

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BRINAVESS 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml του πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg υδροχλωρικής βερνακαλάντης τα οποία είναι ισοδύναμα με 18,1 mg βερνακαλάντης.

Κάθε φιαλίδιο 10 ml περιέχει 200 mg υδροχλωρικής βερνακαλάντης τα οποία είναι ισοδύναμα με 181 mg βερνακαλάντης.

Κάθε φιαλίδιο 25 ml περιέχει 500 mg υδροχλωρικής βερνακαλάντης τα οποία είναι ισοδύναμα με 452,5 mg βερνακαλάντης.

Μετά την αραιώση η συγκέντρωση του διαλύματος είναι 4 mg/ml υδροχλωρικής βερνακαλάντης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο των 200 mg περιέχει περίπου 1,4 mmol (32 mg) νατρίου.

Κάθε φιαλίδιο των 500 mg περιέχει περίπου 3,5 mmol (80 mg) νατρίου.

Κάθε ml του αραιωμένου διαλύματος περιέχει περίπου 3,5 mg νατρίου (ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %)), 0,64 mg νατρίου (ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5 %) ή 3,2 mg νατρίου (ενέσιμο διάλυμα Lactated Ringers).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές και άχρωμο προς απαλό κίτρινο διάλυμα με pH περίπου 5,5.

Η οσμωτικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος ελέγχεται μεταξύ του παρακάτω εύρους:
270-320 mOsmol/kg

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Brinavess ενδείκνυται σε ενήλικες για την ταχεία ανάταξη πρόσφατης έναρξης κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό

-Για ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση: κολπική μαρμαρυγή διάρκειας ≤ 7 ημερών

-Για ασθενείς μετά από χειρουργική επέμβαση καρδιάς: κολπική μαρμαρυγή διάρκειας ≤ 3 ημερών

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η βερνακαλάντη θα πρέπει να χορηγείται σε ένα ελεγχόμενο κλινικό περιβάλλον κατάλληλο για καρδιακή ανάταξη. Μόνο ένας καλά καταρτισμένος επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να τη χορηγεί.

Δοσολογία

Η βερνακαλάντη χορηγείται βάσει του σωματικού βάρους του ασθενή, με μέγιστη υπολογιζόμενη δόση βασιζόμενη στα 113 kg.

Η συνιστώμενη αρχική έγχυση είναι 3 mg/kg που πρέπει να εγχέονται εντός ενός διαστήματος 10 λεπτών με μέγιστη αρχική δόση 339 mg (84,7 ml διαλύματος 4 mg/ml). Εάν δεν πραγματοποιηθεί ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό εντός 15 λεπτών μετά το τέλος της αρχικής έγχυσης, μπορεί να χορηγηθεί μία δεύτερη έγχυση 10 λεπτών των 2 mg/kg (μέγιστη δεύτερη έγχυση 226 mg (56,5 ml διαλύματος 4 mg/ml)). Δεν θα πρέπει να χορηγούνται αθροιστικές δόσεις μεγαλύτερες από 5 mg/kg εντός 24 ωρών.

Η αρχική έγχυση χορηγείται ως μία δόση 3 mg/kg για 10 λεπτά. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για τυχόν ενδείξεις ή συμπτώματα απότομης μείωσης της αρτηριακής πίεσης ή του καρδιακού ρυθμού. Εάν εκδηλωθούν τέτοιες ενδείξεις, με ή χωρίς συμπτωματική υπόταση ή βραδυκαρδία, η έγχυση θα πρέπει να σταματήσει αμέσως.

Εάν δεν πραγματοποιηθεί ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό, τα ζωτικά σημεία και ο καρδιακός ρυθμός του ασθενή πρέπει να παρακολουθούνται για 15 λεπτά επιπλέον.

Εάν δεν πραγματοποιήθηκε ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό με την αρχική έγχυση ή εντός της 15-λεπτης περιόδου παρακολούθησης, πρέπει να χορηγηθεί μία δεύτερη έγχυση των 2 mg/kg για 10 λεπτά.

Εάν πραγματοποιηθεί ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό κατά τη διάρκεια είτε της αρχικής ή της δεύτερης έγχυσης, αυτή η έγχυση θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την ολοκλήρωσή της. Εάν παρατηρηθεί αιμοδυναμικά σταθερός κολπικός πτερυγισμός μετά την αρχική έγχυση, μπορεί να χορηγηθεί η δεύτερη έγχυση καθώς οι ασθενείς μπορεί να αναταχθούν σε φλεβοκομβικό ρυθμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Ασθενείς με σωματικό βάρος > 113 kg

Για ασθενείς άνω των 113 kg, η δόση της βερνακαλάντης είναι σταθερή. Η αρχική δόση είναι 339 mg (84,7 ml διαλύματος 4 mg/ml). Εάν δεν πραγματοποιηθεί ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό εντός 15 λεπτών μετά το τέλος της αρχικής έγχυσης, μπορεί να χορηγηθεί μία δεύτερη έγχυση 10 λεπτών των 226 mg (56,5 ml διαλύματος 4 mg/ml). Δεν έχουν αξιολογηθεί αθροιστικές δόσεις άνω των 565 mg.

Μετά από χειρουργική επέμβαση καρδιάς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της βερνακαλάντης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών για την ταχεία ανάταξη πρόσφατης έναρξης κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό και συνεπώς αυτή δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτόν τον πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση.

Η βερνακαλάντη δεν θα πρέπει να χορηγείται ως ταχεία ενδοφλέβια έγχυση ή δόση εφόδου (bolus).

Τα φιαλίδια προορίζονται μόνο για εφάπαξ χρήση και πρέπει να αραιώνονται πριν από τη χορήγηση.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτής, ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση < 100 mm Hg και ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας NYHA III και NYHA IV.
- Ασθενείς με παρατεταμένο διάστημα QT στην αρχική κατάσταση (μη διορθωμένο > 440 ms), ή σοβαρή βραδυκαρδία, δυσλειτουργία του φλεβόκομβου ή δεύτερου βαθμού και τρίτου βαθμού καρδιακό αποκλεισμό με απουσία βηματοδότη.
- Χρήση ενδοφλέβιων αντιαρρυθμικών που ελέγχουν το ρυθμό (κατηγορία I και κατηγορία III) εντός 4 ωρών πριν από, καθώς και τις πρώτες 4 ώρες μετά, τη χορήγηση της βερνακαλάντης.
- Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (που περιλαμβάνει έμφραγμα του μυοκαρδίου) εντός των τελευταίων 30 ημερών.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παρακολούθηση ασθενή

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής υπότασης κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά από έγχυση της βερνακαλάντης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον 15 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, με αξιολόγηση των ζωτικών σημείων και συνεχή έλεγχο του καρδιακού ρυθμού.

Εάν παρατηρηθεί οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία ή συμπτώματα, η χορήγηση της βερνακαλάντης θα πρέπει να διακόπτεται και αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλη ιατρική φροντίδα:

- Απότομη πτώση της αρτηριακής πίεσης ή του καρδιακού ρυθμού, με ή χωρίς συμπτωματική υπόταση ή βραδυκαρδία
- Υπόταση
- Βραδυκαρδία
- Αλλαγές στο ΗΚΓ (όπως κλινικά σημαντική φλεβοκομβική παύση, πλήρη καρδιακό αποκλεισμό, νέο σκελικό αποκλεισμό, σημαντική παράταση του διαστήματος QRS ή QT, αλλαγές που συνάδουν με ισχαιμία ή έμφραγμα και κοιλιακή αρρυθμία)

Εάν αυτά τα επεισόδια εμφανισθούν κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης της βερνακαλάντης, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λάβουν τη δεύτερη δόση.

Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται περαιτέρω για 2 ώρες μετά την έναρξη της έγχυσης και μέχρι οι κλινικές παράμετροι και οι παράμετροι του ΗΚΓ να έχουν σταθεροποιηθεί.

Προφυλάξεις πριν από την έγχυση

Προτού επιχειρηθεί φαρμακολογική καρδιακή ανάταξη, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι και αιμοδυναμικά βελτιστοποιημένοι και, εάν είναι απαραίτητο, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της θεραπείας. Σε ασθενείς με μη διορθωμένη υποκαλιαιμία (κάλιο στον ορό λιγότερο από 3,5 mmol/l), τα επίπεδα καλίου θα πρέπει να διορθώνονται πριν τη χρήση της βερνακαλάντης.

Μαζί με το φαρμακευτικό προϊόν παρέχεται ένας κατάλογος ελέγχου πριν την έγχυση. Πριν τη χορήγηση, ζητείται από τον συνταγογράφο γιατρό να καθορίσει την καταλληλότητα του ασθενή μέσω της χρήσης του παρεχόμενου καταλόγου ελέγχου. Ο κατάλογος ελέγχου θα πρέπει να τοποθετηθεί πάνω στον περιέκτη του διαλύματος προς έγχυση για να διαβαστεί από τον επαγγελματία υγείας που θα χορηγήσει το προϊόν.

Υπόταση

Υπόταση μπορεί να εμφανισθεί σε έναν μικρό αριθμό ασθενών (βερνακαλάντη 5,7 %, εικονικό φάρμακο 5,5 % κατά τις πρώτες 2 ώρες μετά τη δόση). Η υπόταση τυπικά εμφανίζεται νωρίς, είτε κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή σύντομα μετά το τέλος της έγχυσης και μπορεί συνήθως να διορθωθεί με τα καθιερωμένα υποστηρικτικά μέτρα. Όχι συχνά, έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις σοβαρής υπότασης. Οι ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) έχουν ταυτοποιηθεί ως πληθυσμός σε υψηλότερο κίνδυνο για υπόταση (βλ. παράγραφο 4.8).

Ο ασθενής είναι απαραίτητο να παρακολουθείται για σημεία και συμπτώματα απότομης μείωσης της αρτηριακής πίεσης ή του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον 15 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με CHF έδειξαν συνολικά μία υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υποτασικών επεισοδίων, κατά τις πρώτες 2 ώρες μετά τη δόση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βερνακαλάντη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (13,4 % έναντι 4,7 %, αντιστοίχως). Υπόταση που αναφέρθηκε ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ή που οδήγησε σε διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος, εμφανίστηκε σε ασθενείς με CHF μετά την έκθεση στη βερνακαλάντη στο 1,8 % αυτών των ασθενών συγκριτικά με 0,3 % στο εικονικό φάρμακο.

Οι ασθενείς με ιστορικό CHF παρουσίασαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης κοιλιακής αρρυθμίας τις πρώτες δύο ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης (6,4 % για τη βερνακαλάντη συγκριτικά με 1,6 % για το εικονικό φάρμακο). Αυτές οι αρρυθμίες τυπικά παρουσιάστηκαν ως ασυμπτωματικές, μονόμορφες, μη παρατεταμένες (μέσος όρος 3-4 παλμοί) κοιλιακές ταχυκαρδίες.

Λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας εμφάνισης των ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπότασης και κοιλιακής αρρυθμίας σε ασθενείς με CHF, η βερνακαλάντη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με CHF λειτουργικών κατηγοριών NYHA I έως II. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη χρήση της βερνακαλάντης σε ασθενείς με προηγουμένως τεκμηριωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) ≤ 35 %. Η χρήση της σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται. Η χρήση σε ασθενείς με CHF που αντιστοιχεί σε NYHA III ή NYHA IV αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Βαλβιδοπάθεια

Σε ασθενείς με βαλβιδοπάθεια, υπήρχε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων κοιλιακής αρρυθμίας σε ασθενείς που ελάμβαναν βερνακαλάντη μέχρι και 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Εντός των πρώτων 2 ωρών, παρατηρήθηκε κοιλιακή αρρυθμία στο 6,4 % των ασθενών που έλαβαν βερνακαλάντη έναντι ουδενός ποσοστού μετά από λήψη εικονικού φαρμάκου. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Κολπικός πτερυγισμός

Η βερνακαλάντη δεν βρέθηκε να είναι αποτελεσματική στην ανάταξη του τυπικού πρωτοπαθούς κολπικού πτερυγισμού σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Οι ασθενείς που λαμβάνουν βερνακαλάντη έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάταξης σε κολπικό πτερυγισμό εντός των πρώτων 2 ωρών μετά τη δόση. Αυτός ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αντιαρρυθμικά Κατηγορίας I (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν παρατηρηθεί κολπικός πτερυγισμός ως δευτερογενής στη θεραπεία, θα πρέπει να εξετάζεται η συνέχιση της έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.2). Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου παρατηρούνται σπάνιες περιπτώσεις κολπικού πτερυγισμού με 1:1 κολποκοιλιακή αγωγιμότητα.

Άλλες νόσοι και καταστάσεις που δεν μελετήθηκαν

Η βερνακαλάντη χορηγήθηκε σε ασθενείς με μη διορθωμένο QT κάτω από 440 ms χωρίς αυξημένο κίνδυνο για κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes).

Επιπλέον, η βερνακαλάντη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με κλινικά σημαντική στένωση της βαλβίδας, υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια, περιοριστική καρδιομυοπάθεια, ή συμπίεστική περικαρδίτιδα και η χρήση της δεν μπορεί να συστηθεί σε τέτοιες περιπτώσεις. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη βερνακαλάντη σε ασθενείς με βηματοδότες.

Καθώς η εμπειρία από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένη, η βερνακαλάντη δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για επαναλαμβανόμενες δόσεις μετά την αρχική και τη δεύτερη έγχυση.

Ηλεκτρική καρδιακή ανάταξη

Η ηλεκτρική καρδιακή ανάταξη μπορεί να εξεταστεί για ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με την ηλεκτρική καρδιακή ανάταξη σε λιγότερο από 2 ώρες μετά τη δόση.

Χρήση AADs (αντιαρρυθμικών φαρμάκων) πριν από ή μετά τη βερνακαλάντη

Η βερνακαλάντη δεν μπορεί να συστηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν προηγουμένως ενδοφλέβια AADs (κατηγορίας I και III) 4-24 ώρες πριν τη βερνακαλάντη λόγω έλλειψης δεδομένων. Δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια AADs (κατηγορίας I και III) εντός 4 ωρών πριν τη βερνακαλάντη (βλ. παράγραφο 4.3).

Η βερνακαλάντη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν από στόματος AADs (κατηγορίας I και III), λόγω περιορισμένης εμπειρίας. Ο κίνδυνος κολπικού περυσισμού μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν AADs κατηγορίας I (βλ. παραπάνω).

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη χρήση ενδοφλέβιων αντιαρρυθμικών που ελέγχουν τον ρυθμό (κατηγορίας I και κατηγορίας III) τις πρώτες 4 ώρες μετά τη χορήγηση της βερνακαλάντης, συνεπώς αυτοί οι παράγοντες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μέσα σε αυτήν την περίοδο (βλ. παράγραφο 4.3).

Η επανάληψη ή η έναρξη από στόματος αντιαρρυθμικής θεραπείας συντήρησης θα πρέπει να εξετάζεται ξεκινώντας 2 ώρες μετά τη χορήγηση της βερνακαλάντης.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 32 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 200 mg, που ισοδυναμούν με 1,6 % της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 80 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 500 mg, που ισοδυναμούν με 4 % της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η βερνακαλάντη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια AADs (κατηγορίας I και III) εντός 4 ωρών πριν από τη βερνακαλάντη (βλ. παράγραφο 4.3).

Εντός των προγραμμάτων κλινικής ανάπτυξης, η από στόματος αντιαρρυθμική θεραπεία συντήρησης σταμάτησε για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη χορήγηση της βερνακαλάντης. Η επανάληψη ή η έναρξη

από στόματος αντιαρρυθμικής θεραπείας συντήρησης μπορεί να εξεταστεί μετά από αυτή τη χρονική περίοδο (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παρόλο που η βερνακαλάντη είναι υπόστρωμα του CYP2D6, οι φαρμακοκινητικές (PK) αναλύσεις πληθυσμού κατέδειξαν ότι δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην οξεία έκθεση της βερνακαλάντης (C_{max} και $AUC_{0-90min}$) όταν ασθενείς ή ισχυροί αναστολείς του CYP2D6 χορηγήθηκαν εντός 1 ημέρας πριν από την έγχυση της βερνακαλάντης συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν ήταν σε ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς του CYP2D6. Επιπλέον, η οξεία έκθεση της βερνακαλάντης σε πτωχούς μεταβολιστές του CYP2D6 είναι μόνο ελάχιστα διαφορετική συγκριτικά με αυτή των εκτενών μεταβολιστών. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της βερνακαλάντης με βάση την κατάσταση του μεταβολιστή του CYP2D6, ή όταν η βερνακαλάντη χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολείς του 2D6.

Η βερνακαλάντη είναι ένας μέτριας ισχύος, ανταγωνιστικός αναστολέας του CYP2D6. Ωστόσο, η ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση της βερνακαλάντης δεν αναμένεται να επηρεάσει σημαντικά τη PK των χρονίως χορηγούμενων υποστρωμάτων του 2D6, ως αποτέλεσμα του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής της βερνακαλάντης και της επακόλουθης παροδικής φύσης αναστολής του 2D6. Η βερνακαλάντη που χορηγείται με έγχυση δεν αναμένεται να επιφέρει σημαντικές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα λόγω της ταχείας κατανομής και της παροδικής έκθεσης, της χαμηλής δέσμευσης με πρωτεΐνες, της έλλειψης αναστολής άλλων ενζύμων του CYP P450 που εξετάστηκαν (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 ή 2E1) και της έλλειψης αναστολής της P-γλυκοπρωτεΐνης σε μία δοκιμή μεταφοράς διγοξίνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση της υδροχλωρικής βερνακαλάντης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν δυσπλασίες μετά από παρατεταμένη από στόματος έκθεση (βλ. παράγραφο 5.3).

Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση της βερνακαλάντης κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η βερνακαλάντη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την απέκκριση της βερνακαλάντης/των μεταβολιτών στο γάλα των ζώων. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η χρήση σε γυναίκες που θηλάζουν πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή.

Γονιμότητα

Η βερνακαλάντη δεν φάνηκε να μεταβάλλει τη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η βερνακαλάντη έχει μικρή έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχει αναφερθεί ζάλη εντός των 2 πρώτων ωρών μετά τη λήψη της (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη χαρακτηριστικών ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (> 5 %) που εμφανίσθηκαν τις πρώτες 24 ώρες μετά τη λήψη της βερνακαλάντης ήταν δυσγευσία (διαταραχή γεύσης) (17,9 %), πταρμός (12,5 %) και παραισθησία (6,9 %). Αυτές οι αντιδράσεις εμφανίσθηκαν κατά τη στιγμή της έγχυσης, ήταν παροδικές και ήταν σπανίως περιοριστικές της θεραπείας.

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Το προφίλ ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρουσιάζεται ακολούθως βασίζεται στην ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων κλινικών δοκιμών, σε μια μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας και σε αυθόρμητες αναφορές. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις ^α

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<i>Πολύ συχνές:</i> Δυσγευσία <i>Συχνές:</i> Παισθησία, ζάλη <i>Όχι συχνές:</i> Υπαισθησία, αίσθηση καύσου, παροσμία, συγκοπή, υπνηλία
Οφθαλμικές διαταραχές	<i>Όχι συχνές:</i> Δακρύρροια αυξημένη, ερεθισμός του οφθαλμού, οπτική δυσλειτουργία
Καρδιακές διαταραχές	<i>Συχνές:</i> Βραδυκαρδία ^β , κοιλικός πτερυγισμός ^β <i>Όχι συχνές:</i> Φλεβοκομβική ανακοπή, κοιλιακή ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, αριστερός σκελικός αποκλεισμός, έκτακτες συστολές, πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός, δεξιός σκελικός αποκλεισμός, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, σύμπλεγμα QRS του ΗΚΓ παρατεταμένο, καρδιογενής καταπληξία, αρτηριακή πίεση διαστολική αυξημένη <i>Σπάνιες:</i> Κοιλικός πτερυγισμός με 1:1 κολποκοιλιακή αγωγιμότητα ^{β, γ}
Αγγειακές διαταραχές	<i>Συχνές:</i> Υπόταση <i>Όχι συχνές:</i> Έξαψη, εξάψεις, ωχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<i>Πολύ συχνές:</i> Πταρμός <i>Συχνές:</i> Βήχας, ρινική δυσφορία <i>Όχι συχνές:</i> Δύσπνοια, ερεθισμός του λαιμού, άλγος στοματοφάρυγγα, ρινική συμφόρηση, αίσθημα ασφυξίας, αίσθημα πνιγμονής, ρινόρροια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<i>Συχνές:</i> Ναυτία, παραισθησία στοματική, έμετος <i>Όχι συχνές:</i> Ξηροστομία, διάρροια, υπαισθησία στόματος, επιτακτική κένωση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<i>Συχνές:</i> Κνησμός, υπεριδρωσία <i>Όχι συχνές:</i> Γενικευμένος κνησμός, κρύος ιδρώτας

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<i>Όχι συχνές:</i> Πόνος στα άκρα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<i>Συχνές:</i> Άλγος της θέσης έγχυσης, αίσθηση θερμού, παραισθησία της θέσης έγχυσης <i>Όχι συχνές:</i> Κόπωση, ερεθισμός της θέσης έγχυσης, υπερευαισθησία της θέσης έγχυσης, κνησμός της θέσης έγχυσης, αίσθημα κακουχίας

^α Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνονται στον πίνακα εμφανίστηκαν εντός 24 ωρών από τη χορήγηση της βερνακαλάντης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2) με συχνότητα εμφάνισης > 0,1 % στους υπό θεραπεία με βερνακαλάντη ασθενείς και υψηλότερη από ότι με το εικονικό φάρμακο

^β Βλ. υπότιτλους κολπικός πτερυγισμός και βραδυκαρδία παρακάτω

^γ Διαπιστώθηκε κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές περιελάμβαναν υπόταση και κοιλιακή αρρυθμία. (βλ. παράγραφο 4.4).

Βραδυκαρδία

Βραδυκαρδία παρατηρήθηκε κυρίως τη στιγμή της ανάταξης σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Με σημαντικά υψηλότερο ρυθμό ανάταξης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βερνακαλάντη, η συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων βραδυκαρδίας ήταν υψηλότερη εντός των πρώτων 2 ωρών στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βερνακαλάντη από ό,τι στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (1,6 % έναντι 0 %, αντιστοίχως). Από τους ασθενείς που δεν ανετάχθησαν σε φλεβοκομβικό ρυθμό, η συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων βραδυκαρδίας τις πρώτες 2 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης ήταν παρόμοια στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και βερνακαλάντη (4,0 % και 3,8 % αντιστοίχως). Γενικώς, η βραδυκαρδία ανταποκρίθηκε καλά στη διακοπή της θεραπείας και/ή στη χορήγηση ατροπίνης.

Κολπικός πτερυγισμός

Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν βερνακαλάντη έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάταξης σε κολπικό πτερυγισμό εντός των πρώτων 2 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης (1,2 % έναντι 0 % με εικονικό φάρμακο). Με συνέχιση της έγχυσης όπως συνιστάται παραπάνω, η πλειοψηφία αυτών των ασθενών συνεχίζει να ανατάσσεται σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Στους εναπομείναντες ασθενείς, μπορεί να συστηθεί ηλεκτρική καρδιακή ανάταξη. Στις κλινικές μελέτες μέχρι σήμερα, οι ασθενείς που ανέπτυξαν κολπικό πτερυγισμό μετά τη θεραπεία με βερνακαλάντη δεν ανέπτυξαν 1:1 κολποκοιλιακή αγωγιμότητα. Ωστόσο, από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου παρατηρούνται σπάνιες περιπτώσεις κολπικού πτερυγισμού με 1:1 κολποκοιλιακή αγωγιμότητα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Ένας ασθενής που έλαβε 3 mg/kg βερνακαλάντης για 5 λεπτά (αντί για τα συνιστώμενα 10 λεπτά) ανέπτυξε αιμοδυναμικά σταθερή ταχυκαρδία ευρέος συμπλέγματος η οποία επιλύθηκε χωρίς επακόλουθα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Καρδιακή θεραπεία, άλλα αντιαρρυθμικά κατηγορίας I και III, κωδικός ATC: C01BG11.

Μηχανισμός δράσης

Η βερνακαλάντη είναι ένα αντιαρρυθμικό φαρμακευτικό προϊόν που δρα επιλεκτικά στους κόλπους για να παρατείνει την κοιλιακή ανερεθιστότητα και για να επιβραδύνει την αγωγιμότητα των ώσεων με ρυθμο-εξαρτώμενο τρόπο. Αυτές οι αντι-μαρμαρυγικές δράσεις στην ανερεθιστότητα και την αγωγιμότητα θεωρείται ότι καταστέλλουν την επανείσοδο και ενισχύονται στους κόλπους κατά τη διάρκεια της κοιλιακής μαρμαρυγής. Η σχετική εκλεκτικότητα της βερνακαλάντης για την κοιλιακή έναντι της κοιλιακής ανερεθιστότητας φαίνεται να είναι αποτέλεσμα του αποκλεισμού των ρευμάτων που ρυθμίζονται από ιοντικούς διαύλους οι οποίοι εκφράζονται στους κόλπους, αλλά όχι στις κοιλίες, καθώς και της μοναδικής ηλεκτροφυσιολογικής κατάστασης των κόλπων σε μαρμαρυγή. Ωστόσο, έχει τεκμηριωθεί αποκλεισμός των κατιονικών ρευμάτων, συμπεριλαμβανομένων των καναλιών hERG και των καρδιακών διαύλων νατρίου των εξαρτώμενων από την τάση, τα οποία βρίσκονται στις κοιλίες.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στις προκλινικές μελέτες, η βερνακαλάντη αποκλείει τα ρεύματα σε όλες τις φάσεις του δυναμικού δράσης των κόλπων, συμπεριλαμβανομένων των ρευμάτων καλίου που εκφράζονται ειδικά στους κόλπους (π.χ., υπερταχέα όψιμα υποκατάστασης και τα ρεύματα καλίου εξαρτώμενα από ακετυλοχολίνη). Κατά την κοιλιακή μαρμαρυγή, ο αποκλεισμός των διαύλων νατρίου που εξαρτάται από τη συχνότητα και την τάση εστιάζει περαιτέρω τη δράση του φαρμακευτικού προϊόντος προς τον ταχέως ενεργοποιούμενο και μερικώς εκπολωμένο κοιλιακό ιστό από ότι προς την φυσιολογικά πολωμένη κοιλία που χτυπά σε χαμηλότερους καρδιακούς ρυθμούς. Επιπλέον, η ικανότητα της βερνακαλάντης να αποκλείει το τελευταίο τμήμα του ρεύματος νατρίου περιορίζει τη δράση της κοιλιακής επαναπόλωσης που επάγεται από τον αποκλεισμό των ρευμάτων καλίου στην κοιλία. Οι εστιασμένες επιδράσεις στον κοιλιακό ιστό συνδυασμένες με παρεμπόδιση του όψιμου ρεύματος νατρίου υποδεικνύει ότι η βερνακαλάντη έχει χαμηλό προαρρυθμικό δυναμικό. Συνολικά, ο συνδυασμός των επιδράσεων της βερνακαλάντης στα καρδιακά ρεύματα καλίου και νατρίου οδηγεί σε σημαντικές αντιαρρυθμικές επιδράσεις που εστιάζονται κυρίως στους κόλπους.

Σε μία ηλεκτροφυσιολογική μελέτη σε ασθενείς, η βερνακαλάντη παρέτεινε σημαντικά την απόλυτη ανερέθιστη περίοδο του κόλπου με έναν δοσο-εξαρτώμενο τρόπο, που δεν σχετίστηκε με σημαντική αύξηση της απόλυτης ανερέθιστης περιόδου των κοιλιών. Σε όλον τον πληθυσμό Φάσης 3, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βερνακαλάντη είχαν μία αύξηση στο διορθωμένο QT κατά τον καρδιακό ρυθμό (χρησιμοποιώντας διόρθωση κατά Fridericia, QTcF) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (22,1 ms και 18,8 ms κορυφές αφαιρούμενες από το εικονικό φάρμακο μετά την πρώτη και τη δεύτερη έγχυση, αντιστοίχως). Στα 90 λεπτά μετά την έναρξη της έγχυσης, αυτή η διαφορά μειώθηκε στα 8,1 ms.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σχεδιασμός Κλινικής Δοκιμής: Η κλινική επίδραση της βερνακαλάντης στη θεραπεία των ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή αξιολογήθηκε σε τρεις, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, (ACT I, ACT II και ACT III) και σε μία ενεργή συγκριτική δοκιμή έναντι ενδοφλέβιας αμιωδαρόνης (AVRO). Ορισμένοι ασθενείς με τυπικό κοιλιακό πτερυγισμό συμπεριελήφθησαν στις ACT II και ACT III και η βερνακαλάντη δεν φάνηκε να είναι αποτελεσματική στην ανάταξη του κοιλιακού πτερυγισμού. Στις κλινικές μελέτες, αξιολογήθηκε η ανάγκη για αντιπηκτική θεραπεία πριν από τη χορήγηση της βερνακαλάντης σύμφωνα με τις κλινικές πρακτικές του θεράποντος ιατρού. Για την κοιλιακή μαρμαρυγή διάρκειας μικρότερης από 48 ώρες,

επετράπη άμεση καρδιακή ανάταξη. Για την κολπική μαρμαρυγή διάρκειας μεγαλύτερης από 48 ώρες, απαιτήθηκε αντιπηκτική αγωγή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της θεραπείας.

Οι ACT I και ACT III μελέτησαν τη δράση της βερνακαλάντης στη θεραπεία των ασθενών με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή > 3 ώρες αλλά όχι περισσότερο σε διάρκεια από 45 ημέρες. Η ACT II εξέτασε τη δράση της βερνακαλάντης σε ασθενείς που ανέπτυξαν κολπική μαρμαρυγή διάρκειας < 3 ημέρες ύστερα από πρόσφατη υποβολή σε παρακαμπτήριο μόσχευμα στεφανιαίας αρτηρίας (CABG) και/ή βαλβιδική χειρουργική επέμβαση (η κολπική μαρμαρυγή εμφανίστηκε πάνω από 1 ημέρα αλλά κάτω από 7 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση). Η AVRO μελέτησε την επίδραση της βερνακαλάντης έναντι της ενδοφλέβιας αμιωδαρόνης σε ασθενείς με πρόσφατη έναρξη κολπικής μαρμαρυγής (3 ώρες έως 48 ώρες). Σε όλες τις μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν μία 10-λεπτη έγχυση των 3,0 mg/kg BRINAVESS (ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο) ακολουθούμενη από μία 15-λεπτη περίοδο παρακολούθησης. Εάν ο ασθενής ήταν σε κολπική μαρμαρυγή ή κολπικό πτερυγισμό στο τέλος της 15-λεπτης περιόδου παρακολούθησης, χορηγήθηκε μία δεύτερη 10-λεπτη έγχυση των 2,0 mg/kg BRINAVESS (ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο). Η επιτυχία της θεραπείας (ανταπόκριση) ορίστηκε ως η ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό εντός 90 λεπτών. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία αντιμετωπίστηκαν από το γιατρό χρησιμοποιώντας συνήθη θεραπευτική αγωγή.

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή. (ACT I και ACT III)

Το κύριο τελικό σημείο της αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ατόμων με μικρής διάρκειας κολπική μαρμαρυγή (3 ώρες έως 7 ημέρες) οι οποίοι είχαν επαγόμενη από τη θεραπεία ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό για μία ελάχιστη διάρκεια του ενός λεπτού εντός 90 λεπτών από την πρώτη έκθεση στο φάρμακο της μελέτης. Η αποτελεσματικότητα μελετήθηκε σε ένα σύνολο 390 αιμοδυναμικά σταθερών ενήλικων ασθενών με κολπική μαρμαρυγή μικρής διάρκειας συμπεριλαμβανομένων ασθενών με υπέρταση (40,5 %), ισχαιμική καρδιοπάθεια (12,8 %), βαλβιδική καρδιοπάθεια (9,2 %) και CHF (10,8 %). Σε αυτές τις μελέτες η θεραπεία με βερνακαλάντη ανέταξε αποτελεσματικά την κολπική μαρμαρυγή σε φλεβοκομβικό ρυθμό συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλ. Πίνακα 2). Η ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό συνέβη ταχέως (στους ανταποκριθέντες ο διάμεσος χρόνος ως την ανάταξη ήταν 10 λεπτά από την έναρξη της πρώτης έγχυσης) και ο φλεβοκομβικός ρυθμός διατηρήθηκε για 24 ώρες (97 %). Η συνιστώμενη δόση για τη βερνακαλάντη είναι μία τιτλοποιημένη θεραπεία με 2 πιθανά βήματα για τη δόση. Στις πραγματοποιηθείσες κλινικές μελέτες, η αθροιστική επίδραση της δεύτερης δόσης, εάν υπάρχει, δεν μπορεί να τεκμηριωθεί ανεξάρτητα.

Πίνακας 2: Ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό στις ACT I και ACT III

Διάρκεια της Κολπικής Μαρμαρυγής	ACT I			ACT III		
	BRINAVESS	Εικονικό φάρμακο	Τιμή-P†	BRINAVESS	Εικονικό φάρμακο	Τιμή-P†
> 3 ώρες έως ≤ 7 ημέρες	74/145 (51,0 %)	3/75 (4,0 %)	< 0,0001	44/86 (51,2 %)	3/84 (3,6 %)	< 0,0001

†δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel

Η βερνακαλάντη φάνηκε να παρέχει ανακούφιση των συμπτωμάτων κολπικής μαρμαρυγής σε συσχέτιση με την ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα με βάση την ηλικία, το φύλο, τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που ελέγχουν το ρυθμό, τη χρήση αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων, τη χρήση βαρφαρίνης, το ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας, νεφρικής δυσλειτουργίας ή την έκφραση του ενζύμου του κυτοχρώματος P450 2D6.

Η θεραπεία με βερνακαλάντη δεν επηρέασε το ρυθμό ανταπόκρισης σε ηλεκτρική καρδιακή ανάταξη (συμπεριλαμβανομένου του διάμεσου αριθμού καταπληξιών ή τζάουλ που απαιτούνται για επιτυχή καρδιακή ανάταξη) σε περιπτώσεις όπου επιχειρήθηκε εντός 2 έως 24 ωρών από τη χορήγηση του υπό μελέτη φαρμακευτικού προϊόντος.

Η ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με μεγαλύτερης διάρκειας κολπική μαρμαρυγή (> 7 ημέρες και ≤ 45 ημέρες) που αξιολογήθηκε ως δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας σε ένα σύνολο 185 ασθενών δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της βερνακαλάντης και του εικονικού φαρμάκου.

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που ανέπτυξαν κολπική μαρμαρυγή μετά από καρδιακή χειρουργική επέμβαση (ACT II)

Η αποτελεσματικότητα μελετήθηκε σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μετά από καρδιακή χειρουργική επέμβαση στην ACT II, μία μελέτη φάσης 3, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων (ACT II) σε 150 ασθενείς με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή (διάρκειας 3 ωρών έως 72 ώρες) η οποία έλαβε χώρα μεταξύ 24 ωρών και 7 ημερών μετά από παρακαμπτήριο μόσχευμα στεφανιαίας αρτηρίας και/ή βαλβιδική χειρουργική επέμβαση. Η θεραπεία με βερνακαλάντη ανέταξε αποτελεσματικά την κολπική μαρμαρυγή σε φλεβοκομβικό ρυθμό (47,0 % βερνακαλάντη, 14,0 % εικονικό φάρμακο, τιμή P = 0,0001). Η ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό συνέβη ταχέως (διάμεσος χρόνος για την ανάταξη 12 λεπτά από την έναρξη της έγχυσης).

Αποτελεσματικότητα έναντι αμιοδαρόνης (AVRO)

Η βερνακαλάντη μελετήθηκε σε 116 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (3 ώρες έως 48 ώρες) συμπεριλαμβανομένων ασθενών με υπέρταση (74,1 %), IHD (19 %), βαλβιδική καρδιοπάθεια (3,4 %) και CHF (17,2 %). Δεν συμπεριελήφθησαν στη μελέτη ασθενείς με NYHA III/IV. Στην AVRO, η έγχυση με αμιοδαρόνη χορηγήθηκε για 2 ώρες (δηλ., 1 ώρα δόση εφόδου των 5 mg/kg, ακολουθούμενη από 1 ώρα έγχυση συντήρησης των 50 mg). Το κύριο τελικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε φλεβοκομβικό ρυθμό (SR) στα 90 λεπτά μετά την έναρξη της θεραπείας, περιορίζοντας τα συμπεράσματα στις επιπτώσεις που εμφανίστηκαν σε αυτήν τη χρονική περίοδο. Η θεραπεία με βερνακαλάντη ανέταξε το 51,7 % των ασθενών σε SR στα 90 λεπτά έναντι 5,2% με την αμιοδαρόνη οδηγώντας σε σημαντικά ταχύτερο ρυθμό ανάταξης από AF (κολπική μαρμαρυγή) σε SR εντός των πρώτων 90 λεπτών συγκριτικά με την αμιοδαρόνη (log-rank τιμή-P < 0,0001).

Αποτελεσματικότητα από Μελέτη Παρατήρησης Μετά την Κυκλοφορία

Στη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας SPECTRUM που περιέλαβε 1.778 ασθενείς με 2.009 επεισόδια θεραπείας με BRINAVESS, η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε ως το ποσοστό των ασθενών που ανετάχθησαν σε φλεβοκομβικό ρυθμό για τουλάχιστον ένα (1) λεπτό εντός 90 λεπτών από την έναρξη της έγχυσης, εξαιρουμένων των ασθενών που έλαβαν ηλεκτρική καρδιοανάταξη ή ενδοφλέβια αντιαρρυθμικά Κατηγορίας I/III για καρδιοανάταξη εντός του χρονικού παραθύρου των 90 λεπτών. Συνολικά, το BRINAVESS ήταν αποτελεσματικό στο 70,2% (1.359/1.936) αυτών των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό (SR) όπως αναφέρθηκε σε όλους τους ασθενείς, οι οποίοι, σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή, ανετάχθησαν σε SR ήταν 12 λεπτά και στα περισσότερα επεισόδια θεραπείας (60,4%) χορηγήθηκε μόνο μία έγχυση. Το υψηλότερο ποσοστό καρδιοανάταξης στη SPECTRUM εν συγκρίσει με τις κλινικές μελέτες φάσης 3 (70,2% έναντι 47% έως 51%) συσχετίζεται με βραχύτερη διάρκεια της περιόδου της κολπικής μαρμαρυγής (διάμεση διάρκεια 11,1 ώρες στη SPECTRUM έναντι 17,7 έως 28,2 ώρες σε κλινικές μελέτες).

Εάν οι ασθενείς που έλαβαν ηλεκτρική καρδιοανάταξη, ενδοφλέβια αντιαρρυθμικά ή από στόματος προπαφαινόνη/φλεκαϊνίδη εντός 90 λεπτών από την έναρξη της έγχυσης θεωρούνται ως αποτυχίες της θεραπείας πέραν των ασθενών που δεν ανετάχθησαν για ένα λεπτό εντός 90 λεπτών, το ποσοστό ανάταξης μεταξύ των 2.009 ασθενών που έλαβαν BRINAVESS ήταν 67,3% (1.352/2.009). Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά κατά τη διαστρωμάτωση της ανάλυσης με βάση τη θεραπευτική ένδειξη (δηλ. ασθενείς χωρίς χειρουργική επέμβαση και ασθενείς μετά από καρδιακή χειρουργική επέμβαση).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη βερνακαλάντη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Στους ασθενείς, ο μέσος όρος των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα της βερνακαλάντης ήταν 3,9 µg/ml ύστερα από μία εφάπαξ έγχυση 10 λεπτών των 3 mg/kg υδροχλωρικής βερνακαλάντης και 4,3 µg/ml ύστερα από μία δεύτερη έγχυση των 2 mg/kg με ένα διάλειμμα 15 λεπτών μεταξύ των δόσεων.

Κατανομή

Η βερνακαλάντη κατανέμεται εκτεταμένα και γρήγορα στο σώμα, με έναν όγκο κατανομής της τάξεως περίπου των 2 l/kg. Η C_{max} και η AUC ήταν ανάλογες της δόσης μεταξύ 0,5 mg/kg και 5 mg/kg. Στους ασθενείς, η τυπική συνολική σωματική κάθαρση της βερνακαλάντης εκτιμήθηκε να είναι 0,41 l/hr/kg. Το ελεύθερο κλάσμα της βερνακαλάντης στον ανθρώπινο ορό είναι 53-63% σε ένα εύρος συγκεντρώσεων 1-5 µg/ml.

Αποβολή

Η βερνακαλάντη αποβάλλεται κυρίως μέσω Ο-διμεθυλίωσης με τη μεσολάβηση του CYP2D6 στους εκτενείς μεταβολιστές του CYP2D6. Η γλυκουρονιδίωση και η νεφρική απέκκριση είναι οι κύριοι μηχανισμοί αποβολής στους πτωχούς μεταβολιστές του CYP2D6. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της βερνακαλάντης στους ασθενείς ήταν περίπου 3 ώρες στους εκτενείς μεταβολιστές του CYP2D6 και περίπου 5,5 ώρες στους πτωχούς μεταβολιστές. Μετά από 24 ώρες φαίνεται να μην υπάρχουν σημαντικά επίπεδα βερνακαλάντης.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Η φαρμακοκινητική της οξέως χορηγούμενης βερνακαλάντης δεν επηρεάζεται σημαντικά από το φύλο, το ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, τη νεφρική δυσλειτουργία, ή την ταυτόχρονη χορήγηση των βήτα αποκλειστών και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, που περιλαμβάνουν βαρφαρίνη, μετοπρολόλη, φουροσεμίδα και διγοξίνη. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, οι εκθέσεις αυξήθηκαν κατά 9 έως 25%. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για αυτές τις καταστάσεις, ούτε βάσει του ορίου ηλικίας, της κρεατινίνης ορού ή της κατάστασης του μεταβολιστή του CYP2D6.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Όσον αφορά την αναπαραγωγή δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της βερνακαλάντης σε επίπεδα έκθεσης (AUC) παρόμοια ή κάτω από τα ανθρώπινα επίπεδα έκθεσης (AUC) που επιτεύχθηκαν μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση βερνακαλάντης. Στις μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης με από στόματος χορήγηση βερνακαλάντης δύο φορές την ημέρα που οδήγησαν σε επίπεδα έκθεσης (AUC) γενικώς υψηλότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν στους ανθρώπους ύστερα από μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση βερνακαλάντης, εμφανίσθηκαν δυσπλασίες (παραμορφωμένα/απόντα/συγκολλημένα οστά του κρανίου που περιλαμβάνουν λυκόστομα, κάμψη κερκίδας, κάμψη/ παραμόρφωση ωμοπλάτης, στένωση τραχείας, απουσία θυρεοειδούς, μη κατελθόντες όρχεις) σε επίμυες και αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα, αυξημένος αριθμός εμβρύων με συγκολλήσεις και/ή επιπλέον στερνοειδών παρατηρήθηκαν σε κουνέλια στις υψηλότερες δόσεις που ελέγχθηκαν.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό οξύ (E330)
Χλωριούχο νάτριο
Υδωρ για ενέσιμα
Υδροξείδιο του νατρίου (E524) (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

Το αραιωμένο στείρο πυκνό διάλυμα είναι χημικά και φυσικά σταθερό για 12 ώρες σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25 °C.

Από μικροβιολογικής πλευράς, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι κατά τη χρήση χρόνοι φύλαξης και συνθήκες πριν από τη χορήγηση είναι υπευθυνότητα του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός κι αν η αραιώση έλαβε χώρα σε ελεγχόμενες και διαπιστευμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινα (Τύπου 1) φιαλίδια μίας χρήσης με ένα ελαστικό πώμα χλωροβουτυλίου και μία επισφράγιση αλουμινίου.

Η συσκευασία του 1 φιαλιδίου περιέχει είτε 10 ml είτε 25 ml πυκνού διαλύματος.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Διαβάστε όλα τα βήματα πριν από τη χορήγηση.

Μία αντλία έγχυσης είναι η προτιμώμενη συσκευή χορήγησης. Ωστόσο, μία αντλία σύριγγας είναι αποδεκτή με την προϋπόθεση ότι ο υπολογιζόμενος όγκος μπορεί να χορηγηθεί με ακρίβεια εντός του καθορισμένου χρόνου έγχυσης.

Προετοιμασία του BRINAVESS για έγχυση

Βήμα 1:

Ελέγξτε οπτικά τα φιαλίδια BRINAVESS για αιωρούμενα σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μη χρησιμοποιείτε όποια φιαλίδια εμφανίζουν αιωρούμενα σωματίδια ή αποχρωματισμό. Σημείωση: Το πυκνό διάλυμα BRINAVESS για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση κυμαίνεται από άχρωμο προς απαλό κίτρινο. Διακυμάνσεις του χρώματος εντός αυτού του εύρους δεν επηρεάζουν τη δραστηριότητα.

Βήμα 2: Αραίωση του πυκνού διαλύματος

Για τη διασφάλιση της κατάλληλης χορήγησης, μια επαρκής ποσότητα του BRINAVESS 20 mg/ml θα πρέπει να προετοιμάζεται στο ξεκίνημα της θεραπείας για να χορηγηθεί η αρχική και η δεύτερη έγχυση εάν χρειαστεί. Προετοιμάστε ένα διάλυμα με συγκέντρωση 4 mg/ml ακολουθώντας τις παρακάτω οδηγίες αραίωσης:

Ασθενείς ≤ 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml προστίθενται σε 100 ml διαλύτη.

Ασθενείς > 100 kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml προστίθενται σε 120 ml διαλύτη.

Συνιστώμενοι διαλύτες είναι το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %), το ενέσιμο διάλυμα Lactated Ringers, ή το ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5 %.

Βήμα 3: Έλεγχος διαλύματος

Το αραιωμένο στείρο διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο προς απαλό κίτρινο. Επανελέγξτε οπτικά το διάλυμα για αιωρούμενα σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01 Σεπτεμβρίου 2010
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Σεπτεμβρίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2 της Άδειας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα παρέχει έναν κατάλογο ελέγχου σε κάθε συσκευασία, το κείμενο του οποίου περιλαμβάνεται στο Παράρτημα IIIA. Η εταιρεία θα αρχίσει να περιλαμβάνει τον κατάλογο ελέγχου πριν την έγχυση στις συσκευασίες του προϊόντος το συντομότερο δυνατόν, αλλά το αργότερο στις 15 Νοεμβρίου 2012. Ο κατάλογος ελέγχου θα παρέχεται σε αυτοκόλλητη μορφή ούτως ώστε να τοποθετείται πάνω στον περιέκτη του διαλύματος προς έγχυση.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διασφαλίσει σε όλους τους επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στη χορήγηση του BRINAVESS την προμήθεια φακέλου πληροφοριών για τους επαγγελματίες υγείας που περιέχει τα ακόλουθα:

Εκπαιδευτικό υλικό για τους Επαγγελματίες Υγείας
Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, Φύλλο Οδηγιών Χρήσης και Επισήμανση

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να συμφωνήσει, ως προς το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού, μαζί με ένα σχέδιο επικοινωνίας, με την εθνική αρμόδια αρχή πριν τη διανομή.

Κύρια στοιχεία που πρέπει να συμπεριληφθούν στο εκπαιδευτικό υλικό:

1. Το BRINAVESS θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε ένα ελεγχόμενο κλινικό περιβάλλον κατάλληλο για καρδιακή ανάταξη. Μόνο ένας καλά καταρτισμένος επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να χορηγεί το BRINAVESS και να παρακολουθεί συχνά τον ασθενή κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον 15 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης για σημεία και συμπτώματα απότομης μείωσης της αρτηριακής πίεσης ή του καρδιακού ρυθμού (βλ. παράγραφο 4.4).

2. Κατάλληλα μέτρα για τη διαχείριση και την ελαχιστοποίηση των κινδύνων, συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης για στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια και μετά τη χορήγηση του BRINAVESS.

3. Κριτήρια επιλογής ασθενών, συμπεριλαμβανομένων αντενδείξεων, ειδικών προειδοποιήσεων και προφυλάξεων κατά τη χρήση και πληροφορίες σχετικά με τους πληθυσμούς των ασθενών με περιορισμένες πληροφορίες από τις κλινικές δοκιμές.

- Επαγρύπνηση των επαγγελματιών υγείας σχετικά με τις αντενδείξεις του BRINAVESS:
 - Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
 - Ασθενείς με παρατεταμένο διάστημα QT στην αρχική κατάσταση (μη διορθωμένο > 440 ms), ή σοβαρή βραδυκαρδία, δυσλειτουργία του φλεβόκομβου ή δεύτερου βαθμού και τρίτου βαθμού καρδιακό αποκλεισμό με απουσία βηματοδότη.
 - Χρήση ενδοφλέβιων αντιαρρυθμικών που ελέγχουν το ρυθμό (κατηγορία I και κατηγορία III) εντός 4 ωρών πριν από, καθώς και τις πρώτες 4 ώρες μετά, τη χορήγηση του BRINAVESS.
 - Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (που περιλαμβάνει έμφραγμα του μυοκαρδίου) εντός των τελευταίων 30 ημερών.
 - Ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτής, ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση < 100 mm Hg και ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας NYHA III και NYHA IV.
- Επαγρύπνηση των επαγγελματιών υγείας σχετικά με τις ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις του BRINAVESS σε ασθενείς με, κλινικά σημαντική βαλβιδική στένωση, υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια, περιοριστική καρδιομυοπάθεια, ή συμπίεστική περικαρδίτιδα, προηγουμένως τεκμηριωμένη LVEF ≤ 35 %, προχωρημένη ηπατική δυσλειτουργία.
- Επαγρύπνηση των επαγγελματιών υγείας σχετικά με την ανάγκη προφυλάξεων όταν χρησιμοποιούν το BRINAVESS σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια NYHA I και NYHA II και την ανάγκη στενής παρακολούθησης των ασθενών με βαλβιδοπάθεια.
- Επαγρύπνηση των επαγγελματιών υγείας για ανεπιθύμητες αντιδράσεις, που μπορεί να εμφανισθούν μετά τη χορήγηση του BRINAVESS, που περιλαμβάνουν υπόταση, βραδυκαρδία, κοιλιακό πτερυγισμό, ή κοιλιακή αρρυθμία.
- Επαγρύπνηση των επαγγελματιών υγείας για τη χρήση των αντιαρρυθμικών φαρμάκων (AADs) πριν από ή μετά το BRINAVESS.
 - Το BRINAVESS δεν μπορεί να συστηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν προηγουμένως ενδοφλέβια AADs (κατηγορία I και III) 4-24 ώρες πριν τη βερνακαλάντη, λόγω έλλειψης δεδομένων.
 - Το BRINAVESS θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν από στόματος AADs (κατηγορία I και III), λόγω περιορισμένης εμπειρίας. Ο κίνδυνος κοιλιακού πτερυγισμού μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν AADs κατηγορίας I.

- Η επανάληψη ή η έναρξη από στόματος αντιαρρυθμικής θεραπείας συντήρησης θα πρέπει να εξετάζεται ξεκινώντας 2 ώρες μετά τη χορήγηση του BRINAVESS.
- Τα ενδοφλέβια AADs που ελέγχουν τον ρυθμό δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τις πρώτες 4 ώρες μετά τη χορήγηση του BRINAVESS.

4. Πληροφορίες για τον υπολογισμό της δόσης, την προετοιμασία του διαλύματος προς έγχυση και τον τρόπο χορήγησης.

5. Το BRINAVESS μπορεί να είναι διαθέσιμο σε διαφορετικά μεγέθη φιαλιδίων (τα διαθέσιμα μεγέθη φιαλιδίων να προστεθούν τοπικά). Ο αριθμός των φιαλιδίων του πυκνού διαλύματος BRINAVESS που απαιτούνται για την προετοιμασία της κατάλληλης ποσότητας διαλύματος για την ατομική θεραπεία ενός ασθενούς θα εξαρτηθεί από το βάρος του ασθενούς και από το μέγεθος του φιαλιδίου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BRINAVESS 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
υδροχλωρική βερνακαλάντη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg υδροχλωρικής βερνακαλάντης ισοδύναμα με 181 mg βερνακαλάντης.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg υδροχλωρικής βερνακαλάντης ισοδύναμα με 452,5 mg
βερνακαλάντης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει κιτρικό οξύ, χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα, υδροξείδιο του νατρίου (E524).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο
200 mg/10 ml

1 φιαλίδιο
500 mg/25 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Αραιωμένο διάλυμα: χρησιμοποιήστε το εντός 12 ωρών και φυλάξτε το σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25 °C.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10 ml:
EU/1/10/645/001

25 ml:
EU/1/10/645/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

BRINAVESS 20 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
υδροχλωρική βερνακαλάντη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Αραιώστε πριν τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

10 ml:
200 mg/10 ml

25 ml:
500 mg/25 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΕΝΤΟΣ ΤΗΣ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗΣ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΚΟΥΤΙ)**

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΓΧΥΣΗ

Σημαντικές Οδηγίες κατά τη χρήση του BRINAVESS

Πριν τη χορήγηση, ζητείται από τον συνταγογράφο γιατρό να καθορίσει την καταλληλότητα του ασθενή μέσω της χρήσης του παρεχόμενου καταλόγου ελέγχου. Ο κατάλογος ελέγχου θα πρέπει να τοποθετηθεί πάνω στον περιέκτη του διαλύματος προς έγχυση για να διαβαστεί από τον επαγγελματία υγείας που θα χορηγήσει το BRINAVESS.

Το BRINAVESS θα πρέπει να χορηγείται σε ένα ελεγχόμενο κλινικό περιβάλλον κατάλληλο για καρδιακή ανάταξη, από έναν καλά καταρτισμένο επαγγελματία υγείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον 15 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης για σημεία και συμπτώματα απότομης μείωσης της αρτηριακής πίεσης ή του καρδιακού ρυθμού.

Διαβάστε προσεκτικά την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και το Εκπαιδευτικό Υλικό για τους Επαγγελματίες Υγείας πριν τη χορήγηση του BRINAVESS

Το BRINAVESS ΔΕΝ πρέπει να χορηγείται σε κανέναν/καμία ασθενή για τον/την οποίο/α ισχύει έστω και μία απάντηση «ΝΑΙ» στις παρακάτω ερωτήσεις:

Έχει ο/η ασθενής καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας NYHA III ή NYHA IV;	ΝΑΙ ΟΧΙ
Έχει παρουσιάσει ο/η ασθενής οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (περιλαμβανομένου εμφράγματος του μυοκαρδίου) εντός των τελευταίων 30 ημερών;	ΝΑΙ ΟΧΙ
Έχει ο/η ασθενής σοβαρή στένωση της αορτής;	ΝΑΙ ΟΧΙ
Έχει ο/η ασθενής συστολική αρτηριακή πίεση < 100 mm Hg;	ΝΑΙ ΟΧΙ
Έχει ο/η ασθενής παρατεταμένο διάστημα QT στην αρχική κατάσταση (μη διορθωμένο > 440 ms);	ΝΑΙ ΟΧΙ
Έχει ο/η ασθενής σοβαρή βραδυκαρδία, δυσλειτουργία του φλεβόκομβου ή δεύτερου και τρίτου βαθμού καρδιακό αποκλεισμό, με απουσία βηματοδότη;	ΝΑΙ ΟΧΙ
Έχει λάβει ο/η ασθενής κάποιο ενδοφλέβιο αντιαρρυθμικό φάρμακο ελέγχου του ρυθμού (κατηγορίας I και/ή κατηγορίας III) εντός των 4 ωρών που προηγούνται της έγχυσης του BRINAVESS;	ΝΑΙ ΟΧΙ
Έχει ο/η ασθενής υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα;	ΝΑΙ ΟΧΙ

ΜΗ χορηγείτε άλλα ενδοφλέβια αντιαρρυθμικά φάρμακα (κατηγορίας I και/ή κατηγορίας III) για τουλάχιστον 4 ώρες μετά την έγχυση του BRINAVESS.

Όταν χορηγείτε το BRINAVESS, να ακολουθείτε αυτές τις οδηγίες:

- Ο/η ασθενής θα πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένος/η και αιμοδυναμικά βελτιστοποιημένος/η και να του/της έχει χορηγηθεί επαρκής αντιπηκτική αγωγή (εάν είναι απαραίτητο) πριν τη χορήγηση του BRINAVESS
- Να παρατηρείτε τον/την ασθενή συχνά και προσεκτικά καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης και για 15 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης για:
 - Οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα απότομης μείωσης της αρτηριακής πίεσης ή του καρδιακού ρυθμού, με ή χωρίς συμπτωματική υπόταση ή βραδυκαρδία
 - Βραδυκαρδία
 - Υπόταση
 - Μη αναμενόμενες αλλαγές στο ΗΚΓ (βλ. ΠΙΧΠ)Εάν εμφανιστούν τέτοια σημεία, διακόψτε τη χορήγηση του BRINAVESS αμέσως και παράσχετε κατάλληλη ιατρική διαχείριση. Μην επανεκκινήσετε τη χορήγηση του BRINAVESS.
- Συνεχίστε να παρακολουθείτε τον/την ασθενή για 2 ώρες μετά την έναρξη της έγχυσης και μέχρι οι κλινικές παράμετροι και οι παράμετροι του ΗΚΓ να έχουν σταθεροποιηθεί.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

BRINAVESS 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση υδροχλωρική βερνακαλάντη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το BRINAVESS και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το BRINAVESS
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το BRINAVESS
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το BRINAVESS
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το BRINAVESS και ποια είναι η χρήση του

Το BRINAVESS περιέχει τη δραστική ουσία υδροχλωρική βερνακαλάντη. Το BRINAVESS δρα αλλάζοντας τον ακανόνιστο ή γρήγορο καρδιακό σας ρυθμό σε φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό.

Στους ενήλικες χρησιμοποιείται εάν έχετε γρήγορο, ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό που ονομάζεται κολλική μαρμαρυγή που έχει ξεκινήσει πρόσφατα, εντός των τελευταίων 7 ημερών ή λιγότερο, για ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση και εντός των τελευταίων 3 ημερών ή λιγότερο για ασθενείς μετά από χειρουργική επέμβαση καρδιάς.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το BRINAVESS

Μην χρησιμοποιήσετε το BRINAVESS:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην υδροχλωρική βερνακαλάντη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν είχατε νεοεμφανιζόμενο ή επιδεινούμενο θωρακικό πόνο (στηθάγχη) που διαγνώστηκε από τον γιατρό σας ως ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο τις τελευταίες 30 ημέρες ή εάν είχατε καρδιακή προσβολή τις τελευταίες 30 ημέρες
- εάν έχετε στενή καρδιακή βαλβίδα, συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 100 mm Hg ή προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια με συμπτώματα σε ελάχιστη κούραση ή σε ηρεμία
- εάν έχετε μη φυσιολογικά αργό καρδιακό ρυθμό ή διαλειπούμενους καρδιακούς ρυθμούς και δεν έχετε βηματοδότη, ή εάν έχετε διαταραχή αγωγιμότητας που ονομάζεται παράταση του QT - η οποία μπορεί να διαγνωσθεί στο ΗΚΓ από τον γιατρό σας
- εάν λαμβάνετε ορισμένα άλλα ενδοφλέβια φάρμακα (αντιαρρυθμικά Κατηγορίας I και III) που χρησιμοποιούνται για την ομαλοποίηση μη φυσιολογικών καρδιακών ρυθμών, 4 ώρες πριν από τη χρήση του BRINAVESS

Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το BRINAVESS εάν κάποιο από τα παραπάνω έχει εφαρμογή σε εσάς. Εάν έχετε αμφιβολίες, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το BRINAVESS εάν έχετε:

- καρδιακή ανεπάρκεια

- ορισμένες καρδιακές νόσους που επηρεάζουν τον μυ της καρδιάς, το εξωτερικό περίβλημα της καρδιάς και μία σοβαρή στένωση των βαλβίδων της καρδιάς
- μία νόσο των καρδιακών βαλβίδων
- ηπατικά προβλήματα
- παίρνετε άλλα φάρμακα που ελέγχουν το ρυθμό

Εάν έχετε πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση ή αργό καρδιακό ρυθμό ή ορισμένες αλλαγές στο ΗΚΓ σας ενώ χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας θα σταματήσει τη θεραπεία σας.

Ο γιατρός σας θα εξετάσει εάν χρειάζεστε επιπλέον φάρμακο για τον έλεγχο του ρυθμού 4 ώρες μετά τη χρήση του BRINAVESS.

Το BRINAVESS μπορεί να μη δράσει στην αντιμετώπιση ορισμένων άλλων τύπων μη φυσιολογικών καρδιακών ρυθμών, ωστόσο ο γιατρός σας θα τους γνωρίζει αυτούς.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε βηματοδότη.

Εάν κάποιος από τα παραπάνω έχει εφαρμογή σε εσάς (ή εάν έχετε αμφιβολίες), επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Λεπτομερείς πληροφορίες για τις προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις σχετικά με ανεπιθύμητες ενέργειες που θα μπορούσαν να προκύψουν παρατίθενται στην παράγραφο 4.

Αιματολογικές εξετάσεις

Πριν σας δώσει αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να κάνετε αιματολογικές εξετάσεις για να δει πόσο καλά πήζει το αίμα σας και να δει επίσης τα επίπεδα καλίου σας.

Παιδιά και έφηβοι

Μην δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών επειδή δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση του σε αυτό τον πληθυσμό.

Άλλα φάρμακα και BRINAVESS

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μη χρησιμοποιείτε το BRINAVESS εάν λαμβάνετε ορισμένα άλλα ενδοφλέβια φάρμακα (ανταρρυθμικά Κατηγορίας I και III) που χρησιμοποιούνται για την ομαλοποίηση μη φυσιολογικών καρδιακών ρυθμών, 4 ώρες πριν από τη χρήση του BRINAVESS.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του BRINAVESS κατά την κύηση.

Δεν είναι γνωστό αν το BRINAVESS περνάει στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι ορισμένοι άνθρωποι μπορεί να αισθανθούν ζάλη μετά τη λήψη του BRINAVESS, συνήθως εντός των πρώτων 2 ωρών (βλ. παράγραφο «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Εάν αισθανθείτε ζάλη, θα πρέπει να αποφύγετε την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων μετά τη λήψη του BRINAVESS.

Το BRINAVESS περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 32 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου άλατος) σε κάθε φιαλίδιο των 200 mg. Αυτό ισοδυναμεί με το 1,6 % της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

Το φάρμακο αυτό περιέχει 80 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου άλατος) σε κάθε φιαλίδιο των 500 mg. Αυτό ισοδυναμεί με το 4 % της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το BRINAVESS

Η ποσότητα του BRINAVESS που μπορεί να σας χορηγηθεί θα εξαρτηθεί από το βάρος σας. Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 3 mg/kg, με μέγιστη υπολογιζόμενη δόση με βάση τα 113 kg. Εάν ζυγίζετε περισσότερο από 113 kg, θα λάβετε μία σταθερή δόση των 339 mg. Ενώσω θα σας χορηγείται το BRINAVESS, η αναπνοή σας, ο καρδιακός σας ρυθμός, η αρτηριακή σας πίεση και η ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας θα ελέγχονται.

Εάν ο καρδιακός σας ρυθμός δεν έχει επιστρέψει στο φυσιολογικό 15 λεπτά μετά το τέλος της πρώτης δόσης σας, μπορεί να σας χορηγηθεί μία δεύτερη δόση. Αυτή θα είναι μία ελαφρώς χαμηλότερη δόση των 2 mg/kg, με μέγιστη υπολογιζόμενη δόση με βάση τα 113 kg. Εάν ζυγίζετε περισσότερο από 113 kg, θα λάβετε μία σταθερή δόση των 226 mg. Συνολικές δόσεις μεγαλύτερες από 5 mg/kg δεν θα πρέπει να χορηγούνται εντός 24 ωρών.

Το BRINAVESS θα σας χορηγηθεί από έναν επαγγελματία υγείας. Το BRINAVESS θα αραιωθεί πριν σας χορηγηθεί. Πληροφορίες σχετικά με την προετοιμασία του διαλύματος διατίθενται στο τέλος του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης.

Θα σας χορηγηθεί μέσα στη φλέβα σας για 10 λεπτά.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση BRINAVESS από την κανονική

Εάν πιστεύετε ότι σας έχει χορηγηθεί μεγάλη δόση BRINAVESS, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σταματήσει την έγχυση εάν παρατηρήσει κάποια από τις παρακάτω μη φυσιολογικές αλλαγές:

- του καρδιακού ρυθμού σας (όπως πολύ γρήγορος (όχι συχνές) ή πολύ αργός καρδιακός ρυθμός (συχνές), διαλειπόμενος παλμός (όχι συχνές) ή μικρή παύση στη φυσιολογική δραστηριότητα της καρδιάς σας (όχι συχνές))
- της αρτηριακής σας πίεσης (όπως πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση που προκαλεί μια σοβαρή κατάσταση της καρδιάς) (όχι συχνές)
- της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς σας (όχι συχνές)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- διαταραχές της γεύσης
- φτέρνισμα

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 10 ανθρώπους)

- γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- πόνος ή μούδιασμα στη θέση έγχυσης, μούδιασμα, μείωση στην αίσθηση του δέρματος, ή αίσθημα μυρμηγκίασης
- ναυτία και έμετος
- αίσθηση ζέστης
- χαμηλή αρτηριακή πίεση, αργός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα ζάλης
- βήχας, μύτη που πονάει

- υπερβολική εφίδρωση, φαγούρα
- μούδιασμα ή μυρμηγκίαση που εμφανίζεται στον βλεννογόνο ή στους ιστούς της στοματικής κοιλότητας

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 100 ανθρώπους)

- ορισμένοι τύποι προβλημάτων του καρδιακού παλμού (όπως αίσθηση των παλμών της καρδιάς σας (αίσθημα παλμών) ή ένας επιπλέον καρδιακός παλμός)
- μειωμένη αίσθηση ή ευαισθησία
- ερεθισμός των ματιών, μάτια υδαρά ή αλλαγές στην όρασή σας
- μία αλλαγή στην αίσθηση της όσφρησής σας
- πόνος στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών, ένα αίσθημα καύσου
- κρύοι ιδρώτες, έξαψη
- επιτακτικές κενώσεις, διάρροια
- δύσπνοια ή σφίξιμο στο στήθος
- αίσθημα πνιγμού
- πόνος στο στόμα ή στο λαιμό σας
- ερεθισμός, φαγούρα στη θέση έγχυσης
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- αίσθημα ζαλάδας ή λιποθυμίας, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας, αίσθημα υπνηλίας ή νύστας
- μύτη που τρέχει, πονόλαιμος
- βουλωμένη μύτη
- ξηροστομία
- χλωμό δέρμα
- γενικευμένη φαγούρα
- κόπωση
- μειωμένη αίσθηση ή ευαισθησία του στόματος

Αυτές οι ενέργειες, οι οποίες εμφανίζονται εντός 24 ωρών από τη χορήγηση του BRINAVESS, θα υποχωρήσουν γρήγορα. Ωστόσο, σε αντίθετη περίπτωση, θα πρέπει να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το BRINAVESS

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Το BRINAVESS πρέπει να αραιώνεται πριν τη χρήση. Το αραιωμένο στείρο πυκνό διάλυμα είναι χημικά και φυσικά σταθερό για 12 ώρες σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25 °C.

Από μικροβιολογικής πλευράς, το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι κατά τη χρήση χρόνοι φύλαξης και συνθήκες πριν από τη χορήγηση είναι

υπευθυνότητα του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός κι αν η αραίωση έλαβε χώρα σε ελεγχόμενες και διαπιστευμένες άσηπτες συνθήκες.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε αιωρούμενα σωματίδια ή αποχρωματισμό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το BRINAVESS

- Η δραστική ουσία είναι η υδροχλωρική βερνακαλάντη. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg υδροχλωρικής βερνακαλάντης ισοδύναμα με 18,1 mg βερνακαλάντης. Κάθε φιαλίδιο των 200 mg υδροχλωρικής βερνακαλάντης είναι ισοδύναμο με 181 mg βερνακαλάντης. Κάθε φιαλίδιο των 500 mg υδροχλωρικής βερνακαλάντης είναι ισοδύναμο με 452,5 mg βερνακαλάντης.
- Τα άλλα συστατικά είναι κιτρικό οξύ, χλωριούχο νάτριο, υδροξείδιο του νατρίου (E524) και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το BRINAVESS περιέχει νάτριο»).

Εμφάνιση του BRINAVESS και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το BRINAVESS είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείο πυκνό διάλυμα) το οποίο είναι διαυγές και άχρωμο προς απαλό κίτρινο.

Το BRINAVESS διατίθεται σε συσκευασία του 1 φιαλιδίου που περιέχει 200 mg ή 500 mg υδροχλωρικής βερνακαλάντης.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Γαλλία

Παρασκευαστής:

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Correvio
Tél/Tel: +32 (0)800 78 941
medicalinformation@advanzpharma.com

Lietuva

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

България

Correvio
Тел.: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Correvio
Tél/Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Česká republika

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Magyarország

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Danmark

Correvio
Tlf: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Deutschland

Correvio
Tel: +49 (0)800 180 20 91
medicalinformation@advanzpharma.com

Eesti

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Ελλάδα

Correvio
Τηλ: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

España

Advanz Pharma Spain S.L.U
Tel: +34 900 834 889
medicalinformation@advanzpharma.com

France

Correvio
Tél: +33 1 77 68 89 17
medicalinformation@advanzpharma.com

Hrvatska

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Ireland

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Ísland

Correvio
Sími: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Italia

Correvio
Tel: +39 800 909 792
medicalinformation@advanzpharma.com

Malta

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Nederland

Correvio
Tel: +31 (0)800 022 93 82
medicalinformation@advanzpharma.com

Norge

Correvio
Tlf: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Österreich

Correvio
Tel: +43 (0)800 298 022
medicalinformation@advanzpharma.com

Polska

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Portugal

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

România

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Slovenija

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Slovenská republika

Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Suomi/Finland

Correvio
Puh/Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Κύπρος
Correvio
Τηλ: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Sverige
Correvio
Tel: +46 (0)20 088 02 36
medicalinformation@advanzpharma.com

Latvija
Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Correvio
Tel: +44 (0) 208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και στο εκπαιδευτικό υλικό για επιπλέον πληροφορίες πριν από τη χρήση του BRINAVESS.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Brinavess ενδείκνυται σε ενήλικες για την ταχεία ανάταξη πρόσφατης έναρξης κοιλιακής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό σε ενήλικες
-Για ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση: κοιλιακή μαρμαρυγή διάρκειας ≤ 7 ημερών
-Για ασθενείς μετά από χειρουργική επέμβαση καρδιάς: κοιλιακή μαρμαρυγή διάρκειας ≤ 3 ημερών

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η βερνακαλάντη θα πρέπει να χορηγείται σε ένα ελεγχόμενο κλινικό περιβάλλον κατάλληλο για καρδιακή ανάταξη. Μόνο ένας καλά καταρτισμένος επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να τη χορηγεί.

Δοσολογία

Η βερνακαλάντη χορηγείται βάσει του σωματικού βάρους του ασθενή, με μέγιστη υπολογιζόμενη δόση βασιζόμενη στα 113 kg.
Η συνιστώμενη αρχική έγχυση είναι 3 mg/kg που πρέπει να εγχέονται εντός ενός διαστήματος 10 λεπτών με μέγιστη αρχική δόση 339 mg (84,7 ml διαλύματος 4 mg/ml). Εάν δεν πραγματοποιηθεί ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό εντός 15 λεπτών μετά το τέλος της αρχικής έγχυσης, μπορεί να χορηγηθεί μία δεύτερη έγχυση 10 λεπτών των 2 mg/kg (μέγιστη δεύτερη έγχυση 226 mg (56,5 ml διαλύματος 4 mg/ml)). Δεν θα πρέπει να χορηγούνται αθροιστικές δόσεις μεγαλύτερες από 5 mg/kg εντός 24 ωρών.

Η αρχική έγχυση χορηγείται ως μία δόση 3 mg/kg για 10 λεπτά. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για τυχόν ενδείξεις ή συμπτώματα απότομης μείωσης της αρτηριακής πίεσης ή του καρδιακού ρυθμού. Εάν εκδηλωθούν τέτοιες ενδείξεις, με ή χωρίς συμπτωματική υπόταση ή βραδυκαρδία, η έγχυση θα πρέπει να σταματήσει αμέσως.

Εάν δεν πραγματοποιηθεί ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό, τα ζωτικά σημεία και ο καρδιακός ρυθμός του ασθενή πρέπει να παρακολουθούνται για 15 λεπτά επιπλέον.

Εάν δεν πραγματοποιηθεί ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό με την αρχική έγχυση ή εντός της 15-λεπτης περιόδου παρακολούθησης, πρέπει να χορηγηθεί μία δεύτερη έγχυση των 2 mg/kg για 10 λεπτά.

Εάν πραγματοποιηθεί ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό κατά τη διάρκεια είτε της αρχικής ή της δεύτερης έγχυσης, αυτή η έγχυση θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την ολοκλήρωσή της. Εάν παρατηρηθεί αιμοδυναμικά σταθερός κολπικός πτερυγισμός μετά την αρχική έγχυση, μπορεί να χορηγηθεί η δεύτερη έγχυση καθώς οι ασθενείς μπορεί να αναταχθούν σε φλεβοκομβικό ρυθμό (βλ. «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση» και «Ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Ασθενείς με σωματικό βάρος > 113 kg

Για ασθενείς άνω των 113 kg, η δόση της βερνακαλάντης είναι σταθερή. Η αρχική δόση είναι 339 mg (84,7 ml διαλύματος 4 mg/ml). Εάν δεν πραγματοποιηθεί ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό εντός 15 λεπτών μετά το τέλος της αρχικής έγχυσης, μπορεί να χορηγηθεί μία δεύτερη έγχυση 10 λεπτών των 226 mg (56,5 ml διαλύματος 4 mg/ml). Δεν έχουν αξιολογηθεί αθροιστικές δόσεις άνω των 565 mg. Δεν έχουν αξιολογηθεί αθροιστικές δόσεις άνω των 565 mg.

Μετά από χειρουργική επέμβαση καρδιάς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες»).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση» και «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες»).

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της βερνακαλάντης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών για την ταχεία ανάταξη πρόσφατης έναρξης κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό και συνεπώς αυτή δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτόν τον πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση.

Η βερνακαλάντη δεν θα πρέπει να χορηγείται ως ταχεία ενδοφλέβια έγχυση ή δόση εφόδου (bolus).

Τα φιαλίδια προορίζονται μόνο για εφάπαξ χρήση και πρέπει να αραιώνονται πριν από τη χορήγηση.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο «Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός».

Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στον «Κατάλογο εκδόχων».
- Ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτής, ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση < 100 mm Hg και ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας NYHA III και NYHA IV.

- Ασθενείς με παρατεταμένο διάστημα QT στην αρχική κατάσταση (μη διορθωμένο > 440 ms), ή σοβαρή βραδυκαρδία, δυσλειτουργία του φλεβόκομβου ή δεύτερου βαθμού και τρίτου βαθμού καρδιακό αποκλεισμό με απουσία βηματοδότη.
- Χρήση ενδοφλέβιων αντιαρρυθμικών που ελέγχουν το ρυθμό (κατηγορία I και κατηγορία III) εντός 4 ωρών πριν από, καθώς και τις πρώτες 4 ώρες μετά, τη χορήγηση της βερνακαλάντης.
- Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (που περιλαμβάνει έμφραγμα του μυοκαρδίου) εντός των τελευταίων 30 ημερών.

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παρακολούθηση ασθενή

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής υπότασης κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά από έγχυση της βερνακαλάντης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον 15 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, με αξιολόγηση των ζωτικών σημείων και συνεχή έλεγχο του καρδιακού ρυθμού.

Εάν παρατηρηθεί οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία ή συμπτώματα, η χορήγηση της βερνακαλάντης θα πρέπει να διακόπτεται και αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλη ιατρική φροντίδα:

- Απότομη πτώση της αρτηριακής πίεσης ή του καρδιακού ρυθμού, με ή χωρίς συμπτωματική υπόταση ή βραδυκαρδία
- Υπόταση
- Βραδυκαρδία
- Αλλαγές στο ΗΚΓ (όπως κλινικά σημαντική φλεβοκομβική παύση, πλήρη καρδιακό αποκλεισμό, νέο σκελικό αποκλεισμό, σημαντική παράταση του διαστήματος QRS ή QT, αλλαγές που συνάδουν με ισχαιμία ή έμφραγμα και κοιλιακή αρρυθμία)

Εάν αυτά τα επεισόδια εμφανισθούν κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης της βερνακαλάντης, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λάβουν τη δεύτερη δόση.

Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται περαιτέρω για 2 ώρες μετά την έναρξη της έγχυσης και μέχρι οι κλινικές παράμετροι και οι παράμετροι του ΗΚΓ να έχουν σταθεροποιηθεί.

Προφυλάξεις πριν από την έγχυση

Προτού επιχειρηθεί φαρμακολογική καρδιακή ανάταξη, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι και αιμοδυναμικά βελτιστοποιημένοι και, εάν είναι απαραίτητο, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της θεραπείας. Σε ασθενείς με μη διορθωμένη υποκαλιαιμία (κάλιο στον ορό λιγότερο από 3,5 mmol/l), τα επίπεδα καλίου θα πρέπει να διορθώνονται πριν τη χρήση της βερνακαλάντης.

Μαζί με το φαρμακευτικό προϊόν παρέχεται ένας κατάλογος ελέγχου πριν την έγχυση. Πριν τη χορήγηση, ζητείται από τον συνταγογράφο γιατρό να καθορίσει την καταλληλότητα του ασθενή μέσω της χρήσης του παρεχόμενου καταλόγου ελέγχου. Ο κατάλογος ελέγχου θα πρέπει να τοποθετηθεί πάνω στον περιέκτη του διαλύματος προς έγχυση για να διαβαστεί από τον επαγγελματία υγείας που θα χορηγήσει το προϊόν.

Υπόταση

Υπόταση μπορεί να εμφανισθεί σε έναν μικρό αριθμό ασθενών (βερνακαλάντη 5,7 %, εικονικό φάρμακο 5,5 % κατά τις πρώτες 2 ώρες μετά τη δόση). Η υπόταση τυπικά εμφανίζεται νωρίς, είτε κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή σύντομα μετά το τέλος της έγχυσης και μπορεί συνήθως να διορθωθεί με τα καθιερωμένα υποστηρικτικά μέτρα. Όχι συχνά, έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις σοβαρής υπότασης. Οι ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) έχουν ταυτοποιηθεί ως πληθυσμός σε υψηλότερο κίνδυνο για υπόταση. (βλ. «Ανεπιθύμητες ενέργειες»)

Ο ασθενής είναι απαραίτητο να παρακολουθείται για σημεία και συμπτώματα απότομης μείωσης της αρτηριακής πίεσης ή του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον 15 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με CHF έδειξαν συνολικά μία υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υποτασικών επεισοδίων, κατά τις πρώτες 2 ώρες μετά τη δόση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βερνακαλάντη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (13,4 % έναντι 4,7 %, αντιστοίχως). Υπόταση που αναφέρθηκε ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ή που οδήγησε σε διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος, εμφανίστηκε σε ασθενείς με CHF μετά την έκθεση στη βερνακαλάντη, στο 1,8 % αυτών των ασθενών συγκριτικά με 0,3 % στο εικονικό φάρμακο.

Οι ασθενείς με ιστορικό CHF παρουσίασαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης κοιλιακής αρρυθμίας τις πρώτες δύο ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης (6,4 % για τη βερνακαλάντη συγκριτικά με 1,6 % για το εικονικό φάρμακο). Αυτές οι αρρυθμίες τυπικά παρουσιάστηκαν ως ασυμπτωματικές, μονόμορφες, μη παρατεταμένες (μέσος όρος 3-4 παλμοί) κοιλιακές ταχυκαρδίες. Λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών υπότασης και κοιλιακής αρρυθμίας σε ασθενείς με CHF, η βερνακαλάντη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με CHF λειτουργικών κατηγοριών NYHA I έως II. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη χρήση της βερνακαλάντης σε ασθενείς με προηγουμένως τεκμηριωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) ≤ 35 %. Η χρήση της σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται. Η χρήση σε ασθενείς με CHF που αντιστοιχεί σε NYHA III ή NYHA IV αντενδείκνυται (βλ. «Αντενδείξεις»).

Βαλβιδοπάθεια

Σε ασθενείς με βαλβιδοπάθεια, υπήρχε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων κοιλιακής αρρυθμίας σε ασθενείς που ελάμβαναν βερνακαλάντη μέχρι και 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Εντός των πρώτων 2 ωρών, παρατηρήθηκε κοιλιακή αρρυθμία στο 6,4 % των ασθενών που έλαβαν βερνακαλάντη έναντι ουδενός ποσοστού μετά από λήψη εικονικού φαρμάκου. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Κολπικός πτερυγισμός

Η βερνακαλάντη δεν βρέθηκε να είναι αποτελεσματική στην ανάταξη του τυπικού πρωτοπαθούς κολπικού πτερυγισμού σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Οι ασθενείς που λαμβάνουν βερνακαλάντη έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάταξης σε κολπικό πτερυγισμό εντός των πρώτων 2 ωρών μετά τη δόση. Αυτός ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αντιαρρυθμικά Κατηγορίας I (βλ. «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Εάν παρατηρηθεί κολπικός πτερυγισμός ως δευτερογενής στη θεραπεία, θα πρέπει να εξετάζεται η συνέχιση της έγχυσης (βλ. «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης»). Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου παρατηρούνται σπάνιες περιπτώσεις κολπικού πτερυγισμού με 1:1 κολποκοιλιακή αγωγιμότητα.

Άλλες νόσοι και καταστάσεις που δεν μελετήθηκαν

Η βερνακαλάντη χορηγήθηκε σε ασθενείς με μη διορθωμένο QT κάτω από 440 ms χωρίς αυξημένο κίνδυνο για κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes).

Επιπλέον, η βερνακαλάντη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με κλινικά σημαντική στένωση της βαλβίδας, υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια, περιοριστική καρδιομυοπάθεια, ή συμπιεστική περικαρδίτιδα και η χρήση της δεν μπορεί να συστηθεί σε τέτοιες περιπτώσεις. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη βερνακαλάντη σε ασθενείς με βηματοδότες.

Καθώς η εμπειρία από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένη, η βερνακαλάντη δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για επαναλαμβανόμενες δόσεις μετά την αρχική και τη δεύτερη έγχυση.

Ηλεκτρική καρδιακή ανάταξη

Η ηλεκτρική καρδιακή ανάταξη μπορεί να εξεταστεί για ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με την ηλεκτρική καρδιακή ανάταξη σε λιγότερο από 2 ώρες μετά τη δόση.

Χρήση AADs (αντιαρρυθμικών φαρμάκων) πριν από ή μετά τη βερνακαλάντη

Η βερνακαλάντη δεν μπορεί να συστηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν προηγουμένως ενδοφλέβια AADs (κατηγορίας I και III) 4-24 ώρες πριν τη βερνακαλάντη λόγω έλλειψης δεδομένων. Δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια AADs (κατηγορίας I και III) εντός 4 ωρών πριν τη βερνακαλάντη (βλ. «Αντενδείξεις»).

Η βερνακαλάντη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν από στόματος AADs (κατηγορίας I και III), λόγω περιορισμένης εμπειρίας. Ο κίνδυνος κολπικού περυσισμού μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν AADs κατηγορίας I (βλ. παραπάνω).

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη χρήση ενδοφλέβιων αντιαρρυθμικών που ελέγχουν τον ρυθμό (κατηγορίας I και κατηγορίας III) τις πρώτες 4 ώρες μετά τη χορήγηση της βερνακαλάντης, συνεπώς αυτοί οι παράγοντες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μέσα σε αυτήν την περίοδο (βλ. «Αντενδείξεις»).

Η επανάληψη ή η έναρξη από στόματος αντιαρρυθμικής θεραπείας συντήρησης θα πρέπει να εξετάζεται ξεκινώντας 2 ώρες μετά τη χορήγηση της βερνακαλάντης.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 32 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 200 mg, που ισοδυναμούν με 1,6 % της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 80 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 500 mg, που ισοδυναμούν με 4 % της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η βερνακαλάντη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια AADs (κατηγορίας I και III) εντός 4 ωρών πριν από τη βερνακαλάντη (βλ. «Αντενδείξεις»).

Εντός των προγραμμάτων κλινικής ανάπτυξης, η από στόματος αντιαρρυθμική θεραπεία συντήρησης σταμάτησε για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη χορήγηση της βερνακαλάντης. Η επανάληψη ή η έναρξη από στόματος αντιαρρυθμικής θεραπείας συντήρησης μπορεί να εξεταστεί μετά από αυτή τη χρονική περίοδο (βλ. «Αντενδείξεις» και «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Παρόλο που η βερνακαλάντη είναι υπόστρωμα του CYP2D6, οι φαρμακοκινητικές (PK) αναλύσεις πληθυσμού κατέδειξαν ότι δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην οξεία έκθεση της βερνακαλάντης (C_{max} και $AUC_{0-90min}$) όταν ασθενείς ή ισχυροί αναστολείς του CYP2D6 χορηγήθηκαν εντός 1 ημέρας πριν από την έγχυση της βερνακαλάντης συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν ήταν σε ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς του CYP2D6. Επιπλέον, η οξεία έκθεση της βερνακαλάντης σε πτωχούς μεταβολιστές του CYP2D6 είναι μόνο ελάχιστα διαφορετική συγκριτικά με αυτή των εκτενών μεταβολιστών. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της βερνακαλάντης με βάση την

κατάσταση του μεταβολιστή του CYP2D6, ή όταν η βερνακαλάντη χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολείς του 2D6.

Η βερνακαλάντη είναι ένας μέτριας ισχύος, ανταγωνιστικός αναστολέας του CYP2D6. Ωστόσο, η ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση της βερνακαλάντης δεν αναμένεται να επηρεάσει σημαντικά τη PK των χρονίως χορηγούμενων υποστρωμάτων του 2D6, ως αποτέλεσμα του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής της βερνακαλάντης και της επακόλουθης παροδικής φύσης αναστολής του 2D6. Η βερνακαλάντη που χορηγείται με έγχυση δεν αναμένεται να επιφέρει σημαντικές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα λόγω της ταχείας κατανομής και της παροδικής έκθεσης, της χαμηλής δέσμευσης με πρωτεΐνες, της έλλειψης αναστολής άλλων ενζύμων του CYP P450 που εξετάστηκαν (CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 ή 2E1) και της έλλειψης αναστολής της P-γλυκοπρωτεΐνης σε μία δοκιμή μεταφοράς διγοξίνης.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Διαβάστε όλα τα βήματα πριν από τη χορήγηση.

Μία αντλία έγχυσης είναι η προτιμώμενη συσκευή χορήγησης. Ωστόσο, μία αντλία σύριγγας είναι αποδεκτή με την προϋπόθεση ότι ο υπολογιζόμενος όγκος μπορεί να χορηγηθεί με ακρίβεια εντός του καθορισμένου χρόνου έγχυσης.

Προετοιμασία του BRINAVESS για έγχυση

Βήμα 1:

Ελέγξτε οπτικά τα φιαλίδια BRINAVESS για αιωρούμενα σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μη χρησιμοποιείτε όποια φιαλίδια εμφανίζουν αιωρούμενα σωματίδια ή αποχρωματισμό. Σημείωση: Το πυκνό διάλυμα BRINAVESS για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση κυμαίνεται από άχρωμο προς απαλό κίτρινο. Διακυμάνσεις του χρώματος εντός αυτού του εύρους δεν επηρεάζουν τη δραστηριότητα.

Βήμα 2: Αραίωση του πυκνού διαλύματος

Για τη διασφάλιση της κατάλληλης χορήγησης, μια επαρκής ποσότητα του BRINAVESS 20 mg/ml θα πρέπει να προετοιμάζεται στο ξεκίνημα της θεραπείας για να χορηγηθεί η αρχική και η δεύτερη έγχυση εάν χρειαστεί. Προετοιμάστε ένα διάλυμα με συγκέντρωση 4 mg/ml ακολουθώντας τις παρακάτω οδηγίες αραίωσης:

Ασθενείς ≤ 100 kg: 25 ml BRINAVESS 20 mg/ml προστίθενται σε 100 ml διαλύτη.

Ασθενείς > 100 kg: 30 ml BRINAVESS 20 mg/ml προστίθενται σε 120 ml διαλύτη.

Συνιστώμενοι διαλύτες είναι το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %), το ενέσιμο διάλυμα Lactated Ringers, ή το ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5 %.

Βήμα 3: Έλεγχος διαλύματος

Το αραιωμένο στείρο διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο προς απαλό κίτρινο. Επανελέγξτε οπτικά το διάλυμα για αιωρούμενα σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.