

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

BRINAVESS 20 mg/ml, konsentrat til infusjonsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg vernakalanhydroklorid som tilsvarer 18,1 mg vernakalat fri base.

Hvert 10 ml hetteglass med 200 mg vernakalanhydroklorid tilsvarer 181 mg vernakalat fri base.
Hvert 25 ml hetteglass med 500 mg vernakalanhydroklorid tilsvarer 452,5 mg vernakalat fri base.

Etter fortykning er oppløsningens konsentrasjon 4 mg/ml vernakalanhydroklorid.

Hjelpestoff: Hvert 10 ml hetteglass med 200 mg inneholder ca. 1,4 mmol (32 mg) natrium.
Hvert 25 ml hetteglass med 500 mg inneholder ca. 3,5 mmol (80 mg) natrium.

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske (sterilt konsentrat).
Klar og fargeløs til svakt gul væske med pH ca. 5,5.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rask konvertering av nylig oppstått atrieflimmer til sinusrytme hos voksne

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

BRINAVESS doseres etter pasientens kroppsvekt, med en beregnet maksimaldose basert på 113 kg. Anbefalt første infusjon er 3 mg/kg som skal gis over en periode på 10 minutter. For pasienter som veier ≥ 113 kg, må grensen for maksimal førstedose på 339 mg (84,7 ml av 4 mg/ml oppløsning) ikke overskrides. Dersom konvertering til sinusrytme ikke skjer i løpet av 15 minutter etter endt første infusjon, kan det gis en ny infusjon på 2 mg/kg over en periode på 10 minutter. For pasienter som

veier ≥ 113 kg må maksimal andre infusjon på 226 mg (56,5 ml av 4 mg/ml oppløsning) ikke overskrides. Kumulative doser på mer enn 5 mg/kg skal ikke gis i løpet av 24 timer. Det finnes ingen kliniske data om gjentatt dosering etter første og andre infusjon. Etter 24 timer synes nivået av vernakalant å være ubetydelig.

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

Det anbefales å benytte en infusjonspumpe. Imidlertid kan en sprøytepumpe aksepteres forutsatt at nøyaktig det beregnede volumet gis i løpet av den spesifiserte infusjonstiden.

Skal ikke gis som en intravenøs støtdose eller bolus.

Anbefalte fortynningsmidler er natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %), Ringer-laktat infusjonsvæske eller glukose infusjonsvæske 50 mg/ml (5 %).

Les alle punktene før administrasjon av legemidlet.

Tilberedning av BRINAVESS til infusjon

Punkt 1: Undersøk BRINAVESS hetteglassene visuelt for partikler og misfarging før administrering. Ikke bruk hetteglass som har partikler eller som er misfarget. Bemerk: BRINAVESS konsentrat til infusjonsvæske varierer fra fargeløst til svakt gult. Fargevariasjoner innenfor dette området påvirker ikke virkningen.

Punkt 2: Fortynning av konsentrat

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

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

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

Punkt 3: Undersøk væsken

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

Administrasjonsmåte

BRINAVESS hetteglass er kun til engangs bruk og må fortynnes før administrering.

Punkt 4: Administrering av den første infusjonen

Den første dosen med BRINAVESS skal gis som en dose på 3 mg/kg i løpet av 10 minutter. I løpet av denne perioden skal pasienten monitoreres grundig for tegn eller symptomer på plutselig fall i blodtrykk eller hjerterytme. Hvis slike tegn utvikles med eller uten symptomatisk hypotensjon eller bradykardi skal infusjonen stoppes øyeblikkelig.

Punkt 5: Observasjon av pasienten

Dersom konvertering til sinusrytme ikke inntreer, observeres pasientens vitale tegn og hjerterytme i en tilleggsperiode på 15 minutter.

Punkt 6: Administrering av den andre infusjonen

Dersom konvertering til sinusrytme ikke inntrådte i løpet av den første infusjonen eller i løpet av observasjonsperioden på 15 minutter, gis en ny infusjon på 2 mg/kg i løpet av 10 minutter.

Kumulative doser på mer enn 565 mg er ikke undersøkt.

For pasienter etter hjertekirurgi:

Ingen dosejustering nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon:

Ingen dosejustering nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon:

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

Eldre (≥ 65 år):

Ingen dosejustering nødvendig.

Pediatrik populasjon:

Det er ikke relevant å bruke BRINAVESS hos barn og ungdom <18 år ved gjeldende indikasjon, og det skal derfor ikke benyttes til denne populasjonen.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene (se pkt. 6.1).
- Pasienter med alvorlig aortastenose, pasienter med systolisk blodtrykk <100 mm Hg og pasienter med hjertesvikt NYHA klasse III og IV.
- Pasienter med forlenget QT ved behandlingsstart (ukorrigert >440 millisekunder) eller alvorlig bradykardi, sinusknute-dysfunksjon eller andre grad og tredje grad hjerteblokk, og som ikke har pacemaker.
- Bruk av intravenøst administrerte hjerterytmekontrollerende antiarytmika (klasse I og klasse III) innen 4 timer før og de første 4 timene etter administrering av BRINAVESS.
- Akutt koronarsyndrom (inkludert hjerteinfarkt) i løpet av de siste 30 dager.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tilfeller av alvorlig hypotensjon er rapportert i løpet av og rett etter infusjon av BRINAVESS. Pasienter skal grundig observeres gjennom hele infusjonen og i minst 15 minutter etter at infusjonen er ferdig med tanke på vitale tegn og kontinuerlig monitorering av hjerterytmene.

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

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

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

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

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

Før man prøver farmakologisk konvertering, må man forsikre seg om at pasienten er tilstrekkelig hydrert og hemodynamisk optimalisert, og om nødvendig må pasienten behandles med antikoagulantia

i henhold til behandlingsretningslinjer. Hos pasienter med ukorrigert hypokalemi (serumkalium lavere enn 3,5 mmol/l) må kaliumnivåene korrigeres før bruk av BRINAVESS.

Hypotensjon

Hypotensjon kan oppstå hos et mindre antall pasienter (vernakalant 7,6 %, placebo 5,1 %). Hypotensjon opptrer vanligvis tidlig, enten i løpet av infusjonen eller raskt etter avsluttet infusjon, og kan vanligvis korrigeres ved hjelp av standard støttende behandling. Uvanlige tilfeller av alvorlig hypotensjon har blitt observert. Pasienter med kongestiv hjertesvikt (CHF) er identifisert som en populasjon med høyere risiko for hypotensjon (se pkt. 4.8.).

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

Kongestiv hjertesvikt

Pasienter med kongestiv hjertesvikt som ble behandlet med vernakalant, viste en høyere samlet forekomst av hypotensive episoder i løpet av de første 2 timene etter dosering, sammenlignet med pasienter som fikk placebo (henholdsvis 16,1 % versus 4,7 %). Hos pasienter som ikke hadde kongestiv hjertesvikt, var ikke forekomsten av hypotensjon signifikant forskjellig i løpet av de første 2 timene etter dosering hos pasienter behandlet med vernakalant, sammenlignet med pasienter som fikk placebo (henholdsvis 5,7 % versus 5,2 %). Hos 2,9 % av pasientene med kongestiv hjertesvikt ble hypotensjon rapportert som en alvorlig bivirkning eller førte til seponering av medisinen etter administrering av BRINAVESS, sammenlignet med 0 % med placebo.

Pasienter med kongestiv hjertesvikt i anamnesen hadde en høyere forekomst av ventrikulær arytmi i løpet av de første to timene etter dosering (7,3 % for BRINAVESS sammenlignet med 1,6 % for placebo). Disse arytmiene er vanligvis sett som asymptotiske, monomorfe, forbigående (gjennomsnittlig 3-4 slag) ventrikulære takykardier. Til sammenligning var ventrikulære arytmier rapportert med samme frekvens hos pasienter uten tidligere kongestiv hjertesvikt som ble behandlet med enten BRINAVESS eller placebo (3,2 % for BRINAVESS versus 3,6 % placebo).

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

Atrieflutter

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

Bruk av antiarytmika før eller etter BRINAVESS

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

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

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

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

Hjerteklaffsykdom

Hos pasienter med hjerteklaffsykdom var det en høyere forekomst av ventrikulær arytmi hos pasienter på vernakalant. Disse pasientene må overvåkes nøye.

Andre sykdommer og tilstander som ikke er undersøkt

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

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

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

Dette legemidlet inneholder ca. 1,4 mmol (32 mg) natrium i hvert 200 mg hetteglass. Hvert hetteglass med 500 mg inneholder ca. 3,5 mmol (80 mg) natrium. Pasienter på en natriumkontrollert diett bør ta hensyn til dette.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle interaksjonsstudier er blitt utført med vernakalant injeksjon. I det kliniske utprøvningsprogrammet ble vedlikeholdsbehandling med orale antiarytmika stoppet i minst 2 timer etter administrering av BRINAVESS. Fortsettelse eller oppstart av vedlikeholdsbehandling med orale antiarytmika etter denne perioden kan vurderes (se pkt. 4.3 og 4.4).

Selv om vernakalant er et substrat for CYP2D6, viste populasjonsfarmakokinetiske analyser at det ikke var noen vesentlig forskjell i den akutte eksponeringen for vernakalant (C_{max} og AUC₀₋₉₀ min) når svake eller potente CYP2D6-hemmere ble administrert innen 1 dag før infusjon av vernakalant, sammenlignet med pasienter som ikke fikk samtidig behandling med CYP2D6-hemmere. I tillegg er akutt eksponering av vernakalant hos langsomme omsettere av CYP2D6 kun minimalt forskjellig fra den hos raske omsettere. Ingen dosejustering av vernakalant er nødvendig på bakgrunn av status for CYP2D6 omsetting, eller når vernakalant blir gitt samtidig med 2D6-hemmere.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data om bruk av vernakalanthydroklorid hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist misdannelser etter gjentatt oral eksponering (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av vernakalant under graviditet.

Amming

Det er ukjent om vernakalant/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke informasjon om utskillelse av vernakalant/metabolitter i melk hos dyr. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes. Forsiktighet må utvises når det brukes av kvinner som ammer.

Fertilitet

Vernakalant viste ikke endring i fertilitet i dyrestudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen studier er gjort på BRINAVESS sin effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet er imidlertid rapportert i løpet av de første 2 timene etter administrering av BRINAVESS, og dette bør tas med i betraktning før man kjører bil eller bruker maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten av BRINAVESS har blitt evaluert i kliniske studier som omfattet 883 personer (pasienter og friske frivillige) som fikk behandling med BRINAVESS. Basert på data fra 773 pasienter i seks fase 2 og fase 3 studier var de mest vanlige bivirkningene (>5 %) som ble sett i løpet av de første 24 timene etter infusjon med BRINAVESS, dysgeusi (smaksforstyrrelse) (20,1 %), nysing (14,6 %) og parestesier (9,7 %). Disse hendelsene skjedde i sammenheng med infusjonen, var forbigående og var sjelden behandlingsbegrensede.

Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås fra tilgjengelige data).

Tabell 1

Bivirkninger med BRINAVESS*

Nevrologiske sykdommer	<i>Svært vanlige:</i> Dysgeusi <i>Vanlige:</i> Parestesi, svimmelhet, hodepine, hypoestesi <i>Mindre vanlige:</i> Brennende følelse, parosmi, somnolens, vasovagal synkope
Øyesykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> Irriterte øyne, økt produksjon av tårevæske, synsforstyrrelse
Hjertesykdommer	<i>Vanlige:</i> Bradykardi***, atrieflutter*** <i>Mindre vanlige:</i> Sinusarrest, total AV-blokk, førstegrads AV-blokk, venstre grenblokk, ventrikkelekstrasystole, palpitasjoner, sinusbradykardi, ventrikeltakykardi, forlenget EKG QRS-kompleks, forlenget EKG QT, kardiogent sjokk**
Karsykdommer	<i>Vanlige:</i> Hypotensjon <i>Mindre vanlige:</i> Rødming, hetetokter, blekhet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<i>Svært vanlige:</i> Nysing <i>Vanlige:</i> Hoste, ubehag i nesen <i>Mindre vanlige:</i> Dyspné, følelse av å kveles, rhinoré, irritert hals
Gastrointestinale sykdommer	<i>Vanlige:</i> Kvalme, oppkast, munntørrehet <i>Mindre vanlige:</i> Diaré, presserende avføringsbehov
Hud- og underhudssykdommer	<i>Vanlige:</i> Pruritus, hyperhidrose <i>Mindre vanlige:</i> Generalisert pruritus, kaldsvette
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Mindre vanlige:</i> Smerter i ekstremitetene

Bivirkninger med BRINAVESS*

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Vanlige:</i> Smerter på infusjonsstedet, infusjonssted parestesi, føle seg varm, tretthet <i>Mindre vanlige:</i> Irritasjon på infusjonsstedet, hypersensitivitet på infusjonsstedet, utilpasshet, ubehag i brystet
---	---

* Bivirkningene i tabellen inntraff i løpet av 24 timer etter administrering av BRINAVESS (se pkt. 4.2 og 5.2)

** Estimert frekvens iberegnet hendelse observert i pågående klinisk studie

***se avsnittet nedenfor

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:

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

Bradykardi ble hovedsakelig sett samtidig som konvertering til sinusrytme. Med en signifikant høyere konverteringsrate hos pasienter som fikk BRINAVESS, var hyppigheten av tilfeller med bradykardi høyere i løpet av de første 2 timene hos pasienter behandlet med vernakalant enn hos pasienter behandlet med placebo (henholdsvis 5,4 % versus 3,8 %). Hos de pasientene som ikke konverterte til sinusrytme, var hyppigheten av bradykardi i løpet av de første 2 timene etter dosering sammenlignbar for gruppene behandlet med placebo og vernakalant (henholdsvis 4,0 % versus 3,8 %). Vanligvis responderte bradykardi bra på seponering av BRINAVESS og/eller administrering av atropin.

Atrieflutter

Pasienter med atrieflimmer som fikk BRINAVESS, hadde en høyere andel av konvertering til atrieflutter i løpet av de første 2 timene etter dosering (10 % versus 2,5 % med placebo). Ved fortsettelse av infusjon av legemidlet som anbefalt ovenfor, fortsatte de fleste av disse pasientene å konvertere videre til sinusrytme. Elektrokonvertering kan anbefales til de gjenværende pasientene. Pasienter som utviklet atrieflutter etter behandling med BRINAVESS, utviklet ikke 1:1 atrioventrikulær overledning i de kliniske studiene som er utført hittil.

AVRO-studien

I en klinisk studie med 116 pasienter med nylig oppstått atrieflimmer og som fikk BRINAVESS, var den observerte bivirkningsprofilen i overensstemmelse med det som er rapportert i tidligere studier.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdose med BRINAVESS er rapportert i kliniske studier. En pasient som fikk 3 mg/kg BRINAVESS i løpet av 5 minutter (i stedet for 10 minutter som anbefalt), utviklet hemodynamisk stabil bred kompleks-takykardi som ble behandlet uten etterfølgende skade.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

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

Klinisk effekt

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

I ACT I og ACT II ble effekten av BRINAVESS undersøkt ved behandling av pasienter med vedvarende atrieflimmer >3 timer men ikke mer enn 45 dager. I ACT II ble effekten av BRINAVESS undersøkt hos pasienter som utviklet atrieflimmer av <3 dagers varighet etter nylig å ha gjennomgått koronar bypassoperasjon (CABG) og/eller klaffeoperasjon (atrieflimmer oppstod mer enn 1 dag men mindre enn 7 dager etter operasjonen). I AVRO ble effekten av vernakalant versus intravenøs amiodaron undersøkt hos pasienter med nylig inntrådt atrieflimmer (3 timer til 48 timer). I alle studiene fikk pasientene en 10 minutters infusjon av 3,0 mg/kg BRINAVESS (eller tilsvarende placebo) etterfulgt av en 15 minutters observasjonsperiode. Dersom pasienten hadde atrieflimmer eller atrieflutter ved slutten av 15 minutters perioden, ble en ny 10 minutters infusjon på 2,0 mg/kg BRINAVESS (eller tilsvarende placebo) administrert. Behandlingssuksess (respons) var definert som konvertering av atrieflimmer til sinusrytme i løpet av 90 minutter. Pasienter som ikke responderte på behandlingen, ble behandlet av legen med standard behandling.

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

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

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

Varighet av atrieflimmer	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	Placebo	P-verdi†	BRINAVESS	Placebo	P-verdi†
>3 timer til ≤7 dager	74/145 (51,0 %)	3/75 (4,0 %)	<0,0001	44/86 (51,2 %)	3/84 (3,6 %)	<0,0001

†Cochran-Mantel-Haenszel-test

BRINAVESS lindret symptomer på atrieflimmer i overensstemmelse med konvertering til sinusrytme.

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

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

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

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

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

Effekt i forhold til amiodaron (AVRO)

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

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

Vernakalant distribueres raskt og i utstrakt grad i kroppen, med et distribusjonsvolum på ca. 2 l/kg. Cmax og AUC var doseproporsjonale mellom 0,5 mg/kg og 5 mg/kg. Hos pasienter var den typiske

totale clearance av vernakalant estimert til å være 0,41 l/time/kg. Den frie fraksjonen av vernakalant i humant serum er 53-63 % i konsentrasjonsområdet 1-5 mikrog/ml.

Eliminasjon/utskillelse

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

Spesielle pasientgrupper

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

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

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 4.2.

6.3 Holdbarhet

3 år

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

Produktet bør brukes umiddelbart sett fra et mikrobiologisk synspunkt. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser for bruksferdig produkt brukerens eget ansvar og skal vanligvis ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortykning er gjort under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Engangs hetteglass (Type I) med klorbutyl gummipropp og aluminiumforsegling. Pakningsstørrelse på 1 hetteglass med enten 10 ml oppløsning med 200 mg eller 25 ml oppløsning med 500 mg.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Se pkt. 4.2 for tilberedning av BRINAVESS for infusjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. BRINAVESS inneholder ikke konserveringsmiddel.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. september 2010

10. OPPDATERINGSDATO

26.03.2012

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