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.

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:aa injektionestettä) 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 lisäannoksia 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 kestettävä vähintään 10 minuuttia.

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

<u>Iäkkäät potilaat</u>
Kliinisiin lääketutkimuksiin osallistuneiden potilaiden keski-ikä oli 65 vuotta. Farmakokineettisissä tai tehoa tai turvallisuutta mittaavissa parametreissä 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 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai 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 pitkittynyttä 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 antikoagulanttihoidon 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 seurantaa voidaan tarvita, jos CORVERT-infuusion tai 4-tuntisen seurantajakson aikana huomataan proarytmistä aktiviteettia. 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.

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 (bepridiili; 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 koneiden käyttökykyyn

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 proarytmia, mukaan lukien pitkittynyt polymorfinen kammiotakykardia.

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	**Esiintymistiheys**	**Haittavaikutukset**
Sydän	Yleinen	• Kammiotakykardia (pitkittynyt polymorfinen ja monomorfinen kammiotakykardia, ei-pitkittynyt polymorfinen ja monomorfinen kammiotakykardia) • Kammiolisälyöntisyys • Eteis-kammiokatkos • Haarakatkos • Bradykardia • Supraventrikulaarinen takykardia
	Melko harvinainen	• Kammiovärinä • Angina pectoris • Eteisvärinä
Verisuonisto	Yleinen	• Hypotensio
	Melko harvinainen	• Kohonnut verenpaine • Vasodilataatio
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	• Akuutti munuaisten vajaatoiminta
Tutkimukset	Yleinen	• EKG:ssa pidentynyt QT-aika

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 kammiolihaksissa.

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 merkitsevästi (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 merkitsevästi QRS-kompleksin kestoon, 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 multieksponentiaalisella 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.

Metabolia: 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* -aktiviteettia 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 ± 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 geenitoksisuutta 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 Kestoaika

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

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyypin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on kumitulppa ja alumiinisuojus. Pakkauskoko 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-infuusioneste 50 mg/ml (5 %)
Natriumkloridi-infuusioneste 9 mg/ml (0,9 %)

Infuusionesteen laimennokset ovat yhteensopivia polyvinyylikloridista (PVC) ja polyolefiinista valmistettujen infuusiopussien kanssa.

Anna infuusionesteen tasaantua huoneenlämpöiseksi ennen infuusiota.

Käyttämätön valmiste 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 myöntämispäivämäärä: 16.6.1997
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 19.4.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.6.2011