

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

BRINAVESS® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Vernakalanhydrochlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Der vollständige Name des Arzneimittels lautet BRINAVESS 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Im Folgenden wird der Kurzname BRINAVESS verwendet.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist BRINAVESS und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie beachten, bevor BRINAVESS bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird BRINAVESS bei Ihnen angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist BRINAVESS aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. Was ist BRINAVESS und wofür wird es angewendet?

BRINAVESS enthält den Wirkstoff Vernakalanhydrochlorid. BRINAVESS normalisiert einen unregelmäßigen und schnellen Herzschlag.

BRINAVESS wird bei Erwachsenen mit einem kürzlich aufgetretenen schnellen und unregelmäßigen Herzschlag, der vom Arzt als Vorhofflimmern diagnostiziert wurde, angewendet. Das bedeutet, dass das Herz bei nicht chirurgischen Patienten weniger als 7 Tage oder bei Patienten nach einer Herzoperation weniger als 3 Tage unregelmäßig schlägt. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit BRINAVESS behandelt werden sollten.

2. Was müssen Sie beachten, bevor BRINAVESS bei Ihnen angewendet wird?

Sie dürfen BRINAVESS nicht erhalten,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Vernakalanhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile von BRINAVESS sind (siehe Abschnitt 6),
- wenn bei Ihnen innerhalb der vergangenen 30 Tage Schmerzen im Brustkorb (*Angina pectoris*) neu aufgetreten sind oder sich verschlimmert haben, die von Ihrem Arzt als akutes Koronarsyndrom diagnostiziert wurden, oder Sie in den vergangenen 30 Tagen einen Herzanfall erlitten haben,
- wenn Sie an Herzklappenverengung leiden, einen niedrigen Blutdruck (systolischer Blutdruck < 100 mmHg) haben oder wenn Sie unter einer Herzleistungsschwäche in einem fortgeschrittenen Stadium leiden und bereits bei leichter Anstrengung oder im Ruhezustand Beschwerden verspüren,
- wenn Ihr Herzschlag abnorm langsam oder unregelmäßig ist und Sie dafür keinen Herzschrittmacher tragen, oder wenn bei Ihnen eine als QT-Verlängerung bezeichnete Störung des Herzschlags vorliegt, die Ihr Arzt in einer EKG-Untersuchung des Herzens erkennen kann,
- wenn Ihnen 4 Stunden vor der Gabe von BRINAVESS andere Arzneimittel (Antiarrhythmika

Klasse I und III) zur Normalisierung Ihres unregelmäßigen Herzschlags in eine Vene gegeben wurden.

Sie dürfen nicht mit BRINAVESS behandelt werden, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie Fragen hierzu haben, wenden Sie sich bitte vor der Behandlung an Ihren Arzt.

Bei der Behandlung mit BRINAVESS ist besondere Vorsicht erforderlich:

Vor der Behandlung mit BRINAVESS müssen Sie und Ihr Arzt überprüfen, ob

- Sie folgende Probleme haben:
 - Herzleistungsschwäche (*Herzinsuffizienz*)
 - Herzerkrankungen, die den Herzmuskel oder die Umhüllung des Herzens betreffen oder mit einer starken Verengung der Herzklappen einhergehen
 - Herzklappenerkrankung
 - Lebererkrankungen
 - andere Arzneimittel zur Herzrhythmuskontrolle anwenden.

Wenn es bei Ihnen während der Behandlung mit diesem Arzneimittel zu stark erniedrigtem Blutdruck oder verlangsamtem Herzschlag bzw. bestimmten Veränderungen im EKG kommt, bricht Ihr Arzt möglicherweise die Behandlung ab.

Ihr Arzt wird 4 Stunden nach der Behandlung mit BRINAVESS prüfen, ob Sie zusätzliche Arzneimittel zur Einstellung des Herzschlags benötigen.

BRINAVESS wirkt möglicherweise nicht bei der Behandlung einiger anderer krankhafter Veränderungen des Herzschlages, worüber Ihr Arzt jedoch informiert ist.

Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie einen Herzschrittmacher tragen.

Wenn einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft bzw. Sie sich nicht sicher sind, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Blutuntersuchungen

Vor der Behandlung mit diesem Arzneimittel wird Ihr Arzt darüber entscheiden, ob eine Blutuntersuchung zur Bestimmung der Blutgerinnung und des Kaliumspiegels notwendig ist.

Behandlung von Kindern

Es gibt keine Erfahrungen mit der Anwendung von BRINAVESS bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Die Anwendung von BRINAVESS mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, um pflanzliche bzw. homöopathische Arzneimittel oder Naturprodukte handelt.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Informieren Sie Ihren Arzt vor der Anwendung des Arzneimittels, wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen.
Eine Behandlung mit BRINAVESS während der Schwangerschaft sollte vermieden werden.
- Wenn Sie stillen oder stillen möchten, sollten Sie Ihren Arzt darüber informieren, bevor Sie mit BRINAVESS behandelt werden. Die Behandlung mit BRINAVESS während der Stillzeit sollte mit Vorsicht erfolgen, da nicht bekannt ist, ob das Arzneimittel in die Muttermilch übergeht.

Fragen Sie vor der Anwendung von Arzneimitteln Ihren Arzt um Rat, wenn Sie schwanger sind oder stillen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Bitte berücksichtigen Sie, dass nach der Behandlung mit BRINAVESS Schwindel auftreten kann, gewöhnlich während der ersten beiden Stunden nach der Anwendung von BRINAVESS (siehe Abschnitt Welche Nebenwirkungen sind möglich?). Wenn Ihnen nach der Behandlung mit BRINAVESS schwindelig wird, sollten Sie nicht Auto fahren oder mit Maschinen arbeiten.

Wichtige Informationen über bestimmte Bestandteile von BRINAVESS

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. Wenn Sie eine Natrium-kontrollierte Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3. Wie wird BRINAVESS bei Ihnen angewendet?

- BRINAVESS wird von medizinischem Fachpersonal gegeben.
- Das Arzneimittel wird über 10 Minuten in eine Vene gegeben.
- Die Menge BRINAVESS, die Ihnen gegeben wird, ist von Ihrem Körpergewicht abhängig. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 3 mg/kg Körpergewicht. Während der Gabe von BRINAVESS werden Ihre Atmung, Ihr Herzschlag und Blutdruck sowie die elektrische Aktivität Ihres Herzens überwacht.
- Wenn sich Ihr Herzschlag auch 15 Minuten nach der ersten Dosis nicht normalisiert hat, erhalten Sie eventuell eine zweite, geringere Dosis von 2 mg/kg. Gesamtdosen von über 5 mg/kg sollten innerhalb von 24 Stunden nicht gegeben werden.

Wenn Sie eine größere Menge von BRINAVESS erhalten haben, als Sie sollten

Wenn Sie vermuten, dass Ihnen möglicherweise eine größere als die empfohlene Menge BRINAVESS gegeben wurde, sollten Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Die Häufigkeit der unten aufgelisteten möglichen Nebenwirkungen wird gemäß folgendem Grundsatz bestimmt:

Sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 behandelten Patienten)

Häufig (bei 1 bis 10 von 100 behandelten Patienten)

Gelegentlich (bei 1 bis 10 von 1.000 behandelten Patienten)

Wie alle Arzneimittel kann BRINAVESS Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Patienten auftreten müssen.

Ihr Arzt entscheidet, ob die Behandlung unterbrochen werden soll, wenn er bei Ihnen eine ungewöhnliche Veränderung der folgenden Messwerte beobachten sollte:

- Herzschlag
- Blutdruck
- Elektrische Aktivität des Herzens

Sehr häufig sind folgende Nebenwirkungen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung von BRINAVESS auftraten, beobachtet worden:

- Veränderungen des Geschmackssinns
- Niesen

Diese Nebenwirkungen sollten in der Regel schnell vorübergehen.

Weitere Nebenwirkungen sind folgende:

Häufig:

- Taubheitsgefühl oder Schmerzen an der Einstichstelle, Taubheitsgefühl oder herabgesetzte Sinneswahrnehmung der Haut, Kribbeln oder Taubheitsgefühl
- Übelkeit und Erbrechen
- Hitzegefühl und Müdigkeit
- Niedriger Blutdruck, zu langsamer, schneller oder unregelmäßiger Herzschlag, Schwindel
- Kopfschmerzen
- Husten, trockener Mund, wunde Nase
- Schwitzen, Juckreiz

Gelegentlich:

- Gewisse Beschwerden am Herzen (wie eine kurze Unterbrechung der normalen Herzaktivität oder ein fehlender Herzschlag, bewusste Wahrnehmung des eigenen Herzschlags [*Palpitationen*])
- Entzündete oder tränende Augen oder Sehstörungen, Veränderungen des Geruchssinns, Schmerzen in Fingern und Zehen, Brennen, kalter Schweiß, Hitzewallungen, Juckreiz
- Stuhldrang, Durchfall
- Kurzatmigkeit oder Engegefühl im Brustkorb
- Reizung an der Infusionsstelle
- Benommenheit oder Ohnmacht, allgemeines Unwohlsein, Müdigkeit oder Schläfrigkeit
- Laufende Nase, Halsschmerzen
- Blasse Haut
- Schwerwiegende Störung der Herzfunktion durch sehr stark erniedrigten Blutdruck (*kardiogener Schock*)

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. Wie ist BRINAVESS aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen BRINAVESS nach dem auf dem Umkarton und dem Behältnis nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

BRINAVESS muss vor der Anwendung verdünnt werden. 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.

Verwenden Sie BRINAVESS nicht, wenn es kleine Teilchen enthält oder Verfärbungen aufweist.

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. Weitere Informationen

Was BRINAVESS enthält

- Der Wirkstoff ist Vernakalanhydrochlorid. Jeder ml Konzentrat enthält 20 mg Vernakalanhydrochlorid entsprechend 18,1 mg Vernakalant als freie Base.
Jede 200-mg-Durchstechflasche enthält Vernakalanhydrochlorid entsprechend 181 mg Vernakalant als freie Base.
Jede 500-mg-Durchstechflasche enthält Vernakalanhydrochlorid entsprechend 452,5 mg Vernakalant als freie Base.
- Die sonstigen Bestandteile sind Citronensäure, Natriumchlorid, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie BRINAVESS aussieht und Inhalt der Packung

BRINAVESS ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat), das klar und farblos bis hellgelb ist.

Packungen mit 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

Hersteller:

Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39,
Postbus 581
NL-2003 PC Haarlem
Niederlande

Weitere Informationen zum Arzneimittel erhalten Sie beim lokalen Vertreter des Zulassungsinhabers.

BE/LU

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

LT

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

BG

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

HU

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

CZ

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

MT

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: +357 22866700
malta_info@merck.com

DK

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

NL

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: (0)800 99 99 000 (+ 31 (0) 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

DE

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

EE

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

EL

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
cora.greece.gragcm@merck.com

ES

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

FR

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

IE

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

ÍS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
ISmail@merck.com

IT

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
doccen@merck.com

CY

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

LV

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

NO

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

AT

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

PL

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

PT

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 58 08
clie@merck.com

RO

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

SI

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

SK

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

FI

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

SE

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

UK

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im März 2012.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Bitte beachten Sie die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) sowie weiteres, spezielles Trainingsmaterial zu diesem Arzneimittel vor der Anwendung von BRINAVESS.

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).

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 raschen 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 sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1)
- Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose, Patienten mit systolischem Blutdruck < 100 mmHg und Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Stadium III und NYHA-Stadium IV
- 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 (Serumkaliumspiegel 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 Plazebo 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 Anwendung 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 Leberfunktionseinschränkung 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 Natriumkontrollierter 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-Glykoprotein-vermittelten Digoxintransport hemmt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen

zu entsorgen. BRINAVESS enthält kein Konservierungsmittel.

Brinavess-PPI-2012 03 26-Variation 007