

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### BRINAVESS 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Vernakalanthydrochlorid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist BRINAVESS und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von BRINAVESS beachten?
3. Wie ist BRINAVESS anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist BRINAVESS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist BRINAVESS und wofür wird es angewendet?**

BRINAVESS enthält den Wirkstoff Vernakalanthydrochlorid. 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, 7 Tage oder weniger, oder bei Patienten nach einer Herzoperation 3 Tage oder weniger unregelmäßig schlägt.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von BRINAVESS beachten?**

##### **BRINAVESS darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Vernakalanthydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- 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 unter 100 mm Hg) 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 Sie 4 Stunden vor der Anwendung von BRINAVESS bestimmte andere Arzneimittel (Antiarrhythmika Klasse I und III) zur Normalisierung Ihres unregelmäßigen Herzschlags eingenommen haben.

Sie dürfen BRINAVESS nicht anwenden, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie Fragen hierzu haben, wenden Sie sich bitte vor der Anwendung dieses Arzneimittels an Ihren Arzt.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor BRINAVESS bei Ihnen angewendet wird, wenn folgendes vorliegt:

- 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 verlangsamten Herzschlag bzw. bestimmten Veränderungen im EKG kommt, wird Ihr Arzt die Behandlung abbrechen.

Ihr Arzt wird 4 Stunden nach der Anwendung von 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. Ausführliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit möglichen Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4 aufgeführt.

## **Blutuntersuchungen**

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

## **Kinder und Jugendliche**

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren an, da es keine Erfahrungen mit der Anwendung dieses Arzneimittels in dieser Altersgruppe gibt.

## **Anwendung von BRINAVESS zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Wenden Sie BRINAVESS nicht an, wenn Sie 4 Stunden vor der Anwendung von BRINAVESS bestimmte andere Arzneimittel (Antiarrhythmika Klasse I und III) zur Normalisierung Ihres unregelmäßigen Herzschlages eingenommen haben.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Eine Behandlung mit BRINAVESS während der Schwangerschaft sollte vermieden werden. Es ist nicht bekannt, ob BRINAVESS in die Muttermilch übergeht.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bitte berücksichtigen Sie, dass nach der Behandlung mit BRINAVESS Schwindel auftreten kann, gewöhnlich während der ersten 2 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.

## **BRINAVESS enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 32 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 200-mg-

Durchstechflasche. Dies entspricht 1,6 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Dieses Arzneimittel enthält 80 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 500-mg-Durchstechflasche. Dies entspricht 4 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

### **3. Wie ist BRINAVESS anzuwenden?**

Die Menge BRINAVESS, die Ihnen gegeben wird, ist von Ihrem Körpergewicht abhängig. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 3 mg/kg Körpergewicht, wobei die Maximaldosis auf Basis von 113 kg errechnet wird. Wenn Ihr Körpergewicht über 113 kg liegt, erhalten Sie eine feste Dosis von 339 mg. 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, wobei die Maximaldosis auf Basis von 113 kg errechnet wird. Wenn Ihr Körpergewicht über 113 kg liegt, erhalten Sie eine feste Dosis von 226 mg. Gesamtdosen von über 5 mg/kg sollten innerhalb von 24 Stunden nicht gegeben werden.

BRINAVESS wird von medizinischem Fachpersonal gegeben. BRINAVESS wird verdünnt, bevor es bei Ihnen angewendet wird. Informationen zur Vorbereitung der Lösung sind am Ende dieser Gebrauchsinformation zu finden.

Das Arzneimittel wird über 10 Minuten in eine Vene gegeben.

#### **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?**

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

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

- Herzschlag (wie ein sehr schneller (gelegentlich) oder sehr langsamer Herzschlag (häufig), ein fehlender Herzschlag (gelegentlich) oder eine kurze Unterbrechung der normalen Herzaktivität (gelegentlich))
- Blutdruck (wie ein sehr stark erniedrigter Blutdruck, der eine schwerwiegende Störung der Herzfunktion hervorrufen kann) (gelegentlich)
- elektrische Aktivität des Herzens (gelegentlich)

#### **Weitere Nebenwirkungen:**

**Sehr häufig** (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Veränderungen des Geschmackssinns
- Niesen

**Häufig** (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Schneller Herzschlag
- Schmerzen oder Taubheitsgefühl an der Einstichstelle, Taubheitsgefühl, herabgesetzte Sinneswahrnehmung der Haut, oder Kribbeln

- Übelkeit und Erbrechen
- Hitzegefühl
- Niedriger Blutdruck, zu langsamer Herzschlag, Schwindel
- Husten, wunde Nase
- Starkes Schwitzen, Juckreiz
- Taubheitsgefühl oder Kribbeln an der Schleimhaut oder dem Gewebe der Mundhöhle

**Gelegentlich** (können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)

- Gewisse Beschwerden am Herzen (wie eine bewusste Wahrnehmung des eigenen Herzschlags (Palpitationen) oder ein zusätzlicher Herzschlag)
- Gefühlsstörungen (den Tastsinn betreffend)
- Entzündete, tränende Augen oder Sehverschlechterung
- Veränderungen des Geruchssinns
- Schmerzen in Fingern und Zehen, Brennen
- kalter Schweiß, Hitzewallungen
- Stuhl drang, Durchfall
- Kurzatmigkeit oder Engegefühl im Brustkorb
- Gefühl des Erstickens
- Schmerzen im Mund- oder Rachenraum
- Reizung, Juckreiz an der Infusionsstelle
- hoher Blutdruck
- Benommenheit oder Ohnmacht, allgemeines Unwohlsein, Müdigkeit oder Schläfrigkeit
- Laufende Nase, Halsschmerzen
- Verstopfte Nase
- Trockener Mund
- Blasse Haut
- Juckreiz am ganzen Körper
- Müdigkeit
- Vermindertes Gefühl oder verminderte Empfindlichkeit im Mund

Diese Nebenwirkungen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung von BRINAVESS auftreten, sollten in der Regel schnell vorübergehen. Falls dies nicht der Fall ist, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist BRINAVESS aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche 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.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten 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 dieses Arzneimittel nicht, wenn es kleine Teilchen enthält oder Verfärbungen aufweist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was BRINAVESS enthält

- Der Wirkstoff ist Vernakalanhydrochlorid. Jeder ml Konzentrat enthält 20 mg Vernakalanhydrochlorid entsprechend 18,1 mg Vernakalant.  
Jede 200-mg-Durchstechflasche enthält Vernakalanhydrochlorid entsprechend 181 mg Vernakalant.  
Jede 500-mg-Durchstechflasche enthält Vernakalanhydrochlorid entsprechend 452,5 mg Vernakalant.
- Die sonstigen Bestandteile sind Citronensäure, Natriumchlorid, Natriumhydroxid (E524) und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „BRINAVESS enthält Natrium“).

### Wie BRINAVESS aussieht und Inhalt der Packung

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

BRINAVESS ist in Packungen mit 1 Durchstechflasche, mit entweder 200 mg oder 500 mg Vernakalanhydrochlorid erhältlich.

#### Pharmazeutischer Unternehmer:

Correvio  
15 rue du Bicentenaire  
92800 Puteaux  
Frankreich

#### Hersteller:

Geodis Logistics Netherlands B.V.  
Columbusweg 16  
5928 LC Venlo  
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### België/Belgique/Belgien

Correvio  
Tél/Tel: +32 28 08 86 20

#### Lietuva

Correvio  
Tel: +41 848 00 79 70

#### България

Correvio  
Тел.: +41 848 00 79 70

#### Luxembourg/Luxemburg

Correvio  
Tél/Tel: +41 848 00 79 70

#### Česká republika

Correvio  
Tel: +41 848 00 79 70

#### Magyarország

Correvio  
Tel.: +41 848 00 79 70

#### Danmark

Correvio  
Tlf: +45 8082 6022

#### Malta

Correvio  
Tel: +41 848 00 79 70

**Deutschland**

Correvio  
Tel: +49 69 33 29 62 76

**Eesti**

Correvio  
Tel: +41 848 00 79 70

**Ελλάδα**

Correvio  
Τηλ: +41 848 00 79 70

**España**

Correvio  
Tel: +34 93 179 05 36

**France**

Correvio  
Tél: +33 1 77 68 89 17

**Hrvatska**

Correvio  
Tel: +41 848 00 79 70

**Ireland**

Correvio  
Tel: +41 848 00 79 70

**Ísland**

Correvio  
Sími: +41 848 00 79 70

**Italia**

Correvio  
Tel: +39 02 600 63037

**Κύπρος**

Correvio  
Τηλ: +41 848 00 79 70

**Latvija**

Correvio  
Tel: +41 848 00 79 70

**Nederland**

Correvio  
Tel: +31 20 808 32 06

**Norge**

Correvio  
Tlf: +41 848 00 79 70

**Österreich**

Correvio  
Tel: +41 848 00 79 70

**Polska**

Correvio  
Tel: +41 848 00 79 70

**Portugal**

Correvio  
Tel: +41 848 00 79 70

**România**

Correvio  
Tel: +41 848 00 79 70

**Slovenija**

Correvio  
Tel: +41 848 00 79 70

**Slovenská republika**

Correvio  
Tel: +41 848 00 79 70

**Suomi/Finland**

Correvio  
Puh/Tel: +41 848 00 79 70

**Sverige**

Correvio  
Tel: +46 8 408 38440

**United Kingdom**

Correvio  
Tel: +44 203 002 8114

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im 06.2020.**

**Weitere Informationsquellen**

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

-----  
**Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Bitte beachten Sie die Fachinformation sowie das Schulungsmaterial zur weiteren Information vor der Anwendung von BRINAVESS.

## KLINISCHE ANGABEN

### Anwendungsgebiete

Brinavess wird bei Erwachsenen angewendet zur raschen Konversion eines kürzlich aufgetretenen Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus

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

### Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Anwendung von Vernakalant muss in einem kontrollierten klinischen Umfeld erfolgen, das sich für eine Kardioversion eignet. Ausschließlich entsprechend qualifiziertes medizinisches Fachpersonal sollte dieses Arzneimittel anwenden.

#### Dosierung

Die Höhe der Vernakalant-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 einen 10-minütigen Zeitraum mit einer maximalen Initialdosis von 339 mg (84,7 ml der 4-mg/ml-Lösung). 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 (maximale Dosis der zweiten Infusion von 226 mg (56,5 ml der 4-mg/ml-Lösung)). Die innerhalb von 24 Stunden angewendete Gesamtdosis darf 5 mg/kg nicht überschreiten.

Die Initialdosis 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.

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

Wenn der Sinusrhythmus während der ersten Infusion oder des folgenden 15-minütigen Überwachungszeitraums nicht wiederhergestellt wurde, sollte eine zweite Infusion mit 2 mg/kg über 10 Minuten angewendet werden.

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 angewendet werden, da die Konversion in den Sinusrhythmus noch erfolgen kann (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und „Nebenwirkungen“).

#### *Patienten mit einem Körpergewicht > 113 kg*

Bei Patienten über 113 kg, wird Vernakalant in einer fixen Dosis angewendet. Die Initialdosis beträgt 339 mg (84,7 ml der 4 mg/ml Lösung). Wenn der Sinusrhythmus nicht innerhalb von 15 Minuten nach Ende der ersten Infusion wiederhergestellt wurde, sollte eine zweite Infusion über 10 Minuten von 226 mg (56.5 ml der 4 mg/ml Lösung) angewendet werden. Gesamtdosen über 565 mg wurden nicht untersucht.

#### *Nach einem chirurgischen Eingriff am Herzen*

Keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

### *Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

Keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Vernakalant für die rasche Konversion eines kürzlich aufgetretenen Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren; daher sollte Vernakalant für diese Altersklasse nicht angewendet werden.

### Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Vernakalant sollte nicht als intravenöse Push- bzw. Bolusinjektion angewendet werden.

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

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“.

### **Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der unter „sonstige Bestandteile“ genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose, Patienten mit systolischem Blutdruck < 100 mm Hg 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 Vernakalant
- Akutes Koronarsyndrom (einschließlich Myokardinfarkt) innerhalb der vergangenen 30 Tage

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Patientenüberwachung

Es wurden Fälle schwerer Hypotonie sowohl während der Infusion mit Vernakalant 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 Vernakalant 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 Vernakalant auf, sollte keine zweite Dosis 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.

#### Vorsichtsmaßnahmen vor Beginn der Infusion

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

Eine „Checkliste vor Infusionsbeginn“ ist dem Arzneimittel 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 dieses Arzneimittel anwendet.

#### Hypotonie

Bei einer geringen Anzahl von Patienten kann eine Hypotonie auftreten (Vernakalant 5,7 % versus Placebo 5,5 % in den ersten beiden Stunden nach der Anwendung). 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 „Nebenwirkungen“).

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 (13,4 % versus 4,7 %). Bei 1,8 % der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz trat nach der Anwendung von Vernakalant im Vergleich zu 0,3 % 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 (Vernakalant 6,4 % versus Placebo 1,6 %). In den meisten Fällen traten asymptomatische, monomorphe, nicht anhaltende (im Durchschnitt 3-4 Schläge), ventrikuläre Tachykardien auf.

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)  $\leq 35$  % 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 „Gegenanzeigen“).

### Herzklappenerkrankung

Bei Patienten mit einer Herzklappenerkrankung kam es innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant häufiger zu ventrikulären Arrhythmien. Bei 6,4% der mit Vernakalant behandelten Patienten traten innerhalb der ersten beiden Stunden ventrikuläre Arrhythmien auf, nach Anwendung von Placebo traten keine auf. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

### Vorhofflattern

Die Wirksamkeit von Vernakalant zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei typischem primären Vorhofflattern konnte nicht nachgewiesen werden. Bei Patienten, die Vernakalant 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 „Nebenwirkungen“). Wenn das Vorhofflattern jedoch im Zuge der Behandlung auftritt, kann eine Fortsetzung der Infusion in Betracht gezogen werden (siehe „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“). Nach der Markteinführung wurden seltene Fälle von Vorhofflattern mit 1:1 AV-Überleitung beobachtet.

### Weitere Krankheiten und nicht untersuchte Krankheitszustände

Vernakalant 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 Vernakalant 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 Vernakalant 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.

Es liegen keine klinischen Daten über weitere Applikationen nach den ersten beiden Infusionen vor.

### Elektrische Kardioversion

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 2 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant vor.

### Anwendung von Antiarrhythmika (AADs) vor oder nach Vernakalant

Aufgrund unzureichender Daten kann Vernakalant bei Patienten, bei denen 4 – 24 Stunden vor Anwendung von Vernakalant intravenös AADs (Klasse I und III) angewendet wurden, nicht empfohlen werden. Vernakalant darf bei Patienten, die innerhalb von 4 Stunden vor der Anwendung von Vernakalant intravenös AADs (Klasse I und III) erhielten, nicht angewendet werden (siehe „Gegenanzeigen“).

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

Die Erfahrungen mit der Anwendung intravenöser AADs (Klasse I und III) zur Rhythmuskontrolle in den ersten 4 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant sind begrenzt. Daher dürfen diese Arzneimittel zur Rhythmuskontrolle innerhalb dieser Zeitspanne nicht angewendet werden (siehe

„Gegenanzeigen“).

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

### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 32 mg Natrium pro 200-mg-Durchstechflasche, entsprechend 1,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 80 mg Natrium pro 500-mg-Durchstechflasche, entsprechend 4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Vernakalant darf bei Patienten, die innerhalb von 4 Stunden vor der Anwendung von Vernakalant intravenös AADs (Klasse I und III) erhielten, nicht angewendet werden (siehe „Gegenanzeigen“).

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms wurde die orale Erhaltungstherapie mit Antiarrhythmika für mindestens 2 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant unterbrochen. Eine Wiederaufnahme oder Einleitung der oralen Erhaltungstherapie mit Antiarrhythmika kann nach dieser Zeitspanne in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitte „Gegenanzeigen“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Obwohl Vernakalant ein CYP2D6-Substrat ist, wurden in populationsbezogenen pharmakokinetischen (PK-)Analysen keine wesentlichen Unterschiede in der akuten Exposition mit Vernakalant ( $C_{max}$  und  $AUC_{0-90\ min}$ ) 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 hemmt.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Vor der Anwendung sind alle Schritte genau durchzulesen.

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.

### 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: BRINAVESS Konzentrat zur Herstellung einer 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 auch als die zweite Infusion anwenden zu können.

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

Patienten  $\leq$  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.

Als Verdünnungsmittel werden 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-, Ringer-Laktat- oder eine 5 % Glucose-Injektionslösung empfohlen.

#### 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.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.