

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ

CORVERT 87 microgrammi/ml soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 0,1 mg di ibutilide fumarato, equivalenti a 87 microgrammi/ml di ibutilide.

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Conversione acuta della fibrillazione atriale o del flutter atriale a ritmo sinusale.

Vedi sez. 5.1 per la percentuale di risposta negli studi clinici.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Pazienti con peso uguale o superiore a 60 kg: somministrazione per via endovenosa di 1 mg di ibutilide fumarato (equivalente a 0.87 mg di ibutilide che corrisponde a 1 flacone da 10 ml) nell'arco di 10 minuti.

Pazienti con peso inferiore a 60 Kg: somministrazione per via endovenosa di 0,01 mg/kg di ibutilide fumarato (equivalente a 0,0087 mg/Kg di ibutilide che corrisponde a 0,1 ml/Kg) nell'arco di 10 minuti.

Se l'aritmia non regredisce entro 10 minuti dal termine dell'infusione iniziale, è possibile somministrare una seconda dose. Si sconsiglia la somministrazione di dosi ulteriori a causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT. I pazienti che non hanno risposto al trattamento con CORVERT dopo 1 ora o più dal trattamento, possono essere convertiti mediante cardioversione elettrica.

L'infusione di ibutilide deve essere interrotta non appena l'aritmia in corso sia terminata o in presenza di tachicardia ventricolare sostenuta o non sostenuta o di un marcato prolungamento dell'intervallo QT.

La durata dell'infusione deve essere di almeno 10 minuti.

CORVERT non è raccomandato in pazienti di età inferiore a 18 anni, poiché non sono disponibili dati sulla sicurezza e l'efficacia.

**Uso in pazienti anziani:** L'età media dei pazienti che hanno partecipato agli studi clinici era di 65 anni. Non è stata osservata alcuna differenza legata all'età per quanto riguarda i parametri farmacocinetici, di efficacia o di sicurezza fra i pazienti di età inferiore e quelli di età uguale o superiore ai 65 anni. Di conseguenza, non si raccomanda alcun aggiustamento del dosaggio nell'anziano.

**Uso in pazienti con insufficienza renale:** Non vengono raccomandati aggiustamenti posologici nei pazienti con ridotta funzione renale. Meno del 10% della dose di CORVERT viene escreta come farmaco immodificato nell'urina. In 285 pazienti con fibrillazione atriale o flutter atriale trattati con CORVERT, la clearance dell'ibutilide è risultata indipendente dalla funzionalità renale, valutata mediante la clearance stimata della creatinina (range da 21 a 140 ml/min).

**Pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca:** si raccomanda il seguente dosaggio nei pazienti in condizioni emodinamiche stabili che hanno manifestato fibrillazione atriale o flutter atriale dopo un periodo da 24 ore a 7 giorni dall'intervento chirurgico.

Pazienti con peso corporeo di 60 kg o più: 0,5 mg di ibutilide fumarato (equivalenti a 0,44 mg di ibutilide, che corrispondono a 5 ml) somministrati per via endovenosa in un periodo di 10 minuti.

Pazienti con peso corporeo inferiore a 60 Kg: 0,005 mg di ibutilide fumarato per ogni kg di peso corporeo (equivalenti a 0,0044 mg di ibutilide /kg che corrispondono a 0,05 ml/kg ) somministrati per via endovenosa in un periodo di 10 minuti.

Se l'aritmia non regredisce entro 10 minuti dal termine dell'infusione, è possibile somministrare una seconda dose.

**Controllo del trattamento:** Se durante la somministrazione di CORVERT si ha comparsa di un'aritmia ventricolare o un peggioramento di un'aritmia ventricolare in corso, l'infusione va interrotta immediatamente (vedi sez. 4.4 - Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego)

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- CORVERT soluzione per infusione è controindicato in pazienti con anamnesi di:
  - Tachicardia ventricolare polimorfa (ad esempio "torsioni di punta").
  - Insufficienza cardiaca sintomatica.
  - Prolungamento dell'intervallo QT (> 440 msec.).
  - Blocco AV di secondo e terzo grado in pazienti senza pacemakers.
  - Sindrome del seno malato.
  - Infarto del miocardio recente (< 1 mese).
  - Ipotassiemia.

- Ipomagnesiemia.
- Trattamento concomitante con agenti antiaritmici di classe I o classe III.
- Grave compromissione epatica.

#### 4.4 **Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego**

CORVERT può indurre aritmie ventricolari ("torsioni di punta") con conseguenze potenzialmente fatali. Nell'ambito degli studi clinici la tachicardia polimorfa è stata osservata in circa il 5% dei pazienti trattati per fibrillazione atriale/flutter. Nell'1,9% dei pazienti trattati sono state osservate tachicardie polimorfe ventricolari sostenute con conseguenze potenzialmente fatali. La tachicardia ventricolare polimorfa può evolvere in fibrillazione ventricolare. I pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia o con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra, hanno un rischio più elevato di sviluppare proaritmia grave, comprendente la tachicardia ventricolare polimorfa sostenuta (vedi sez. 4.3 Controindicazioni).

Negli studi clinici è stata osservata una maggiore incidenza della tachicardia monomorfa ventricolare nelle donne.

Prima di iniziare il trattamento, deve essere stabilita la necessità di un ricorso al trattamento anticoagulante ed inoltre devono essere corretti possibili stati di ipopotassiemia ed ipomagnesiemia.

Prima di iniziare il trattamento, deve essere esclusa una intossicazione da digossina (vedi sez. 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.).

Il ritmo cardiaco deve essere monitorato continuamente per tutto il periodo di durata dell'infusione e successivamente per un minimo di 4 ore dalla fine dell'infusione.

Nei casi in cui l'intervallo QTc non ritorni ai valori basali, il ritmo cardiaco deve essere controllato per più di 4 ore.

Può essere necessario un periodo di monitoraggio più lungo se durante l'infusione di CORVERT o durante le 4 ore del periodo di monitoraggio si osserva un'attività proaritmica. Se si verifica una grave proaritmia, la si deve valutare e si deve prestare prudenza all'impiego successivo di farmaci che possono prolungare l'intervallo QT o che possano provocare proaritmia.

Il trattamento deve essere controllato da personale esperto nella diagnosi di aritmie ed occorre che siano prontamente disponibili attrezzature per la defibrillazione rapida.

Pazienti con aritmie ventricolari pregresse devono essere controllati per almeno 24 ore.

La somministrazione di antiaritmici di classe I o di classe III deve avvenire non prima di 4 ore dalla fine dell'infusione di ibutilide e solo se l'intervallo QTc è ritornato ai valori basali. In questi pazienti il ritmo cardiaco deve essere controllato per almeno 24 ore.

#### 4.5 **Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Anche se non sono stati condotti specifici studi di interazione, i farmaci antiaritmici di classe I (disopiramide, chinidina e procainamide) e gli altri farmaci di classe III (amiodarone, sotalolo e dofetilide) non vanno associati a CORVERT entro le 4 ore dalla sua somministrazione, e solo se l'intervallo QTc è ritornato ai valori basali, dato il loro potenziale effetto di prolungamento del periodo refrattario (vedere paragrafo 4.3).

Controindicazioni).

La somministrazione di CORVERT può aumentare il potenziale proaritmico nei pazienti in trattamento con farmaci che provocano prolungamento dell'intervallo QT, quali antipsicotici (fenotiazine: tioridazina, clorpromazina e levomepromazina; benzamidi: sulpride, sultopride, amisulpride e tiapride; pimozide: aloperidolo; droperidolo) antidepressivi triciclici o tetraciclici, antibiotici (macrolidi: composti della eritromicina; fluorochinoloni; pentamidina), alcuni antistaminici (terfenadina e astemizolo) e farmaci appartenenti ad altre classi (bepridil; cisapride; difemanile; alofanrina e mizolastina).

Il medico deve valutare il rapporto rischio/beneficio in caso di uso concomitante di ibutilide fumarato con i farmaci sopra elencati e il rischio di induzione di "torsioni di punta".

Le aritmie sopraventricolari possono mascherare la cardiotoxicità che si associa a livelli eccessivi di digossina. E' quindi consigliabile usare particolare cautela nei pazienti in cui si riscontrino o si sospettino livelli plasmatici di digossina al di sopra dell'usuale range terapeutico. La somministrazione concomitante di CORVERT e di digossina non influenza le concentrazioni plasmatiche di entrambi.

Il trattamento concomitante con beta bloccanti o con calcio-antagonisti non influenza la farmacocinetica di CORVERT.

#### 4.6 **Gravidanza e allattamento**

**Gravidanza**

Non ci sono dati sufficienti sull'uso di ibutilide in gravidanza.

In una specie, il ratto, studi hanno mostrato effetti embriotossici e teratogeni. Tuttavia gli studi condotti sugli animali sono insufficienti per arrivare a delle conclusioni (vedere Sez. 5.3).

Considerate le indicazioni terapeutiche, Corvert deve essere utilizzato in gravidanza solo se strettamente necessario.

**Allattamento:**

Non sono disponibili dati relativi all'escrezione dell'ibutilide nel latte materno umano e animale. L'allattamento non è quindi raccomandato durante il trattamento con ibutilide.

#### 4.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non si applica.

#### 4.8 **Effetti indesiderati**

I più comuni e gravi effetti indesiderati sono le proaritmie.

Negli studi clinici condotti, l'1,9% dei pazienti ha sviluppato una tachicardia ventricolare polimorfa sostenuta (torsioni di punta) con esito potenzialmente fatale che ha richiesto una cardioversione acuta. Nel 3,1% dei pazienti è stata osservata una tachicardia ventricolare polimorfa non sostenuta. Tutti gli episodi iniziali di tachicardia ventricolare polimorfa sono stati osservati entro 40 minuti dall'inizio del trattamento.

I pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia, o con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra, presentano un rischio più elevato di sviluppare proaritmia grave, inclusa tachicardia ventricolare polimorfa sostenuta.

Durante il trattamento con ibutilide sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati riportati con le frequenze che seguono: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (tra  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ); non comune (tra  $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ); raro (tra  $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nell'ambito di ogni gruppo suddiviso per frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<b>Patologie cardiache</b>	Comune	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tachicardia ventricolare (tachicardia ventricolare polimorfa e monomorfa sostenuta, tachicardia ventricolare polimorfa e monomorfa non-sostenuta)</li> <li>• Extrasistole ventricolari</li> <li>• Blocco atrioventricolare</li> <li>• Blocco di branca</li> <li>• Bradicardia</li> <li>• Tachicardia sopraventricolare</li> </ul>
	Non comune	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrillazione ventricolare</li> <li>• Angina pectoris</li> <li>• Fibrillazione atriale</li> </ul>
<b>Patologie vascolari</b>	Comune	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipotensione</li> </ul>
	Non comune	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipertensione</li> <li>• Vasodilatazione</li> </ul>
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Non comune	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insufficienza renale acuta</li> </ul>
<b>Esami diagnostici</b>	Comune	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma</li> </ul>

#### 4.9 Sovradosaggio

Durante gli studi clinici, quattro pazienti sono stati involontariamente sottoposti a sovradosaggio. La massima dose è stata di 3,4 mg di ibutilide fumarato somministrati nell'arco di 15 minuti. Un paziente ha sviluppato aumento dell'ectopia ventricolare e

tachicardia ventricolare monomorfa; un altro paziente ha sviluppato blocco AV di 3° grado e di tachicardia ventricolare polimorfa non sostenuta, e in altri due pazienti, non sono stati osservati eventi avversi.

In caso di sovradosaggio, il rischio di eventi proaritmici risulta dunque aumentato, specialmente in pazienti con storia di insufficienza cardiaca congestizia e/o riduzione della frazione di eiezione. Gli effetti clinici del sovradosaggio con ibutilide possono determinare un prolungamento della ripolarizzazione superiore a quello osservato alle normali dosi cliniche.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda una terapia sintomatica e di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antiaritmici, classe III.

Codice ATC: C01BD05

#### **Meccanismo di azione**

CORVERT è un farmaco antiaritmico con proprietà prevalentemente di classe III (prolungamento del potenziale d'azione cardiaco) secondo la classificazione di Vaughan Williams.

L'ibutilide prolunga la durata del potenziale d'azione in miociti cardiaci isolati adulti ed aumenta la refrattarietà sia atriale che ventricolare *in vivo*.

Studi indicano che l'ibutilide, a concentrazioni nanomolari, ritarda la depolarizzazione attraverso l'attivazione di una corrente lenta in entrata (prevalentemente di sodio), anziché mediante il blocco delle correnti di potassio in uscita, che è il meccanismo attraverso il quale agisce la maggior parte degli altri antiaritmici di classe III.

Nell'uomo, il prevalente meccanismo elettrofisiologico di CORVERT soluzione per infusione è dimostrato dal prolungamento del periodo refrattario effettivo nel muscolo atriale e ventricolare.

#### **Emodinamica**

La somministrazione endovenosa di CORVERT nell'animale, a dosaggi superiori dieci volte la dose impiegata nell'uomo, ha provocato effetti inotropi negativi di grado lieve (riduzione inferiore all'8% della contrattilità ventricolare sinistra).

In un piccolo studio sulla funzione emodinamica in 47 pazienti è stata osservata una diminuzione statisticamente significativa della gittata cardiaca (circa 0.57 l/min) in pazienti con EF > 35%; ciò non è stato accompagnato da alcuna variazione della pressione nell'arteria polmonare o della "wedge pressure" capillare.

#### **Farmacologia**

CORVERT produce un lieve rallentamento della conduzione atrioventricolare ed un aumento dell'intervallo QT, dose dipendente. CORVERT non esercita alcun effetto

cl clinicamente significativo sulla durata del complesso QRS a dosaggi endovenosi sino a 0,03 mg/kg somministrati nell'arco di 10 minuti.

Ibutilide può prolungare l'intervallo AH ed influenzare la lunghezza del ciclo sinusale e il tempo massimo corretto di recupero del nodo del seno.

**Studi clinici:** In studi clinici condotti in pazienti con flutter atriale e fibrillazione atriale con una durata massima di 90 giorni, l'ibutilide fumarato è stato somministrato fino a dosi di 2 mg. Il flutter atriale e la fibrillazione atriale sono stati convertiti in ritmo sinusale rispettivamente nel 48 - 76% e nel 22 - 51% dei pazienti trattati. Il trattamento con placebo è risultato in una conversione del ritmo nello 0.3 % dei pazienti trattati.

La velocità di conversione è funzione della durata dell'aritmia come mostrato dalla tabella sottostante.

DURATA DELL'ARITMIA	% di successo in fibrillazione atriale (successo/totale pazienti)	% di successo in flutter atriale (successo/totale pazienti)
0 -3 giorni	45% (45/99)	67% (30/45)
4 -30 giorni	31% (29/93)	62% (50/81)
> 30 giorni	20% (23/144)	34% (10/29)

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di ibutilide fumarato è risultata lineare nell'intervallo di dosi tra 0,01 e 0,1 mg/kg.

Entrambi gli enantiomeri mostrano proprietà farmacocinetiche simili. Dopo infusione endovenosa, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono, con andamento multiesponenziale variabile da paziente a paziente.

### Distribuzione

Ibutilide evidenzia un moderato livello di legame plasmaproteico (del 41%) e di conseguenza, non si ritiene che provochi lo spiazzamento di altri farmaci legati alle proteine plasmatiche. In volontari sani il suo volume di distribuzione allo stato stazionario è di  $11 \pm 4$  L/kg che indica un'ampia distribuzione tissutale.

### Metabolismo

Ibutilide è probabilmente metabolizzata dal citocromo P450. Nelle urine sono stati identificati otto metaboliti.

Si ritiene che i metaboliti vengano formati principalmente per omega-ossidazione, seguita dalla  $\beta$ -ossidazione sequenziale della catena laterale etilica .

Sette metaboliti mostrano, rispetto ad ibutilide, scarsa attività farmacologica.

Il metabolita iniziale possiede un'attività *in vitro* simile a quella di ibutilide ma le concentrazioni plasmatiche sono <1% rispetto alle concentrazioni di ibutilide e perciò si ritiene che esso non contribuisca al globale effetto farmacologico.

### **Eliminazione**

Ibutilide ha un'elevata clearance dell'ordine del flusso di sangue al fegato di  $29 \pm 7$  ml/min/kg. Il t<sub>1/2</sub> iniziale è breve, circa 1,5 minuti, il t<sub>1/2</sub> terminale è di circa 6 ore (variabile da 2 -12 ore).

In volontari sani, l'82% (il 78% nelle prime 24 ore) della dose è stata escreta nelle urine ( $6,7 \pm 1,8\%$  della dose come ibutilide in forma immodificata) entro 4 giorni dalla somministrazione. La quota rimanente (19%) è stata recuperata nelle feci entro 7 giorni dalla somministrazione.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute e genotossicità. In una specie, il ratto, studi hanno dimostrato effetti embriotossici e teratogeni. Tuttavia gli studi condotti sugli animali sono insufficienti per arrivare a delle conclusioni (vedere sezione 4.6 - Gravidanza ed allattamento).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio acetato (triidrato granulare)

Sodio cloruro

Sodio idrossido soluzione al 10%

Acido cloridrico soluzione al 10%

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Il flaconcino di CORVERT in dose singola deve essere somministrato in una sola volta; dal punto di vista chimico e fisico la soluzione ricostituita è stabile per 24 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto ricostituito deve essere somministrato immediatamente; in caso contrario l'operatore sanitario sarà responsabile del tempo e delle condizioni di conservazione prima dell'uso che non devono superare le 24 ore a 2°C - 8°C, a meno che la diluizione non avvenga in condizioni asettiche controllate e validate.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C, non refrigerare, né congelare. Conservare nella confezione originale.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro tipo I da 10 ml con tappo di gomma e capsula di alluminio.

1 flaconcino da 10 ml



## **6.6 Istruzioni per la manipolazione e smaltimento**

CORVERT può essere somministrato tal quale o dopo diluizione.

Una fiala da 10 ml può essere diluito con 50 ml di soluzione per infusione.

Nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca, 5 ml possono essere diluiti con 50 ml di soluzione per infusione.

I seguenti diluenti sono compatibili con CORVERT:

soluzione iniettabile di glucosio al 50 mg/ml (5%)

soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)

Le miscele della soluzione sono compatibili con sacche di polivinilcloruro (PVC) e sacche di poliolefina.

Portare la soluzione a temperatura ambiente prima dell'infusione.

Il prodotto non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Italia S.r.l., Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 flaconcino da 10 ml AIC: 033298011/M

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

11 Luglio 1997/ 1 Ottobre 2006

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

21 maggio 2012