

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BRINAVESS® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Jede 10-ml-Durchstechflasche mit 200 mg enthält Vernakalanhydrochlorid entsprechend 181 mg Vernakalant als freie Base.

Jede 25-ml-Durchstechflasche mit 500 mg enthält Vernakalanhydrochlorid entsprechend 452,5 mg Vernakalant als freie Base.

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

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

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare und farblose bis hellgelbe Lösung mit einem pH-Wert von ca. 5,5.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rasche Konversion eines kürzlich aufgetretenen Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus bei Erwachsenen

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

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Anwendung von BRINAVESS muss intravenös und in einem kontrollierten klinischen Umfeld erfolgen, das sich für eine Kardioversion eignet. Ausschließlich entsprechend qualifiziertes medizinisches Fachpersonal sollte BRINAVESS anwenden und die Patienten im gesamten Verlauf sowie bis mindestens 15 Minuten nach Beendigung der Infusion engmaschig auf Anzeichen und Symptome eines plötzlichen Blutdruck- oder Herzfrequenzabfalls überwachen (siehe Abschnitt 4.4). Eine „Checkliste vor Infusionsbeginn“ ist dem Präparat beigelegt. Vor der Anwendung sollte der verordnende Arzt anhand dieser Checkliste abklären, ob die Therapie für den Patienten geeignet ist. Diese Checkliste sollte auf dem Infusionsbehälter aufgebracht und von dem

medizinischen Fachpersonal gelesen werden, das BRINAVESS anwendet.

Dosierung

Die Höhe der Dosis ist vom Körpergewicht des Patienten abhängig, wobei die Maximaldosis auf der Basis von 113 kg errechnet wird. Die empfohlene Initialdosis beträgt 3 mg/kg, angewendet als Infusion über 10 Minuten. Die maximale Initialdosis von 339 mg (84,7 ml der 4-mg/ml-Lösung) darf auch bei Patienten mit einem Gewicht von ≥ 113 kg nicht überschritten werden. Findet innerhalb von 15 Minuten nach Ende der ersten Infusion keine Konversion in den Sinusrhythmus statt, kann eine zweite Infusion mit 2 mg/kg über 10 Minuten angewendet werden. Die maximale Dosis der zweiten Infusion von 226 mg (56,5 ml der 4-mg/ml-Lösung) darf auch bei Patienten mit einem Gewicht von ≥ 113 kg nicht überschritten werden. Die innerhalb von 24 Stunden angewendete Gesamtdosis darf 5 mg/kg nicht überschreiten. Es liegen keine klinischen Daten über weitere Applikationen nach den ersten beiden Infusionen vor. Nach 24 Stunden scheint der Vernakalant-Spiegel unerheblich zu sein.

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

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

Sie sollten die Infusion nicht als intravenöse Push- bzw. Bolusinjektion anwenden.

Als Verdünnungsmittel werden Natriumchlorid- (0,9 %), Ringer-Laktat- oder Glucose-Lösung (5 %) empfohlen.

Bitte lesen Sie vor der Anwendung alle Schritte genau durch.

Vorbereitung von BRINAVESS für die Infusion

Schritt 1:

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

Schritt 2: Verdünnung des Konzentrats

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

Bereiten Sie eine Infusionslösung mit einer Konzentration von 4 mg/ml gemäß folgenden Angaben zu:

Patienten ≤ 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml entnehmen und in 100 ml Verdünnungsmittel geben.

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

Schritt 3: Visuelle Überprüfung der Lösung
Die verdünnte, sterile Lösung muss klar und farblos bis hellgelb sein. Die Lösung ist vor der Anwendung noch einmal visuell auf Partikel und Verfärbungen zu überprüfen.

Art und Dauer der Anwendung

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

Schritt 4: Anwendung der ersten Infusion

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

Schritt 5: Überwachung des Patienten

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

Schritt 6: Anwendung der zweiten Infusion
Wenn der Sinusrhythmus während der ersten Infusion oder der folgenden 15-minütigen Überwachungsphase nicht wiederhergestellt wurde, sollte eine zweite Infusion mit 2 mg/kg über 10 Minuten angewendet werden.

Die Auswirkung von Gesamtdosen, die 565 mg überschreiten, wurde nicht untersucht.

Patienten nach einem chirurgischen Eingriff am Herzen:

Keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen:

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre):

Keine Dosisanpassung erforderlich.

Pädiatrische Patienten:

Die Anwendung von BRINAVESS ist für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren im Indikationsgebiet nicht relevant. Daher sollte das Arzneimittel für diese Altersklasse nicht angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose, Patienten mit systolischem Blutdruck < 100 mmHg und Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Stadium III und NYHA-Stadium IV

BRINAVESS® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



- Patienten mit QT-Verlängerung (unkorrigiert >440 ms) zu Behandlungsbeginn oder schwerer Bradykardie, Sinusknotenerkrankung oder AV-Block zweiten und dritten Grades (ohne Herzschrittmacher)
- Intravenöse Anwendung von Antiarrhythmika zur Rhythmuskontrolle (Klasse I und Klasse III) innerhalb von 4 Stunden vor sowie innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Anwendung von BRINAVESS
- Akutes Koronarsyndrom (einschließlich Myokardinfarkt) innerhalb der vergangenen 30 Tage

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

Hypotonie

Bei einer geringen Anzahl von Patienten kann eine Hypotonie auftreten (Vernakalant 7,6 % versus Placebo 5,1 %). Diese tritt typischerweise zu einem frühen Zeitpunkt auf, entweder während der Infusion oder

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

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

Chronische Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz war die Gesamtinzidenz hypotensiver Ereignisse während der ersten beiden Stunden nach der Anwendung von Vernakalant im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten höher (16,1 % versus 4,7 %). Bei Patienten ohne chronische Herzinsuffizienz wurde kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz einer Hypotonie während der ersten beiden Stunden nach der Anwendung von Vernakalant im Vergleich zu Placebo beobachtet (5,7 % versus 5,2 %). Bei 2,9 % der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz trat nach der Anwendung von BRINAVESS im Vergleich zu 0 % unter Placebo eine Hypotonie auf, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft wurde oder zu einem Abbruch der medikamentösen Therapie führte.

Bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz in der Krankengeschichte war die Inzidenz ventrikulärer Arrhythmien in den ersten beiden Stunden nach der Anwendung höher als unter Placebo (BRINAVESS 7,3 % versus Placebo 1,6 %). In den meisten Fällen traten asymptomatische, monomorphe, nicht anhaltende (im Durchschnitt 3–4 Schläge), ventrikuläre Tachykardien auf. Ventrikuläre Arrhythmien wurden bei Patienten ohne chronische Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte, die entweder BRINAVESS oder Placebo erhielten, hingegen ähnlich häufig berichtet (BRINAVESS 3,2 % versus Placebo 3,6 %).

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

Vorhofflattern

Die Wirksamkeit von BRINAVESS zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei typischem primärem Vorhofflattern konnte nicht nachgewiesen werden. Bei Patienten, die BRINAVESS erhielten, wurde häufiger eine Konversion zu einem Vorhofflattern in den ersten 2 Stunden nach der Anwen-

dung beobachtet. Dieses Risiko ist für Patienten unter Antiarrhythmika der Klasse I erhöht (siehe Abschnitt 4.8). Wenn das Vorhofflattern jedoch im Zuge der Behandlung auftritt, kann eine Fortsetzung der Infusion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Anwendung von Antiarrhythmika (AAD) vor oder nach BRINAVESS

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

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

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

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

Herzklappenerkrankung

Bei Patienten mit einer Herzklappenerkrankung kam es häufiger zu ventrikulären Arrhythmien unter Vernakalant. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

Weitere Krankheiten und nicht untersuchte Krankheitszustände

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

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

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

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

Dieses Arzneimittel enthält ca. 1,4 mmol (32 mg) Natrium pro 200-mg-Durchstechflasche bzw. ca. 3,5 mmol (80 mg) Natrium pro 500-mg-Durchstechflasche. Dies ist bei Patienten unter Natrium-kontrollierter Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

In Tierstudien kam es zu Missbildungen nach wiederholter oraler Exposition (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Vernakalant während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vernakalant oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Es liegen diesbezüglich keine tierexperimentellen Daten vor.

Risiken für Säuglinge, die gestillt werden, können nicht ausgeschlossen werden.

Vorsicht ist bei einer Anwendung während der Stillzeit geboten.

Fertilität

In Tierstudien hatte Vernakalant keinen Einfluss auf die Fertilität.

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

Es wurden keine Untersuchungen zu den Auswirkungen von BRINAVESS auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass in den ersten beiden Stunden nach der Anwendung von BRINAVESS Schwindel berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von BRINAVESS wurde im Rahmen klinischer Studien an 1.148 mit BRINAVESS behandelten Teilnehmern (Patienten und gesunden Freiwilligen) untersucht. Basierend auf Daten von 1.018 Patienten aus acht Studien der Phase II und III waren die am häufigsten berichteten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen ($> 5 \%$), die innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Anwendung von BRINAVESS auftraten, Dysgeusie (Störung des Geschmacksempfindens) (16,0 %), Niesen (12,5 %) und Parästhesien (6,9 %). Die Ereignisse traten während oder kurz nach der Infusion auf, waren vorübergehend und führten nur selten zu einer Einschränkung der Therapie.

Definition der Häufigkeiten: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten

($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$). Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 1

Beschreibung verschiedener Nebenwirkungen:

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

Eine Bradykardie wurde überwiegend zum Zeitpunkt der Konversion in den Sinusrhythmus beobachtet. Die mit BRINAVESS behandelten Patienten wiesen eine signifikant höhere Konversionsrate auf, wobei die Inzidenz bradykarder Ereignisse innerhalb der ersten beiden Stunden bei den mit Vernakalant behandelten Patienten höher war als unter Placebo (5,4 % versus 3,8 %). Bei den Patienten, bei denen keine Konversion in den Sinusrhythmus erfolgte, war die Inzidenz bradykarder Ereignisse in den ersten beiden Stunden nach der Applikation in Placebo- und Vernakalantgruppe vergleichbar (4,0 % versus 3,8 %). Im Allgemeinen sprach die Bradykardie gut auf das Absetzen von BRINAVESS und/oder die Anwendung von Atropin an.

Vorhofflattern

Patienten mit Vorhofflimmern, die BRINAVESS erhalten, weisen eine höhere Inzidenz von Vorhofflattern in den ersten

Tabelle 1: Nebenwirkungen mit BRINAVESS*

Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig: Dysgeusie Häufig: Parästhesie; Schwindel; Kopfschmerzen; Hypästhesie Gelegentlich: Brennen; Parosmie; Schläfrigkeit; vasovagale Synkopen
Augenerkrankungen	Gelegentlich: Augenreizung; erhöhte Tränensekretion; Sehverschlechterung
Herzkrankungen	Häufig: Bradykardie**; Vorhofflattern** Gelegentlich: Sinusarrest; kompletter AV-Block; AV-Block I. Grades; Linksschenkelblock; Rechtsschenkelblock; ventrikuläre Extrasystolen; Palpitationen; Sinusbradykardie; ventrikuläre Tachykardie; verbreiteter QRS-Komplex im EKG; QT-Verlängerung im EKG; kardiogener Schock
Gefäßerkrankungen	Häufig: Hypotonie Gelegentlich: Flush; Hitzewallungen; Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig: Niesen Häufig: Husten; nasale Beschwerden Gelegentlich: Dyspnoe; Erstickungsgefühl; Rhinorrhö; Halsreizung; Gefühl des Erstickens; Nasenverstopfung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Übelkeit; Erbrechen; orale Parästhesie Gelegentlich: Diarrhö; Stuhldrang; Mundtrockenheit; orale Hypästhesie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Pruritus; Hyperhidrose Gelegentlich: generalisierter Pruritus; Kältschweißigkeit
Skelettmuskulatur- und Bindegewebskrankungen	Gelegentlich: Schmerzen in den Extremitäten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig: Schmerzen an der Infusionsstelle; Hitzegefühl Gelegentlich: Reizung an der Infusionsstelle; Überempfindlichkeit an der Infusionsstelle; Parästhesie an der Infusionsstelle; Unwohlsein; Beschwerden im Brustraum; Müdigkeit

* Die Nebenwirkungen dieser Tabelle traten innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung von BRINAVESS auf (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

** siehe Abschnitt „Beschreibung verschiedener Nebenwirkungen“.

BRINAVESS® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



beiden Stunden nach Applikation von BRINAVESS auf (10 % versus 2,5 %) als Patienten unter Placebo. Wird das Arzneimittel wie oben empfohlen weiter infundiert, findet bei der Mehrheit dieser Patienten eine Konversion in den Sinusrhythmus statt. Bei den restlichen Patienten kann eine Elektrokardioversion empfohlen werden. In klinischen Studien kam es bei Patienten, die nach der Behandlung mit BRINAVESS Vorhofflattern entwickelten, bisher nicht zu einer 1 : 1-AV-Überleitung.

4.9 Überdosierung

Im Rahmen der klinischen Studien wurde kein Fall einer Überdosierung mit BRINAVESS berichtet. Ein Patient, der eine Infusion mit 3 mg/kg BRINAVESS über 5 Minuten erhielt (statt der empfohlenen 10 Minuten), entwickelte eine hämodynamisch stabile Breitkomplex tachykardie, die ohne Folgen abklang.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herz-Kreislauf-System, andere Antiarrhythmika Klasse I und III, ATC-Code: C01BG11

Wirkmechanismus

Vernakalant ist ein Antiarrhythmikum, das in erster Linie am Vorhof wirkt. Es verlängert die atriale Refraktärzeit und verzögert die Überleitungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Frequenz. Es wird angenommen, dass diese antiarrhythmischen Effekte auf Refraktärzeit und Weiterleitung der elektrischen Impulse den Reentry verhindern und dass sich diese am Vorhof während des Vorhofflatterns potenzieren. Die relative Selektivität von Vernakalant auf die atriale Refraktärzeit im Vergleich zur ventrikulären Refraktärzeit beruht wahrscheinlich auf der Blockade von Strömen, die in den Vorhöfen, jedoch nicht in den Ventrikeln vorkommen, sowie auf den besonderen elektrophysiologischen Bedingungen in den Vorhöfen während des Flatterns. Die Blockade kationischer Ströme, einschließlich der hERG-Kanäle und der kardialen spannungsabhängigen Natriumkanäle, die auch in den Ventrikeln vertreten sind, wurde dokumentiert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Präklinische Studien haben gezeigt, dass Vernakalant elektrische Ströme in allen Phasen des atrialen Aktionspotenzials blockiert, einschließlich der Kaliumströme, die nur im Vorhof vorkommen (z. B. den *ultra-rapid delayed rectifier current* und den Acetylcholin-abhängigen Kaliumstrom). Während des Vorhofflatterns fokussiert die Wirkung des Arzneimittels durch die frequenz- und spannungsabhängige Blockade der Natriumkanäle auf das schnell aktivierende und teilweise depolarisierte Vorhofgewebe und nicht auf den normal polarisierten Ventrikel, der mit einer niedrigeren Herzfrequenz schlägt. Außerdem antagonisiert die Blockade der späten Phase des Natriumstroms durch Vernakalant die Wirkungen auf die ventrikuläre Repolarisation, die durch Blockade von Kaliumströmen der Ventrikel hervorgerufen werden. Die gezielten Wirkungen

auf das Vorhofgewebe gepaart mit der Blockade der späten Natriumströme lassen vermuten, dass Vernakalant ein niedriges proarrhythmisches Potenzial besitzt. Insgesamt führt der Einfluss von Vernakalant auf die kardialen Natrium- und Kaliumströme zu einer umfangreichen antiarrhythmischen Wirkung, die hauptsächlich im Vorhof stattfindet.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

In den Studien ACT I und ACT III wurde die Wirksamkeit von BRINAVESS zur Behandlung von Patienten mit Vorhofflattern, die länger als 3 Stunden, jedoch nicht länger als 45 Tage anhält, untersucht. Im Rahmen der Studie ACT II wurde die Wirksamkeit von BRINAVESS bei Patienten untersucht, die sich kurz zuvor einem Koronararterienbypass und/oder einer Herzklappenoperation unterzogen und ein nicht länger als 3 Tage bestehendes Vorhofflattern entwickelt hatten (das Vorhofflattern trat mindestens einen Tag, jedoch nicht später als 7 Tage nach der Operation auf). Im Rahmen der

Studie AVRO wurde die Wirksamkeit von Vernakalant im Vergleich zu intravenösem Amiodaron bei Patienten mit kürzlich aufgetretenem Vorhofflattern (3 bis 48 Std.) untersucht. In den genannten Studien erhielten die Patienten eine 10-minütige Infusion mit 3,0 mg/kg BRINAVESS (oder eine entsprechende Placebo-Infusion), worauf eine 15-minütige Überwachungsphase folgte. Wenn der Patient am Ende der 15-minütigen Überwachungsphase Vorhofflattern oder Vorhofflattern aufwies, wurde eine zweite 10-minütige Infusion mit 2,0 mg/kg BRINAVESS (oder eine entsprechende Placebo-Infusion) angewendet. Als Behandlungserfolg (Responder) wurde die Konversion von Vorhofflattern in den Sinusrhythmus innerhalb von 90 Minuten definiert. Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprachen, erhielten eine Standardtherapie.

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

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

Siehe Tabelle 2

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

In Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, der Einnahme von Arzneimitteln zur Kontrolle

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

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

[†] Cochran-Mantel-Haenszel-Test

der Herzfrequenz, der Einnahme von Antiarrhythmika, der Einnahme von Warfarin, einer ischämischen Herzerkrankung in der Vorgeschichte, einer eingeschränkten Nierenfunktion oder der Expression des Enzyms Cytochrom P450 2D6 beobachtet.

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

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

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

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

Wirksamkeit gegenüber Amiodaron (AVRO)

Vernakalant wurde an 116 Patienten mit Vorhofflimmern (3 bis 48 Stunden Dauer), einschließlich Patienten mit Hypertonie (74,1 %), ischämischer Herzerkrankung (19 %), Herzklappenerkrankung (3,4 %) und chronischer Herzinsuffizienz (17,2 %), untersucht. In diese Studie wurden keine Patienten mit einer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium III/IV) eingeschlossen. In der AVRO-Studie wurde Amiodaron über 2 Stunden infundiert (d. h. eine Initialdosis von 5 mg/kg über eine Stunde, gefolgt von einer einstündigen Erhaltungsdosis von 50 mg). Als primärer Endpunkt galt der Anteil der Patienten, bei denen der Sinusrhythmus (SR) innerhalb von 90 Minuten nach Einleitung der Behandlung wiederhergestellt werden konnte, was die Schlussfolgerungen auf die Wirkungen in diesem Zeitfenster begrenzt. Die Behandlung mit Vernakalant führte bei 51,7 % der Patienten innerhalb von 90 Minuten zur Konversion in den Sinusrhythmus im Vergleich zu 5,2 % unter Amiodaron, wobei es innerhalb der ersten 90 Minuten zu einer signifikant rascheren Konversionsrate des Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus kam (p-Wert [Log-Rank] <0,0001).

Pädiatrische Patienten

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat den Zulassungsinhaber für BRINAVESS von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen in der In-

dikation kürzlich aufgetretenes Vorhofflimmern freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Elimination/Ausscheidung

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

Spezielle Patientengruppen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Es wurden keine Wirkungen nach intravenöser Gabe von Vernakalant mit Expositionsspiegeln (AUC) ähnlich oder niedriger als den humantherapeutischen Expositionsspiegeln (AUC) bei Gabe einer Einzeldosis Vernakalant auf die Fortpflanzung, Schwangerschaft, embryofetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung beobachtet. In Studien zur embryofetalen Entwicklung kam es unter zweimal täglicher oraler Gabe von Vernakalant und daraus resultierenden Expositionsspiegeln, die im Allgemeinen höher waren als die humantherapeutischen nach einer intravenösen Einzeldosis Vernakalant, zu Missbildungen bei Ratten (deformierte/

fehlende/verwachsene Schädelknochen einschließlich Gaumenspalte, verbogene Speiche, verbogenes/deformiertes Schulterblatt, verengte Luftröhre, fehlende Schilddrüse, Hodenretention). Bei Kaninchen kam es unter den höchsten getesteten Dosen zu einer erhöhten embryofetalen Letalität sowie einer erhöhten Anzahl von Feten mit verwachsenen und/oder zusätzlichen Brustbeinknochen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure E 330
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid E 524 (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 4.2 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

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

Das Produkt sollte aus mikrobiologischen Gründen sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und dürfen 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungen mit 1 Durchstechflasche zu entweder 10 ml Lösung mit 200 mg oder zu 25 ml Lösung mit 500 mg.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Vorbereitung der Infusion BRINAVESS siehe Abschnitt 4.2.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. BRINAVESS enthält kein Konservierungsmittel.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Cardiome UK Limited
Sherborne House
119–121 Cannon Street
3rd Floor
London
EC4N 5AT
Vereinigtes Königreich

**BRINAVESS® 20 mg/ml Konzentrat
zur Herstellung einer Infusionslösung****8. ZULASSUNGSNUMMERN**

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZU-
LASSUNG/VERLÄNGERUNG DER
ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
01. September 2010

10. STAND DER INFORMATION

{MM/JJJJ}

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin