

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CORVERT 87 mikrog/ml infuusioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 100 mikrogrammaa ibutilidifumaraattia, mikä vastaa 87 mikrogrammaa ibutilidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 35,33 mg natriumia per 10 ml infuusionestettä, liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutti eteisvärinän tai -lepatuksen konversio sinusrytmiksi.

Katso kohdasta 5.1 teho kliinisissä tutkimuksissa.

4.2 Annostus ja antotapa

Vähintään 60-kiloiset potilaat: 1 mg ibutilidifumaraattia (= 0,87 mg ibutilidia, mikä vastaa 10 ml:n injektio-pulloa) laskimonsisäisesti 10 minuutin aikana.

Alle 60-kiloiset potilaat: 0,01 mg ibutilidifumaraattia painokiloa kohti (= 0,0087 mg ibutilidia/kg, mikä vastaa määrää 0,1 ml/kg) laskimonsisäisesti 10 minuutin aikana.

Jos rytmihäiriö ei korjaannu 10 minuutin kuluessa ensimmäisen infuusion päättymisestä, potilaalle voidaan antaa toinen annos. Muita lisäännoksia ei suositella QT-ajan pitenemisriskin vuoksi. Potilaalle, jolla ei todeta tunnin tai sitä pidemmän ajan kuluessa vastetta CORVERT-hoitoon, voidaan tehdä sähköinen rytminsiirto.

Ibutilidi-infuusio on lopetettava heti, kun rytmihäiriö on korjaantunut tai jos potilaalla ilmenee pitkittynyttä tai ei-pitkittynyttä kammiotakykardiaa tai syketiheyden suhteen korjattua huomattavaa QT-ajan pidentymistä.

Infuusion on kestävä vähintään 10 minuuttia.

Pediatriset potilaat

CORVERTia ei suositella alle 18-vuotiaille pediatrisille potilaille turvallisuus- ja tehotietojen puuttumisen vuoksi.

Iäkkäät

Kliinisiin lääketutkimuksiin osallistuneiden potilaiden keski-ikä oli 65 vuotta. Farmakokineettisissä tai

tehoa tai turvallisuutta mittaavissa parametreissa ei havaittu ikään liittyviä eroja alle 65-vuotiailla verrattuna vähintään 65-vuotiaisiin. Siksi annoksen sovittamista iäkkäille potilaille ei suositella.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, ei suositella. Alle 10 % CORVERT-annoksesta kulkeutuu muuttumattomana virtsaan. CORVERT-hoitoa saaneilla 285 potilaalla, joilla oli eteisvärinä tai -lepatus, ibutilidin puhdistuma oli riippumaton munuaisten toiminnasta arvioidun kreatiniinipuhdistuman (vaihteluväli 21–140 ml/min) mukaan mitattuna.

Potilaat, joille tehty sydänleikkaus

Seuraavaa annostusta suositellaan hemodynaamisesti stabiileille potilaille, joilla ilmenee eteisvärinää tai -lepatusta aikavälillä, joka ulottuu 24 tunnista 7 vuorokauteen sydänleikkauksen jälkeen.

Vähintään 60-kiloiset potilaat: 0,5 mg ibutilidifumaraattia (= 0,44 mg ibutilidia, mikä vastaa 5 ml:aa infuusionestettä) laskimonsisäisesti 10 minuutin aikana.

Alle 60-kiloiset potilaat: 0,005 mg ibutilidifumaraattia painokiloa kohti (= 0,0044 mg ibutilidia painokiloa kohti, mikä vastaa määrää 0,05 ml/kg) laskimonsisäisesti 10 minuutin aikana.

Jos rytmihäiriö ei korjaannu 10 minuutin kuluessa infuusion lopettamisesta, potilaalle voidaan antaa toinen annos.

Hoidon seuranta

Jos CORVERTin annon aikana ilmenee ventrikulaarisia rytmihäiriöitä tai ne pahenevat, infuusio on lopetettava heti (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 luetelluille apuaineille.
- CORVERT- infuusionestettä ei saa antaa potilaalle, jolla on aiemmin ollut jokin seuraavista:
 - polymorfinen kammiotakykardia (esim. kääntyvien kärkien takykardia)
 - oireinen sydämen vajaatoiminta
 - pidentynyt QT-aika (> 440 ms)
 - toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos potilailla, joilla ei ole tahdistinta
 - sairas sinus -oireyhtymä
 - tuore (alle kuukauden sisällä tapahtunut) sydäninfarkti
 - hypokalemia
 - hypomagnesemia
- Samanaikainen hoito ryhmän I tai III rytmihäiriölääkkeillä.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

CORVERT voi aiheuttaa hengenvaarallisia ventrikulaarisia rytmihäiriöitä (kääntyvien kärkien takykardia). Kliinisissä tutkimuksissa eteisvärinän/-lepatuksen vuoksi hoidetuista potilaista polymorfista takykardiaa todettiin noin 5 prosentilla. Hengenvaarallista pitkittyntä polymorfista kammiotakykardiaa esiintyi 1,9 %:lla hoidetuista potilaista. Polymorfinen kammiotakykardia saattaa edetä kammiovärinäksi. Potilailla, joilla on anamneesissa kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai pieni vasemman kammion ejektiofraktio, on suurempi riski saada vakava proarytmia, mukaan lukien pitkittynyt polymorfinen kammiotakykardia (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Kliinisissä tutkimuksissa monomorfista kammiotakykardiaa esiintyi enemmän naisilla.

Ennen hoidon aloittamista on päätettävä antikoagulanttihoiton tarpeesta ja korjattava mahdollinen hypokalemia ja hypomagnesemia. Digoksiinimyrkytyksen mahdollisuus on poissuljettava ennen hoitoa (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset). Sydänrytmiä on seurattava keskeytyksettä koko infuusion ajan ja vähintään 4 tunnin ajan sen päättymisestä. Jos QTc-aika ei tänä aikana ole palautunut lähtötasolle, sydänrytmiä on

seurattava pidempään kuin 4 tuntia. Pidempää seuranta voidaan tarvita, jos CORVERT-infuusion tai 4-tuntisen seurantajakson aikana huomataan proarytmistä aktiiviteettia. Jos potilaalla ilmenee vakava proarytmia, tila on arvioitava ja noudatettava vastaisuudessa varovaisuutta sellaisten lääkitysten käytössä, jotka voivat pidentää QT-aikaa tai aiheuttaa proarytmioita.

Hoidon valvonnasta vastaavan henkilökunnan on oltava perehtynyt rytmihäiriöiden diagnostiikkaan ja saatavilla on oltava välineistö akuuttia defibrillaatiota varten. Potilaita, joilla on aiemmin ollut ventrikulaarisia rytmihäiriöitä, on seurattava vähintään 24 tuntia. Ryhmiin I tai III kuuluvia rytmihäiriölääkkeitä saa antaa aikaisintaan 4 tunnin kuluttua ibutilidi-infuusion päättymisestä ja vain, jos QTc-aika on palautunut lähtötasolle. Tällaisen potilaan sydänrytmiä on seurattava vähintään 24 tuntia.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 35,33 mg natriumia per 10 ml:aa infuusionestettä, liuosta, mikä vastaa 1,8 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. CORVERT voidaan laimentaa natriumia sisältäviin liuoksiin (ks. kohta 6.6), ja tämä on otettava huomioon potilaalle annettavassa kaikista lähteistä peräisin olevassa natriumin kokonaismäärässä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vaikka erillisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, ryhmän I (disopyramidi, kinidiini, prokainamidi) ja muita ryhmän III (amiodaroni, sotaloli ja dofetilidi) rytmihäiriölääkkeitä ei saa antaa CORVERT-infuusionesteen kanssa samanaikaisesti eikä 4 tunnin kuluessa infuusion päättymisestä; niitä saa antaa vain jos QTc-aika on palautunut lähtötasolle, koska ne voivat pidentää refraktaariaikaa (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

CORVERTin anto saattaa suurentaa proarytmioiden riskiä potilailla, joita hoidetaan QT-aikaa pidentävillä lääkkeillä, kuten psykoosilääkkeillä (fentiatsiinit: tioridatsiini, klooripromatsiini ja levomepromatsiini; bentsamidit: sulpiridi, sultopridi, amisulpiridi ja tiapridi; pimotsidi; haloperidoli; droperidoli), trisyklisillä tai tetrasyklisillä masennuslääkkeillä, antibiooteilla (makrolidit: erytromysiiniyhdisteet; fluorokinolonit; pentamidiini), eräillä antihistamiineilla (terfenadiini ja astemitsoli) tai muihin lääkeaineryhmiin kuuluvilla lääkkeillä (bepriidi; sisapridi; difemaniili; halofantriini ja mitsolastiini).

Lääkärin on arvioitava ibutilidifumaraatin ja yllä lueteltujen lääkitysten samanaikaisesta annosta aiheutuva riski-hyötysuhde ja kääntyvien kärkien takykardian riski.

Supraventrikulaariset rytmihäiriöt voivat estää havaitsemasta kardiotoksisuutta, joka liittyy liian suuriin digoksiinipitoisuuksiin. Siksi olisi noudatettava erityistä varovaisuutta sellaisten potilaiden hoidossa, joilla plasman digoksiinipitoisuudet ylittävät tavallisen terapeuttisen vaihteluvälin tai sitä epäillään. Samanaikainen CORVERT- ja digoksiinihoito ei vaikuta kummankaan lääkkeen pitoisuuksiin plasmassa.

Samanaikainen beetasalpaaja- tai kalsiuminestäjähoito ei vaikuta CORVERTin farmakokinetiikkaan.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Ibutilidin käytöstä raskausaikana ei ole riittävästi tietoa. Yhdellä eläinlajilla, rotalla, on tutkimuksissa osoitettu alkiotoksisia ja teratogeenisiä vaikutuksia. Eläintutkimukset eivät kuitenkaan ole riittäviä johtopäätösten tekemiseksi (ks. 5.3).

CORVERTin käyttöaihe huomioon ottaen tätä valmistetta tulisi käyttää raskausaikana vain silloin, kun se selvästi on tarpeen.

Imetys

Ei tiedetä, kulkeutuuko ibutilidi eläinten ja ihmisen rintamaitoon. Siksi imetystä ibutilidihoidon aikana

ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisin ja vakavin haittavaikutus on proarytmiat. Kliinisissä tutkimuksissa 1,9 %:lle potilaista kehittyi hengenvaarallinen pitkittynyt polymorfinen kammiotakykardia (kääntyvien kärkien takykardia), joka vaati välittömän rytminsiirron. Ei-pitkittynyttä polymorfista kammiotakykardiaa todettiin 3,1 %:lla potilaista. Polymorfinen kammiotakykardia todettiin kaikissa tapauksissa ensimmäisen kerran 40 minuutin kuluessa hoidon aloittamisesta.

Potilailla, joilla on anamneesissa kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai pieni vasemman sydänkammion ejektiofraktio, on suurempi riski saada vakava proarytmiä, mukaan lukien pitkittynyt polymorfinen kammiotakykardia.

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmennyt ja raportoitu ibutilidihoidon aikana käyttäen seuraavia esiintymistiheyksiä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Sydän	Yleinen	<ul style="list-style-type: none">Kammiotakykardia (pitkittynyt polymorfinen ja monomorfinen kammiotakykardia, ei-pitkittynyt polymorfinen ja monomorfinen kammiotakykardia)KammioisälyöntisyysEteis-kammiokatkosHaarakatkosBradykardiaSupraventrikulaarinen takykardia
	Melko harvinainen	<ul style="list-style-type: none">KammiovärinäAngina pectorisEteisvärinä
Verisuonisto	Yleinen	<ul style="list-style-type: none">Hypotensio
	Melko harvinainen	<ul style="list-style-type: none">Kohonnut verenpaineVasodilataatio
Munaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	<ul style="list-style-type: none">Akuutti munuaisten vajaatoiminta
Tutkimukset	Yleinen	<ul style="list-style-type: none">EKG:ssa pidentynyt QT-aika

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa neljälle potilaalle annettiin vahingossa yliannos. Suurin annos oli 3,4 mg ibutilidifumaraattia 15 minuutin aikana. Näistä neljästä potilaasta yhdelle kehittyi kammioperäisiä lisälyöntejä ja monomorfinen kammiotakykardia ja yhdelle kolmannen asteen eteis-kammiokatkos ja ei-pitkittynyt polymorfinen kammiotakykardia. Lopuilla kahdella potilaalla ei todettu mitään haittatapahtumia.

Yliannostuksen sattuessa proarytmiatapahtumien ilmenemisriski on siis suurentunut, erityisesti potilailla, joilla on aiemmin ollut kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ja/tai pienentynyt ejektiofraktio. Ibutilidi-yliannostuksen kliiniset vaikutukset saattavat pahentaa odotettavissa olevaa repolarisaation pitkittymistä, jota ilmenee jo tavallisesti käytetyillä kliinisillä annoksilla.

Yliannostuksessa potilaalle on annettava oireenmukaista ja peruselintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: rytmihäiriölääkkeet, ryhmä III, ATC-koodi on C01BD05.

Vaikutusmekanismi

CORVERT on rytmihäiriölääke, jolla on pääasiassa ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden (sydämen aktiopotentiaalin kestoa pidentäviä) ominaisuuksia Vaughan-Williamsin luokittelun mukaan.

Ibutilidi pidentää aktiopotentiaalin kestoa eristetyissä aikuisen sydänlihassoluissa ja lisää refraktaarisuutta sekä eteisissä että kammioissa *in vivo*.

Tutkimukset osoittavat, että nanomolaarisina pitoisuuksina ibutilidi myöhentää repolarisaatiota aktivoimalla (lähinnä natriumin) hitaan sisäänvirtauksen sen sijaan, että se estäisi kaliumin ulosvirtauksen, mikä on useimpien muiden ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden vaikutusmekanismi.

Ihmisellä CORVERT-infuusionesteen merkittävin elektrofysiologinen ominaisuus ilmenee tehokkaiden refraktaarijaksojen pitenemisenä eteis- ja kammiolihasissa.

Hemodynamiikka

Kun CORVERTia annettiin eläimille laskimonsisäisesti yli 10-kertaisina annoksina verrattuna ihmiselle tarkoitettuun annokseen, havaittiin lieviä negatiivisia inotrooppisia vaikutuksia (vasemman kammion supistumisvireys väheni alle 8 %).

Eräässä suppeassa hemodynamiikkatutkimuksessa (n = 47) sydämen minuuttitilavuus väheni tilastollisesti merkittävästi (noin 0,57 l/min) potilailla, joiden ejektiofraktio oli > 35 %. Tähän ei

liittynyt keuhkovaltimoiden tai kapillaarisuonten kiilapaineiden muutoksia.

Farmakologia

CORVERT hidastaa eteis-kammiojohtumista lievästi ja pidentää QT-aikaa annoksesta riippuvaisesti. CORVERT ei vaikuta kliinisesti merkittävästi QRS-kompleksin keston, kun sitä annetaan laskimonsisäisesti enintään 0,03 mg/kg 10 minuutin aikana. Ibutilidi saattaa pidentää AH-aikaa ja vaikuttaa sinussyklin pituuteen sekä sinussolmukkeen korjattuun enimmäistoipumisaikaan.

Kliiniset tutkimukset

Kliinisissä tutkimuksissa potilaille, joilla eteisvärinä tai -lepatus oli kestänyt enintään 90 päivää, annettiin ibutilidifumaraattia enintään 2 mg:n annoksina. Hoito palautti sinusrytmin 48–76 %:lla eteislepatuspotilaista ja 22–51 %:lla eteisvärinäpotilaista. Lumehoito palautti sinusrytmin 0–3 %:lla potilaista.

Rytminsiirron onnistuminen riippuu rytmihäiriön kestosta, kuten seuraavasta taulukosta ilmenee.

Rytmihäiriön kesto	Rytminsiirron onnistumisprosentti eteisvärinässä (lkm/potilaita yhteensä)	Rytminsiirron onnistumisprosentti eteislepatuksessa (lkm/potilaita yhteensä)
0–3 vrk	45 % (45/99)	67 % (30/45)
4–30 vrk	31 % (29/93)	62 % (50/81)
> 30 vrk	20 % (23/114)	34 % (10/29)

5.2 Farmakokinetiikka

Ibutilidifumaraatin farmakokinetiikka on lineaarinen annosvälillä 0,01–0,1 mg/kg. Molemmilla enantiomeereillä on samankaltaiset farmakokineettiset ominaisuudet. Laskimoinfuusion jälkeen pitoisuudet plasmassa pienenevät multiekspontiaalisella tavalla, joka vaihtelee eri potilailla.

Jakautuminen: Proteiineihin sitoutuminen on kohtalaista, noin 41-prosenttista, eikä sen siksi oleteta vaikuttavan muilla lääkkeillä proteiineihin sitoutumiseen. Vakaan tilan jakautumistilavuus on terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä 11 ± 4 l/kg, mikä on osoitus laajasta jakautumisesta kudoksiin.

Biotransformaatio: Ibutilidi metaboloituu todennäköisesti sytokromi P450:n välityksellä. Virtsasta on tunnistettu kahdeksan metaboliittia. Niiden arvellaan muodostuvan ensisijaisesti ω -hapettumisen ja sitä seuraavan heptyylisivuketjun asteittaisen β -hapettumisen kautta. Seitsemällä näistä metaboliiteista on vähäinen farmakologinen vaikutus verrattuna ibutilidiin. Ensimmäiseksi muodostuvalla metaboliitilla on samankaltaista *in vitro* -aktiiviteettia kuin ibutilidillä. Sen pitoisuudet plasmassa ovat kuitenkin alle 1 %:a ibutilidin pitoisuuksista, joten sen ei oleteta osallistuvan farmakologiseen kokonaisvaikutukseen.

Eliminaatio: Ibutilidin puhdistuma on suuri, samaa suuruusluokkaa kuin verenvirtaus maksassa, 29 ± 7 ml/min/kg. Alkuvaiheen puoliintumisaika on lyhyt, noin 1,5 minuuttia, ja loppuvaiheen puoliintumisaika on noin 6 tuntia (vaihteluväli 2–12 h). Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä 82 % (78 % 24 tunnissa) annoksesta kulkeutui virtsaan ($6,7 \pm 1,8$ % annoksesta muuttumattomana ibutilidina) 4 päivän kuluessa annostelusta. Loput (19 %) mitattiin ulosteesta 7 päivän kuluessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Yhdellä eläinlajilla, rotalla, on tutkimuksissa osoitettu alkiotoksisia ja teratogeenisiä vaikutuksia. Eläintutkimukset eivät kuitenkaan ole riittäviä johtopäätösten tekemiseksi (ks. 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaatti (rakeinen trihydraatti)
Natriumkloridi
Natriumhydroksidiliuos 10 %
Kloorivetyhappoliuos 10 %
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Kerta-annoksen sisältävässä injektiopullossa oleva CORVERT on tarkoitettu vain kerta-antoon. Laimennettu liuos pysyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä CORVERT-infusioneste tulisi käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, niin säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24:tuntia 2–8 °C:ssa, mikäli laimentaminen ei ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on kumitulppa ja alumiinisuojaus. Pakkauskooko 10 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

CORVERTin voi antaa sellaisenaan tai laimennettuna. Yhden 10 ml injektiopullon voi laimentaa 50 ml:lla infuusionestettä.

Sydänleikkauksen läpikäyneille potilaille voidaan laimentaa 5 ml CORVERTia 50 ml:lla infuusionestettä.

Seuraavat laimentimet ovat yhteensopivia CORVERTin kanssa:

Glukoosi-infusioneste 50 mg/ml (5 %)
Natriumkloridi-infusioneste 9 mg/ml (0,9 %)

Infusionesteen laimennokset ovat yhteensopivia polyvinyylikloridista (PVC) ja polyolefinista valmistettujen infuusiopussien kanssa.

Anna infusionesteen tasaantua huoneenlämpöiseksi ennen infuusiota.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

12671

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. joulukuuta 1996
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1. lokakuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CORVERT 87 mikrog/ml infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 100 mikrogram ibutilidfumarat, som motsvarar 87 mikrogram ibutilid.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 35,33 mg natrium per 10 ml infusionsvätska, lösning.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Konvertering av akut förmaksflimmer eller -fladder till sinusrytm.

För effekt i kliniska prövningar se avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Patienter som väger minst 60 kg: 1 mg ibutilidfumarat (= 0,87 mg ibutilid vilket motsvarar en injektionsflaska à 10 ml) intravenöst under 10 minuter.

Patienter som väger under 60 kg: 0,01 mg ibutilidfumarat/kg kroppsvikt (= 0,0087 mg ibutilid/kg vilket motsvarar en mängd på 0,1 ml/kg) intravenöst under 10 minuter.

Om arytm inte korrigeras inom 10 minuter efter att den första infusionen avslutats kan patienten ges en andra dos. Ytterligare tilläggsdoser rekommenderas inte på grund av risken för QT-förlängning. För patienter som inte svarar på CORVERT-behandlingen inom en timme eller längre tid kan elkonvertering göras.

Ibutilidinfusionen ska avslutas genast då arytm har korrigerats eller om patienten får förlängd eller icke-förlängd kammartakykardi eller signifikant QT-förlängning korrigerad för hjärtfrekvens.

Infusionen ska räcka minst 10 minuter.

Pediatrik population

CORVERT rekommenderas inte till pediatrika patienter under 18 år då data om säkerhet och effekt saknas.

Äldre

Medelåldern för patienter som deltagit i kliniska läkemedelsprövningar var 65 år. Inga skillnader förknippade med åldern observerades i farmakokinetiska parametrar eller parametrar som mäter effekt eller säkerhet mellan patienter i åldern under 65 år jämfört med patienter i åldern 65 år och över. Därför rekommenderas inte justering av dosen till äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Justering av dosen till patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas inte. Under 10 % av CORVERT-dosen passerar oförändrad till urinen. 285 CORVERT-behandlade patienter som hade förmaksflimmer eller -fladder var clearance av ibutilid oberoende av njurfunktionen mätt enligt beräknad kreatinin-clearance (medelvariationen 21–140 ml/min).

Patienter som undergått hjärtoperation

Följande dosering rekommenderas till hemodynamiskt stabila patienter som drabbas av förmaksflimmer eller förmaksfladder 24 timmar till 7 dagar efter hjärtkirurgi.

Patienter som väger minst 60 kg: 0,5 mg ibutilidfumarat (= 0,44 mg ibutilid, vilket motsvarar 5 ml infusionsvätska) intravenöst under 10 minuter.

Patienter som väger under 60 kg: 0,005 mg ibutilidfumarat/kg kroppsvikt (= 0,0044 mg ibutilid/kg kroppsvikt, vilket motsvarar en mängd på 0,05 ml/kg) intravenöst under 10 minuter.

Om arytm inte korrigeras inom 10 minuter efter att infusionen avslutats kan patienten ges en andra dos.

Uppföljning av behandlingen

Om det under administreringen av CORVERT förekommer kammartakykardi eller om den förvärras, ska infusionen avslutas genast (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- CORVERT-infusionsvätska får inte ges till patienter som tidigare har haft något av följande:
 - polymorf kammartakykardi (t.ex. torsades de pointes)
 - symptomatisk hjärtsvikt
 - förlängd QT-tid (> 440 ms)
 - andra eller tredje gradens atrioventrikulära block hos patienter vid frånvaro av pacemaker.
 - sjuka sinus-syndrom
 - akut hjärtinfarkt (inträffat under den senaste månaden)
 - hypokalemi
 - hypomagnesemi
- Samtidig behandling med rytmkontrollerande läkemedel av klass I eller III.
- Svårt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

CORVERT kan orsaka livsfarliga kammararytmier (torsades de pointes). Polymorf takykardi förekom i kliniska prövningar hos ca cirka 5 % av patienter som behandlades för förmaksflimmer/-fladder. Livsfarlig förlängd polymorf kammartakykardi uppträdde hos 1,9 % av de behandlade patienterna. Polymorf kammartakykardi kan framskrida till kammarflimmer. Patienter som har kronisk hjärtsvikt eller liten ejektionsfraktion i vänstra kammaren i anamnesen, har en större risk att få allvarlig proarytmi, inklusive förlängd polymorf kammartakykardi (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Monomorf kammartakykardi uppträdde mer hos kvinnor i kliniska prövningar.

Innan behandlingen inleds ska beslut fattas om behovet av antikoagulantibehandling och korrigerande av eventuell hypokalemi och hypomagnesemi. Möjligheten för digoxinförgiftning ska uteslutas före behandling (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner). Hjärtrytmen

ska följas utan avbrott under hela infusionen och minst 4 timmar efter att den avslutats. Om QTc-tiden inte under denna tid återgått till utgångsläget ska hjärtrytmen följas längre än 4 timmar. Längre övervakning kan behövas om det under CORVERT-infusionen eller 4-timmars övervakningsperioden noterats proarytmisk aktivitet. Om allvarig proarytmi uppträder hos patienter ska tillståndet utvärderas och försiktighet iaktas i framtiden vid bruk av sådant läkemedel som kan förlänga QT-tiden eller orsaka proarytmi.

Personalen som ansvarar för övervakningen av behandlingen ska vara insatt i diagnostiken av rytmstörningar och utrustning för akut defibrillering ska finnas till hands. Patienter som tidigare haft ventrikulära arytmier ska följas under minst 24 timmar. Antiarytmika av klass I eller III får inte ges förrän tidigast 4 timmar efter avslutad ibutilid-infusion och endast om QTc-tiden har återgått till utgångsläget. En sådan patients hjärtrytm ska följas under minst 24 timmar.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 35,33 mg natrium per 10 ml infusionsvätska, lösning, motsvarande 1,8 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna). CORVERT kan spädas i lösningar som innehåller natrium (se avsnitt 6.6) och detta ska beaktas i den totala mängden natrium från alla källor som ges till patienten.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fastän separata interaktionsstudier inte har utförts för antiarytmika av klass I (disopyramid, kinidin, prokainamid) och andra klass III (amiodaron, sotalol och dofetilid) inte ges samtidigt med CORVERT-infusionsvätskan och inte inom 4 timmar efter avslutad infusion; de får endast ges om QTc-tiden har återgått till utgångsläget emedan de kan förlänga refraktärtiden (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Administrering av CORVERT kan höja risken för proarytmier hos patienter som behandlas med läkemedel som förlänger QT-tiden, såsom psykosläkemedel (fentiaziner: tioridazin, klorpromazin och levomepromazin; benzamider: sulpirid, sultoprid, amisulpirid och tiaprid; pimotsid; haloperidol; droperidol), tricykliska eller tetracykliska antidepressiva, antibiotika (makrolider: erytromycin-föreningar; fluorokinoloner; pentamidin), vissa antihistaminer (terfenadin och astemizol) eller läkemedel som tillhör andra läkemedelsgrupper (bepiridil; sisaprid; difemanil; halofantrin och mizolastin).

Läkaren ska bedöma risk-nytta förhållandet som orsakas av samtidig administrering av ibutilidfumarat och ovan nämnda läkemedel och risken för torsades de pointes.

Supraventrikulära arytmier kan hindra upptäckt av kardiotoxicitet som är förknippad med för höga digoxinkoncentrationer. Därför ska särskild försiktighet iaktas vid behandlingen av sådana patienter där digoxinkoncentrationerna i plasma överskrider det vanliga terapeutiska intervallet eller detta misstänks. Samtidig behandling med CORVERT och digoxin inverkar inte på någotdera läkemedlets koncentrationer i plasma.

Samtidig behandling med betablockerare eller kalciumhämmare inverkar inte på farmakokinetiken hos CORVERT.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Det finns otillräcklig mängd data om användningen av ibutilid i gravida kvinnor. Hos en djurart, råtta, har studier pekats på embryotoxiska och teratogena effekter. Djurstudierna är emellertid otillräckliga för att slutsatser ska kunna dras (se avsnitt 5.3).

Beaktande indikationen för CORVERT ska detta läkemedel användas under graviditet endast då det är klart nödvändigt.

Amning

Det är okänt om ibutilid utsöndras i mjölk (djur och människa). Därför rekommenderas inte amning under behandling med ibutilid.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Den vanligaste och allvarligaste biverkningen är proarytmier. I kliniska prövningar utvecklade 1,9 % av patienterna en livsfarlig förlängd polymorf kammartakykardi (torsades de pointes) som krävde omedelbar konvertering. Icke-förlängd polymorf kammartakykardi konstaterades hos 3,1 % av de patienterna. Polymorf kammartakykardi konstaterades i alla fall första gången inom 40 minuter efter att behandlingen inletts.

Patienter som har kronisk hjärtsvikt eller liten ejektionsfraktion i vänstra kammaren i anamnesen, har en större risk att få allvarlig proarytmi, inklusive förlängd polymorf kammartakykardi.

Följande biverkningar och frekvenser har rapporterats under behandling med ibutilid: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Hjärtat	Vanliga	<ul style="list-style-type: none"> • Kammartakykardi (förlängd polymorf och monomorf kammartakykardi, icke-förlängd polymorf och monomorf kammartakykardi) • Kammarextraslag • Atrioventrikulär block • Grenblock • Bradykardi • Supraventrikulär takykardi
	Mindre vanliga	<ul style="list-style-type: none"> • Kammarflimmer • Angina pectoris • Förmaksflimmer
Blodkär	Vanliga	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotension
	Mindre vanliga	<ul style="list-style-type: none"> • Högt blodtryck • Kärlutvidgning
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	<ul style="list-style-type: none"> • Akut nedsatt njurfunktion
Undersökningar	Vanliga	<ul style="list-style-type: none"> • Förlängd QT-tid på EKG

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret

4.9 Överdoser

I kliniska prövningar gavs fyra patienter i misstag en överdos. Den största dosen var 3,4 ml ibutilidfumarat under 15 minuter. Av de fyra patienterna utvecklade ett kammarextraslag och monomorf kammatakykardi och en tredje gradens atrioventrikulär block och icke-förlängd polymorf kammartakykardi. Hos de återstående två patienterna observerades inga biverkningar.

Då en överdosering sker är risken för att proarytmihändelser uppträder förstörad, särskilt hos patienter som har tidigare haft kongestiv hjärtsvikt och/eller förminskad ejektionsfraktion. De kliniska effekterna av ibutilid-överdos kan försämra den förväntade fördröjd repolarisering som uppträder redan vid vanligt använda kliniska doser.

Vid överdosering skall symptomatiska och understödande åtgärder vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiarytmika klass III, ATC-kod: C01BD05

Verkningsmekanism

CORVERT är ett antiarytmiskt läkemedel som enligt Vaughan-Williams-klassificeringen huvudsakligen har antiarytmika klass III-egenskaper (förlängning av hjärtats aktionspotentialens duration).

Ibutilid förlänger aktionspotentialens duration i en vuxens isolerade hjärtmuskelceller och ökar refraktäriteten både i förmaken och kamrarna *in vivo*.

Undersökningar visar att i nanomolära koncentrationer fördröjer repolariseringen av ibutilid genom att aktivera det långsamma inflödet (huvudsakligen natriums) i stället för att förhindra utflödet av kalium, vilket är verkningsmekanismen hos de flesta andra antiarytmika klass III.

Den mest betydande elektrofysiologiska egenskapen hos CORVERT infusionsvätska manifesterar sig som en förlängning av de effektiva refraktärperioderna i förmaks- och kammarmusklerna.

Hemodynamik

Då CORVERT gavs till djur intravenöst i 10-faldiga doser jämfört med dosen avsedd för människa, observerades milda negativa inotropiska effekter (vänstra kammarens kontraktilitet minskade under 8 %).

I en begränsad hemodynamisk undersökning (n = 47) minskade hjärtats minutvolym på ett statistiskt signifikant sätt (cirka 0,57 l/min) hos patienter vars ejektionsfraktion var > 35 %. Detta var inte förknippat med förändringar i kiltrycket i lungartärer eller kapillärer.

Farmakologi

CORVERT fördröjer något den atrioventrikulära överledningen och förlänger QT-tiden, beroende på dosen. CORVERT har inte någon signifikant klinisk effekt på QRS-komplexets duration då det administreras intravenöst högst 0,03 mg/kg under 10 minuter. Ibutilid kan förlänga AH-tiden och inverka på sinuscykeln längd samt sinusknutens korrigerade maximala återhämtningstid.

Kliniska prövningar

I kliniska prövningar gavs patienter vars förmaksflimmer eller -fladder hade varat i högst 90 dagar

ibutilidfumarat i doser som inte överstiger 2 mg. Behandlingen återställde sinusrytmen hos 48–76 % av förmaksfladderpatienterna och 22–51 % av förmaksflimmerpatienterna. Placebobehandling återställde sinusrytmen hos 0–3 % av patienterna.

En framgångsrik konvertering beror på arytmis duration, som visas i följande tabell:

Arytmis duration	Procent lyckade konverteringar - förmaksflimmer (antal/patienter totalt)	Procent lyckade konverteringar - förmaksfladder (antal/patienter totalt)
0–3 dygn	45 % (45/99)	67 % (30/45)
4–30 dygn	31 % (29/93)	62 % (50/81)
> 30 dygn	20 % (23/114)	34 % (10/29)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos ibutilidfumarat är linearisk vid dosintervallet 0,01–0,1 mg/kg. De båda enantiomererna har liknande farmakokinetiska egenskaper. Efter intravenös infusion minskar koncentrationerna i plasma på ett multieponentialt sätt som varierar från patient till patient.

Distribution: Bindningen till proteiner är måttlig, cirka 41 procent, och förväntas därför inte inverka på bindningen till proteiner med andra läkemedel. Steady-state distributionsvolymen hos friska frivilliga försökspersoner är 11 ± 4 l/kg, vilket tyder på omfattande distribution i vävnaderna.

Metabolism: Ibutilid metaboliseras sannolikt via cytokrom P450. Åtta metaboliter har identifierats i urin. Troligtvis bildas de främst genom ω -oxidation och den gradvisa β -oxidationen av den därpå följande heptylidokedjan. Sju av dessa metaboliter har obetydlig farmakologisk effekt jämfört med ibutilid. Metaboliten som bildas först har liknande *in vitro*-aktivitet som ibutilid. Dess koncentrationer i plasma är dock under 1 % av ibutilids koncentrationer varför den inte förväntas delta i den farmakologiska totaleffekten.

Eliminering: Ibutilids clearance är stor, av samma storleksklass som blodcirkulationen i levern, 29 ± 7 ml/min/kg. Halveringstiden i initialskedet är kort, cirka 1,5 minuter och slutskedets halveringstid är cirka 6 timmar (variationsintervall 2–12 h). Hos friska frivilliga försökspersoner utsöndrades 82 % (78 % på 24 timmar) i urinen ($6,7 \pm 1,8$ % av dosen som oförändrat ibutilid) inom 4 dagar efter dosering. Resten (19 %) mättes i avföring inom 7 dagar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Resultat från gängse prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet orsakad av upprepad exponering och gentoxicitet visar inte några särskilda risker för människa. Hos en djurart, råttan, har studier pekat på embryotoxiska och teratogena effekter. Djurstudierna är emellertid otillräckliga för att slutsatser ska kunna dras (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetat (kornig trihydrat)
Natriumklorid
Natriumhydroxidlösning 10 %
Saltsyralösning 10 %
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

CORVERT som tillhandahålls i injektionsflaska innehållande en engångsdos, är endast avsett för engångsbruk. Spädd lösning är kemiskt och fysikaliskt stabil i 24 timmar vid 25 °C.

Av mikrobiologiska skäl ska CORVERT-infusionsvätska användas genast. Om preparatet inte används genast är förvaringstiden och förhållandena innan användningen användarens ansvar och får normalt inte överskrida 24 timmar vid 2–8 °C, förutom om spädnings skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av typ I-glas med gummiplugg och aluminiumskydd. Förpackningsstorlek 10 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

CORVERT kan ges som utspädd eller spädd. En 10 ml injektionsflaska kan spädas med 50 ml infusionsvätska.

För patienter som undergått hjärtoperation kan 5 ml CORVERT spädas med 50 ml infusionsvätska.

Följande utspädningsmedel är kompatibla med CORVERT:

Glukos-infusionsvätska 50 mg/ml (5 %)
Natriumklorid-infusionsvätska 9 mg/ml (0,9 %)

De utspädda infusionsvätskorna är kompatibla med infusionspåsar tillverkade av polyvinylklorid (PVC) och polyolefin.

Låt infusionsvätskan anta rumstemperatur före infusion.

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12671

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 december 1996

Datum för det senaste förnyandet: 1 oktober 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.11.2021