

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

BRINAVESS 20 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat innehåller 20 mg vernakalanhydroklorid motsvarande 18,1 mg vernakalant.

En 10 ml injektionsflaska innehåller 200 mg vernakalanhydroklorid som motsvarar 181 mg vernakalant.

En 25 ml injektionsflaska innehåller 500 mg vernakalant hydroklorid som motsvarar 452,5 mg vernakalant.

Efter utspädning är lösningens koncentration av vernakalanhydroklorid 4 mg/ml.

Hjälpämnen med känd effekt

En 200 mg injektionsflaska innehåller cirka 1,4 mmol (32 mg) natrium.

En 500 mg injektionsflaska innehåller cirka 3,5 mmol (80 mg) natrium.

Varje ml av den utspädda lösningen innehåller cirka 3,5 mg natrium (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning), 0,64 mg natrium (5 % glukoslösning för injektion) eller 3,2 mg natrium (lakterad Ringerlösning).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar och färglös till blekgul lösning med ett pH omkring 5,5.

Läkemedlets osmolalitet är kontrollerad inom följande intervall: 270-320 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Brinavess är avsett för vuxna för snabb konvertering av nyligen debuterat förmaksflimmer till sinusrytm.

-För patienter som inte har genomgått kirurgi: duration på förmaksflimmer \leq 7 dagar.

-För patienter som har genomgått hjärtkirurgi: duration på förmaksflimmer \leq 3 dagar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vernakalant ska ges på sjukhus under EKG-övervakning med utrustning tillgänglig för elkonvertering. Endast sjukvårdspersonal med adekvat kompetens och erfarenhet ska administrera det.

Dosering

Dosering av vernakalant baseras på patientens kroppsvikt där den maximala beräknade dosen baseras på 113 kg. Den rekommenderade initiala dosen är 3 mg/kg givet som infusion under en 10-minuters period med en maximal initial dos på 339 mg (84,7 ml av 4 mg/ml-lösningen). Om konvertering till sinusrytm inte sker inom 15 minuter efter avslutad initial infusion, kan en andra 10-minuters infusion

på 2 mg/kg administreras (maximal andra infusion på 226 mg (56,5 ml av 4 mg/ml-lösningen)). Kumulativa doser på mer än 5 mg/kg ska inte ges inom 24 timmar.

Den initiala infusionen administreras som 3 mg/kg-dos under 10 minuter. Under denna period, bör patienten övervakas noggrant för eventuella tecken eller symtom på en plötslig sänkning av blodtryck eller hjärtfrekvens. Om sådana tecken utvecklas, med eller utan symtomatisk hypotoni eller bradykardi, ska infusionen avbrytas omedelbart.

Om konvertering till sinusrytm inte har inträffat, bör patientens vitala funktioner och hjärtrytm observeras i ytterligare 15 minuter.

Om konvertering till sinusrytm inte inträffat med den initiala infusionen eller inom en 15-minuters observationsperiod, bör en andra dos på 2 mg/kg ges under 10 minuter.

Om konvertering till sinusrytm sker under antingen den initiala eller andra infusionen ska den pågående infusionen fortsätta tills den är slut. Om hemodynamiskt stabilt förmaksfladder observeras efter första dosen, kan den andra dosen ändå ges då patienten kan konvertera till sinusrytm (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Patienter med en kroppsvikt > 113 kg

För patienter som väger över 113 kg har vernakalant en fast dos. Den initiala dosen är 339 mg (84,7 ml av 4 mg/ml-lösningen). Om konvertering till sinusrytm inte sker inom 15 minuter efter avslutad initial infusion, kan en andra 10-minuters infusion på 226 mg (56,5 ml av 4 mg/ml-lösningen) administreras. Kumulativa doser över 565 mg har inte utvärderats.

Efter hjärtkirurgi

Inga dosjusteringar är nödvändiga.

Nedsatt njurfunktion

Inga dosjusteringar är nödvändiga. (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga dosjusteringar är nödvändiga. (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre (≥ 65 år)

Inga dosjusteringar är nödvändiga.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av vernakalant för barn och ungdomar < 18 år för snabb konvertering av nyligen debuterat förmaksflimmer till sinusrytm och läkemedlet ska därför inte användas till denna population.

Administreringssätt

För intravenös användning.

Vernakalant bör inte ges som en intravenös- eller bolusinjektion.

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk och måste spädas före administrering.

För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Patienter med svår aortastenosis, patienter med systoliskt blodtryck <100 mmHg och patienter med hjärtsvikt motsvarande funktionsklass NYHA III och NYHA IV

- Patienter med förlängd QT-tid (okorrigerad > 440 ms), eller svår bradykardi, dysfunktion i sinusknutan eller AV-block II och III vid frånvaro av pacemaker
- Användning av intravenösa rytmkontrollerande läkemedel (antiarytmika klass I och klass III) inom 4 timmar före såväl som under de första 4 timmarna efter administrering av vernakalant
- Akuta koronara syndrom (inklusive hjärtinfarkt) de senaste 30 dagarna.

4.4 Varningar och försiktighet

Patientövervakning

Fall av uttalad hypotension under och omedelbart efter infusion av vernakalant har rapporterats. Patienter ska noggrant observeras under hela infusionstiden och i minst 15 minuter efter avslutad infusion med bedömning av vitalstatus och kontinuerlig EKG-övervakning.

Om något av följande tecken eller symtom inträffar ska administreringen av vernakalant avbrytas och dessa patienter ska erhålla adekvat medicinsk vård:

- ett plötsligt blodtrycksfall eller plötsligt sänkt hjärtfrekvens, med eller utan symtomatisk hypotension eller bradykardi
- hypotension
- bradykardi
- EKG-förändringar (såsom klinisk signifikant sinusarrest, totalt AV-block, nytillkommet grenblock, signifikant förlängning av QRS eller QT-intervallet, förändringar som vid ischemi eller infarkt samt kammararytmi)

Om sådana händelser inträffar vid den första infusionen av vernakalant, ska patienterna inte ges en andra dos.

Patienten ska kontrolleras under ytterligare 2 timmar efter påbörjande av infusion och till dess kliniska tecken och EKG-parametrar har stabiliserats.

Försiktighetsåtgärder före infusion

Innan försök med farmakologisk konvertering görs bör patienten vara adekvat hydrerad och hemodynamiskt optimerad. Vid behov ska patienten behandlas med antikoagulantia i enlighet med gällande behandlingsrekommendationer. Kaliumnivåer ska korrigeras före användning av vernakalant hos patienter med okorrigerad hypokalemi (serumkaliumnivåer lägre än 3,5 mmol/l).

En checklista för användning inför infusion medföljer läkemedlet. Förskrivaren uppmanas att före administrering bedöma om patienten är lämplig genom användning av den medföljande checklisten. Checklisten ska placeras på infusionspåsen för att läsas av sjukvårdspersonalen som kommer att administrera läkemedlet.

Hypotoni

Hypotoni kan inträffa hos ett litet antal patienter (vernakalant 5,7 %, placebo 5,5 % under de första 2 timmarna efter dos). Hypotoni inträffar vanligtvis tidigt, antingen under infusionen eller kort efter att infusionen avslutats, och kan vanligen korrigeras med vanliga stödåtgärder. Uttalad hypotoni har observerats i mindre vanligt förekommande fall. Patienter med kronisk hjärtsvikt har identifierats som en population med högre risk för hypotoni (se avsnitt 4.8).

Patienten ska kontrolleras med avseende på tecken och symtom på ett plötsligt blodtrycksfall eller plötsligt sänkt hjärtfrekvens under hela infusionstiden och i minst 15 minuter efter avslutad infusion.

Kronisk hjärtsvikt

Patienter med kronisk hjärtsvikt uppvisade en högre total incidens av hypotensiva händelser under de första 2 timmarna efter dos hos patienter behandlade med vernakalant jämfört med patienter som fick

placebo (13,4 % jämfört med 4,7 %). Hos patienter med kronisk hjärtsvikt förekom hypotoni som bedömdes som allvarlig händelse eller som ledde till utsättning av läkemedlet hos 1,8 % av patienterna behandlade med vernakalant jämfört med 0,3 % för placebo.

Patienter med anamnes av kronisk hjärtsvikt hade en högre incidens av kammararytmier under de två första timmarna efter dos (6,4 % för vernakalant jämfört med 1,6 % för placebo). Dessa arytmier uppträdde vanligtvis som asymtomatiska, monomorfa, kortvariga (i medeltal 3-4 hjärtslag) kammartakykardier.

På grund av en högre incidens av biverkningar som hypotoni och kammararytmi hos patienter med kronisk hjärtsvikt bör vernakalant användas med försiktighet hos hemodynamiskt stabila patienter med kronisk hjärtsvikt funktionsklass NYHA I till II. Det finns begränsad erfarenhet av användning av vernakalant hos patienter med LVEF \leq 35 %. Användning av läkemedlet hos dessa patienter rekommenderas inte. Användning hos patienter med kronisk hjärtsvikt motsvarande NYHA III-IV är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Klaffsjukdom

Hos patienter med klaffsjukdom sågs en högre incidens av kammararytmier bland patienter behandlade med vernakalant upp till 24 timmar efter administrering. Inom de första 2 timmarna inträffade kammararytmier hos 6,4 % av patienterna som behandlades med vernakalant jämfört med inga för placebo. Dessa patienter ska följas noggrant.

Förmaksfladder

Vernakalant har inte visats vara effektivt vid konvertering av typiskt primärt förmaksfladder till sinusrytm. Patienter som får vernakalant konverterar i högre utsträckning till förmaksfladder inom de första 2 timmarna efter dosering. Risken är högre bland patienter som använder klass I antiarytmika (se avsnitt 4.8). Om förmaksfladder uppkommer sekundärt till behandling ska fortsatt infusion övervägas (se avsnitt 4.2). Efter introduktion på marknaden har sällsynta fall av förmaksfladder med atrioventrikulär överledning i förhållandet 1:1 observerats.

Andra sjukdomar samt tillstånd som inte studerats

Vernakalant har administrerats till patienter med en okorrigerad QT-tid på mindre än 440 ms utan en ökad risk för torsade de pointes.

Vidare har vernakalant inte utvärderats hos patienter med kliniskt betydelsefull klaffstenos, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, restriktiv kardiomyopati eller konstriktiv perikardit och användning kan inte rekommenderas i dessa fall. Det finns begränsad erfarenhet med vernakalant hos patienter med pacemaker.

Eftersom erfarenheten från kliniska prövningar är begränsad vad gäller användning hos patienter med svår leverskada rekommenderas inte vernakalant i denna patientgrupp.

Klinisk data saknas för upprepad dos efter den initiala och andra infusionen.

Elkonvertering

Elkonvertering kan övervägas för patienter som inte svarar på behandling. Det saknas klinisk erfarenhet av behandling med elkonvertering inom 2 timmar efter dos.

Användning av antiarytmiska läkemedel innan eller efter vernakalant

Vernakalant kan inte rekommenderas till patienter som tidigare behandlats med intravenösa antiarytmika (klass I och III) inom 4-24 timmar före vernakalant pga. avsaknad av data. Det får inte

ges till patienter som har fått intravenösa antiarytmika (klass I och III) inom 4 timmar före vernakalant (se avsnitt 4.3).

Vernakalant ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med orala antiarytmika (klass I och III) pga begränsad erfarenhet. Det kan finnas en ökad risk för förmaksfladder hos patienter som får klass I antiarytmika (se ovan).

Det finns begränsad erfarenhet av användning av intravenösa rytmkontrollerande antiarytmika (klass I och klass III) under de 4 första timmarna efter administrering av vernakalant. Därför får inte dessa läkemedel användas under denna period (se avsnitt 4.3).

Återgång till eller påbörjande av oral underhållsbehandling med antiarytmika kan övervägas och påbörjas 2 timmar efter behandling med vernakalant.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 32 mg natrium per 200 mg injektionsflaska, motsvarande 1,6 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 80 mg natrium per 500 mg injektionsflaska, motsvarande 4 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Vernakalant får inte ges till patienter som fått intravenösa antiarytmika (klass I och III) inom 4 timmar före vernakalant (se avsnitt 4.3).

I det kliniska utvecklingsprogrammet, gjordes uppehåll med underhållsbehandling med orala antiarytmiska läkemedel i minst 2 timmar efter administrering av vernakalant. Återgång till eller påbörjande av oral underhållsbehandling med antiarytmika efter denna tidsperiod kan övervägas (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Trots att vernakalant är substrat till CYP2D6 visar farmakokinetiska analyser (PK) på populationsnivå ingen väsentlig skillnad vid akut exponering för vernakalant (C_{max} och $AUC_{0-90 \text{ min}}$) när svaga eller potenta CYP2D6 hämmare gavs inom 1 dag före infusion med vernakalant jämfört med patienter som inte samtidigt behandlades med CYP2D6 hämmare. Dessutom skiljer sig långsamma metaboliserare av CYP2D6 endast minimalt från snabba metaboliserare vad gäller akut exponering för vernakalant. Ingen dosjustering av vernakalant krävs med avseende på metaboliseringsförmåga eller då vernakalant ges samtidigt med 2D6 hämmare.

Vernakalant är en moderat kompetitiv hämmare av CYP2D6. Akut intravenös administrering av vernakalant förväntas dock inte att nämnvärt påverka PK för kroniskt administrerade 2D6 substrat eftersom vernakalant har kort halveringstid och därav kortvarig 2D6-hämning. Vernakalant givet som infusion förväntas inte åstadkomma någon betydelsefull läkemedelsinteraktion pga den snabba distributionen och övergående exponering, låg proteinbindning, avsaknad av hämning av andra testade CYP P450 enzymer (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 eller 2E1) samt avsaknad av hämning av P-glykoprotein i ett digoxintransport-test.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data från användningen av vernakalanthydoklorid i gravida kvinnor. Djurstudier har visat missbildningar efter upprepad oral exponering (se avsnitt 5.3). Användande av vernakalant under graviditet rekommenderas därför av försiktighetsskäl inte.

Amning

Det är okänt om vernakalant/metaboliter utsöndras i bröstmjölks. Det finns ingen information om vernakalant/metaboliter utsöndras i mjölk från djur. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Försiktighet ska iakttas vid användning hos ammande kvinnor.

Fertilitet

Vernakalant påverkade inte fertiliteten i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vernakalant har mindre till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan förekomma inom de första 2 timmarna efter administrering (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna (>5 %), som observerades de första 24 timmarna efter behandling med vernakalant, dysgeusi (smakförändring) (17,9 %), nysningar (12,5 %) och parestesi (6,9 %). Dessa reaktioner inträffade kring tidpunkten för infusion och var övergående och sällan behandlingsbegränsande.

Tabell över biverkningar

Biverkningsprofilen som presenteras nedan är baserad på analysen av poolade kliniska studier, en säkerhetsstudie efter godkännande och spontana rapporter. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tabell 1: Biverkningar^a

Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mycket vanliga:</i> dysgeusi <i>Vanliga:</i> parestesi, yrsel <i>Mindre vanliga:</i> hypestesi, brännande känsla, parosmi, synkope, somnolens
Ögon	<i>Mindre vanliga:</i> ökat tårflöde, ögonirritation, synnedsättning
Hjärtat	<i>Vanliga:</i> bradykardi ^b ; förmaksfladder ^b <i>Mindre vanliga:</i> sinuserrest, kammartakykardi, palpitationer, vänstersidigt grenblock, ventrikulära extraslag, AV-block I, totalt AV-block, högersidigt grenblock, sinusbradykardi, förlängda QRS-komplex på EKG, kardiogen chock, förhöjt diastoliskt blodtryck. <i>Sällsynta:</i> förmaksfladder med 1:1 atrioventrikulär överledning ^{b, c}
Blodkärl	<i>Vanliga:</i> hypotoni <i>Mindre vanliga:</i> blodvallning, värmevallning, blekhet

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Mycket vanliga:</i> nysning <i>Vanliga:</i> hosta, näsbesvär <i>Mindre vanliga:</i> dyspné, halsirritation, orofaryngeal smärta, nästäppa, kvävningsskänsla, rinorré
Magtarmkanalen	<i>Vanliga:</i> illamående, orala parestesier, kräkningar <i>Mindre vanliga:</i> muntorrhet, diarré, oral hypestesi, trängning till defekation
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga:</i> klåda, hyperhidros <i>Mindre vanliga:</i> generaliserad klåda, kallsvettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Mindre vanliga:</i> smärta i extremiteter
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Vanliga:</i> smärta vid infusionsstället, värmekänsla, parestesi vid infusionsstället <i>Mindre vanliga:</i> utmattningskänsla, irritation vid infusionsstället, överkänslighet vid infusionsstället, klåda vid infusionsstället, sjukdomskänsla

^a Biverkningarna i tabellen uppträdde inom 24 timmar efter vernakalant-administrering (se avsnitt 4.2 och 5.2) med en incidens på > 0,1 % hos vernakalant-patienterna och högre än placebo

^b Se underrubrikerna förmaksfladder och bradykardi nedan

^c Identifierad efter introduktion på marknaden

Beskrivning av utvalda biverkningar

Kliniskt betydelsefulla biverkningar observerade i kliniska studier inkluderade hypotoni och kammararytmi (se avsnitt 4.4).

Bradykardi

Bradykardi observerades framförallt vid tidpunkten för konvertering till sinusrytm. Med en signifikant högre konverteringshastighet hos patienter behandlade med vernakalant var incidensen av bradykardi högre inom de första två timmarna hos vernakalant-behandlade patienter än hos placebo-behandlade patienter (1,6 % jämfört med 0 %). Av de patienter som inte konverterade till sinusrytm var incidensen av bradykardi de första två timmarna efter dosering jämförbar i placebo- och vernakalant-behandlade grupper (4,0 % jämfört med 3,8 %). Generellt svarade bradykardi väl på behandlingsavbrott och/eller administrering av atropin.

Förmaksfladder

Patienter med förmaksflimmer som får vernakalant har en högre incidens av konvertering till förmaksfladder inom de första 2 timmarna efter dosering (1,2 % jämfört med 0 % för placebo). Genom att fortsätta med infusionen såsom rekommenderats ovan kommer majoriteten av dessa patienter att fortsätta konvertera till sinusrytm. I resterande patienter kan elkonvertering rekommenderas. Patienter som utvecklade förmaksfladder efter behandling med vernakalant i de kliniska studier som utförts, utvecklade inte 1:1 atrioventrikulär överledning. Efter introduktion på marknaden har sällsynta fall av förmaksfladder med atrioventrikulär överledning i förhållandet 1:1 observerats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.**

4.9 Överdoser

En patient som fick 3 mg/kg vernakalant under 5 minuter (istället för rekommenderade 10 minuter) utvecklade hemodynamisk stabil breddökad takykardi, som upphörde utan följsymtom.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid hjärtsjukdomar, andra antiarytmika klass I och III; ATC-kod: C01BG11.

Verkningsmekanism

Vernakalant är ett antiarytmiskt läkemedel som verkar företrädesvis i förmaket genom att förlänga förmakets refraktärperiod och genom en frekvensberoende minskning av impulsöverledningen. De flimmermotverkande mekanismerna via påverkan på refraktäritet och överledning tros motverka "re-entry" och förstärks i förmaket under pågående förmaksflimmer. Den relativa selektiviteten av vernakalant för förmaks- jämfört med kammarrefraktäritet antas bero på blockad av jonströmmar reglerade av jonkanaler, som sker i förmaket, men inte i kamrarna, samt det unika elektrofysiologiska tillståndet i det flimrande förmaket. Dock har man även dokumenterat blockad av katjonströmmar, inklusive blockad av hERG-kanaler och hjärtats spänningsberoende natriumkanaler, vilka finns i kamrarna.

Farmakodynamisk effekt

I prekliniska studier har vernakalant visats blockera elektriska strömmar i alla faser av aktionspotentialen i förmaket, inkluderande kaliumströmmar som uttrycks specifikt i förmaket (t ex den ultrasnabba "delayed rectifier" och den acetylkolinberoende kaliumströmmen). Den frekvens- och spänningsberoende blockeringen av natriumkanaler gör att läkemedlets verkan under pågående flimmer än mer styrs mot att snabbt aktivera och partiellt depolarisera förmaksvävnad snarare än att verka mot normalt polariserad kammarvävnad som slår med lägre hjärtfrekvens. Vernakalants förmåga att blockera den sena komponenten av natriumströmmen begränsar dessutom effekten på ventrikulär repolarisering som har inducerats av blockering av kaliumströmmar i kammaren. De målinriktade effekterna på förmaksvävnad kopplat till blockering av den sena natriumströmmen tyder på att vernakalant kan ha en låg pro-arytmisk potential. Sammantaget resulterar kombinationen av vernakalants effekt på hjärtats kalium- och natriumströmmar i betydande antiarytmiska effekter som främst är koncentrerade till förmaket.

I en elektrofysiologisk studie på patienter förlängde vernakalant signifikant den effektiva refraktärperioden i förmaket på ett dosberoende sätt som inte var associerat med någon signifikant ökning av den effektiva refraktärperioden i kammaren. I fas 3-populationen hade vernakalantbehandlade patienter en ökning i hjärtfrekvenskorrigerad QT-tid (användning av Fridericias korrigering, QTcF) jämfört med placebo (22,1 ms och 18,8 ms placebo-subtraherade maxvärden efter första respektive andra infusionen). Skillnaden hade reducerats till 8,1 ms vid 90 minuter efter infusionsstart.

Klinisk effekt och säkerhet

Klinisk studiedesign: Den kliniska effekten av vernakalant vid behandling av patienter med förmaksflimmer har utvärderats i tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier (ACT I, ACT II och ACT III) samt i en jämförande studie mot intravenöst amiodaron (AVRO). Några patienter med typiskt förmaksfladder inkluderades i ACT II och ACT III. vernakalant visades inte vara effektivt vid konvertering av förmaksfladder. I kliniska studier bedömdes behovet av antikoagulantia före administrering av vernakalant i enlighet med gällande klinisk praxis av den behandlande läkaren.

Vid förmaksflimmer som pågått mindre än 48 timmar tilläts omedelbar konvertering. Vid förmaksflimmer som pågått mer än 48 timmar krävdes behandling med antikoagulantia enligt gällande behandlingsriktlinjer.

ACT I och ACT III studerade effekten av vernakalant vid behandling av patienter med ihållande förmaksflimmer som pågått >3 timmar, men inte mer än 45 dagar. ACT II undersökte effekten av vernakalant hos patienter som utvecklade förmaksflimmer på <3 dagar varaktighet efter nyligen genomgången kranskärlskirurgi (CABG) och/eller klaffkirurgi (förmaksflimmer inträffade senare än 1 dag men mindre än 7 dagar efter operation). AVRO undersökte effekten av behandling med vernakalant jämfört mot intravenöst amiodaron hos patienter med nyligen debuterat förmaksflimmer (3 till 48 timmar). I samtliga studier fick patienter en 10-minuters infusion av 3,0 mg/kg BRINAVESS (eller motsvarande placebo) följt av en 15-minuters observationsperiod. Om patienten hade förmaksflimmer eller förmaksfladder vid slutet av observationsperioden på 15 minuter, administrerades en andra 10-minuters infusion av 2,0 mg/kg BRINAVESS (eller motsvarande placebo). Behandlingsframgång (svar på behandling) definierades som konvertering av förmaksflimmer till sinusrytm inom 90 minuter. Patienter som inte svarade på behandlingen omhändertogs av läkare enligt gällande rutiner.

Effekt hos patienter med ihållande förmaksflimmer, (ACT I och ACT III)

Primär endpoint var andelen av patienter med kort varaktighet av förmaksflimmer (3 timmar till 7 dagar) som inom 90 minuter efter första exponering av studieläkemedel fick behandlingsinducerad konvertering av förmaksflimmer till sinusrytm i minst en minut. Effekten studerades hos totalt 390 vuxna hemodynamiskt stabila patienter med kort varaktighet av förmaksflimmer inkluderande patienter med hypertoni (40,5 %), ischemisk hjärtsjukdom (12,8 %), hjärtklaffsjukdom (9,2 %) och hjärtsvikt (10,8 %). Behandling med vernakalant i dessa studier konverterade förmaksflimmer till sinusrytm effektivt jämfört med placebo (se tabell 2). Konvertering av förmaksflimmer till sinusrytm skedde snabbt (i gruppen som svarade på behandling var mediantiden till konvertering 10 minuter från första infusionsstart) och sinusrytm var bibehållen i 24 timmar (97 %). Dosrekommendationerna för vernakalant är titreringsbehandling med 2 möjliga dos-steg. I de genomförda kliniska studierna går det inte att fastslå vilken oberoende additiva effekt, om någon, den andra dosen hade.

Tabell 2: Konvertering av förmaksflimmer till sinusrytm i ACT I och ACT III

Duration på förmaksflimmer	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	Placebo	p-värde†	BRINAVESS	Placebo	p-värde†
> 3 timmar till ≤ 7 dagar	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 visades lindra symtom av förmaksflimmer i överensstämmelse med konvertering till sinusrytm.

Ingen signifikant skillnad i säkerhet eller effektivitet observerades med avseende på ålder, kön, användning av frekvenskontrollerade läkemedel, användning av antiarytmiska läkemedel, användning av warfarin, ischemisk hjärtsjukdom i anamnes, nedsatt njurfunktion eller uttryck av cytochrome P450 2D6-enzym.

Behandling med vernakalant påverkade inte svarsfrekvensen vid elkonvertering (inkluderande medianvärdet av antalet stötar eller joule som krävdes för lyckad konvertering) i de fall detta gjordes inom 2 till 24 timmar efter administrering av studieläkemedel.

Konvertering av förmaksflimmer hos patienter med långvarigt hjärtflimmer (>7 dagar och ≤45 dagar) utvärderat som ett sekundärt effektivitetsmått hos totalt 185 patienter visade inte någon statistisk signifikant skillnad mellan vernakalant och placebo.

Effekt hos patienter som utvecklade förmaksflimmer efter hjärtkirurgi, (ACT II)

Effekt studerades hos patienter med förmaksflimmer efter hjärtkirurgi i ACT II, en fas 3, dubbelblind, placebokontrollerad studie med parallella grupper (ACT II) hos 150 patienter med ihållande förmaksflimmer (3 timmar till 72 timmars varaktighet) som inträffade mellan 24 timmar och 7 dagar efter utförd kranskärlskirurgi och/eller klaffkirurgi. Behandling med vernakalant konverterade effektivt förmaksflimmer till sinusrytm (47,0 % vernakalant, 14,0 % placebo; p-värde=0,0001). Konvertering av förmaksflimmer till sinusrytm skedde snabbt (mediantid till konvertering var 12 minuter från infusionsstart).

Effekt jämfört med amiodaron (AVRO)

Vernakalant studerades hos 116 patienter med förmaksflimmer (3 till 48 tim) inkluderande patienter med hypertoni (74,1 %), ischemisk hjärtsjukdom (19 %), klaffsjukdom (3,4 %) och hjärtsvikt (17,2 %). Inga patienter med hjärtsvikt NYHA III/IV inkluderades i studien. I AVRO gavs amiodaroninfusionen under 2 timmar (dvs 5 mg/kg kroppsvikt givet som laddningsdos under en timme, följt av 50 mg i infusion under en timme). Primär endpoint var andelen patienter som erhöll sinusrytm (SR) vid tidpunkten 90 minuter efter påbörjad behandling, vilket begränsar slutsatserna till effekten som setts inom detta tidsfönster. Behandling med vernakalant konverterade 51,7 % av patienterna till SR vid 90 minuter jämfört med 5,2 % för amiodaron och resulterade i en signifikant snabbare konverteringshastighet från förmaksflimmer till SR inom de första 90 minuterna jämfört med amiodaron (log-rank p-värde <0,0001).

Effektdata från observationsstudie efter introduktion på marknaden

I säkerhetsstudien SPECTRUM som genomfördes efter godkännandet för försäljning, som inkluderade 1 778 patienter med 2 009 behandlingsepisoder med BRINAVESS, utvärderades effekten som andelen patienter som konverterade till sinusrytm i minst en (1) minut inom 90 minuter från start av infusionen. Patienter som fick elkonvertering eller intravenösa rytmkontrollerande läkemedel (antiarytmika klass I och klass III) inom 90-minutersfönstret exkluderades från studien. Sammantaget var BRINAVESS effektivt hos 70,2 % (1 359/1 936) av dessa patienter. Mediantiden till konvertering till sinusrytm för alla patienter som, enligt prövarens bedömning konverterat till sinusrytm, var 12 minuter, och i de flesta behandlingsepisoderna (60,4 %) administrerades endast en infusion. Den högre frekvensen för elkonvertering i SPECTRUM jämfört med de kliniska fas 3-studierna (70,2 % jämfört med 47 % till 51 %) är korrelerad med en kortare varaktighet av den initiala perioden med förmaksflimmer (medianvaraktighet på 11,1 timmar i SPECTRUM jämfört med 17,7 till 28,2 timmar i kliniska studier).

Om patienter som fick elkonvertering, intravenösa rytmkontrollerande läkemedel eller oral propafenon/flekainid inom 90 minuter från start av infusionen betraktas som behandlingsmisslyckanden, utöver patienterna som inte konverterade i minst en minut inom 90 minuter, var konverteringsgraden bland de 2 009 patienterna som fick BRINAVESS 67,3 % (1 352/2 009). Det fanns ingen meningsfull skillnad när man stratifierade analysen efter terapeutisk indikation (dvs. icke-kirurgiska patienter och patienter som genomgått hjärtkirurgi).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för vernakalant för alla grupper av den pediatrika populationen för förmaksflimmer (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Genomsnittsvärdet för maximal plasmakoncentration av vernakalant hos patienter var 3,9 µg/ml efter en enskild 10-minuters infusion av 3 mg/kg vernakalanthydroklorid, och 4,3 µg/ml efter den andra infusionen av 2 mg/kg med 15 minuters intervall mellan doserna.

Distribution

Upptaget av vernakalant i kroppen är omfattande och snabbt, med en distributionsvolym på cirka 2 l/kg. C_{max} och AUC var dosproportionella mellan 0,5 mg/kg och 5 mg/kg. Hos patienter uppskattades den representativa totala kroppsclearance av vernakalant till 0,4 l/tim/kg. Den fria fraktionen av vernakalant i humant serum är 53-63 % vid ett koncentrationsområde på 1-5 µg/ml.

Eliminering

Vernakalant elimineras huvudsakligen via CYP2D6 medierad O-demetylering hos snabba CYP2D6-metaboliserare. Glukuronidisering och renal utsöndring är de huvudsakliga elimineringsmekanismerna hos långsamma CYP2D6-metaboliserare. Halveringstidens medelvärde för eliminering av vernakalant var cirka 3 timmar hos snabba CYP2D6-metaboliserare och cirka 5,5 timmar hos långsamma metaboliserare. Koncentrationen av vernakalant i blodet efter 24 timmar verkar vara obetydlig.

Speciella patientgrupper

Akut farmakokinetik för vernakalant är inte signifikant påverkat av kön, anamnes med hjärtsvikt, nedsatt njurfunktion, nedsatt leverfunktion eller samtidig administrering av betablockerare eller andra läkemedel, inkluderande warfarin, metoprolol, furosemid och digoxin. Hos patienter med leverskada ökade exponering med 9 till 25 %. Dosjustering är inte nödvändigt vare sig för dessa tillstånd eller i relation till ålder, serumkreatinin eller typ av CYP2D6-metaboliserare.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Vad gäller reproduktion sågs inga effekter på graviditet, embryofetal utveckling, nedkomst eller postnatal utveckling efter intravenös administrering av vernakalant vid exponeringsnivåer (AUC) motsvarande eller lägre än de exponeringsnivåer (AUC) för människa som erhöles efter enkel dos av intravenös vernakalant. I embryofetala utvecklingsstudier resulterade oral administrering av vernakalant två gånger dagligen i allmänhet i högre exponeringsnivåer (AUC) än de som sågs vid intravenös singeldos av vernakalant. Missbildningar (deformerat/avsaknad av/sammanväxt skallben inkluderande kluven gom, böjt strålben, böjt/deformerat skulderblad, sammandragen trakea, avsaknad av tyreoidea, testikel som inte vandrat ner) och ökad embryofetal dödlighet sågs hos råttor. Hos kaniner som fått den högsta undersökta dosen sågs ett ökat antal foster med sammanväxta och/eller extra bröstben.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyra (E330)
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

5 år.

Det utspädda sterila koncentratet är kemiskt och fysikaliskt stabilt i 12 timmar under förvaring vid högst 25 °C.

Utifrån ett mikrobiologiskt perspektiv, bör läkemedelsprodukten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart, är förvaringstiderna och förhållandena före användning användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte upplösning och utspädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I glasinjektionsflaskor med en butylpropp och ett plastlock med ett aluminiumband, endast för engångsanvändning.

Förpackningar med en injektionsflaska innehåller antingen 10 ml eller 25 ml koncentrat.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och annan hantering

Läs alla steg innan administrering.

Infusionspump är att föredra. Sprutpump kan användas under förutsättning att den beräknade volymen kan ges på ett korrekt sätt med angiven infusionstid.

Beredning av BRINAVESS för infusion

Steg 1:

BRINAVESS injektionsflaska ska inspekteras visuellt efter partiklar och missfärgning före administrering. Flaskor som uppvisar partiklar eller missfärgning ska inte användas.

Obs: BRINAVESS koncentrat till infusionsvätska, lösning sträcker sig från färglös till svagt gul. Färgvariationer inom detta område påverkar inte effektiviteten.

Steg 2: Spädning av koncentrat

För att säkerställa korrekt administrering bör en tillräcklig mängd av BRINAVESS 20 mg/ml förberedas i början av behandlingen så det räcker för både den första och andra infusionen om så skulle behövas.

Bered en lösning med en koncentration av 4 mg/ml enligt nedanstående riktlinjer för spädning:

Patienter ≤ 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml tillsätts till 100 ml spädningsvätska.

Patienter > 100 kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml tillsätts till 120 ml spädningsvätska.

Rekommenderade spädningsvätskor är natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, Ringers laktatlösning för injektion eller 5 % glukoslösning för injektion.

Steg 3: Inspektera lösningen

Den utspädda sterila lösningen ska vara klar, färglös till svagt gul. Lösningen ska återigen inspekteras visuellt efter partiklar och missfärgning före administrering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 01 september 2010
Datum för den senaste förnyelsen: 01 september 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av marknadsföringstillståndet ska tillhandahålla en checklista i varje förpackning, med texten som anges i bilaga IIIA. Företaget kommer att börja inkludera checklistan för användning inför infusion i förpackningar packade på förpackningsfabriken så snart som möjligt, men senast den 15 november 2012. Checklistan kommer att vara försedd med ett lim för att kunna placeras på infusionspåsen.

Innehavaren av marknadsföringstillståndet ska säkerställa att all sjukvårdspersonal som är involverad i administrering av BRINAVESS får ett informationspaket för sjukvårdspersonal som innehåller följande:

Utbildningsmaterial för sjukvårdspersonal
Produktresumé, bipacksedel och märkning

Innehavaren av marknadsföringstillståndet måste vara överens om innehållet och formatet på utbildningsmaterialet, tillsammans med en kommunikationsplan, med den nationella behöriga myndigheten innan distribution.

Nyckelelement som ska ingå i utbildningsmaterialet:

1. BRINAVESS ska ges som en intravenös infusion på sjukhus under EKG-övervakning med utrustning tillgänglig för elkonvertering. Endast sjukvårdspersonal med adekvat kompetens och erfarenhet ska administrera BRINAVESS och ska med jämna mellanrum, under infusionstiden och i minst 15 minuter efter avslutad infusion, kontrollera patienten med avseende på tecken och symtom på ett plötsligt blodtrycksfall eller plötsligt sänkt hjärtfrekvens (se avsnitt 4.4).

2. Lämpliga åtgärder för att hantera och minimera riskerna, inkluderande behovet av tät kontroll under och efter administrering av BRINAVESS.

3. Urvalskriterier av patient, inkluderande kontraindikationer, varningar och försiktighet samt information om patientgrupper med begränsad information från kliniska studier.

- Uppmärksamma sjukvårdspersonalen på kontraindikationerna för BRINAVESS:
 - Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
 - Patienter med förlängd QT-tid (okorrigerad > 440 ms), eller svår bradykardi, dysfunktion i sinusknutan eller AV-block II och III vid frånvaro av pacemaker.
 - Användning av intravenösa rytmkontrollerande läkemedel (antiarytmika klass I och klass III) inom 4 timmar före såväl som under de första 4 timmarna efter administrering av BRINAVESS.
 - Akuta koronara syndrom (inklusive hjärtinfarkt) de senaste 30 dagarna.
 - Patienter med svår aortastenosis, patienter med systoliskt blodtryck < 100 mmHg och patienter med hjärtsvikt motsvarande funktionsklass NYHA III och NYHA IV.
- Uppmärksamma sjukvårdspersonalen på varningar och försiktighet för BRINAVESS när det gäller patienter med kliniskt betydelsefull klaffstenos, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, restriktiv kardiomyopati eller konstriktiv perikardit, tidigare dokumenterad LVEF ≤ 35 %, kraftigt nedsatt leverfunktion.
- Uppmärksamma sjukvårdspersonalen om behovet av försiktighet om man använder BRINAVESS hos hemodynamiskt stabila patienter med kronisk hjärtsvikt motsvarande funktionsklass NYHA I och NYHA II samt att noggrant kontrollera patienter med klaffsjukdom.
- Uppmärksamma sjukvårdspersonalen om biverkningar som kan uppträda efter administrering av BRINAVESS, inkluderande hypotoni, bradykardi, förmaksfladder eller kammararytmi.
- Uppmärksamma sjukvårdspersonalen om användningen av antiarytmiska läkemedel (AADs) före eller efter BRINAVESS:
 - BRINAVESS kan inte rekommenderas till patienter som tidigare behandlats med intravenösa antiarytmika (klass I och III) inom 4-24 timmar före vernakalant pga avsaknad av data.
 - BRINAVESS ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med orala antiarytmika (klass I och III) pga begränsad erfarenhet. Det kan finnas en ökad risk för förmaksfladder hos patienter som får klass I antiarytmika.
 - Återgång till eller påbörjande av oral underhållsbehandling med antiarytmika kan övervägas 2 timmar efter administrering av BRINAVESS.
 - Intravenösa rytmkontrollerande antiarytmika ska inte användas under de första 4 timmarna efter administrering av BRINAVESS.

4. Instruktion för beräkning av dos, beredning av infusionslösning och administreringssätt.

5. BRINAVESS kan finnas i olika storlekar på injektionsflaskor (tillgängliga förpackningsstorlekar). Antalet injektionsflaskor av BRINAVESS koncentrat som behövs för att bereda lämplig mängd lösning för behandling av en enskild patient beror på patientens vikt och injektionsflaskans storlek.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

BRINAVESS 20 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning
vernakalanthydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En injektionsflaska innehåller 200 mg vernakalanthydroklorid motsvarande 181 mg vernakalant.
En injektionsflaska innehåller 500 mg vernakalanthydroklorid motsvarande 452,5 mg vernakalant.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även citronsyra, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, natriumhydroxid (E524).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska
200 mg/10 ml

1 injektionsflaska
500 mg/25 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning efter spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat
Utspädd lösning ska användas inom 12 timmar. Förvaras vid högst 25 °C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

BRINAVESS 20 mg/ml, sterilt koncentrat
vernakalanthydroklorid
i.v

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Spädes före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 ml:
200 mg/10 ml

25 ml:
500 mg/25 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS I DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN (KARTONG)

CHECKLISTA FÖR ANVÄNDNING INFÖR INFUSION

Viktiga instruktioner vid användning av BRINAVESS

Förskrivaren uppmanas att före administrering bedöma om patienten är lämplig genom användning av den medföljande checklisten. Checklisten ska placeras på infusionspåsen för att läsas av sjukvårdspersonalen som kommer att ge BRINAVESS.

BRINAVESS ska ges som en intravenös infusion på sjukhus under EKG-övervakning med utrustning tillgänglig för elkonvertering av sjukvårdspersonal med adekvat kompetens och erfarenhet. Patienter ska med jämna mellanrum, under infusionstiden och i minst 15 minuter efter avslutad infusion, kontrolleras med avseende på tecken och symtom på ett plötsligt blodtrycksfall eller plötsligt sänkt hjärtfrekvens.

Läs produktresumén (SmPC) och informationskortet för sjukvårdspersonal noga innan administrering av BRINAVESS.

BRINAVESS ska INTE ges till någon patient där svaret är "JA" på någon av frågorna nedan:

Har patienten hjärtsvikt motsvarande funktionsklass NYHA III eller NYHA IV?	JA	NEJ
Har patienten haft akut koronarsyndrom (inklusive hjärtinfarkt) de senaste 30 dagarna?	JA	NEJ
Har patienten tät aortastenosis?	JA	NEJ
Har patienten systoliskt blodtryck < 100 mmHg?	JA	NEJ
Har patienten förlängd QT-tid (okorrigerad > 440 ms)?	JA	NEJ
Har patienten svår bradykardi, dysfunktion i sinusknutan eller AV-block II och III vid frånvaro av pacemaker?	JA	NEJ
Har patienten fått något intravenöst rytmkontrollerande läkemedel -antiarytmika (klass I och/eller klass III) inom de senaste 4 timmarna före tidpunkten då BRINAVESS kommer att ges?	JA	NEJ
Är patienten överkänslig mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne?	JA	NEJ

Ge INTE andra intravenösa rytmkontrollerande läkemedel (klass I och/eller klass III) under de närmaste 4 timmarna efter infusion av BRINAVESS.

Följ denna instruktion när BRINAVESS ges:

- Patienten ska vara adekvat hydrerad och hemodynamiskt optimerad samt vid behov behandlad med antikoagulantia före administrering av BRINAVESS.
- Kontrollera patienten noga och med jämna mellanrum under hela infusionstiden och i minst 15 minuter efter avslutad infusion med avseende på:
 - tecken eller symtom på plötsligt blodtrycksfall eller plötsligt sänkt hjärtfrekvens med eller utan symtomatisk hypotension eller bradykardi
 - bradykardi
 - hypotension
 - oväntade EKG-förändringar (se SmPC)Om sådana tecken utvecklas ska infusionen omedelbart avbrytas och adekvat medicinsk behandling insättas. Återstarta inte behandling med BRINAVESS.
- Fortsätt att kontrollera patienten under ytterligare 2 timmar efter påbörjande av infusion och till dess kliniska tecken och EKG-parametrar har stabiliserats.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

BRINAVESS 20 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning vernakalanthydroklorid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad BRINAVESS är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder BRINAVESS
3. Hur du använder BRINAVESS
4. Eventuella biverkningar
5. Hur BRINAVESS ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad BRINAVESS är och vad det används för

BRINAVESS innehåller den aktiva substansen vernakalanthydroklorid. BRINAVESS fungerar genom att ändra dina oregelbundna eller snabba hjärtslag till normala.

Hos vuxna används BRINAVESS om du nyligen, mindre än eller lika med 7 dagar sedan för patienter som inte har genomgått kirurgi och mindre än eller lika med 3 dagar för patienter som genomgått hjärtkirurgi, har fått en oregelbunden eller snabb hjärtrytm kallat förmaksflimmer.

2. Vad du behöver veta innan du använder BRINAVESS

Använd inte BRINAVESS:

- om du är allergisk mot vernakalanthydroklorid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du nyligen har haft eller fått förvärrad bröstsmärta (angina) som bedömts av din läkare som akut kranskärslsjukdom inom de senaste 30 dagarna eller om du har haft en hjärtinfarkt inom de senaste 30 dagarna
- om du har en mycket trång hjärtklaff, systoliskt blodtryck lägre än 100 mmHg eller om du har framskriden hjärtsvikt med symtom vid lätt ansträngning eller vila
- om du har onormalt långsamma eller överhoppade hjärtslag och inte har pacemaker eller om du har överledningsstörningar (förlängd QT-tid) som din läkare kan se på ditt EKG
- om du under de senaste fyra timmarna innan BRINAVESS ska ges, har använt vissa andra intravenösa läkemedel (antiarytmika klass I och III) för att normalisera en onormal hjärtrytm.

Du får inte använda BRINAVESS om något av ovan gäller dig. Om du är osäker, prata med din läkare innan du använder detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder BRINAVESS om du har:

- hjärtsvikt
- vissa hjärtsjukdomar som involverar hjärtmuskeln, hinnan som omger hjärtat eller en svår förträngning i hjärtklaffarna
- någon sjukdom i hjärtklaffarna
- leverproblem
- du tar andra rytmkontrollerande läkemedel.

Om du har mycket lågt blodtryck eller långsam hjärtfrekvens eller vissa förändringar i ditt EKG när du använder detta läkemedel, kommer din läkare avbryta din behandling.

Din läkare kommer att överväga om du behöver ytterligare rytmkontrollerande läkemedel 4 timmar efter användande av BRINAVESS.

BRINAVESS kanske inte fungerar vid behandling av vissa andra typer av onormal hjärtrytm, men din läkare kommer att känna till vilka de är.

Tala om för din läkare om du har en pacemaker.

Tala med din läkare om något av ovan gäller dig (eller om du är osäker). Detaljerad information om varningar och försiktighetsåtgärder vid biverkningar som kan uppstå presenteras i avsnitt 4.

Blodprover

Innan du blir behandlad med detta läkemedel kommer din läkare att avgöra om ditt blod ska testas för att kontrollera hur väl det koagulerar och för att kontrollera dina kaliumvärden.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år eftersom det inte finns någon erfarenhet av användning av det hos denna patientgrupp.

Andra läkemedel och BRINAVESS

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Använd inte BRINAVESS om du använder vissa andra intravenösa läkemedel (antiarytmika klass I och III) som används för att normalisera onormal hjärtrytm, 4 timmar innan BRINAVESS ska användas.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

BRINAVESS ska helst undvikas under graviditet

Det är inte känt huruvida BRINAVESS passerar över till bröstmjölken.

Körförmåga och användning av maskiner

Du bör tänka på att en del personer kan uppleva yrsel, vanligtvis under de 2 första timmarna, efter behandling med BRINAVESS (se avsnitt ”Eventuella biverkningar”). Kör inte bil och använd inte maskiner om du blir yr efter behandling med BRINAVESS.

BRINAVESS innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 32 mg natrium (huvudingrediens i koksalt/bordssalt) per 200 mg injektionsflaska. Detta motsvarar 1,6 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna. Detta läkemedel innehåller 80 mg natrium (huvudingrediens i koksalt/bordssalt) per 500 mg injektionsflaska. Detta motsvarar 4 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du använder BRINAVESS

Mängden BRINAVESS som du får är beroende på din vikt. Den rekommenderade startdosen är 3 mg/kg kroppsvikt, där den maximala beräknade dosen baseras på 113 kg. Om du väger mer än 113 kg kommer du att få en fast dos på 339 mg. Under tiden som du får BRINAVESS kontrolleras din andning, din hjärtrytm, ditt blodtryck och ditt hjärtas elektriska aktivitet.

Om din hjärtrytm inte har normaliserats 15 minuter efter din första dos har avslutats, kan du få en andra dos. Detta kommer att vara en något lägre dos, 2 mg/kg kroppsvikt, där den maximala

beräknade dosen baseras på 113 kg. Om du väger mer än 113 kg kommer du att få en fast dos på 226 mg. Högre dos än totalt 5 mg/kg kroppsvikt ska inte ges under 24 timmar.

BRINAVESS kommer att ges till dig av sjukvårdspersonal. BRINAVESS ska spädas innan det ges till dig. Information om hur lösningen ska spädas finns i slutet av denna bipacksedel.

Det kommer att ges i din blodåder under 10 minuter.

Om du har fått för stor mängd av BRINAVESS

Tala omedelbart om för din läkare om du tror att du har blivit behandlad med för stor mängd BRINAVESS.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Din läkare kan bestämma att avbryta infusionen om hon/han observerar några av följande onormala ändringar av:

- din hjärtrytm (t.ex. en mycket snabb (mindre vanlig) eller mycket långsam hjärtrytm (vanlig), ett missat slag (mindre vanlig), eller en kort paus i den normala aktiviteten av ditt hjärta (mindre vanlig))
- ditt blodtryck (t ex. väldigt lågt blodtryck som kan orsaka allvarliga hjärtproblem) (mindre vanlig)
- ditt hjärtas elektriska aktivitet (mindre vanlig)

Andra biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- smakförändringar
- nysningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- snabb hjärtrytm
- smärta eller domning vid infusionsstället, domning, minskad känsel i huden eller stickande känsla
- illamående och kräkningar
- värmekänsla
- lågt blodtryck, långsamma hjärtslag, yrsel
- hosta, ömmande näsa
- överdrivna svettningar, klåda
- domningar eller stickningar som uppträder i munhålets slemhinna eller vävnader

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- vissa typer av hjärtrytmproblem (t ex en medvetenhet av dina hjärtslag (hjärtklappning) eller ett extra hjärtslag)
- minskad känslighet
- ögonirritation, vattniga ögon eller synförändringar
- förändringar i luktsinnet
- smärta i fingrar och tår, en brännande känsla
- kallsvett, blodvallningar
- ökat behov av tarmtömning, diarré
- andfåddhet eller trång i bröstet

- kvävningsskänsla
- smärta i munnen eller halsen
- irritation, klåda vid infusionsstället
- högt blodtryck
- svimfärdig eller svimning, allmän sjukdomskänsla, dåsig het eller sömning
- rinnande näsa, halsont
- nästäppa
- muntorrhet
- blek hudfärg
- allmän klåda
- trötthet
- minskad känsla eller känslighet i munnen.

Dessa effekter, som uppstår inom 24 timmar efter användning av BRINAVESS bör vara snabbt övergående. Om detta inte sker, bör du tala med din läkare.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur BRINAVESS ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten på injektionsflaskan efter Utg.dat/EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

BRINAVESS måste spädas före användning. Det utspädda sterila koncentratet är kemiskt och fysikaliskt stabilt i 12 timmar vid förvaring 25 °C eller lägre.

Utifrån ett mikrobiologiskt perspektiv, bör läkemedlet användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart, är förvaringstiderna och förhållandena före användning användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte upplösning och utspädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Använd inte detta läkemedel om du noterar att innehållet är grumligt eller missfärgat.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är vernakalanthydroklorid. En ml koncentrat innehåller 20 mg vernakalanthydroklorid motsvarande 18,1 mg vernakalant.
En injektionsflaska med 200 mg vernakalanthydroklorid vilket motsvarar 181 mg vernakalant.
En injektionsflaska med 500 mg vernakalanthydroklorid motsvarar 452,5 mg vernakalant.
- Övriga innehållsämnen är citronsyra, natriumklorid, natriumhydroxid (E524) och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 "Brinavess innehåller natrium").

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

BRINAVESS är ett koncentrat för infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat) som är klart och färglöst till blekgult.

BRINAVESS finns tillgänglig i förpackningar innehållande 1 injektionsflaska med 200 mg eller 500 mg vernakalanhydroklorid.

Innehavare av godkännande för försäljning

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Frankrike

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Vänligen läs SPC och utbildningsmaterialet för ytterligare information innan användning av BRINAVESS.

KLINISKA UPPGIFTER**Terapeutiska indikationer**

Brinavess är avsett för vuxna för snabb konvertering av nyligen debuterat förmaksflimmer till sinusrytm.

-För patienter som inte har genomgått kirurgi: duration på förmaksflimmer ≤ 7 dagar.

-För patienter som har genomgått hjärtkirurgi: duration på förmaksflimmer ≤ 3 dagar.

Dosering och administreringsätt

Vernakalant ska ges på sjukhus under EKG-övervakning med utrustning tillgänglig för elkonvertering. Endast sjukvårdspersonal med adekvat kompetens och erfarenhet ska administrera det.

Dosering

Dosering av vernakalant baseras på patientens kroppsvikt där den maximala beräknade dosen baseras på 113 kg. Den rekommenderade initiala dosen är 3 mg/kg givet som infusion under en 10-minuters period med en maximal initial dos på 339 mg (84,7 ml av 4 mg/ml-lösningen). Om konvertering till sinusrytm inte sker inom 15 minuter efter avslutad initial infusion, kan en andra 10-minuters infusion på 2 mg/kg administreras (maximal andra infusion på 226 mg (56,5 ml av 4 mg/ml-lösningen)). Kumulativa doser på mer än 5 mg/kg ska inte ges inom 24 timmar.

Den initiala infusionen administreras som 3 mg/kg-dos under 10 minuter. Under denna period, bör patienten övervakas noggrant för eventuella tecken eller symtom på en plötslig sänkning av blodtryck eller hjärtfrekvens. Om sådana tecken utvecklas, med eller utan symtomatisk hypotoni eller bradykardi, ska infusionen avbrytas omedelbart.

Om konvertering till sinusrytm inte har inträffat, bör patientens vitala funktioner och hjärtrytm observeras i ytterligare 15 minuter.

Om konvertering till sinusrytm inte inträffat med den initiala infusionen eller inom en 15-minuters observationsperiod, bör en andra dos på 2 mg/kg ges under 10 minuter.

Om konvertering till sinusrytm sker under antingen den initiala eller andra infusionen ska den pågående infusionen fortsätta tills den är slut. Om hemodynamiskt stabilt förmaksfladder observeras efter första dosen, kan den andra dosen ändå ges då patienten kan konvertera till sinusrytm (se ”Varningar och försiktighet” och ”Biverkningar”).

Patienter med en kroppsvikt > 113 kg

För patienter som väger över 113 kg har vernakalant en fast dos. Den initiala dosen är 339 mg (84,7 ml av 4 mg/ml-lösningen). Om konvertering till sinusrytm inte sker inom 15 minuter efter avslutad initial infusion, kan en andra 10-minuters infusion på 226 mg (56,5 ml av 4 mg/ml-lösningen) administreras. Kumulativa doser över 565 mg har inte utvärderats.

Efter hjärtkirurgi

Inga dosjusteringar är nödvändiga.

Nedsatt njurfunktion

Inga dosjusteringar är nödvändiga. (se ”Farmakokinetiska egenskaper”).

Nedsatt leverfunktion

Inga dosjusteringar är nödvändiga. (se ”Varningar och försiktighet” och ”Farmakokinetiska egenskaper”).

Äldre (≥ 65 år)

Inga dosjusteringar är nödvändiga.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av vernakalant för barn och ungdomar < 18 år för snabb konvertering av nyligen debuterat förmaksflimmer till sinusrytm och läkemedlet ska därför inte användas till denna population.

Administreringsätt

För intravenös användning.

Vernakalant bör inte ges som en intravenös- eller bolusinjektion.

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk och måste spädas före administrering.

För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se ”Särskilda anvisningar för destruktion och annan hantering”.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i ”Förteckning över hjälpämnena”.
- Patienter med svår aortastenosis, patienter med systoliskt blodtryck < 100 mmHg och patienter med hjärtsvikt motsvarande funktionsklass NYHA III och NYHA IV
- Patienter med förlängd QT-tid (okorrigerad > 440 ms), eller svår bradykardi, dysfunktion i sinusknutan eller AV-block II och III vid frånvaro av pacemaker
- Användning av intravenösa rytmkontrollerande läkemedel (antiarytmika klass I och klass III) inom 4 timmar före såväl som under de första 4 timmarna efter administrering av vernakalant
- Akuta koronara syndrom (inklusive hjärtinfarkt) de senaste 30 dagarna.

Varningar och försiktighet

Patientövervakning

Fall av uttalad hypotension under och omedelbart efter infusion av vernakalant har rapporterats. Patienter ska noggrant observeras under hela infusionstiden och i minst 15 minuter efter avslutad infusion med bedömning av vitalstatus och kontinuerlig EKG-övervakning.

Om något av följande tecken eller symtom inträffar ska administreringen av vernakalant avbrytas och dessa patienter ska erhålla adekvat medicinsk vård:

- ett plötsligt blodtrycksfall eller plötsligt sänkt hjärtfrekvens, med eller utan symtomatisk hypotension eller bradykardi
- hypotension
- bradykardi
- EKG-förändringar (såsom klinisk signifikant sinusarrest, totalt AV-block, nytillkommet grenblock, signifikant förlängning av QRS eller QT-intervallet, förändringar som vid ischemi eller infarkt samt kammararytmi)

Om sådana händelser inträffar vid den första infusionen av vernakalant, ska patienterna inte ges en andra dos.

Patienten ska kontrolleras under ytterligare 2 timmar efter påbörjande av infusion och till dess kliniska tecken och EKG-parametrar har stabiliserats.

Försiktighetsåtgärder före infusion

Innan försök med farmakologisk konvertering görs bör patienten vara adekvat hydrerad och hemodynamiskt optimerad. Vid behov ska patienten behandlas med antikoagulantia i enlighet med gällande behandlingsrekommendationer. Kaliumnivåer ska korrigeras före användning av vernakalant hos patienter med okorrigerad hypokalemi (serumkaliumnivåer lägre än 3,5 mmol/l).

En checklista för användning inför infusion medföljer läkemedlet. Förskrivaren uppmanas att före administrering bedöma om patienten är lämplig genom användning av den medföljande checklistan. Checklistan ska placeras på infusionspåsen för att läsas av sjukvårdspersonalen som kommer att administrera läkemedlet.

Hypotoni

Hypotoni kan inträffa hos ett litet antal patienter (vernakalant 5,7 %, placebo 5,5 % under de första 2 timmarna efter dos) Hypotoni inträffar vanligtvis tidigt, antingen under infusionen eller kort efter att infusionen avslutats, och kan vanligen korrigeras med vanliga stödåtgärder. Uttalad hypotoni har observerats i mindre vanligt förekommande fall. Patienter med kronisk hjärtsvikt har identifierats som en population med högre risk för hypotoni (se ”Biverkningar”).

Patienten ska kontrolleras med avseende på tecken och symtom på ett plötsligt blodtrycksfall eller plötsligt sänkt hjärtfrekvens under hela infusionstiden och i minst 15 minuter efter avslutad infusion.

Kronisk hjärtsvikt

Patienter med kronisk hjärtsvikt uppvisade en högre total incidens av hypotensiva händelser under de första 2 timmarna efter dos hos patienter behandlade med vernakalant jämfört med patienter som fick placebo (13,4 % jämfört med 4,7 %). Hos patienter med kronisk hjärtsvikt förekom hypotoni som bedömdes som allvarlig händelse eller som ledde till utsättning av läkemedlet hos 1,8 % av patienterna behandlade med vernakalant jämfört med 0,3 % för placebo.

Patienter med anamnes av kronisk hjärtsvikt hade en högre incidens av kammararytmier under de två första timmarna efter dos (6,4 % för vernakalant jämfört med 1,6 % för placebo). Dessa arytmier uppträdde vanligtvis som asymtomatiska, monomorfa, kortvariga (i medeltal 3-4 hjärtslag) kammartakykardier.

På grund av en högre incidens av biverkningar som hypotoni och kammararytmi hos patienter med kronisk hjärtsvikt bör vernakalant användas med försiktighet hos hemodynamiskt stabila patienter med kronisk hjärtsvikt funktionsklass NYHA I till II. Det finns begränsad erfarenhet av användning av vernakalant hos patienter med LVEF \leq 35 %. Användning av läkemedlet hos dessa patienter rekommenderas inte. Användning hos patienter med kronisk hjärtsvikt motsvarande NYHA III-IV är kontraindicerat (se ”Kontraindikationer”).

Klaffsjukdom

Hos patienter med klaffsjukdom sågs en högre incidens av kammararytmier bland patienter behandlade med vernakalant upp till 24 timmar efter administrering. Inom de första 2 timmarna inträffade kammararytmier hos 6,4 % av patienterna som behandlades med vernakalant jämfört med inga för placebo. Dessa patienter ska följas noggrant.

Förmaksfladder

Vernakalant har inte visats vara effektivt vid konvertering av typiskt primärt förmaksfladder till sinusrytm. Patienter som får vernakalant konverterar i högre utsträckning till förmaksfladder inom de första 2 timmarna efter dosering. Risken är högre bland patienter som använder klass I antiarytmika (se ”Biverkningar”). Om förmaksfladder uppkommer sekundärt till behandling ska fortsatt infusion övervägas (se ”Dosering och administreringssätt”). Efter introduktion på marknaden har sällsynta fall av förmaksfladder med atrioventrikulär överledning i förhållandet 1:1 observerats.

Andra sjukdomar samt tillstånd som inte studerats

Vernakalant har administrerats till patienter med en okorrigerad QT-tid på mindre än 440 ms utan en ökad risk för torsade de pointes.

Vidare har vernakalant inte utvärderats hos patienter med kliniskt betydelsefull klaffstenos, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, restriktiv kardiomyopati eller konstriktiv perikardit och användning kan inte rekommenderas i dessa fall. Det finns begränsad erfarenhet med vernakalant hos patienter med pacemaker.

Eftersom erfarenheten från kliniska prövningar är begränsad vad gäller användning hos patienter med svår leverskada rekommenderas inte vernakalant i denna patientgrupp.

Klinisk data saknas för upprepad dos efter den initiala och andra infusionen.

Elkonvertering

Elkonvertering kan övervägas för patienter som inte svarar på behandling. Det saknas klinisk erfarenhet av behandling med elkonvertering inom 2 timmar efter dos.

Användning av antiarytmiska läkemedel innan eller efter vernakalant

Vernakalant kan inte rekommenderas till patienter som tidigare behandlats med intravenösa antiarytmika (klass I och III) inom 4-24 timmar före vernakalant pga avsaknad av data. Det får inte ges till patienter som har fått intravenösa antiarytmika (klass I och III) inom 4 timmar före vernakalant (se ”Kontraindikationer”).

Vernakalant ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med orala antiarytmika (klass I och III) pga begränsad erfarenhet. Det kan finnas en ökad risk för förmaksfladder hos patienter som får klass I antiarytmika (se ovan).

Det finns begränsad erfarenhet av användning av intravenösa rytmkontrollerande antiarytmika (klass I och klass III) under de 4 första timmarna efter administrering av vernakalant. Därför får inte dessa läkemedel användas under denna period (se ”Kontraindikationer”).

Återgång till eller påbörjande av oral underhållsbehandling med antiarytmika kan övervägas och påbörjas 2 timmar efter behandling med vernakalant.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 32 mg natrium per 200 mg injektionsflaska, motsvarande 1,6 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 80 mg natrium per 500 mg injektionsflaska, motsvarande 4 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Vernakalant får inte ges till patienter som fått intravenösa antiarytmika (klass I och III) inom 4 timmar före vernakalant (se ”Kontraindikationer”).

I det kliniska utvecklingsprogrammet, gjordes uppehåll med underhållsbehandling med orala antiarytmiska läkemedel i minst 2 timmar efter administrering av vernakalant. Återgång till eller påbörjande av oral underhållsbehandling med antiarytmika efter denna tidsperiod kan övervägas (se ”Kontraindikationer” och ”Varningar och försiktighet”).

Trots att vernakalant är substrat till CYP2D6 visar farmakokinetiska analyser (PK) på populationsnivå ingen väsentlig skillnad vid akut exponering för vernakalant (C_{max} och AUC_{0-90 min}) när svaga eller potenta CYP2D6 hämmare gavs inom 1 dag före infusion med vernakalant jämfört med patienter som inte samtidigt behandlades med CYP2D6 hämmare. Dessutom skiljer sig långsamma metaboliserare av CYP2D6 endast minimalt från snabba metaboliserare vad gäller akut exponering för vernakalant. Ingen dosjustering av vernakalant krävs med avseende på metaboliseringsförmåga eller då vernakalant ges samtidigt med 2D6 hämmare.

Vernakalant är en moderat kompetitiv hämmare av CYP2D6. Akut intravenös administrering av vernakalant förväntas dock inte att nämnvärt påverka PK för kroniskt administrerade 2D6 substrat

eftersom vernakalant har kort halveringstid och därav kortvarig 2D6-hämning. Vernakalant givet som infusion förväntas inte åstadkomma någon betydelsefull läkemedelsinteraktion pga den snabba distributionen och övergående exponering, låg proteinbindning, avsaknad av hämning av andra testade CYP P450 enzymer (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 eller 2E1) samt avsaknad av hämning av P-glykoprotein i ett digoxintransport-test.

Särskilda anvisningar för destruktion och annan hantering

Läs alla steg innan administrering.

Infusionspump är att föredra. Sprutpump kan användas under förutsättning att den beräknade volymen kan ges på ett korrekt sätt med angiven infusionstid.

Beredning av BRINAVESS för infusion

Steg 1:

BRINAVESS injektionsflaska ska inspekteras visuellt efter partiklar och missfärgning före administrering. Flaskor som uppvisar partiklar eller missfärgning ska inte användas.

Obs: BRINAVESS koncentrat till infusionsvätska, lösning sträcker sig från färglös till svagt gul. Färgvariationer inom detta område påverkar inte effektiviteten.

Steg 2: Spädning av koncentrat

För att säkerställa korrekt administrering bör en tillräcklig mängd av BRINAVESS 20 mg/ml förberedas i början av behandlingen så det räcker för både den första och andra infusionen om så skulle behövas.

Bered en lösning med en koncentration av 4 mg/ml enligt nedanstående riktlinjer för spädning:

Patienter ≤ 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml tillsätts till 100 ml spädningsvätska.

Patienter > 100 kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml tillsätts till 120 ml spädningsvätska.

Rekommenderade spädningsvätskor är natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, Ringers laktatlösning för injektion eller 5 % glukoslösning för injektion.

Steg 3: Inspektera lösningen

Den utspädda sterila lösningen ska vara klar, färglös till svagt gul. Lösningen ska återigen inspekteras visuellt efter partiklar och missfärgning före administrering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.