

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CORVERT 87 microgram/ml oplossing voor intraveneuze infusie.

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ibutilidefumaraat (INN) 0,1 mg/ml, overeenkomend met 87 microgram ibutilide /ml.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 35,33 mg natrium per 10 ml oplossing voor intraveneuze infusie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor intraveneuze infusie.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De acute conversie van atriumflutter of atriumfibrilleren naar sinusritme.

Zie rubriek 5.1 voor de effectiviteitspercentages in klinische onderzoeken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Patiënten die 60 kg of meer wegen: 1 mg ibutilidefumaraat (= 0,87 mg ibutilide, overeenkomend met één 10 ml injectieflacon) intraveneus toegediend in een periode van 10 minuten.

Patiënten die minder dan 60 kg wegen: 0,01 mg ibutilidefumaraat per kg (= 0,0087 mg ibutilide/kg, overeenkomend met 0,1 ml/kg) intraveneus toegediend in een periode van 10 minuten.

Als de aritmie binnen 10 minuten na het einde van het eerste infuus niet is gestopt, mag een tweede dosis worden toegediend. Meer doses worden niet aanbevolen vanwege het risico van een verlenging van het QT-interval. Patiënten die na 1 uur of meer niet hebben gereageerd op een behandeling met CORVERT kunnen geconverteerd worden door middel van elektrische cardioversie.

Ibutilide-infusie moet gestopt worden zodra de ritmestoornis is geëindigd of als er een aanhoudende of kortdurende ventriculaire tachycardie optreedt of een duidelijke verlenging van het voor frequentie gecorrigeerde QT-interval.

De infusie moet minimaal 10 minuten duren.

Pediatrische patiënten

CORVERT wordt niet aanbevolen voor gebruik bij pediatrische patiënten onder de 18 jaar wegens het gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Ouderen

De gemiddelde leeftijd van patiënten in klinische onderzoeken was 65 jaar. Er werden geen leeftijdsafhankelijke verschillen in farmacokinetische eigenschappen, effectiviteit of

veiligheidsgegevens waargenomen bij patiënten jonger dan 65 jaar in vergelijking met patiënten van 65 jaar en ouder. Voor oudere patiënten wordt dan ook geen dosisaanpassing aanbevolen.

Verminderde nierfunctie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een verminderde nierfunctie. Minder dan 10 % van de CORVERT dosis wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. Bij 285 patiënten met atriumfibrilleren of met atriumflutter die behandeld werden met CORVERT, was de klaring van ibutilide onafhankelijk van de nierfunctie, gemeten als de geschatte creatinineklaring (spreiding 21 tot 140 ml/min).

Gebruik bij patiënten na een cardiale chirurgische ingreep:

De volgende dosering wordt aanbevolen bij hemodynamisch stabiele patiënten die 24 uur tot 7 dagen na de hartoperatie atriumfibrilleren of atriumflutter ervaren.

Patiënten met een gewicht ≥ 60 kg: 0,5 mg ibutilidefumaraat (= 0,44 mg ibutilide, overeenkomend met 5 ml) intraveneus toegediend over een periode van 10 minuten.

Patiënten met een gewicht < 60 kg: 0,005 mg ibutilidefumaraat per kg (= 0,0044 mg ibutilide/kg, overeenkomend met 0,05 ml/kg) intraveneus toegediend over een periode van 10 minuten.

Indien de aritmie niet binnen 10 minuten na afloop van de infusie is verdwenen, mag een tweede dosis worden toegediend.

Controle tijdens de behandeling:

Indien ventriculaire aritmie ontstaat of verergert tijdens de toediening van CORVERT, moet de infusie onmiddellijk worden gestopt (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- CORVERT oplossing voor intraveneuze infusie mag niet gegeven worden aan patiënten bij wie eerder een van de volgende verschijnselen is opgetreden:
 - Polymorfe ventriculaire tachycardie (zoals torsades de pointe).
 - Symptomatisch hartfalen.
 - Een verlengd QT-interval (>440 msec).
 - 2e of 3e graads AV-block bij patiënten zonder pacemaker.
 - Sick sinus syndroom.
 - Recent doorgemaakt hartinfarct (< 1 maand).
 - Hypokaliëmie.
 - Hypomagnesiëmie.
- Gelijktijdige behandeling met klasse I of klasse III anti-arrhythmica.
- Ernstige leverfunctiestoornissen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

CORVERT kan levensbedreigende ventriculaire aritmieën induceren (torsades de pointe). Een polymorfe tachycardie werd waargenomen bij ongeveer 5 % van de patiënten die in de klinische onderzoeken voor atriumflutter of atriumfibrilleren behandeld werden. Een levensbedreigende aanhoudende polymorfe ventriculaire tachycardie werd vastgesteld bij 1,9 % van de behandelde patiënten. De polymorfe ventriculaire tachycardie kan overgaan in ventrikelfibrilleren. Patiënten met congestief hartfalen (CHF) in de voorgeschiedenis of met een lage ejectiefractie van het linker

ventrikel hebben een groter risico om een ernstige pro-aritmie te ontwikkelen inclusief aanhoudende polymorfe ventriculaire tachycardie (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

In de klinische onderzoeken werd een hogere incidentie van monomorfe ventriculaire tachycardiën waargenomen bij vrouwen.

Alvorens een behandeling te starten, moet de noodzaak van behandeling met een antistollingsmiddel overwogen worden en moeten eventuele hypokaliëmie en hypomagnesiëmie worden gecorrigeerd. Digoxinevergiftiging moet worden uitgesloten voor de behandeling gestart wordt (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). Het hartritme moet continu gecontroleerd worden gedurende de gehele infusieperiode en vervolgens gedurende minimaal 4 uur na het stopzetten van de infusie. Wanneer het QTc-interval niet terugkeert naar de uitgangswaarde, moet het hartritme langer dan 4 uur gecontroleerd worden. Langere controle kan noodzakelijk zijn indien pro-aritmische activiteit wordt waargenomen tijdens de CORVERT infusie of tijdens de 4 uur durende controle. Indien ernstige pro-aritmische effecten optreden, moeten deze onderzocht worden en in het vervolg moet voorzichtigheid worden betracht met het gebruik van medicijnen die mogelijk het QT-interval verlengen of pro-aritmie kunnen veroorzaken.

De behandeling moet gevolgd worden door personen met kennis van de diagnostiek van ritmestoornissen en apparatuur voor acute defibrillatie moet direct beschikbaar zijn. Patiënten bij wie eerder ventriculaire aritmieën zijn opgetreden, moeten minstens gedurende 24 uur onder controle blijven. Klasse I of klasse III anti-arrhythmica mogen niet eerder dan 4 uur na het einde van de ibutilide-infusie worden toegediend en alleen indien het QTc interval is teruggekeerd tot de uitgangswaarde. Het hartritme van deze patiënten moet minstens gedurende 24 uur worden gevolgd.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 35,33 mg natrium per 10 ml oplossing voor intraveneuze infusie, overeenkomend met 1,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. CORVERT mag worden verdund met natriumbevattende oplossingen (zie rubriek 6.6) en dit dient te worden overwogen in relatie met het totale natrium van alle bronnen die aan de patiënt zullen worden toegediend.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hoewel geen specifieke interactieonderzoeken zijn uitgevoerd, mogen klasse I anti-arrhythmica (zoals disopyramide, kinidine en procainamide) en andere klasse III geneesmiddelen (amiodaron, sotalol en dofetilide) niet samen met CORVERT of binnen 4 uur na de infusie worden toegediend, en daarna alleen indien het QTc interval is teruggekeerd tot de uitgangswaarde, vanwege hun vermogen de refractaire periode te verlengen (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

De kans op pro-aritmie kan toenemen door toediening van CORVERT aan patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals anti-psychoptica (fenothiazines: thioridazine, chloorpromazine en levomepromazine; bezamides: sulpride, sultopride, amisulpride en tiapride; pimozide: haloperidol; droperidol), tricyclische of tetracyclische antidepressiva, antibiotica (macroliden: erytromicine verbindingen; fluoroquinolonen; pentamidine), sommige antihistaminica (terfenadine en astemizol) en geneesmiddelen van de andere klassen (bepridil; cisapride; difemanil; halofanrin en mizolastine).

De klinicus moet de risico/voordeel ratio van gelijktijdig gebruik van ibutilidefumaraat en de hierboven genoemde middelen en het risico van inductie van torsades de pointe bepalen.

Supraventriculaire aritmieën kunnen de cardiotoxiciteit van te hoge digoxine spiegels maskeren. Daarom wordt aangeraden bijzonder voorzichtig te zijn bij patiënten wiens digoxine spiegels zich boven de therapeutische breedte bevinden of bij wie men dit vermoedt. Gelijktijdige toediening van CORVERT en digoxine heeft geen invloed op hun individuele plasmaspiegels.

Gelijktijdige toediening met bètablokkers of met calciumkanaalblokkers heeft geen invloed op de farmacokinetiek van CORVERT.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van ibutilide bij zwangere vrouwen. Bij één diersoort, de rat, hebben studies embryotoxische en teratogene effecten laten zien. Dierstudies zijn echter onvoldoende om conclusies te trekken (zie rubriek 5.3).

Met het oog op de indicatie dient CORVERT gedurende de zwangerschap alleen bij duidelijke noodzaak gebruikt te worden.

Borstvoeding

Het is onbekend of ibutilide in de moedermelk van dier en mens wordt uitgescheiden. Daarom wordt borstvoeding niet aanbevolen gedurende de behandeling met ibutilide.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet relevant.

4.8 Bijwerkingen

Pro-aritmieën zijn de meest voorkomende en ernstige bijwerkingen. Tijdens de klinische onderzoeken kreeg 1,9 % van de patiënten een levensbedreigende aanhoudende polymorfe ventriculaire tachycardie (torsades de pointe) die acute cardioversie vereiste. Voorbijgaande polymorfe ventriculaire tachycardieën kwamen voor bij 3,1 %. De eerste episodes van polymorfe ventriculaire tachycardie werden altijd binnen 40 minuten na het begin van de behandeling waargenomen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van congestief hartfalen of een lage ejectiefraction van het linker ventrikel hebben een hoger risico om ernstige pro-aritmie inclusief aanhoudende polymorfe ventriculaire tachycardie te ontwikkelen.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gemeld tijdens behandeling met ibutilide met de volgende frequenties: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan niet met de beschikbare gegevens worden bepaald).

De bijwerkingen zijn binnen iedere frequentiegoep gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/ orgaan klasse	Frequentie	Bijwerking
Hartaandoeningen	Vaak	<ul style="list-style-type: none"> • Ventriculaire tachycardie (aanhoudende polymorfe en monomorfe ventriculaire tachycardie, voorbijgaande polymorfe en monomorfe ventriculaire tachycardie) • Ventriculaire extrasystolen • AV-block • Bundeltakblock • Bradycardie • Supraventriculaire tachycardie
	Soms	<ul style="list-style-type: none"> • Ventrikelfibrilleren • Angina pectoris • Atriumfibrilleren
Bloedvataandoeningen	Vaak	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotensie
	Soms	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertensie • Vasodilatatie
Nier- en	Soms	<ul style="list-style-type: none"> • Acuut nierfalen

Systeem/ orgaan klasse	Frequentie	Bijwerking
urinewegaandoeningen		
Onderzoeken	Vaak	• QT verlengd in het electrocardiogram

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Tijdens de klinische onderzoeken kregen vier patiënten per ongeluk een overdosering. De hoogste dosis was 3,4 mg ibutilidefumaraat toegediend in een periode van 15 minuten. Een patiënt ontwikkelde een verhoogde ventriculaire ectopie en een monomorfe ventriculaire tachycardie; een andere patiënt ontwikkelde een derde graads AV-block en een voorbijgaande polymorfe ventriculaire tachycardie; bij de andere twee patiënten werden geen bijwerkingen geconstateerd.

In geval van overdosering is daarom de kans op het voorkomen van pro-aritmische gebeurtenissen verhoogd, in het bijzonder bij patiënten met congestief hartfalen in de voorgeschiedenis en/of met een verlaagde ejectiefraction. Het klinische effect van een overdosering met ibutilide kan de verwachte verlenging van repolarisatie, zoals gezien wordt in de gebruikelijke klinische doseringen, overtreffen.

In geval van overdosering moeten symptomatische en ondersteunende maatregelen genomen worden.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Anti-arrhythmica, klasse III.

ATC-code: C01B D05

Werkingsmechanisme:

CORVERT is een anti-arrhythmicum, met hoofdzakelijk klasse III eigenschappen (verlenging van cardiale actiepotential) volgens de Vaughan Williams classificatie.

Ibutilide verlengt de duur van de actiepotential in geïsoleerde volgroeide cardiale myocyten en verlengt zowel de atriale als de ventriculaire refractaire periode in vivo.

Onderzoeken wijzen erop dat ibutilide, in nanomolaire concentraties, de repolarisatie vertraagt door de activatie van een trage inwaartse stroom (voornamelijk natrium) in plaats van door de inhibitie van de uitwaartse kaliumstroom, het werkingsmechanisme van de meeste andere klasse III anti-arrhythmica.

Bij de mens wordt de belangrijkste elektrofysiologische eigenschap van CORVERT oplossing voor intraveneuze infusie aangetoond door de verlenging van de effectieve refractaire perioden in atriaal en ventriculaire spierweefsel.

Hemodynamica:

Wanneer CORVERT intraveneus werd toegediend aan dieren in doses die meer dan tienmaal de dosering bij de mens bedroegen, werden lichte, negatief inotrope effecten waargenomen (minder dan 8 % reductie van de linkerventrikel contractiliteit).

In een kleinschalig hemodynamisch onderzoek bij patiënten (n=47) werd een statistisch significante daling gezien van het hartminuutvolume (ongeveer 0,57 l/min) bij patiënten met EF > 35 %. Dit ging niet gepaard met enige verandering van de pulmonale arteriële druk of de capillaire wiggedruk.

Farmacologie:

CORVERT induceert een lichte vertraging van de atrioventriculaire geleiding en een dosisafhankelijke toename van het QT-interval. CORVERT veroorzaakt geen klinisch significant effect op de duur van het QRS-interval bij intraveneuze doseringen tot 0,03 mg/kg toegediend in een periode van 10 minuten. Ibutilide kan het AH-interval verlengen en de duur van de sinuscyclus en de maximale duur van de gecorrigeerde sinusknop-herstelperiode beïnvloeden.

Klinische onderzoeken:

In klinische onderzoeken bij patiënten met maximaal 90 dagen bestaande atriumflutter of atriumfibrilleren werd ibutilidefumaraat toegediend in doseringen tot 2 mg. De atriumflutter werd omgezet in sinusritme bij 48-76 % van de patiënten en het atriumfibrilleren werd omgezet in sinusritme bij 22-51 % van de behandelde patiënten. De placebobehandeling resulteerde in conversie bij 0-3 % van de patiënten.

Het conversiepercentage is afhankelijk van de duur van de aritmie zoals weergegeven in onderstaande tabel:

Duur van de aritmie	Percentage succesvolle conversies bij atriumfibrilleren (succes/totaal aantal patiënten)	Percentage succesvolle conversies bij atriumflutter (succes/totaal aantal patiënten)
0 - 3 dagen	45% (45/99)	67% (30/45)
4 - 30 dagen	31% (29/93)	62% (50/81)
> 30 dagen	20% (23/114)	34% (10/29)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van ibutilidefumaraat is lineair binnen het doseringsgebied van 0,01 tot 0,1 mg/kg. Beide enantiomeren hebben vergelijkbare farmacokinetische eigenschappen. Na intraveneuze infusie dalen de ibutilide-plasmaconcentraties volgens een multi-exponentieel verloop dat individueel kan variëren.

Verdeling:

De eiwitbinding is matig, ongeveer 41 %, en er wordt daarom geen invloed verwacht op de eiwitbinding van andere geneesmiddelen. Het verdelingsvolume gedurende de steady state bij gezonde vrijwilligers is 11 ± 4 l/kg, wat wijst op uitgebreide verdeling over de weefsels.

Biotransformatie:

Ibutilide wordt waarschijnlijk gemetaboliseerd door cytochroom P450. Acht metabolieten zijn aangetoond in de urine. Men veronderstelt dat deze metabolieten hoofdzakelijk worden gevormd door ω -oxydatie, gevolgd door achtereenvolgende β -oxydaties van de heptyl-zijketen. Zeven van deze metabolieten vertonen geringe farmacologische activiteit in vergelijking met ibutilide. De eerst gevormde metaboliet heeft in vitro een activiteit die vergelijkbaar is met die van ibutilide, maar de plasmaconcentraties zijn minder dan 1 % van die van ibutilide en men veronderstelt geen bijdrage aan het totale farmacologische effect.

Eliminatie:

Ibutilide heeft een hoge klaring, in de orde van grootte van de leverdoorbloeding, 29 ± 7 ml/min/kg. De initiële halfwaardetijd is kort, ongeveer 1,5 minuut; de terminale halfwaardetijd is ongeveer 6

(spreiding 2-12) uur. Bij gezonde vrijwilligers werd 82 % (78 % binnen 24 uur) van de dosis uitgescheiden in de urine ($6,7 \pm 1,8$ % van de dosis als onveranderd ibutilide) binnen 4 dagen na toediening. De rest (19 %) werd binnen 7 dagen teruggevonden in de feces.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De preklinische gegevens vertonen geen specifieke veiligheidsproblemen voor mensen volgens de gebruikelijke onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde doseringen en genotoxiciteit. Bij één diersoort, de rat, hebben studies embryotoxische en teratogene effecten laten zien. Dierstudies geven echter onvoldoende inzicht om conclusies te trekken (Zie rubriek 4.6 Zwangerschap en borstvoeding).

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat (granulair trihydraat)
Natriumchloride
Natriumhydroxide oplossing 10%
Zoutzuur 10%
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

CORVERT moet, omdat het een enkele dosis flacon is, slechts één keer worden gebruikt en de verdunde oplossing is 24 uur chemisch en fysisch stabiel bij 25 °C.

Uit microbiologisch oogpunt moet het product meteen worden gebruikt. Als het niet meteen wordt gebruikt, zijn bewaartijden tijdens het gebruik en omstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen injectieflacon met rubber stop en aluminium kap, verpakkingsgrootte 10 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

CORVERT mag in geconcentreerde of in verdunde vorm worden toegediend. Eén flacon van 10 ml mag worden verdund met 50 ml oplossing voor infusie.

Voor patiënten na een cardiale chirurgische ingreep kan 5 ml verdund worden met 50 ml oplossing voor infusie.

De volgende verdunningsmiddelen zijn verenigbaar met CORVERT:

Glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing voor intraveneuze infusie

Natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor intraveneuze infusie

Verdunde oplossingen zijn verenigbaar met polyvinylchloride (PVC) zakken en met polyolefine zakken.

Laat de oplossing op kamertemperatuur komen vóór infusie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer bv
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CORVERT is in het register ingeschreven onder RVG 21286.

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juni 1997

Datum van laatste verlenging: 1 oktober 2006

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 13 maart 2007

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2 en 4.4: 20 augustus 2020