaand aan of volgend op het gebruik van BRINAVESS.
 - BRINAVESS wordt, vanwege een gebrek aan gegevens, niet aanbevolen bij patiënten die 4-24 uur voor vernakalant intraveneuze antiaritmica (klasse I en III) kregen.
 - BRINAVESS moet bij patiënten op orale antiaritmica (klasse I en III) voorzichtig worden gebruikt, vanwege beperkte ervaring. Het risico op atriumflutter kan toenemen bij patiënten die antiaritmica klasse I krijgen.
 - Hervatting of instelling van orale antiaritmica als onderhoudsbehandeling kan worden overwogen vanaf 2 uur na de toediening van vernakalant.
 - Intraveneuze antiaritmica mogen niet worden gebruikt in de eerste 4 uur na toediening van BRINAVESS.

4. Instructies voor de berekening van de dosering, bereiding van de oplossing voor infusie en wijze van toediening.
5. BRINAVESS kan beschikbaar zijn in verschillende flaongroottes, een 10-ml- en een 25-ml-injectieflacon. Het aantal flacons BRINAVESS-concentraat dat nodig is om de juiste hoeveelheid oplossing voor de behandeling van een individuele patiënt te maken, hangt af van het gewicht van de patiënt en de flaongrootte.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOSJE****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

BRINAVESS 20 mg/ml
concentraat voor oplossing voor infusie
vernakalanthydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 200 mg vernakalanthydrochloride overeenkomend met 181 mg vernakalant.
Elke injectieflacon bevat 500 mg vernakalanthydrochloride overeenkomend met 452,5 mg vernakalant.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat citroenzuur, natriumchloride, water voor injectie en natriumhydroxide (E524).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon
200 mg/10 ml

1 injectieflacon
500 mg/25 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik na verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Verdunde oplossing: binnen 12 uur gebruiken en bij of beneden 25 °C bewaren.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

10 ml:

EU/1/10/645/001

25 ml:

EU/1/10/645/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

BRINAVESS 20 mg/ml steriel concentraat
vernakalanthydrochloride
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Verdunnen voor gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 ml:
200 mg/10 ml

25 ml:
500 mg/25 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN GEPLAATST (DOOS)

PRE-INFUSIE-CONTROLELIJST

Belangrijke instructies bij het gebruik van BRINAVESS

Voorafgaand aan de toediening wordt aan de voorschrijver gevraagd aan de hand van de meegeleverde controlelijst te bepalen of de patiënt voor toediening in aanmerking komt. De controlelijst moet op de infusiecontainer worden bevestigd en worden gelezen door de zorgverlener die BRINAVESS zal toedienen

BRINAVESS moet worden toegediend in een gecontroleerde klinische setting die geschikt is voor cardioversie door een goed gekwalificeerde zorgverlener. De patiënten moeten tijdens de infusie en gedurende ten minste 15 minuten na toediening van de infusie frequent worden gecontroleerd op klachten en symptomen van een plotselinge verlaging van de bloeddruk of hartfrequentie.

Lees vóór toediening van BRINAVESS zorgvuldig de samenvatting van de productkenmerken en de informatiekaart voor zorgverleners

BRINAVESS mag NIET worden toegediend aan patiënten voor wie een van de onderstaande vragen met JA wordt beantwoord:

Heeft de patiënt hartfalen klasse NYHA III of NYHA IV?	JA NEE
Heeft de patiënt in de afgelopen 30 dagen een acuut coronair syndroom (myocardinfarct inbegrepen) gehad?	JA NEE
Heeft de patiënt ernstige aortastenose?	JA NEE
Heeft de patiënt een systolische bloeddruk < 100 mmHg?	JA NEE
Heeft de patiënt een verlengd QT-interval bij baseline (ongecorrigeerd > 440 ms)?	JA NEE
Heeft de patiënt ernstige bradycardie, sinusknoopdisfunctie of tweede- of derdegraads hartblok en geen pacemaker?	JA NEE
Heeft de patiënt een intraveneus antiaritmicum voor ritmecontrole (klasse I en/of klasse III) binnen 4 uur voor de toediening van BRINAVESS gekregen?	JA NEE
Is de patiënt overgevoelig voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen?	JA NEE

Geef na infusie van BRINAVESS gedurende minstens 4 uur lang GEEN andere intraveneuze antiaritmica (klasse I en/of klasse III).

Volg bij toediening van BRINAVESS deze instructies:

- De patiënt moet vóór toediening van BRINAVESS voldoende gehydrateerd en hemodynamisch optimaal zijn; indien nodig moeten patiënten anticoagulantia krijgen
- Observeer de patiënt frequent en zorgvuldig tijdens de infusie en gedurende ten minste 15 minuten na toediening van de infusie op:
 - Klachten of symptomen van een plotselinge verlaging van de bloeddruk of hartfrequentie, met of zonder symptomatische hypotensie of bradycardie
 - Bradycardie
 - Hypotensie
 - Onverwachte ECG-veranderingen (zie samenvatting van de productkenmerken)Als deze verschijnselen optreden, stop dan onmiddellijk met BRINAVESS en geef passende medische behandeling. Herstart de infusie van BRINAVESS niet.
- Blijf de patiënt tot 2 uur na de start van de infusie controleren en totdat klinische en ECG-parameters gestabiliseerd zijn.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

BRINAVESS 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie vernakalanthydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is BRINAVESS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is BRINAVESS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

BRINAVESS bevat het werkzame bestanddeel vernakalanthydrochloride. BRINAVESS werkt door een onregelmatige of snelle hartslag te veranderen in een normale hartslag.

Dit geneesmiddel wordt bij volwassenen gebruikt die sinds kort, 7 dagen of minder voor patiënten die geen operatie hebben ondergaan en 3 dagen of minder voor patiënten die wel een hartoperatie hebben ondergaan een snelle, onregelmatige hartslag hebben (wat atriumfibrilleren wordt genoemd).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft pijn op de borst (angina) gekregen of deze is erger geworden. Dit is door uw arts vastgesteld als een acuut hartprobleem in de afgelopen 30 dagen of u heeft een hartaanval in de afgelopen 30 dagen gehad.
- U heeft een zeer nauwe hartklep, een systolische bloeddruk lager dan 100 mmHg of u heeft een gevorderde vorm van hartfalen met symptomen bij minimale inspanning of in rust.
- U heeft een abnormaal langzame hartslag of het hart slaat soms een slag over en u heeft geen pacemaker of u heeft een geleidingsstoornis die QT-verlenging wordt genoemd; uw arts kan dit op een ECG (hartfilmpje) vaststellen.
- U neemt 4 uur voor BRINAVESS wordt gebruikt bepaalde andere intraveneuze middelen (antiarritmica klasse I en III) om een abnormaal hartritme te normaliseren.

U mag BRINAVESS niet gebruiken als één van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u het niet zeker weet, overleg dan met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt als u een van de volgende problemen heeft:

- hartfalen

- bepaalde aandoeningen van de hartspier, het weefsel dat het hart omgeeft, en een ernstige vernauwing van de hartkleppen
- een aandoening van de hartkleppen
- leverproblemen
- u gebruikt andere geneesmiddelen om uw hartritme onder controle te krijgen.

Als u een zeer lage bloeddruk of hartslag heeft of er zijn bepaalde veranderingen te zien op uw hartfilmpje terwijl u dit geneesmiddel krijgt, zal uw arts de behandeling stopzetten.

Uw arts zal 4 uur nadat u BRINAVESS heeft gebruikt bepalen of u nog andere geneesmiddelen nodig heeft die uw hartritme vertragen.

Bij sommige andere vormen van hartritmestoornissen werkt BRINAVESS mogelijk niet, maar uw arts is hiervan op de hoogte. Als u een pacemaker heeft, vertel dat dan uw arts.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u dit niet zeker weet), overleg dan met uw arts. Gedetailleerde informatie over waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen in verband met bijwerkingen die zich kunnen voordoen, worden voorgesteld in rubriek 4.

Bloedonderzoek

Voordat uw arts u dit geneesmiddel geeft zal hij/zij bepalen of uw bloed moet worden onderzocht om te zien hoe goed dit stolt en om te zien hoeveel kalium u in het bloed heeft.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongvolwassenen jonger dan 18 jaar, want er is geen ervaring met het gebruik in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast BRINAVESS nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Gebruik BRINAVESS niet als u bepaalde andere intraveneuze geneesmiddelen (antiaritmica van klasse I en III) gebruikt om een afwijkend hartritme te normaliseren binnen 4 uur voor het gebruik van BRINAVESS.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is beter om het gebruik van BRINAVESS tijdens de zwangerschap te vermijden.

Het is niet bekend of BRINAVESS in de moedermelk terechtkomt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Houd er rekening mee dat sommige mensen duizelig kunnen worden nadat ze BRINAVESS hebben gekregen, meestal binnen de eerste 2 uur (zie rubriek 'Mogelijke bijwerkingen'). Als u duizelig wordt nadat u BRINAVESS heeft gekregen, moet u geen auto of ander voertuig besturen en geen machines of gereedschap gebruiken.

BRINAVESS bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 32 mg natrium (hoofdbestanddeel van keuken/tafelzout) per flacon van 200 mg. Dit komt overeen met 1,6% van de voor volwassenen aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium via de voeding.

Dit geneesmiddel bevat 80 mg natrium (hoofdbestanddeel van keuken/tafelzout) per flacon van 500 mg. Dit komt overeen met 4% van de voor volwassenen aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium via de voeding.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De hoeveelheid BRINAVESS die u krijgt hangt af van uw gewicht. De aanbevolen eerste dosis is 3 mg/kg, met een maximale berekende dosis op basis van 113 kilo. Indien u meer dan 113 kilo weegt, krijgt u een vastgestelde dosis van 339 mg. Terwijl u BRINAVESS krijgt, worden uw ademhaling, hartslag, bloeddruk en de elektrische activiteit van uw hart gecontroleerd.

Als uw hartslag 15 minuten na de eerste dosis nog niet genormaliseerd is, kunt u een tweede dosis krijgen. Dit is een iets lagere dosis van 2 mg/kg, met een maximale berekende dosis op basis van 113 kilo. Indien u meer dan 113 kg weegt, krijgt u een vastgestelde dosis van 226 mg. Per periode van 24 uur mag de totale toegediende hoeveelheid niet hoger zijn dan 5 mg/kg.

BRINAVESS wordt u door een gekwalificeerde zorgverlener gegeven. BRINAVESS wordt verdund voordat het aan u wordt toegediend. Informatie over hoe de oplossing dient te worden bereid, vindt u achterin deze brochure.

Het wordt gedurende 10 minuten via een ader toegediend.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u denkt dat u misschien te veel BRINAVESS heeft gekregen, vertel dat dan direct aan uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Uw arts kan besluiten de infusie te stoppen als hij/zij een van de volgende abnormale veranderingen ziet in:

- uw hartslag (zoals een erg snelle (soms) of erg langzame hartslag (vaak), een slag overslaan (soms), of een korte pauze in de normale activiteit van uw hart (soms))
- uw bloeddruk (zoals een erg lage bloeddruk die een ernstige hartaandoening kan veroorzaken) (soms)
- de elektrische activiteit van uw hart (soms).

Andere bijwerkingen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- veranderde smaak
- niezen.

Vaak (komen voor bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- erg snelle hartslag
- pijn of gevoelloosheid op de infusieplaats; gevoelloosheid; verminderde gevoeligheid van de huid of tintelingen
- misselijkheid en braken
- zich warm voelen
- lage bloeddruk; langzame hartslag; duizeligheid
- hoesten; pijnlijke neus
- overmatig zweten; jeuk
- gevoelloosheid of tintelingen in het mondslijmvlies.

Soms (komen voor bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- bepaalde soorten hartslagproblemen (bijvoorbeeld uw hart voelen kloppen (hartkloppingen) of een extra hartslag)
- minder gevoel in de huid bij aanraken

- geïrriteerde, waterige ogen of veranderingen bij het zien
- verandering in de reuk
- pijn in uw vingers of tenen, branderig gevoel
- koud zweet, opvliegers
- drang tot ontlasting, diarree
- kortademigheid of benauwdheid op de borst
- gevoel van verstikking
- pijn in de mond of keel
- irritatie, jeuk op de infusieplaats
- hoge bloeddruk
- licht gevoel in het hoofd of flauwvallen, zich in het algemeen niet goed voelen, zich slaperig of suf voelen
- loopneus, keelpijn
- verstopte neus
- droge mond
- bleke huid
- algemene jeuk
- vermoeidheid
- verminderd gevoel in of gevoeligheid van de mond.

Deze bijwerkingen, die worden gezien binnen 24 uur na toediening van BRINAVESS, zouden snel over moeten gaan. Als dat echter niet het geval is, moet u uw arts raadplegen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.*](#) Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket op de flacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

BRINAVESS moet worden verdund voor gebruik. Het verdunde steriele concentraat is 12 uur bij of beneden 25 °C chemisch en fysisch stabiel.

Uit microbiologisch oogpunt moet dit product direct worden gebruikt. Indien niet direct gebruikt zijn opslagtijden tijdens gebruik en omstandigheden voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn deze normaliter niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u deeltjes of verkleuring opmerkt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is vernakalanthydrochloride. Dit middel bevat per ml concentraat 20 mg vernakalanthydrochloride en komt overeen met 18,1 mg vernakalant. Een flacon met 200 mg vernakalanthydrochloride komt overeen met 181 mg vernakalant. Een flacon met 500 mg vernakalanthydrochloride komt overeen met 452,5 mg vernakalant.
- De andere stoffen in dit middel zijn citroenzuur, natriumchloride, natriumhydroxide (E524) en water voor injecties (zie rubriek 2 “BRIVANESS bevat natrium”).

Hoe ziet BRINAVESS eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

BRINAVESS is een concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat) dat helder en kleurloos tot vaalgeel is.

BRINAVESS is verkrijgbaar in een verpakking van 1 flacon met 200 mg of 500 mg vernakalanthydrochloride.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

България

Advanz Pharma Limited Тел.: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Advanz Pharma Limited Tél/Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Česká republika

Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Magyarország

Advanz Pharma Limited Tel.: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Danmark

Abcur AB
Sverige
Tlf: +45 80 82 60 22
medicalinformation@advanzpharma.com

Malta

Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Ελλάδα

Advanz Pharma Limited Τηλ: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

España

Advanz Pharma Spain S.L.U
Tel: +34 900 834 889
medicalinformation@advanzpharma.com

France

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

Hrvatska

Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Ireland

Advanz Pharma Limited Tel: +353 1800 851 119
medicalinformation@advanzpharma.com

Ísland

Abcur AB Svíþjóð Sími: +46 20 088 02 36
medicalinformation@advanzpharma.com

Italia

Advanz Pharma Limited Tel: +39 800 909 792
medicalinformation@advanzpharma.com

Κύπρος

Advanz Pharma Limited Τηλ: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Latvija

Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Norge

Abcur AB Sverige Tlf: +47 800 16 689
medicalinformation@advanzpharma.com

Österreich

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

Polska

Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Portugal

Advanz Pharma Limited Tel: +351 800 819 926
medicalinformation@advanzpharma.com

România

Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Slovenija

Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Slovenská republika

Advanz Pharma Limited Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Suomi/Finland

Abcur AB Ruotsi Puh/Tel: +358 800 416231
medicalinformation@advanzpharma.com

Sverige

Abcur AB Sverige Tel: +46 (0)20 088 02 36
medicalinformation@advanzpharma.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Zie voor gebruik van BRINAVESS de Samenvatting van de Productkenmerken en het informatiemateriaal voor aanvullende informatie.

KLINISCHE GEGEVENS

Therapeutische indicaties

BRIVANESS is geïndiceerd bij volwassenen voor snelle conversie van recent ontstaan atriumfibrilleren naar sinusritme.

- Voor niet-chirurgiepatiënten: duur atriumfibrilleren ≤ 7 dagen;
- Voor patiënten na hartchirurgie: duur atriumfibrilleren ≤ 3 dagen.

Dosering en wijze van toediening

Vernakalant moet worden toegediend in een gecontroleerde klinische setting die geschikt is voor cardioversie. Uitsluitend een goed gekwalificeerde zorgverlener mag het toedienen.

Dosering

De dosering van Vernakalant hangt af van het lichaamsgewicht van de patiënt, met een maximale berekende dosis op basis van 113 kg.

De aanbevolen eerste infusie is 3 mg/kg, te infunderen gedurende een periode van 10 minuten met een maximale eerste dosis van 339 mg (84,7 ml van oplossing 4 mg/ml). Als conversie naar sinusritme niet binnen 15 minuten na de eerste infusie optreedt, kan een tweede infusie van 2 mg/kg gedurende 10 minuten worden toegediend (maximale tweede infusie dosis van 226 mg (56,5 ml van oplossing 4 mg/ml)). Per periode van 24 uur mag de totale toegediende hoeveelheid niet meer dan 5 mg/kg zijn.

De eerste infusie wordt toegediend als een dosis van 3 mg/kg gedurende 10 minuten. Tijdens deze periode moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van een plotselinge verlaging van de bloeddruk of hartslag. Als deze tekenen zich voordoen, met of zonder symptomatische hypotensie of bradycardie, moet de infusie onmiddellijk stopgezet worden.

Als er geen conversie naar sinusritme is opgetreden, dan moeten de vitale functies en hartslag van de patiënt nog eens gedurende 15 minuten worden geobserveerd.

Als conversie naar sinusritme niet bij de eerste infusie of tijdens de observatieperiode van 15 minuten optreedt, dan dient een tweede infusie van 2 mg/kg gedurende 10 minuten te worden toegediend.

Als tijdens hetzij de eerste of tweede infusie conversie naar sinusritme optreedt, moet die infusie nog wel worden afgemaakt. Als na de eerste infusie hemodynamisch stabiele atriumflutter wordt waargenomen, kan toediening van de tweede infusie worden overwogen omdat daarmee mogelijk conversie naar sinusritme wordt bewerkstelligd (zie “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik” en “Bijwerkingen”).

Patiënten met een lichaamsgewicht > 113 kg

Voor patiënten die meer dan 113 kg wegen, is er een vaste dosis vernakalant. De eerste dosis is 339 mg (84,7 ml van oplossing 4 mg/ml). Als conversie naar sinusritme niet binnen 15 minuten na de eerste infusie optreedt, kan een tweede infusie van 10 minuten van 226 mg (56,5 ml van oplossing 4 mg/ml) worden toegediend. Cumulatieve doses boven 565 mg zijn niet beoordeeld.

Na hartchirurgie

Geen dosisaanpassing nodig.

Nierfunctiestoornis

Geen dosisaanpassing nodig (zie “Farmacokinetische eigenschappen”).

Leverfunctiestoornis

Geen dosisaanpassing nodig (zie “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik” en “Farmacokinetische eigenschappen”).

Ouderen (≥ 65 jaar)

Geen dosisaanpassing nodig.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van vernakalant bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar voor snelle conversie van recent ontstaan atriumfibrilleren naar sinusritme. Het mag daarom bij deze populatie niet worden gebruikt.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Vernakalant mag niet worden toegediend als intraveneuze 'push' of bolus.

De flacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik en moeten vóór toediening worden verdund.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek “Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies”.

Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met ernstige aortastenose, patiënten met een systolische bloeddruk < 100 mmHg en patiënten met NYHA klasse III en klasse IV hartfalen.
- Patiënten met een verlengde QT bij baseline (ongecorrigeerd > 440 ms) of ernstige bradycardie, sinusknoopdisfunctie of tweede- en derdegraads hartblok als de patiënt geen pacemaker heeft.
- Gebruik van intraveneuze antiaritmica voor ritmecontrole (klasse I en klasse III) binnen 4 uur voor, en ook gedurende de eerste 4 uur na toediening van vernakalant.
- Acut coronair syndroom (waaronder myocardinfarct) in de afgelopen 30 dagen.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiëntbewaking

Tijdens en direct na infusie met vernakalant zijn gevallen van ernstige hypotensie gemeld. Patiënten moeten tijdens en gedurende ten minste 15 minuten na toediening van de infusie zorgvuldig worden geobserveerd met beoordeling van vitale functies en continue hartritmecontrole.

Als één van de volgende tekenen of symptomen optreedt, moet de toediening van vernakalant worden stopgezet en moeten deze patiënten passende medische behandeling krijgen:

- Een plotselinge verlaging van de bloeddruk of hartfrequentie, met of zonder symptomatische hypotensie of bradycardie
- Hypotensie
- Bradycardie
- ECG-veranderingen (zoals klinisch relevante sinuspauze, compleet hartblok, nieuw bundeltakblok, significante verlenging van het QRS- of QT-interval, veranderingen passend bij ischemie of infarct en ventrikularitmie).

Als deze voorvallen optreden tijdens de eerste infusie van vernakalant mogen patiënten geen tweede dosis krijgen.

De patiënt moet extra worden gecontroleerd tot 2 uur na de start van de infusie en totdat klinische en ECG-parameters gestabiliseerd zijn.

Voorzorgen voor infusie

Voordat een poging tot farmacologische cardioversie wordt gedaan, moeten patiënten voldoende worden gehydrateerd en hemodynamisch optimaal zijn; waar nodig moeten patiënten anticoagulantia krijgen volgens de behandelingsrichtlijnen. Bij patiënten met ongecorrigeerde hypokaliëmie (serumkalium lager dan 3,5 mmol/l) moet vóór gebruik van vernakalant de kaliumspiegel worden gecorrigeerd.

Bij dit geneesmiddel is een pre-infusie-controlelijst bijgesloten. Voorafgaand aan de toediening wordt aan de voorschrijver gevraagd aan de hand van de meegeleverde controlelijst te bepalen of de patiënt voor toediening in aanmerking komt. Deze controlelijst moet op de infusiecontainer worden bevestigd en worden gelezen door de zorgverlener die BRINAVESS zal toedienen.

Hypotensie

Bij een gering aantal patiënten kan hypotensie optreden (vernakalant 5,7 %, placebo 5,5 % in de eerste 2 uur na toediening). Hypotensie treedt meestal in een vroeg stadium op, hetzij tijdens de infusie of kort na afloop daarvan, en kan meestal met standaard ondersteunende maatregelen worden gecorrigeerd. Er zijn soms gevallen van ernstige hypotensie waargenomen. Van patiënten met hartfalen is vastgesteld dat dit een populatie is met een hoog risico op hypotensie (zie “Bijwerkingen”).

De patiënt moet tijdens en gedurende ten minste 15 minuten na toediening van de infusie worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van een plotselinge verlaging van de bloeddruk of hartfrequentie.

Hartfalen

Patiënten met hartfalen die vernakalant kregen, hadden tijdens de eerste twee uur na toediening een hogere algehele incidentie van hypotensieve voorvallen dan patiënten met hartfalen die placebo kregen (13,4 % versus resp. 4,7 %). Hypotensie gemeld als ernstige bijwerking of die leidde tot stopzetting van het geneesmiddel trad bij patiënten met hartfalen na toediening van vernakalant op bij 1,8 % van deze patiënten tegen 0,3 % bij placebo.

Patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen hadden in de eerste twee uur na toediening een hogere incidentie van ventrikularitmie (6,4 % voor vernakalant tegen 1,6 % bij placebo). Deze aritmieën manifesteerden zich meestal als asymptomatische, monomorfe, niet-aanhoudende (gemiddeld 3-4 slagen) ventrikeltachycardiën.

Gezien de hogere incidentie van de bijwerkingen hypotensie en ventrikularitmie bij patiënten met hartfalen moet vernakalant voorzichtig worden toegepast bij hemodynamisch stabiele patiënten met hartfalen NYHA-klasse I-II. Er is beperkte ervaring met de toepassing van vernakalant bij patiënten met eerder gedocumenteerde LVEF ≤ 35 %. Gebruik bij deze patiënten wordt niet aanbevolen. Gebruik bij patiënten met hartfalen die overeenkomen met NYHA-klasse III of IV is gecontra-indiceerd (zie “Contra-indicaties”).

Hartkleplijden

Bij patiënten met hartkleplijden was er bij patiënten die vernakalant kregen, een hogere incidentie van ventrikularitmieën tot 24 uur na toediening. Ventrikularitmieën traden binnen twee uur op bij 6,4 % van de patiënten die behandeld werden met vernakalant, versus geen enkele na placebo. Deze patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.

Atriumflutter

Vernakalant bleek niet effectief te zijn voor de conversie van typische primaire atriumflutter naar sinusritme. Patiënten die vernakalant krijgen, hebben echter een hogere incidentie van conversie naar atriumflutter binnen de eerste twee uur na toediening. Dit risico is hoger bij patiënten die antiaritmica klasse I gebruiken (zie “Bijwerkingen”). Als atriumflutter secundair aan behandeling wordt waargenomen, moet voortzetting van de infusie worden overwogen (zie “Dosering en wijze van

toediening”). Uit postmarketingervaring zijn zeldzame gevallen van atriumflutter met 1:1 atrioventriculaire geleiding gebleken.

Andere niet onderzochte ziektes en aandoeningen

Vernakalant is toegediend aan patiënten met een ongecorrigeerde QT van minder dan 440 ms zonder een hoger risico op torsade de pointes.

Daarnaast is het niet beoordeeld bij patiënten met klinisch relevante klepstenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, restrictieve cardiomyopathie of constrictieve pericarditis en gebruik ervan kan in deze gevallen niet worden aanbevolen. Er is beperkte ervaring met vernakalant bij patiënten met pacemakers.

Omdat de ervaring in klinisch onderzoek bij patiënten met een gevorderde leverfunctiestoornis beperkt is, wordt vernakalant bij deze patiënten niet aanbevolen.

Er zijn geen klinische gegevens over herhaalde doses na de initiële en tweede infusies.

Elektrische cardioversie

Gelijkstroom cardioversie kan worden overwogen voor patiënten die niet op de therapie reageren. Er is geen klinische ervaring met gelijkstroom cardioversie binnen 2 uur na de dosis.

Gebruik van antiaritmica vóór of na vernakalant

Vernakalant wordt, vanwege een gebrek aan gegevens, niet aanbevolen bij patiënten die 4-24 uur voor vernakalant intraveneuze antiaritmica (klasse I en III) kregen. Het mag niet toegediend worden aan patiënten die minder dan 4 uur hiervoor intraveneuze antiaritmica (klasse I en III) kregen (zie “Contra-indicaties”).

Vernakalant moet bij patiënten op orale antiaritmica (klasse I en III) voorzichtig worden gebruikt vanwege beperkte ervaring. Het risico op atriumflutter kan toenemen bij patiënten die klasse I antiaritmica krijgen (zie boven).

Er is beperkte ervaring met het gebruik van intraveneuze antiaritmica (klasse I en klasse III) voor ritmecontrole in de eerste 4 uur na toediening van vernakalant; daarom mogen deze middelen binnen deze periode niet worden gebruikt (zie “Contra-indicaties”).

Hervatting of instelling van orale antiaritmica als onderhoudsbehandeling kan worden overwogen vanaf 2 uur na de toediening van vernakalant.

Natriuminhoud

Dit geneesmiddel bevat 32 mg natrium per flacon van 200 mg, gelijk aan 1,6 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 80 mg natrium per flacon van 500 mg, gelijk aan 4 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen interactieonderzoek verricht.

Vernakalant mag niet worden toegediend bij patiënten die intraveneuze antiaritmica (klasse I en klasse III) hebben gekregen binnen 4 uur vóór vernakalant (zie “Contra-indicaties”).

In het klinische ontwikkelingsprogramma werd onderhoudsbehandeling met orale antiaritmica voor minimaal 2 uur na toediening van vernakalant gestopt. Hervatting of instelling van

onderhoudsbehandeling met orale antiaritmica kan na deze periode worden overwogen (zie “Contra-indicaties” en “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Hoewel vernakalant een substraat van CYP2D6 is, is in farmacokinetische populatieanalyses aangetoond dat er geen belangrijk verschil in acute blootstelling aan vernakalant ($C_{\max}$ en $AUC_{0-90 \text{ min}}$) werd waargenomen als zwakke of krachtige CYP2D6-remmers werden toegediend binnen 1 dag voor infusie met vernakalant versus patiënten die niet gelijktijdig met CYP2D6-remmers werden behandeld. Daarnaast is de acute blootstelling aan vernakalant bij een slecht CYP2D6-metabolisme slechts minimaal verschillend van die bij een uitgebreid metabolisme. De dosis vernakalant hoeft niet op basis van CYP2D6-metabolisme te worden aangepast of als vernakalant gelijktijdig met 2D6-remmers wordt toegediend.

Vernakalant is een matige, competitieve remmer van CYP2D6. Acute intraveneuze toediening van vernakalant zal echter naar verwachting geen sterke invloed hebben op de farmacokinetiek van chronisch toegediende 2D6-substraten gezien de korte halfwaardetijd van vernakalant en de daardoor kortdurende remming van 2D6. Geïnfundeerd vernakalant zal naar verwachting geen belangrijke geneesmiddelinteracties geven gezien de snelle verdeling en kortdurende blootstelling, lage eiwitbinding, gebrek aan remming van andere onderzochte CYP P450-enzymen (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 of 2E1) en gebrek aan remming van P-glycoproteïnen in een digoxin transport assay.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Lees vóór toediening alle stappen.

Toediening vindt bij voorkeur plaats met een infusiepomp. Echter, een injectiepomp kan gebruikt worden als het berekende volume accuraat binnen de aangegeven infusietijd kan worden toegediend.

Bereiding van BRINAVESS voor infusie

Stap 1:

Controleer BRINAVESS-flacons vóór toediening visueel op deeltjes en verkleuring. Gebruik geen flacons met deeltjes of verkleuring. N.B.: BRINAVESS-concentraat voor oplossing voor infusie varieert in kleur van kleurloos tot vaalgeel. Kleurvariaties binnen dit bereik hebben geen invloed op de potentie.

Stap 2: Verdunning van concentraat

Voor een goede toediening moet aan het begin van de procedure voldoende BRINAVESS 20 mg/ml worden bereid om de eerste en tweede infusie toe te dienen, mocht dit nodig zijn.

Bereid een oplossing met een concentratie van 4 mg/ml aan de hand van de onderstaande verdunningsrichtlijnen:

Patiënten $\leq$ 100 kg: voeg 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml toe aan 100 ml verdunningsmiddel.

Patiënten $>$ 100 kg: voeg 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml toe aan 120 ml verdunningsmiddel.

Aanbevolen verdunningsmiddelen zijn natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie, Ringer-lactaatoplossing/lactaat voor injectie, of 5 % glucose oplossing voor injectie.

Stap 3: Controleer oplossing

De verdunde steriele oplossing moet helder, kleurloos tot vaalgeel zijn. Controleer vóór toediening de oplossing nogmaals visueel op deeltjes en verkleuring.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.