

BRINAVESS®

R EF

Correvio FR

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml
(Klar och färglös till blekgul lösning)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

Aktiv substans:

Vernakalant

ATC-kod:

C01BG11

Läkemedel från Correvio FR omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 02/06/2020

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

Indikationer

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

- För patienter som inte har genomgått kirurgi: duration på förmaksflimmer ≤ 7 dagar.
- För patienter som har genomgått hjärtkirurgi: duration på förmaksflimmer ≤ 3 dagar.

Kontraindikationer

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

Dosering

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

Dosering

Dosering av vernakalant baseras på patientens kroppsvikt där den maximala beräknade dosen baseras på 113 kg. Den rekommenderade initiala dosen är 3 mg/kg givet som infusion under en 10-minuters period med en maximal initial dos på 339 mg

(84,7 ml av 4 mg/ml-lösningen). Om konvertering till sinusrytm inte sker inom 15 minuter efter avslutad initial infusion, kan en andra 10 minuters infusion på 2 mg/kg administreras (maximal andra infusion på 226 mg (56,5 ml av 4 mg/ml-lösningen)). Kumulativa doser på mer än 5 mg/kg ska inte ges inom 24 timmar.

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

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

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

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

Patienter med en kroppsvikt > 113 kg

För patienter som väger över 113 kg har vernakalant en fast dos. Den initiala dosen är 339 mg (84,7 ml av 4 mg/ml-lösningen). Om konvertering till sinusrytm inte sker inom 15 minuter efter avslutad

initial infusion, kan en andra 10-minuters infusion på 226 mg (56,5 ml av 4 mg/ml-lösningen) administreras. Kumulativa doser över 565 mg har inte utvärderats.

Efter hjärtkirurgi

Inga dosjusteringar är nödvändiga.

Nedsatt njurfunktion

Inga dosjusteringar är nödvändiga. (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Inga dosjusteringar är nödvändiga. (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Äldre (≥ 65 år)

Inga dosjusteringar är nödvändiga.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

För intravenös användning.

Vernakalant bör inte ges som en intravenös- eller bolusinjektion.

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

För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Varningar och försiktighet

Patientövervakning

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

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

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

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

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

Försiktighetsåtgärder före infusion

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

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

Hypotoni

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

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

Kronisk hjärtsvikt

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

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

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

Klaffsjukdom

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

Förmaksfladder

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

Andra sjukdomar samt tillstånd som inte studerats

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

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

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

Klinisk data saknas för upprepade doser efter den initiala och andra infusionen.

Elkonvertering

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

Användning av antiarytmiska läkemedel innan eller efter vernakalant

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

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

Det finns begränsad erfarenhet av användning av intravenösa rytmkontrollerande antiarytmika (klass I och klass III) under de 4 första timmarna efter administrering av vernakalant. Därför får inte

dessa läkemedel användas under denna period (se avsnitt Kontraindikationer).

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

Natriuminnehåll

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

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

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

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

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

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

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

Graviditet

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data från användningen av vernakalanthydoklorid i gravida kvinnor.

Djurstudier har visat missbildningar efter upprepade oral exponering (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Användande av vernakalant under graviditet rekommenderas därför av försiktighetsskäl inte.

Amning

Det är okänt om vernakalant/metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Det finns ingen information om vernakalant/metaboliter utsöndras i mjölk från djur. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Försiktighet ska iakttas vid användning hos ammande kvinnor.

Fertilitet

Vernakalant påverkade inte fertiliteten i djurstudier.

Amning

Det är okänt om vernakalant/metaboliter utsöndras i mänsklig bröstmjolk.

Det finns ingen information om vernakalant/metaboliter utsöndras i mjölk från djur.

En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas.

Försiktighet ska iakttas vid användning hos ammande kvinnor.

Fertilitet

Vernakalant påverkade inte fertiliteten i djurstudier.

Trafik

Vernakalant har mindre till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Yrsel kan förekomma inom de första 2 timmarna efter administrering (se avsnitt Biverkningar).

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar

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

Tabell 1: Biverkningar ^a

Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mycket vanliga:</i> dysgeusi <i>Vanliga:</i> parestesi, yrsel <i>Mindre vanliga:</i> hypestesi, brännande känsla, parosmi, synkope, somnolens
Ögon	<i>Mindre vanliga:</i> ökat tårflöde, ögonirritation, synnedsättning

Hjärtat	<i>Vanliga:</i> bradykardi^b, förmaksfladder^b <i>Mindre vanliga:</i> sinusarrest, kammartakykardi, palpitationer, vänstersidigt grenblock, ventrikulära extraslag, AV-block I, totalt AV-block, högersidigt grenblock, sinusbradykardi, förlängda QRS-komplex på EKG, kardiogen chock, förhöjt diastoliskt blodtryck. <i>Sällsynta:</i> förmaksfladder med 1:1 atrioventrikulär överledning^b, c
Blodkärl	<i>Vanliga:</i> hypotoni <i>Mindre vanliga:</i> blodvallning, värmevallning, blekhet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Mycket vanliga:</i> nysning <i>Vanliga:</i> hosta, näsbesvär <i>Mindre vanliga:</i> dyspné, halsirritation, orofaryngeal smärta, nästäppa, kvävningsskänsla, rinnor
	<i>Vanliga:</i> illamående, orala parestesier, kräkningar

Magtarmkanalen	<i>Mindre vanliga:</i> muntorrhet, diarré, oral hypestesi, trängning till defekation
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga:</i> klåda, hyperhidros <i>Mindre vanliga:</i> generaliserad klåda, kallsvette
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Mindre vanliga:</i> smärta i extremiteter
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Vanliga:</i> smärta vid infusionsstället, värmekänsla, parestesi vid infusionsstället <i>Mindre vanliga:</i> utmattning, irritation vid infusionsstället, överkänslighet vid infusionsstället, klåda vid infusionsstället, sjukdomskänsla

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

^b Se underrubrikerna förmaksfladder och bradykardi nedan

^c Identifierad efter introduktion på marknaden

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Bradykardi

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

Förmaksfladder

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

katjonströmmar, inklusive blockad av hERG-kanaler och hjärtats spänningsberoende natriumkanaler, vilka finns i kamrarna.

Farmakodynamisk effekt

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

I en elektrofysiologisk studie på patienter förlängde vernakalant signifikant den effektiva refraktärperioden i förmaket på ett dosberoende sätt som inte var associerat med någon signifikant ökning av den effektiva refraktärperioden i kammaren. I fas 3-populationen hade vernakalantbehandlade patienter en ökning i hjärtfrekvenskorrigerad QT-tid (användning av Fridericias

korrigering, QTcF) jämfört med placebo (22,1 ms och 18,8 ms placebo-subtraherade maxvärden efter första respektive andra infusionen). Skillnaden hade reducerats till 8,1 ms vid 90 minuter efter infusionsstart.

Klinisk effekt och säkerhet

Klinisk studiedesign: Den kliniska effekten av vernakalant vid behandling av patienter med förmaksflimmer har utvärderats i tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier (ACT I, ACT II och ACT III) samt i en jämförande studie mot intravenöst amiodaron (AVRO). Några patienter med typiskt förmaksfladder inkluderades i ACT II och ACT III. Vernakalant visades inte vara effektivt vid konvertering av förmaksfladder. I kliniska studier bedömdes behovet av antikoagulantia före administrering av vernakalant i enlighet med gällande klinisk praxis av den behandlande läkaren. Vid förmaksflimmer som pågått mindre än 48 timmar tilläts omedelbar konvertering. Vid förmaksflimmer som pågått mer än 48 timmar krävdes behandling med antikoagulantia enligt gällande behandlingsriktlinjer.

ACT I och ACT III studerade effekten av vernakalant vid behandling av patienter med ihållande förmaksflimmer som pågått >3 timmar, men inte mer än 45 dagar. ACT II undersökte effekten av vernakalant hos patienter som utvecklade förmaksflimmer på <3 dagar varaktighet efter nyligen genomgången kranskärlskirurgi (CABG) och/eller klaffkirurgi (förmaksflimmer inträffade senare än 1 dag men mindre än 7 dagar efter operation). AVRO undersökte effekten av behandling med vernakalant jämfört mot intravenöst amiodaron hos patienter med nyligen debuterat förmaksflimmer (3 till 48 timmar). I samtliga studier fick patienter en 10-minuters

infusion av 3,0 mg/kg BRINAVESS (eller motsvarande placebo) följt av en 15-minuters observationsperiod. Om patienten hade förmaksflimmer eller förmaksfladder vid slutet av observationsperioden på 15 minuter, administrerades en andra 10 minuters infusion av 2,0 mg/kg BRINAVESS (eller motsvarande placebo). Behandlingsframgång (svar på behandling) definierades som konvertering av förmaksflimmer till sinusrytm inom 90 minuter. Patienter som inte svarade på behandlingen omhändertogs av läkare enligt gällande rutiner.

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

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

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

Duration på förmaks- flimmer	ACT I			ACT III		
	BRINAVE SS	Placebo	p-värdet	BRINAVE SS	Placebo	p-värdet
> 3 timmar till ≤ 7 dagar	74/145 (51,0 %)	3/75 (4,0 %)	< 0,0001	44/86 (51,2 %)	3/84 (3,6 %)	< 0,0001

†Cochran-Mantel-Haenszel test

Vernakalant visades lindra symtom av förmaksflimmer i överensstämmelse med konvertering till sinusrytm.

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

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

Konvertering av förmaksflimmer hos patienter med långvarigt hjärtflimmer (>7 dagar och ≤45 dagar) utvärderat som ett sekundärt effektivitetsmått hos totalt 185 patienter visade inte

någon statistisk signifikant skillnad mellan vernakalant och placebo

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

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

Effekt jämfört med amiodaron (AVRO)

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

Effektdata från observationsstudie efter introduktion på marknaden

I säkerhetsstudien SPECTRUM som genomfördes efter godkännandet för försäljning, som inkluderade 1 778 patienter med 2 009 behandlingsepisoder med BRINAVESS, utvärderades effekten som andelen patienter som konverterade till sinusrytm i minst en (1) minut inom 90 minuter från start av infusionen. Patienter som fick elkonvertering eller intravenösa rytmkontrollerande läkemedel (antiarytmika klass I och klass III) inom 90-minutersfönstret exkluderades från studien.

Sammantaget var BRINAVESS effektivt hos 70,2 % (1 359/1 936) av dessa patienter. Mediantiden till konvertering till sinusrytm för alla patienter som, enligt prövarens bedömning konverterat till sinusrytm, var 12 minuter, och i de flesta behandlingsepisoderna (60,4 %) administrerades endast en infusion. Den högre frekvensen för elkonvertering i SPECTRUM jämfört med de kliniska fas 3-studierna (70,2 % jämfört med 47 % till 51 %) är korrelerad med en kortare varaktighet av den initiala perioden med förmaksflimmer (medianvaraktighet på 11,1 timmar i SPECTRUM jämfört med 17,7 till 28,2 timmar i kliniska studier).

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

Pediatriisk population

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

Farmakokinetik

Absorption

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

Distribution

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

Eliminering

Vernakalant elimineras huvudsakligen via CYP2D6 medierad O-demetylering hos snabba CYP2D6-metaboliserare.

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

Speciella patientgrupper

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

Prekliniska uppgifter

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

Vad gäller reproduktion sågs inga effekter på graviditet, embryofetal utveckling, nedkomst eller postnatal utveckling efter intravenös administrering av vernakalant vid exponeringsnivåer (AUC) motsvarande eller lägre än de exponeringsnivåer (AUC) för människa som erhöles efter enkeldos av intravenös vernakalant. I embryofetala utvecklingsstudier resulterade oral administrering av vernakalant två gånger dagligen i allmänhet i högre exponeringsnivåer (AUC) än de som sågs vid intravenös singeldos

av vernakalant. Missbildningar (deformerat/avsaknad av/sammanväxt skallben inkluderande kluven gom, böjt strålben, böjt/deformerat skulderblad, sammandragen trakea, avsaknad av tyreoida, testikel som inte vandrat ner) och ökad embryofetal dödlighet sågs hos råtta. Hos kaniner som fått den högsta undersökta dosen sågs ett ökat antal foster med sammanväxta och/eller extra bröstben.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

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

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

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

Hjälpämnen med känd effekt:

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

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Citronsyra (E330)

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5 år.

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

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

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt Hållbarhet.

Särskilda anvisningar för destruktion

Läs alla steg innan administrering.

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

Beredning av BRINAVESS för infusion

Steg 1: BRINAVESS injektionsflaska ska inspekteras visuellt efter partiklar och missfärgning före administrering. Flaskor som uppvisar partiklar eller missfärgning ska inte användas. Obs: BRINAVESS koncentrat till infusionsvätska, lösning sträcker sig från färglös till svagt gul.

Färgvariationer inom detta område påverkar inte effektiviteten.

Steg 2: Spädning av koncentrat

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

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

Patienter $\leq$ 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml tillsätts till 100 ml spädningsvätska.

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

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

Steg 3: Inspektera lösningen

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml Klar och färglös till blekgul lösning

25 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF