

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS 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. LÄKEMEDELFORM

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 allvarlig proarytmi uppträder hos patienter ska tillståndet utvärderas och försiktighet iakttagas 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 (bepridil; sisaprid; difemanil; halofantrin och mizolastin).

Läkaren ska bedöma risk-nytta förhållandet som orsakas av samtidig administrering av ibutilidfumarat och ovannämnda 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 iakttagas 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, råttan, har studier pekat 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
Blodkärl	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 sinuscyklens 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 multiexponentiellt 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 heptylsidokedjan. 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, råtta, 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 spädningen 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 gummipropp 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 polyoleofin.

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