

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 γνωστές δράσεις:

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 (5% ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης) 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

Ταχεία ανάταξη προσφάτου ενάρξεως κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό σε ενήλικες

- 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

Το BRINAVESS θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε ένα κλινικά ελεγχόμενο περιβάλλον κατάλληλο για καρδιακή ανάταξη. Μόνο ένας καλά καταρτισμένος επαγγελματίας του τομέα υγειονομικής περίθαλψης 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). Μαζί με το φαρμακευτικό προϊόν παρέχεται ένας κατάλογος ελέγχου πριν την έγχυση. Πριν τη χορήγηση, ζητείται από τον συνταγογράφο γιατρό να καθορίσει την επιλεξιμότητα 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 του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που θα χορηγήσει το BRINAVESS.

Δοσολογία

Το BRINAVESS χορηγείται βάσει του σωματικού βάρους του ασθενούς, με μέγιστη υπολογιζόμενη δόση με βάση τα 113 kg.

Η συνιστώμενη αρχική έγχυση είναι 3 mg/kg να εγχύνονται εντός ενός διαστήματος 10 λεπτών. Για ασθενείς που ζυγίζουν ≥ 113 kg, δεν θα πρέπει να γίνεται υπέρβαση της μέγιστης αρχικής δόσης των 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. Για ασθενείς που ζυγίζουν ≥ 113 kg, δεν θα πρέπει να γίνεται υπέρβαση της μέγιστης δεύτερης έγχυσης των 226 mg (56,5 ml διαλύματος 4 mg/ml). Δεν θα πρέπει να χορηγούνται αθροιστικές δόσεις μεγαλύτερες από 5 mg/kg εντός 24 ωρών. Δεν έχουν αξιολογηθεί αθροιστικές δόσεις άνω των 565 mg.

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για επαναλαμβανόμενες δόσεις μετά την αρχική και τη δεύτερη έγχυση. Μετά από 24 ώρες φαίνεται να μην υπάρχουν σημαντικά επίπεδα βερνακαλάντης.

Η αρχική έγχυση του BRINAVESS 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, παρακολουθήστε τα ζωτικά σημεία του ασθενούς και τον καρδιακό ρυθμό για 15 λεπτά επιπλέον.

Εάν δεν πραγματοποιήθηκε ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό με την αρχική έγχυση ή εντός της περιόδου παρακολούθησης των 15 λεπτών, χορηγήστε 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 το τέλος. Εάν παρατηρηθεί αιμοδυναμικά σταθερός κολπικός πτερυγισμός μετά την αρχική έγχυση, μπορεί να χορηγηθεί η δεύτερη έγχυση του BRINAVESS καθώς οι ασθενείς μπορεί να αναταχθούν σε φλεβοκομβικό ρυθμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Ασθενείς ύστερα από χειρουργική επέμβαση καρδιάς:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:

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

Ασθενείς με 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 του BRINAVESS σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών για την τρέχουσα ένδειξη και συνεπώς το BRINAVESS δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτόν τον πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

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.

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

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

Συνιστώμενοι διαλύτες είναι Ενέσιμο Χλωριούχο Νάτριο 0,9%, Ενέσιμο Lactated Ringers, ή Ενέσιμη Γλυκόζη 5%.

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

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία 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 msec), 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, καθώς και τις πρώτες 4 ώρες μετά, τη χορήγηση του BRINAVESS.
- Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (που περιλαμβάνει έμφραγμα του μυοκαρδίου) εντός των τελευταίων 30 ημερών.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής υπότασης κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά από έγχυση του BRINAVESS. 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 του BRINAVESS θα πρέπει να διακόπτεται και αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλη ιατρική φροντίδα:

- Μία 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 του BRINAVESS, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λάβουν τη δεύτερη δόση του BRINAVESS.

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.

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

Προτού επιχειρήσετε 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 του BRINAVESS.

Υπόταση

Υπόταση μπορεί να εμφανισθεί σε έναν μικρό αριθμό ασθενών (βερνακαλάντη 7,6%, εικονικό φάρμακο 5,1%). Η υπόταση τυπικά εμφανίζεται νωρίς, είτε κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή σύντομα μετά το τέλος της έγχυσης και μπορεί συνήθως να διορθωθεί από 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 (16,1% έναντι 4,7%, αντιστοίχως). Σε ασθενείς χωρίς CHF η συχνότητα εμφάνισης υπότασης δεν ήταν σημαντικά διαφορετική κατά τις πρώτες 2 ώρες μετά τη δόση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βερνακαλάντη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (5,7% έναντι 5,2%, αντιστοίχως). Υπόταση που αναφέρθηκε ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ή που οδήγησε σε τερματισμό του φαρμακευτικού προϊόντος εμφανίστηκε σε ασθενείς με CHF μετά την έκθεση στο BRINAVESS στο 2,9% αυτών των ασθενών συγκριτικά με 0% στο εικονικό φάρμακο.

Οι ασθενείς με ιστορικό CHF παρουσίασαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης κοιλιακής αρρυθμίας τις πρώτες δύο ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης (7,3% για το BRINAVESS 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. Σε αντίθεση, κοιλιακές αρρυθμίες αναφέρθηκαν με παρόμοιες συχνότητες σε ασθενείς χωρίς ιστορικό CHF οι οποίοι έλαβαν θεραπεία είτε με BRINAVESS ή με εικονικό φάρμακο (3,2% για το BRINAVESS έναντι 3,6% για το εικονικό φάρμακο).

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 λειτουργικές κατηγορίες NYHA I έως II. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη χρήση της βερνακαλάντης σε ασθενείς με προηγουμένως τεκμηριωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) \leq 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).

Κολπικός πτερυγισμός

Το BRINAVESS δεν βρέθηκε να είναι αποτελεσματικό στην ανάταξη του τυπικού πρωτοπαθούς κολπικού πτερυγισμού σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Οι ασθενείς που λαμβάνουν BRINAVESS 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 πολύ σπάνιες περιπτώσεις κολπικού πτερυγισμού με 1: 1 κολποκοιλιακή αγωγιμότητα.

Χρήση AADs (αντιαρρυθμικών φαρμάκων) πριν από ή μετά το BRINAVESS

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

Το BRINAVESS θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν από στόματος AADs (κατηγορίας I και III), λόγω περιορισμένης εμπειρίας. Ο κίνδυνος κολπικού πτερυγισμού 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 του BRINAVESS, 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.

Βαλβιδοπάθεια

Σε ασθενείς με βαλβιδοπάθεια, υπήρχε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων κοιλιακής αρρυθμίας σε ασθενείς με βερνακαλάντη. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Άλλες νόσοι και καταστάσεις που δεν μελετήθηκαν

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

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

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

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περίπου 1,4 mmol (32 mg) νατρίου σε κάθε φιαλίδιο 200 mg. Κάθε φιαλίδιο των 500 mg περιέχει περίπου 3,5 mmol (80 mg) νατρίου. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα με ελεγχόμενη ποσότητα νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων με την ενέσιμη βερνακαλάντη.

Το BRINAVESS 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 του BRINAVESS. Η επανάληψη ή η έναρξη από στόματος αντιαρρυθμικής θεραπείας συντήρησης μπορεί να εξετάζεται μετά από αυτή τη χρονική περίοδο (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παρόλο που η βερνακαλάντη είναι υπόστρωμα του CYP2D6, η φαρμακοκινητική (PK) ανάλυση του πληθυσμού έδειξε 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 φτωχούς μεταβολιστές του CYP2D6 είναι μόνο ελάχιστα διαφορετικά συγκριτικά με αυτή των ευρύτερων μεταβολιστών. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της βερνακαλάντης στη βάση της κατάστασης του μεταβολιστή του CYP2D6, ή όταν η βερνακαλάντη χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολείς του 2D6.

Η βερνακαλάντη είναι ένας μέτριος, 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

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν στοιχεία 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, προτιμάται η αποφυγή της χρήσης της βερνακαλάντης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

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 για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Η χρήση σε γυναίκες που θηλάζουν πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή.

Γονιμότητα

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

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το BRINAVESS έχει ελάχιστη έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Έχει αναφερθεί ζάλη εντός των δύο πρώτων ωρών μετά τη λήψη του BRINAVESS. (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη χαρακτηριστικών ασφαλείας

Η ασφάλεια του BRINAVESS αξιολογήθηκε σε κλινικές μελέτες που εμπειρείχαν 1148 άτομα (ασθενείς και υγιείς εθελοντές) που έλαβαν θεραπεία με BRINAVESS. Με βάση τα στοιχεία από 1018 ασθενείς σε οκτώ δοκιμές φάσης 2 και φάσης 3, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (> 5%) που εμφανίστηκαν τις πρώτες 24 ώρες μετά τη λήψη του BRINAVESS ήταν δυσγευσία (διαταραχή γεύσης) (16,0%), πταρμός (12,5%) και παραισθησία (6,9%). Αυτές οι αντιδράσεις εμφανίστηκαν κατά τη στιγμή της έγχυσης, ήταν παροδικά και ήταν σπανίως περιοριστικά της θεραπείας.

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πίνακας 1:
Ανεπιθύμητες αντιδράσεις με το BRINAVESS *

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<i>Πολύ συχνές:</i> Δυσγευσία <i>Συχνές:</i> Παισθησία, ζάλη, κεφαλαλγία, υπαισθησία <i>Όχι συχνές:</i> Αίσθηση καύσου, παροσμία, υπνηλία, αγγειοπνευμονογαστρική συγκοπή
Οφθαλμικές διαταραχές	<i>Όχι συχνές:</i> Ερεθισμός του οφθαλμού, δακρύρροια αυξημένη, οπτική δυσλειτουργία
Καρδιακές διαταραχές	<i>Συχνές:</i> Βραδυκαρδία**, κολπικός πτερυγισμός** <i>Όχι συχνές:</i> Φλεβοκομβική ανακοπή, πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός, πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, αριστερός σκελικός αποκλεισμός, δεξιός σκελικός αποκλεισμός, κοιλιακές έκτακτες συστολές, αίσθημα παλμών, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία, σύμπλεγμα QRS του ΗΚΓ παρατεταμένο, διάστημα QT του ΗΚΓ παρατεταμένο, καρδιογενής καταπληξία
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, αίσθημα ασφυξίας, ρινόρροια, ερεθισμός του λαιμού, αίσθημα πνιγμονής, ρινική συμφόρηση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<i>Συχνές:</i> Ναυτία, έμετος, παραισθησία στοματική <i>Όχι συχνές:</i> Διάρροια, επιτακτική κένωση, ξηροστομία, υπαισθησία στόματος
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 <i>Όχι συχνές:</i> Ερεθισμός της θέσης έγχυσης, υπερευαισθησία της θέσης έγχυσης, παραισθησία της θέσης έγχυσης, αίσθημα κακουχίας, θωρακική δυσφορία, κόπωση

* Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνονται στον πίνακα εμφανίστηκαν εντός 24 ωρών από τη χορήγηση του BRINAVESS (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2)

**βλ. παρακάτω παράγραφο

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές περιελάμβαναν υπόταση και κοιλιακή αρρυθμία. (βλ. παραγράφους 4.4 Υπόταση, Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια).

Βραδυκαρδία παρατηρήθηκε κυρίως τη στιγμή της ανάταξης σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Με σημαντικά υψηλότερο ρυθμό ανάταξης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με BRINAVESS, 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 (5,4% έναντι 3,8%, αντιστοίχως). Από τους ασθενείς που δεν ανετάχθησαν σε φλεβοκομβικό ρυθμό, η συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων βραδυκαρδίας τις πρώτες 2 ώρες μετά τη χορήγηση 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 του BRINAVESS και/ή στη χορήγηση ατροπίνης.

Κολπικός Πτερυγισμός

Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν BRINAVESS έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάταξης σε κολπικό πτερυγισμό εντός των πρώτων 2 ωρών μετά τη χορήγηση (10% έναντι 2,5% με εικονικό φάρμακο). Με συνέχιση της έγχυσης του φαρμάκου όπως συνιστάται παραπάνω, η πλειοψηφία αυτών των ασθενών συνεχίζει να ανατάσσεται σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Στους εναπομείναντες ασθενείς, μπορεί να συσταθεί ηλεκτρική καρδιακή ανάταξη. Στις κλινικές μελέτες μέχρι σήμερα, οι ασθενείς που ανέπτυξαν κολπικό πτερυγισμό μετά τη θεραπεία με BRINAVESS δεν ανέπτυξαν 1:1 κολποκοιλιακή αγωγιμότητα. Ωστόσο, από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου παρατηρούνται πολύ 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης 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 BRINAVESS 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 φάρμακο που δρα επιλεκτικά στους κόλπους για να παρατείνει την κολπική ανερεθιστότητα και για να επιβραδύνει την αγωγιμότητα των ώσεων με συγχοξαρτώμενο τρόπο. Αυτές οι αντι-μαρμαρυγικές δράσεις στην ανερεθιστότητα και την αγωγιμότητα θεωρείται ότι καταστέλλουν την επανεισαγωγή και ενισχύονται στους κόλπους κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής. Η σχετική εκλεκτικότητα της βερνακαλάντης για την κολπική έναντι της κοιλιακής ανερεθιστότητας φαίνεται να είναι αποτέλεσμα του αποκλεισμού των ρευμάτων που εκφράζονται στους κόλπους, αλλά όχι στις κοιλίες, καθώς και της μοναδικής ηλεκτροφυσιολογικής κατάστασης των μαρμαρυγικών κόλπων. 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., υπερταχεία όψιμα υποκατάστασης και τα ρεύματα καλίου εξαρτώμενα από ακετυλοχολίνη). Κατά την κολπική μαρμαρυγή, ο αποκλεισμός των διαύλων νατρίου που εξαρτάται από τη συχνότητα και την τάση εστιάζει περαιτέρω τη δράση του φαρμάκου προς τον ταχέως ενεργοποιούμενο και μερικώς εκπολωμένο κολπικό ιστό από ότι προς την φυσιολογικώς 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 κολπικό 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 δόσο-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 msec και 18,8 msec 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 msec.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σχεδιασμός Κλινικής Δοκιμής: Η κλινική επίδραση του BRINAVESS στη θεραπεία των ασθενών με κολπική 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 κολπικό περυγισμό συμπεριελήφθησαν στις ACT II και ACT III και το BRINAVESS δεν φάνηκε να είναι αποτελεσματικό στην ανάταξη του κολπικού περυγισμού. 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 κολπική μαρμαρυγή διάρκειας μικρότερης από 48 ώρες, επιτράπη 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 του BRINAVESS στη θεραπεία των ασθενών με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή > 3 ώρες αλλά όχι περισσότερο σε διάρκεια από 45 ημέρες. Η ACT II εξέτασε τη δράση του BRINAVESS 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 περυγισμό 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 φροντίδα.

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 BRINAVESS 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 δύο 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

Το BRINAVESS 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 φαρμάκων που ελέγχουν τη συχνότητα, τη χρήση αντιαρρυθμικών φαρμάκων, τη χρήση βαρφαρίνης, το ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας, νεφρικής δυσλειτουργίας ή την έκφραση του ενζύμου του κυτοχρώματος P450 2D6.

Η θεραπεία με BRINAVESS 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 φαρμάκου.

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 του BRINAVESS 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 BRINAVESS ανέταξε αποτελεσματικά την κολπική μαρμαρυγή σε φλεβοκομβικό ρυθμό (47,0% BRINAVESS, 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 αμιωδαρόνης (AVRO):

Η βερνακαλάντη μελετήθηκε σε 116 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (3 ώρες έως 48 ώρες) συμπεριλαμβανομένων ασθενών με υπέρταση (74,1%), ΙHD (19%), βαλβιδική καρδιοπάθεια (3,4%) και CHF (17,2%). Δεν συμπεριελήφθησαν στη μελέτη ασθενείς με NYHA III/IV. Στην AVRO, η έγχυση με αμιωδαρόνη 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 εμφανίσθηκαν 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 αμιωδαρόνη οδηγώντας σε σημαντικά ταχύτερο ρυθμό ανάταξης από AF (κολπική μαρμαρυγή) σε SR εντός των πρώτων 90 λεπτών συγκριτικά με την αμιωδαρόνη (log-rank τιμή-P < 0,0001).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το BRINAVESS 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 ολική 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/απέκκριση

Η βερνακαλάντη αποβάλλεται κυρίως από το CYP2D6 με τη μεσολάβηση Ο-διμεθυλίωσης στους ευρύτερους μεταβολιστές του CYP2D6. Η γλυκουρονιδίωση και η ρινική απέκκριση είναι οι κύριοι μηχανισμοί αποβολής στους φτωχούς μεταβολιστές του CYP2D6. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της βερνακαλάντης στους ασθενείς ήταν περίπου 3 ώρες στους ευρύτερους μεταβολιστές του CYP2D6 και περίπου 5,5 ώρες στους φτωχούς μεταβολιστές.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Η οξεία έκθεση δεν επηρεάζεται σημαντικά από το φύλο, το ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, τη νεφρική δυσλειτουργία, ή την ταυτόχρονη χορήγηση των βήτα αναστολέων και άλλων φαρμάκων, που περιλαμβάνουν βαρφαρίνη, μετοπρολόλη, φουροσεμίδα και διγοξίνη. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, οι εκθέσεις αυξήθηκαν κατά 9 έως 25%. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του BRINAVESS 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 αποκάλυψαν 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 εγκυμοσύνη, 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 εμφανίσθηκε στα κουνέλια στις υψηλότερες δόσεις που ελέγχθηκαν.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό οξύ (E330)
Χλωριούχο νάτριο
Ύδωρ 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 4.2.

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

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Για τις συνθήκες διατήρησης του αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινα (Τύπου 1) φιαλίδια μίας χρήσης με ένα ελαστικό πώμα γλωροβουτυλίου 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.

Προετοιμασία του BRINAVESS για έγχυση

Βήμα 1: Ελέγξτε οπτικά τα φιαλίδια BRINAVESS για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μη χρησιμοποιείτε όποια φιαλίδια εμφανίζουν σωματιδιακή ύλη 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 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 χρειασθεί. Δημιουργήστε ένα διάλυμα με συγκέντρωση 4 mg/ml ακολουθώντας τις παρακάτω οδηγίες αραιώσης:

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.

Βήμα 3: Έλεγχος διαλύματος

Το αραιωμένο στείρο διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο προς απαλό κίτρινο. Επανελέγξτε οπτικά το διάλυμα για σωματιδιακή ύλη 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

Cardiome UK Limited
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BD
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) 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: 01 Σεπτεμβρίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ 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. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) 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**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί 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 θα διεξάγει 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 του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που εμπλέκονται στη χορήγηση του BRINAVESS την προμήθεια φακέλου πληροφοριών για τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που περιέχει τα ακόλουθα:

Εκπαιδευτικό υλικό για τους Επαγγελματίες του Τομέα Υγειονομικής Περίθαλψης
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 κλινικά ελεγχόμενο περιβάλλον κατάλληλο για καρδιακή ανάταξη. Μόνο ένας καλά καταρτισμένος επαγγελματίας του τομέα υγειονομικής περίθαλψης 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 msec), ή σοβαρή βραδυκαρδία, δυσλειτουργία του φλεβόκομβου ή δευτέρου 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, 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 κολπικού 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 ΓΙΑ ΤΟ ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΤΩΝ 10 ML**

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.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει κιτρικό οξύ, χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα, υδροξείδιο του νατρίου (E524).
Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
200 mg/10 ml
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Αραιώστε πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση.

**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(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

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

Cardiome UK Limited
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BD
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/645/001

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

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΟ ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΤΩΝ 25 ML

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 των 25 ml 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.
Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
500 mg/25 ml
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Αραιώστε πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση.

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(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

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

Cardiome UK Limited
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BD
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

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

Ετικέτα για το φιαλίδιο των 10 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) 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

200 mg/10 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

Ετικέτα για το φιαλίδιο των 25 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) 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

500 mg/25 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

Κατάλογος ελέγχου πριν την έγχυση

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 του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που θα χορηγήσει το BRINAVESS.

Το BRINAVESS θα πρέπει να χορηγείται σε ένα κλινικά ελεγχόμενο περιβάλλον κατάλληλο για καρδιακή ανάταξη, από έναν καλά καταρτισμένο επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης. 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 του Τομέα Υγειονομικής Περίθαλψης 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 msec);	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 υπερευαισθησία 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 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. ΠΧΠ)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 προτού 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 προτού χρησιμοποιήσετε το BRINAVESS
3. Πώς πρέπει να χρησιμοποιείτε το BRINAVESS
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το BRINAVESS
6. Περιεχόμενο 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 κοιλική 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 προτού χρησιμοποιήσετε το BRINAVESS

Μη χρησιμοποιείτε το BRINAVESS σε περίπτωση:

- αλλεργίας στην υδροχλωρική βερνακαλάντη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- που είχατε νεοεμφανιζόμενο ή επιδεινούμενο θωρακικό πόνο (στηθάγχη) που διαγνώστηκε από το γιατρό σας ως ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο τις τελευταίες 30 ημέρες ή που είχατε καρδιακή προσβολή τις τελευταίες 30 ημέρες
- που έχετε στενή καρδιακή βαλβίδα, συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 100 mm Hg ή προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια με συμπτώματα σε ελάχιστη κούραση ή σε ηρεμία
- που έχετε μη φυσιολογικά αργό καρδιακό ρυθμό ή διαλειπούμενους καρδιακούς ρυθμούς και δεν έχετε βηματοδότη, ή που έχετε διαταραχή αγωγιμότητας που ονομάζεται παράταση του QT - η οποία μπορεί να διαγνωσθεί στο ΗΚΓ από τον γιατρό σας
- που 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

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε 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 προτού χρησιμοποιήσετε το BRINAVESS:

- εάν έχετε κάποιο από τα παρακάτω προβλήματα:

- 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 στη θεραπεία 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. Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία 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 και να δει επίσης τα επίπεδα καλίου.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση του BRINAVESS σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, συνεπώς η χρήση του δεν συνιστάται.

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 (αντιαρρυθμικά 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 προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Είναι προτιμότερο να αποφευχθεί η χρήση του BRINAVESS κατά την εγκυμοσύνη.

Δεν είναι γνωστό αν το BRINAVESS περνάει στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι ορισμένοι άνθρωποι μπορεί να αισθανθούν ζάλη μετά τη λήψη του BRINAVESS, συνήθως εντός των πρώτων δύο 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

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περίπου 1,4 mmol (32 mg) νατρίου σε κάθε φιαλίδιο των 200 mg.

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

Παρακαλείσθε να λάβετε αυτές τις ποσότητες υπόψη σας εάν είστε σε δίαιτα με ελεγχόμενη ποσότητα νατρίου.

3. Πώς πρέπει να χρησιμοποιείτε το BRINAVESS

- Το BRINAVESS θα σας χορηγηθεί από έναν επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης. Το BRINAVESS θα αραιωθεί προτού 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.
- Η ποσότητα του BRINAVESS που μπορεί να σας χορηγηθεί θα εξαρτηθεί από το βάρος σας. Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 3 mg/kg. Ενώσω θα σας χορηγείται 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. Συνολικές δόσεις μεγαλύτερες από 5 mg/kg δεν θα πρέπει να χορηγούνται εντός 24 ωρών.

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 ακανόνιστος ή πολύ γρήγορος 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

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

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 10 ανθρώπους

- πόνος στη θέση έγχυσης, μούδιασμα ή μείωση στην αίσθηση του δέρματος, αίσθημα μυρμηγκίασης ή μούδιασμα
- ναυτία και έμετος
- αίσθημα ζέστης
- χαμηλή αρτηριακή πίεση, αργός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα ζάλης
- πονοκέφαλος
- βήχας, μύτη που πονάει
- 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))
- ερεθισμός των ματιών ή 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
- μούδιασμα στη θέση έγχυσης
- ερεθισμός στη θέση έγχυσης
- αίσθημα ζαλάδας ή λιποθυμίας, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας, αίσθημα υπνηλίας ή νύστας
- μύτη που τρέχει, πονόλαιμος
- βουλωμένη μύτη
- ξηροστομία
- χλωμό δέρμα
- κόπωση
- μειωμένη αίσθηση ή ευαισθησία του στόματος

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό 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 φυλάσσεται 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 στο φιαλίδιο μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φάρμακο αυτό.

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 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.

Να μη χορηγείτε το BRINAVESS εάν παρατηρήσετε σωματιδιακή ύλη ή αποχρωματισμό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. 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. Περιεχόμενο 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.

Εμφάνιση του BRINAVESS και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το BRINAVESS είναι ένα πυκνό διάλυμα προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα) το οποίο είναι διαυγές και άχρωμο προς απαλό κίτρινο.

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου η οποία διατίθεται σε δύο συσκευασίες που περιέχουν 200 mg ή 500 mg υδροχλωρικής βερνακαλάντης.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Cardiome UK Limited
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BD
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός:

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

Cardiome UK Limited
Tél/Tel: +32 28 08 86 20

Lietuva

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

България

Cardiome UK Limited
Тел.: +41 848 00 79 70

Luxembourg/Luxemburg

Cardiome UK Limited
Tél/Tel: +41 848 00 79 70

Česká republika

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Magyarország

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Danmark

Cardiome UK Limited
Tlf: +45 8082 6022

Malta

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Deutschland

Cardiome UK Limited
Tel: +49 69 33 29 62 76

Eesti

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Ελλάδα

Cardiome UK Limited
Τηλ: +41 848 00 79 70

España

Cardiome UK Limited
Tel: +34 93 179 05 36

France

CORREVIO
Tél: +33 1 77 68 89 17

Hrvatska

Cardiome UK Limited
Tél/Tel: +41 848 00 79 70

Ireland

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Ísland

Cardiome UK Limited
Sími: +41 848 00 79 70

Italia

Cardiome UK Limited
Tel: +39 02 600 63037

Κύπρος

Cardiome UK Limited
Τηλ: +41 848 00 79 70

Latvija

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Nederland

Cardiome UK Limited
Tel: +31 20 808 32 06

Norge

Cardiome UK Limited
Tlf: +41 848 00 79 70

Österreich

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Polska

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Portugal

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

România

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Slovenija

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Slovenská republika

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Suomi/Finland

Cardiome UK Limited
Puh/Tel: +41 848 00 79 70

Sverige

Cardiome UK Limited
Tel: +46 8 408 38440

United Kingdom

Cardiome UK Limited
Tel: +44 203 002 8114

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές ενημέρωσης

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Ταχεία ανάταξη προσφάτου ενάρξεως 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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το BRINAVESS θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε ένα κλινικά ελεγχόμενο περιβάλλον κατάλληλο για καρδιακή ανάταξη. Μόνο ένας καλά καταρτισμένος επαγγελματίας του τομέα υγειονομικής περίθαλψης 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). Μαζί με το φαρμακευτικό προϊόν παρέχεται ένας κατάλογος ελέγχου πριν την έγχυση. Πριν τη χορήγηση, ζητείται από τον συνταγογράφο γιατρό να καθορίσει την επιλεξιμότητα 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 του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που θα χορηγήσει το BRINAVESS.

Δοσολογία

Το BRINAVESS χορηγείται βάσει του σωματικού βάρους του ασθενούς, με μέγιστη υπολογιζόμενη δόση με βάση τα 113 kg.

Η συνιστώμενη αρχική έγχυση είναι 3 mg/kg να εγχύονται εντός ενός διαστήματος 10 λεπτών. Για ασθενείς που ζυγίζουν ≥ 113 kg, δεν θα πρέπει να γίνεται υπέρβαση της μέγιστης αρχικής δόσης των 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. Για ασθενείς που ζυγίζουν ≥ 113 kg, δεν θα πρέπει να γίνεται υπέρβαση της μέγιστης δεύτερης έγχυσης των 226 mg (56,5 ml διαλύματος 4 mg/ml). Δεν θα πρέπει να χορηγούνται αθροιστικές δόσεις μεγαλύτερες από 5 mg/kg εντός 24 ωρών. Δεν έχουν αξιολογηθεί αθροιστικές δόσεις άνω των 565 mg.

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για επαναλαμβανόμενες δόσεις μετά την αρχική και τη δεύτερη έγχυση. Μετά από 24 ώρες φαίνεται να μην υπάρχουν σημαντικά επίπεδα βερνακαλάντης.

Η αρχική έγχυση του BRINAVESS 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, παρακολουθήστε τα ζωτικά σημεία του ασθενούς και τον καρδιακό ρυθμό για 15 λεπτά επιπλέον.

Εάν δεν πραγματοποιήθηκε ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό με την αρχική έγχυση ή εντός της περιόδου παρακολούθησης των 15 λεπτών, χορηγήστε 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 το τέλος. Εάν παρατηρηθεί αιμοδυναμικά σταθερός κοιλιακός πτερυγισμός μετά την αρχική έγχυση, μπορεί να χορηγηθεί η δεύτερη έγχυση του BRINAVESS καθώς οι ασθενείς μπορεί να αναταχθούν σε φλεβοκομβικό ρυθμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Ασθενείς ύστερα από χειρουργική επέμβαση καρδιάς:
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με 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 του BRINAVESS σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών για την τρέχουσα ένδειξη και συνεπώς το BRINAVESS δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτόν τον πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

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.

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

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

Συνιστώμενοι διαλύτες είναι Ενέσιμο Χλωριούχο Νάτριο 0,9%, Ενέσιμο Lactated Ringers, ή Ενέσιμη Γλυκόζη 5%.

Για οδηγίες σχετικά με τη διάλυση 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 msec), 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, καθώς και τις πρώτες 4 ώρες μετά, τη χορήγηση του BRINAVESS.
- Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (που περιλαμβάνει έμφραγμα του μυοκαρδίου) εντός των τελευταίων 30 ημερών.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής υπότασης κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά από έγχυση του BRINAVESS. 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 του BRINAVESS θα πρέπει να διακόπτεται και αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλη ιατρική φροντίδα:

- Μία 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 του BRINAVESS, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λάβουν τη δεύτερη δόση του BRINAVESS.

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.

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

Προτού επιχειρήσετε 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 του BRINAVESS.

Υπόταση

Υπόταση μπορεί να εμφανισθεί σε έναν μικρό αριθμό ασθενών (βερνακαλάντη 7,6%, εικονικό φάρμακο 5,1%). Η υπόταση τυπικά εμφανίζεται νωρίς, είτε κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή σύντομα μετά το τέλος της έγχυσης και μπορεί συνήθως να διορθωθεί από 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 (16,1% έναντι 4,7%, αντιστοίχως). Σε ασθενείς χωρίς CHF η συχνότητα εμφάνισης υπότασης δεν ήταν σημαντικά διαφορετική κατά τις πρώτες 2 ώρες μετά τη δόση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βερνακαλάντη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (5,7% έναντι 5,2%, αντιστοίχως). Υπόταση που αναφέρθηκε ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ή που οδήγησε σε τερματισμό του φαρμάκου εμφανίστηκε σε ασθενείς με CHF μετά την έκθεση στο BRINAVESS στο 2,9% αυτών των ασθενών συγκριτικά με 0% στο εικονικό φάρμακο.

Οι ασθενείς με ιστορικό CHF παρουσίασαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης κοιλιακής αρρυθμίας τις πρώτες δύο ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης (7,3% για το BRINAVESS 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. Σε αντίθεση, κοιλιακές αρρυθμίες αναφέρθηκαν με παρόμοιες συχνότητες σε ασθενείς χωρίς ιστορικό CHF οι οποίοι έλαβαν θεραπεία

είτε με BRINAVESS ή με εικονικό φάρμακο (3,2% για το BRINAVESS έναντι 3,6% για το εικονικό φάρμακο).

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 λειτουργικές κατηγορίες NYHA I έως II. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη χρήση της βερνακαλάντης σε ασθενείς με προηγουμένως τεκμηριωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) $\leq 35\%$. 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).

Κολπικός πτερυγισμός

Το BRINAVESS δεν βρέθηκε να είναι αποτελεσματικό στην ανάταξη του τυπικού πρωτοπαθούς κολπικού πτερυγισμού σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Οι ασθενείς που λαμβάνουν BRINAVESS 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 πολύ σπάνιες περιπτώσεις κολπικού πτερυγισμού με 1:1 κολποκοιλιακή αγωγιμότητα.

Χρήση AADs (αντιαρρυθμικών φαρμάκων) πριν από ή μετά το BRINAVESS

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

Το BRINAVESS θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν από στόματος AADs (κατηγορίας I και III), λόγω περιορισμένης εμπειρίας. Ο κίνδυνος κολπικού πτερυγισμού 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 του BRINAVESS, 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.

Βαλβιδοπάθεια

Σε ασθενείς με βαλβιδοπάθεια, υπήρχε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων κοιλιακής αρρυθμίας σε ασθενείς με βερνακαλάντη. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Άλλες νόσοι και καταστάσεις που δεν μελετήθηκαν

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

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

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

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περίπου 1,4 mmol (32 mg) νατρίου σε κάθε φιαλίδιο 200 mg. Κάθε φιαλίδιο των 500 mg περιέχει περίπου 3,5 mmol (80 mg) νατρίου.

Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα με ελεγχόμενη ποσότητα νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων με την ενέσιμη βερνακαλάντη.

Το BRINAVESS 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 προγραμματίων κλινικής ανάπτυξης, η από στόματος αντιαρρυθμική θεραπεία συντήρησης σταμάτησε για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη χορήγηση του BRINAVESS. Η επανάληψη ή η έναρξη από στόματος αντιαρρυθμικής θεραπείας συντήρησης μπορεί να εξετάζεται μετά από αυτή τη χρονική περίοδο (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παρόλο που η βερνακαλάντη είναι υπόστρωμα του CYP2D6, η φαρμακοκινητική (PK) ανάλυση του πληθυσμού έδειξε 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 φτωχούς μεταβολιστές του CYP2D6 είναι μόνο ελάχιστα διαφορετική συγκριτικά με αυτή των ευρύτερων μεταβολιστών. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της βερνακαλάντης στη βάση της κατάστασης του μεταβολιστή του CYP2D6, ή όταν η βερνακαλάντη χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολείς του 2D6.

Η βερνακαλάντη είναι ένας μέτριος, 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 Ρ-γλυκοπρωτεΐνης σε μία δοκιμή μεταφοράς διγοξίνης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Διαβάστε όλα τα βήματα πριν από τη χορήγηση.

Προετοιμασία του BRINAVESS για έγχυση

Βήμα 1: Ελέγξτε οπτικά τα φιαλίδια BRINAVESS για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μη χρησιμοποιείτε όποια φιαλίδια εμφανίζουν σωματιδιακή ύλη 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 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 χρειασθεί. Δημιουργήστε 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.

Βήμα 3: Έλεγχος διαλύματος

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

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