

Torunn Jahren Øien
MSD Norge AS
Postboks 458 Brakerøya
3002 DRAMMEN

Kilde: Cegedim Tlf.: 21 50 90 00

Drammen, 2. mars 2011

Brinavess[®] (vernakalant)
Sikkerhetsinformasjon - forekomst av alvorlig hypotensjon og kardiogent sjokk

Kjære helsepersonell,

Vernakalant (Brinavess) er indisert for rask konvertering av nylig oppstått atrieflimmer til sinusrytme hos voksne.

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

Etter utstedelse av markedsføringstillatelsen i september 2010 er det rapportert et tilfelle av alvorlig hypotensjon og kardiogent sjokk hos en pasient som fikk vernakalant (Brinavess) intravenøst i en pågående klinisk studie (ACT V).

Kort tid etter at infusjonen var avsluttet utviklet pasienten alvorlig hypotensjon med påfølgende sirkulasjonsstans og pulsøs elektrisk aktivitet (PEA). Det ble satt i gang en komplisert og forlenget gjenopplivning som involverte defibrillering, elektrokonvertering og behandling med amiodaron. Pasienten ble stabilisert, men utviklet senere multiorgansvikt og døde 28 dager etter at hendelsen oppsto.

På grunn av dette anbefales:

- Godt kvalifisert helsepersonell skal hyppig overvåke alle pasienter som får vernakalant (spesielt pasientens blodtrykk) både under infusjonen og i minst 15 minutter etter at infusjonen er avsluttet.
- Pasienter bør observeres med monitorering av vitale tegn og kontinuerlig hjerterytmeeovervåking under administrering av Brinavess, i 2 timer etter start av infusjonen, samt inntil kliniske tegn og EKG-parametre er stabilisert.
- Pasienter må ikke gis intravenøst administrert hjerterytmekontrollerende antiarytmika (klasse I eller klasse III) 4 timer før infusjon, under infusjonen og opptil 4 timer etter administrering av vernakalant. Nødvendige forholdsregler skal tas som angitt i preparatomtalen (pkt. 4.4).
- Blodtrykket skal overvåkes både under infusjonen av vernakalant og i minst 15 minutter etter at infusjonen er avsluttet.

Vi minner om at det er viktig å bruke vernakalant i henhold til godkjente indikasjoner innen de respektive pasientgruppene, som er beskrevet preparatomtalen.

Rapportering av bivirkninger

Mistenkte bivirkninger som forekommer ved bruk av Brinavess rapporteres til RELIS i din helseregion. Meldeskjema finnes på www.legemiddelverket.no/meldeskjema eller www.relis.no/meldeskjema. Mistenkte bivirkninger kan også rapporteres til MSD på følgende e-postadresse: bivirkning@merck.com

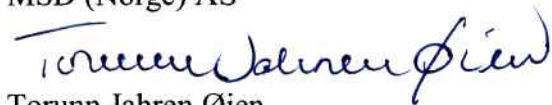
Kontaktinformasjon

Preparatomtalen vil bli oppdatert med ny sikkerhetsinformasjon (se vedlegg fra den europeiske legemiddelmyndigheten vedrørende anbefalt oppdatering av preparatomtalen) og vil bli distribuert så fort godkjenning foreligger.

Vi vedlegger også oppdatert veiledning til helsepersonell "Riktig bruk av Brinavess"

Har du spørsmål eller ønsker tilleggsinformasjon kontakt Sr Produktsjef Torunn Jahren Øien (torunn.oien@merck.com, mobiltf. 950 26 251)

Med vennlig hilsen
MSD (Norge) AS



Torunn Jahren Øien
Senior Product Manager, M. Sc. / Cardiovascular Products

Mobiltf: 95026251

Email: torunn.oien@merck.com

Vedlegg: Anbefalt oppdatering av preparatomtalen for Brinavess

Oppdatering av preparatomtalen

Inkluderes under pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte:

"Godt kvalifisert helsepersonell skal hyppig overvåke pasienten under og i minst 15 minutter etter at infusjonen er avsluttet."

Inkluderes under pkt. 4.3 Kontraindikasjoner:

"Bruk av intravenøst administrerte hjerterytmekontrollerende antiarytmika (klasse I og klasse III) innen 4 timer før **og de første 4 timene etter** administrering av Brinavess"

Inkluderes under 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler:

"Pasienter bør observeres med monitorering av vitale tegn og kontinuerlig hjerterytmeeovervåking under administrering av Brinavess, **i 2 timer etter start av infusjonen**, samt inntil kliniske tegn og EKG-parametre er stabilisert. **Hyppig overvåking av blodtrykket er påkrevet under og i minst 15 minutter etter at infusjonen er avsluttet.**

"Hvis en pasient utvikler klinisk betydningsfull bradykardi, **har et uventet fall i blodtrykket, blir hypotensiv** eller utvikler endringer i EKG (som f.eks. klinisk betydningsfull sinuspause, total hjerteblokk, ny grenblokk, signifikant forlengelse av QRS- eller QT-intervall, endringer forenlig med iskemi eller infarkt og ventrikulær arytmi) i løpet av infusjonen med Brinavess, skal administrasjonen av Brinavess avsluttes, og pasientene gis hensiktsmessig medisinsk behandling. Hvis dette skjer i løpet av den første infusjonen med Brinavess, må pasienten ikke få en ny dose Brinavess.

Hypotensjon

Uvanlige tilfeller av alvorlig hypotensjon er observert.

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

"Kardiogent sjokk" (frekvens ukjent, $\geq 1/1000$ til $> 1/100$) vil bli inkludert i preparatomtalen under pkt. 4.8 Bivirkninger.

Riktig bruk av Brinavess

konsentrat til infusjonsvæske

Brinavess er indisert til rask konvertering av nylig oppstått atrieflimmer (AF) til sinusrytme hos voksne:

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

Tilberedning og dosering av Brinavess konsentrat til infusjonsvæske

For detaljerte opplysninger om tilberedning, dosering og administrering av Brinavess infusjonsvæske, se preparatomtale (SmPC) for Brinavess (pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte)

Tilberedning

- Brinavess er et sterilt konsentrat som inneholder vernakalanthydroklorid 20 mg/ml.
- For bruk må Brinavess konsentrat fornyes til en løsning med vernakalanthydroklorid 4 mg/ml.
- Passende fornyingsvæsker er natrunklorid infusjonsvæske 9 mg/ml, Ringer laktat infusjonsvæske og glukose infusjonsvæske 50 mg/ml.
- Brinavess finnes i 25 ml heiteglass. Antall heiteglass med Brinavess konsentrat som er nødvendig for å tilberede tilstrekkelig mengde løsning til den enkelte pasient, vil være avhengig av pasientens vekt.

Dosering

- Brinavess gis som intravenøs infusjon over 10 minutter (for hver infusjon)
- Brinavess må bare gis som intravenøs infusjon. Må ikke gis som rask intravenøs injeksjon eller bolusinjeksjon.
- Riktig dose Brinavess bestemmes på grunnlag av pasientens kroppsvekt.

- Hvis konvertering til sinusrytme inntre i løpet av enten den første eller andre infusjonen, skal infusjonen fortsette til den er fullført.
- Hvis hemodynamisk stabil atrieflutter sees etter den første infusjonen, kan den andre infusjonen Brinavess gis, siden pasienten kan konvertere til sinusrytme.
- Andre intravenøse hjertrytmekontrollerende antiarytmika (klasse I og klasse III) er kontraindisert 4 timer før og de første 4 timene etter administrering av Brinavess.
- Gjenopptagelse eller innledning av vedlikeholdsbehandling med orale antiarytmika kan vurderes å starte 2 timer etter administrering av Brinavess.

1. Første infusjon:
Total dose = 3 mg/kg
i løpet av 10 minutter

2. Overvåk pasienten etter fullført første infusjon. Hvis konvertering til sinusrytme ikke har funnet sted i løpet av 15 minutter etter at den første infusjonen er fullført, gis en ny infusjon

3. Andre infusjon (om nødvendig):
Total dose = 2 mg/kg i løpet av 10 minutter

1. Første infusjon:
Total dose = 339 mg i løpet av 10 minutter

2. Overvåk pasienten etter fullført første infusjon. Hvis konvertering til sinusrytme ikke har funnet sted i løpet av 15 minutter etter at den første infusjonen er fullført, gis en ny infusjon

3. Andre infusjon (om nødvendig):
Total dose = 226 mg i løpet av 10 minutter

Kroppsvekt: ≥ 13 kg

Kroppsvekt: ≥ 40 kg og < 13 kg

Kumulative doser over 565 mg er ikke evaluert

Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller ett eller flere av hjelpestoffene
- Pasienter med alvorlig aortastenose, pasienter med systemisk blodtrykk < 100 mm Hg og pasienter med hjertesvikt NYHA klasse III* eller klasse IV*
- Pasienter med forlenget QT ved behandlingsstart (ukorrigert > 440 msek) eller alvorlig bradykardi, sinusknute-dysfunksjon eller andre grad og tredje grads hjertebløkk, og som ikke har pacemaker.
- Brak av intravenøst administrerte hjertetrytmekontrollerende antiarytmika (klasse I og klasse III) innen 4 timer før og de første 4 timene etter administrering av Brinavess
- Akutt koronarisyndrom (inkludert hjerteinfarkt) i løpet av de siste 30 dagene

Brinavess anbefales ikke til pasienter

- med tidligere dokumentert venstre ventrikkel eieksjonstaksjon $\leq 35\%$
- som tidligere har fått andre intravenøse rytmekontrollerende antiarytmika (klasse I og klasse III) mellom 4 og 24 timer før planlagt administrering av Brinavess (på grunn av manglende data)
- med klinisk betydningstull kaffeostenose
- med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, restriktiv kardiomyopati eller konstruktiv perikarditt
- med fremskreden leversvikt

Brak av andre intravenøse antiarytmika (i.v. AADs)

- Brak av intravenøst administrerte hjertetrytmekontrollerende antiarytmika (klasse I og klasse III) er **kontraindisert** innen 4 timer før og de første 4 timene etter administrering av Brinavess.
- På grunn av manglende data **anbefales ikke** Brinavess til pasienter som tidligere har fått hjertetrytmekontrollerende antiarytmika (klasse I og III) intravenøst 4-24 timer før planlagt Brinavess administrering.

Advartier og fortlitthetaregler / Overvåking av pasienter

- Brukes med forsiktighet hos hemodynamisk stabile pasienter med hjertesvikt NYHA klasse I* eller klasse II*.
- Administreres av kvalifisert medisinsk personell under kontrollerte kliniske forhold egnet for konvertering. Godt kvalifisert helsepersonell skal hyppig overvåke pasienten i løpet av og i minst 15 minutter etter at infusjonen er avsluttet.
- Pasienter bør nøye observeres med monitoring av vitale tegn og kontinuerlig hjertetrytmeeovervåking under administrering av Brinavess. I 2 timer etter start av infusjonen, samt innill kliniske tegn og EKG-parametre er stabilisert. Hyppig overvåking av blodtrykket er påkrevd under og i minst 15 minutter etter at infusjonen er avsluttet.
- Pasienter med hjerte-karaffyskdom må overvåkes nøye.
- Brak Brinavess med forsiktighet hos pasienter på orale antiarytmika (klasse I og klasse III) på grunn av begrenset erfaring. Risikoen for atrieflutter kan øke hos pasienter som får antiarytmika klasse I.
- Gjenopptagelse eller initiering av vedlikeholdsbehandling med orale antiarytmika kan vurderes å starte 2 timer etter administrering av Brinavess.

For Brinavess gis

- Pasienter skal undersøkes for tegn og symptomer på hjertesvikt før administrering av Brinavess.
- Adekvat antikoagulasjonsbehandling gis om nødvendig (sjekk lokale behandlingsretningslinjer for antikoagulasjon ved AF).
- Pasientene må være tilstrekkelig hydrert og hemodynamisk optimalisert.
- Korrigerer hypokalemi (serumkallium < 3,5 mmol/l).

Overvåking og rapportering av bivirkninger

- Vær oppmerksom på bivirkninger som kan oppstå etter administrering av Brinavess, inkludert alvorlig hypotensjon, bradykardi, atrieflutter eller ventrikulær arytmi. Dersom det oppstår klinisk betydningstull bradykardi, uventet fall i blodtrykket, hypotensjon eller endringer i EKG** hos pasienter mens infusjon av Brinavess pågår, bør infusjonen med Brinavess avbrytes, og pasienten bør få hensiktsmessig medisinsk behandling. ** Hvis disse hendelsene inntre i løpet av den første infusjonen med Brinavess, bør pasientene ikke få neste dose med Brinavess.
- I kliniske studier hadde pasienter med hjertesvikt høyere forekomst av hypotensjon som bivirkning enn pasienter uten hjertesvikt. Hos pasienter med hjertesvikt forekom ventrikulær arytmi oftere med Brinavess enn med placebo.
- Mistenkte bivirkninger som forekommer ved bruk av Brinavess, rapporteres til RLLS i din helseregion. Meldeskjema finnes på www.legemiddelverket.no/meldeskjema eller www.rells.no/meldeskjema. Mistenkte bivirkninger kan også rapporteres til MSD på følgende e-postadresse: bivirkning@merck.com