Corvert® 87 Mikrogramm/ml-Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung
Ibutilidfumarat (INN) 0,1 mg/ml entsprechend Ibutilid 87 µg/ ml.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.
3. Darreichungsform
Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete
Akute Konversion von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern in einen Sinusrhythmus.
Im Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften sind die Ansprechraten in den klinischen Prüfungen angegeben.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung
Patienten mit 60 kg Körpergewicht oder mehr:
1 mg Ibutilidfumarat (= 0,87 mg Ibutilid, entsprechend dem Inhalt einer 10 ml-Durchstechflasche) innerhalb von 10 Minuten intravenös verabreicht.
Patienten mit weniger als 60 kg Körpergewicht:
0,01 mg Ibutilidfumarat/kg (= 0,0087 mg Ibutilid/kg entsprechend 0,1 ml/kg) innerhalb von 10 Minuten intravenös verabreicht.
Sollte die Rhythmusstörung nach Beendigung der ersten Infusion innerhalb von 10 Minuten nicht behoben sein, kann eine zweite Dosis verabreicht werden. Zusätzliche Dosen werden aufgrund des Risikos einer Verlängerung der QT-Dauer nicht empfohlen. Bei Patienten, die nach 1 Stunde oder länger nicht auf die Behandlung mit Corvert angesprochen haben, ist eine elektrische Kardioversion möglich.
Die Ibutilid-Infusion sollte gestoppt werden, sobald die vorliegende Arrhythmie beendet ist oder falls eine anhaltende oder vorübergehende ventrikuläre Tachykardie oder eine ausgeprägte Verlängerung des QTc-Intervalls auftreten.
Die Infusionsdauer sollte 10 Minuten nicht unterschreiten.
Kinder und Jugendliche:
Die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren wird aufgrund fehlender Daten bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.
Anwendung bei älteren Menschen:
In klinischen Studien lag das Durchschnittsalter der Patienten bei 65 Jahren. Es konnten keine altersbezogenen Unterschiede im Hinblick auf Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit bei Patienten unter 65 im Vergleich zu Patienten im Alter von über 65 Jahren festgestellt werden.
Daher wird für ältere Patienten keine Dosisanpassung empfohlen.
Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung:
Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Weniger als 10% der Corvert-Dosis wird unverändert im Urin ausgeschieden. Bei 285 Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, die mit Corvert behandelt wurden, war die Ibutilid-Clearance, gemessen anhand der geschätzten Kreatininclearance (im Bereich von 21 bis 140 ml/min), unabhängig von der Nierenfunktion.
Patienten nach Herzoperationen:
Die im folgenden angeführte Dosis wird für hämodynamisch stabile Patienten empfohlen, die im Zeitraum von 24 Stunden bis 7 Tagen nach einer Herzoperation Vorhofflimmern oder-flattern entwickeln.
Patienten mit Körpergewicht 60 kg oder mehr: 0,5 mg Ibutilidfumarat (=0,44 mg Ibutilid, entsprechend 5 ml Lösung) intravenös über 10 Min. verabreicht.
Patienten mit Körpergewicht <60 kg: 0,005 mg Ibutilidfumarat pro kg KG (=0,0044 mg Ibutilid/kg, entsprechend 0,05 ml Lösung/kg) intravenös über 10 Min. verabreicht.
Wenn die Arrhythmie innerhalb von 10 Min. nach Infusionsende nicht beendet ist, kann eine zweite Dosis gegeben werden.
Überwachung der Behandlung:
Treten während der Anwendung von Corvert neu oder verstärkt ventrikuläre Arrhythmien auf, sollte die Infusion unverzüglich abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Corvert-Infusionslösung ist kontraindiziert bei Patienten mit:
  anamnestisch bekannter polymorpher ventrikulärer Tachykardie (z.B. Torsade de pointes), Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, Verlängerung der QT-Dauer (>440 msek), AV-Block zweiten oder dritten Grades bei Patienten ohne Herzschrittmacher, Sick-Sinus-Syndrom, rezentem Myokardinfarkt (<1 Monat), Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
- gleichzeitiger Behandlung mit Antiarrhythmika der Klassen I oder III
- schwerer Einschränkung der Leberfunktion

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Corvert kann lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien hervorrufen (Torsade de pointes). In klinischen Studien wurde bei ca. 5% der wegen eines Vorhofflimmerns oder -flatterns behandelten Patienten eine polymorphe Tachykardie beobachtet. Bei 1,9% wurde eine lebensbedrohliche anhaltende polymorphe ventrikuläre Tachykardie gesehen. Die polymorphe ventrikuläre Tachykardie kann in Kammerflimmern ausarten. Bei Patienten mit einer Stauungsherzinsuffizienz oder einer verminderten linksventrikulären Auswurffraktion in der Anamnese besteht ein höheres Risiko für eine schwerwiegende Proarrhythmie einschließlich anhaltender polymorpher ventrikulärer Tachykardie (siehe Abschnitt 4.3).
In den klinischen Studien wurde bei Frauen eine höhere Inzidenz von monomorphen ventrikulären Tachykardien beobachtet.
Vor Beginn der Behandlung sollte über die Notwendigkeit einer medikamentösen Antikoagulation entschieden werden. Eine eventuelle Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sollte korrigiert werden. Eine Digoxin-Intoxikation muss vor Behandlungsbeginn ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.5).
Der Herzrhythmus sollte über die gesamte Infusionsdauer und mindestens 4 Stunden nach Beendigung der Infusion laufend überwacht werden. In Fällen, bei denen die QTc-Dauer nicht wieder den Ausgangswert erreicht hat, sollte der Herzrhythmus für mehr als 4 Stunden überwacht werden. Beim Auftreten proarrhythmischer Effekte während der Corvert-Infusion oder während der 4-stündigen Überwachungszeit kann eine längere Überwachung erforderlich sein.
Sofern schwere proarrhythmische Effekte auftreten, sind diese zu bewerten; die weitere Verwendung von Medikationen mit einem Potential, die QT-Dauer zu verlängern oder Proarrhythmien zu verursachen, darf nur mit besonderer Vorsicht erfolgen.
Die Behandlung sollte von Personal mit ausreichenden Kenntnissen in der Arryhthmiediagnostik überwacht werden, eine Ausrüstung zur akuten Defibrillation muss rasch verfügbar sein. Patienten mit ventrikulären Arrhythmien in der Vorgeschichte sollten für mindestens 24 Stunden überwacht werden. Antiarrhythmika der Klasse I oder III sollten nicht früher als 4 Stunden nach Beendigung der Ibutilid - Infusion und nur nach Rückkehr der QTc-Dauer zum Ausgangswert verabreicht werden. Der Herzrhythmus sollte auch bei diesen Patienten für mindestens 24 Stunden überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Obwohl keine eigenen Interaktionsstudien durchgeführt wurden, sollten Antiarrhythmika der Klasse Ia (Disopyramid, Chinidin, Procainamid) und andere der Klasse III (Amiodaron, Sotalol und Dofetilid) aufgrund ihres refraktärzeitverlängernden Potentials nicht gleichzeitig mit Corvert bzw. innerhalb von 4 Stunden nach der Infusion und wegen einer möglichen Verlängerung der Refraktärzeit nur nach Rückkehr der QTc-Dauer zum Ausgangswert gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).
Bei Patienten, die QT-verlängernde Arzneimittel erhalten, wie Antipsychotika (Phenothiazine: Thioridazin, Chlorpromazin und Levomepromazin; Benzamide: Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid und Tiaprid; Pimozid; Haloperidol, Droperidol), tri- oder tetrazyklische Antidepressiva, Antibiotika (Makrolide: Erythromycin-hältige; Fluorochinolone; Pentamidin), einige Antihistaminika (Terfenadin und Astemizol) und Arzneimittel anderer Klassen (Bepridil; Cisaprid; Diphemanil; Halofantrin und Mizolastin) kann bei der Anwendung von Corvert das Potential für Proarrhythmien erhöht sein.
Der behandelnde Arzt sollte das Nutzen/Risiko-Verhältnis einer gemeinsamen Verabreichung von Ibutilidfumarat mit den oben angeführten Arzneimitteln und das Risiko für eine Induzierung von Torsades de pointes abwägen.
Supraventrikuläre Arrhythmien können die durch überhöhte Digoxinspiegel bedingte Kardiotoxizität verschleiern. Deshalb ist bei Patienten, deren Plasmadigoxinspiegel über dem üblichen therapeutischen Bereich liegen oder bei denen dieser Verdacht besteht, besondere Vorsicht geboten. Eine gleichzeitige Behandlung mit Corvert und Digoxin beeinflusst deren jeweilige Plasma-Konzentrationen nicht.
Eine gleichzeitige Behandlung mit Betablockern oder mit Kalziumantagonisten beeinflusst die pharmakokinetischen Eigenschaften von Corvert nicht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Ibutilid bei Schwangeren vor.
In klinischen Studien erwies es sich bei Ratten als embryotoxisch und teratogen. Aus den tierexperimentellen Studien lassen sich jedoch nicht genügend Schlüsse ziehen (siehe Abschnitt 5.3).
Im Hinblick auf die Indikation, darf Corvert während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.
Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Ibutilide in die Muttermilch übertritt. Daher darf während der Behandlung mit Ibutilid nicht gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen
Proarrhythmische Effekte sind die häufigsten und schwerwiegendsten Nebenwirkungen. In klinischen Studien entwickelten 1,9 % der Patienten eine lebensbedrohende anhaltende polymorphe ventrikuläre Tachykardie (Torsades de pointes), die eine akute Kardioversion erforderte; vorübergehende polymorphe ventrikuläre Tachykardien wurden bei 3,1% der Patienten beobachtet. Alle initialen Episoden einer polymorphen ventrikulären Tachykardie wurden innerhalb von 40 Minuten nach Behandlungsbeginn beobachtet.
Bei Patienten mit einer Stauungsherzinsuffizienz oder einer verminderten linksventrikulären Auswurffraktion in der Anamnese besteht ein höheres Risiko für eine schwerwiegende Proarrhythmie einschließlich einer anhaltenden polymorphen ventrikulären Tachykardie.
Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Ibutilid beobachtet. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: Sehr häufig (≥1/10), Häufig (≥1/100 bis <1/10), Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), Sehr selten (<1/10.000), Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Herzerkrankungen	Häufig	Anhaltende polymorphe ventrikuläre Tachykardie, vorübergehende polymorphe und monomorphe ventrikuläre Tachykardie, anhaltende monomorphe ventrikuläre Tachykardie, Ventrikuläre Extrasystolen, AV-Block, Schenkelblock, Bradykardie, Supraventrikuläre Tachykardie

	Gelegentlich	Kammerflimmern, Angina pectoris, Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie
	Gelegentlich	Hypertonie, Vasodilatation
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Akutes Nierenversagen
Untersuchungen	Häufig	QT-Verlängerung

4.9 Überdosierung
In klinischen Studien erhielten vier Patienten versehentlich eine Überdosis. Die höchste Dosis betrug 3,4 mg Ibutilidfumarat, verabreicht über 15 Minuten. Ein Patient entwickelte vermehrt ventrikuläre Ektopien und eine monomorphe ventrikuläre Tachykardie, ein anderer Patient einen AV-Block 3. Grades und eine vorübergehende polymorphe ventrikuläre Tachykardie. Bei den übrigen zwei Patienten wurden keine Nebenwirkungen berichtet.
Daher ist im Fall einer Überdosierung das Auftreten von proarrhythmischen Effekten, speziell bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz und/oder einer verminderten Auswurffraktion in der Anamnese, erhöht. Die klinische Wirkung einer Überdosierung mit Ibutilid könnte die erwartete Verlängerung der Erregungsrückbildung, welche bei normalen therapeutischen Dosen beobachtet wird, übertreffen.
Im Fall einer Überdosierung sollte symptomatisch und unterstützend therapiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmika, Klasse III
ATC Code C01B D05
Wirkmechanismus:
Corvert ist ein Antiarrhythmikum, welches im wesentlichen Eigenschaften der Klasse III nach Vaughan Williams (Verlängerung des Aktionspotentials der Herzmuskulatur) besitzt.
Ibutilid verlängert in isolierten Herzmuskelzellen von Erwachsenen die Aktionspotentialsdauer und in vivo die Refraktärzeit sowohl des Vorhofs als auch der Herzkammer.
Studien zufolge verzögert Ibutilid in nanomolaren Konzentrationen die Repolarisation eher durch Aktivierung eines langsamen Einwärtsstroms (bevorzugt von Natrium) als durch Blockade des Kalium-Auswärtsstroms, was dem Wirkmechanismus der meisten anderen Klasse III- Antiarrhythmika entspricht.
Beim Menschen zeigt sich die vorwiegende elektrophysiologische Eigenschaft von Corvert-Infusionslösung als eine Verlängerung der effektiven Refraktärzeit von Vorhof- und Kammermuskulatur.
Hämodynamische Eigenschaften:
Bei intravenöser Verabreichung von Corvert an Tiere in Dosierungen, die mehr als dem 10fachen der Humandosis entsprachen, wurden schwache, negativ inotrope Wirkungen beobachtet (Abnahme der linksventrikulären Kontraktilität um weniger als 8 %).
In einer Studie zur Hämodynamik (n=47) wurde ein statistisch signifikanter Abfall des Herzzeitvolumens (ca. 0,57 l/ min) bei Patienten mit einer Auswurffraktion >35% beobachtet. Dies war mit keinerlei Veränderungen des Pulmonararteriendruckes oder des kapillären Verschlussdruckes verbunden.
Pharmakologie:
Corvert bewirkt eine geringe Verlangsamung der atrioventrikulären Überleitung und eine dosisabhängige Verlängerung der QT-Dauer. Corvert hat keinen klinisch bedeutsamen Effekt auf die QRS-Dauer bei intravenösen Dosen bis zu 0,03 mg/kg, verabreicht über einen Zeitraum von 10 Minuten.
Ibutilid kann das AH-Intervall verlängern sowie die Sinuszykluslänge und die maximale, korrigierte Sinusknotenerholungszeit beeinflussen.
Klinische Prüfungen:
In klinischen Studien wurde Ibutilidfumarat in Dosierungen bis zu 2 mg bei Patienten mit Vorhofflattern und Vorhofflimmern, das über maximal 90 Tage bestand, gegeben. Vorhofflattern wurde bei 48 – 76%, Vorhofflimmern bei 22 – 51% der behandelten Patienten in einen Sinusrhythmus überführt. Unter Placebo ergab sich eine Konversion bei 0 – 3% der Patienten.
Die Konversionsrate hängt, wie in der folgenden Tabelle gezeigt wird, von der Dauer der Arrhythmie ab.

Dauer der Arrhythmie	Erfolgsrate bei Vorhofflimmern (Erfolg/Gesamtzahl Patienten)	Erfolgsrate bei Vorhofflattern (Erfolg/Gesamtzahl Patienten)
0 – 3 Tage	45 % (45/99)	67 % (30/45)
4 – 30 Tage	31 % (29/93)	62 % (50/81)
>30 Tage	20 % (23/114)	34 % (10/29)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Die Pharmakokinetik von Ibutilidfumarat ist über einen Dosisbereich von 0,01 mg/kg bis 0,1 mg/kg linear. Beide Enantiomere zeigen vergleichbare pharmakokinetische Eigenschaften. Nach intravenöser Infusion fällt die Ibutilidkonzentration im Plasma rasch entsprechend einem Mehrkompartimentmodell ab, das zwischen den Patienten variiert.
Verteilung:
Ibutilid weist eine mäßige Plasmaproteinbindung von 41% auf. Daher ist eine Beeinflussung der Proteinbindung anderer Arzneimittel nicht anzunehmen. Das Verteilungsvolumen im steady state liegt für gesunde Probanden bei 11±4 l/kg, was auf eine ausgeprägte Gewebeverteilung hinweist.
Metabolisierung:
Ibutilid wird wahrscheinlich mittels Cytochrom-P 450 metabolisiert. Im Urin wurden acht Metabolite gefunden. Es ist anzunehmen, dass diese Metabolite überwiegend durch eine ω-Oxidation gebildet werden, auf die eine sequentielle β-Oxidation der Heptyl-Seitenkette folgt. Sieben dieser Metabolite zeigen eine im Vergleich zu Ibutilid geringe pharmakologische Wirkung. Der erste Metabolit besitzt dagegen eine dem Ibutilid ähnliche in-vitro Aktivität, aber die maximalen Plasmaspiegel dieses Metaboliten liegen unter 1 % der Ibutilid-Konzentrationen. Daher wird angenommen, dass dieser Metabolit nicht zur pharmakologischen Gesamtaktivität beiträgt.
Elimination:
Ibutilid besitzt eine hohe Clearance, 29 ±7 ml/min/kg, in der Größenordnung der Leberdurchblutung. Die initiale Halbwertszeit ist mit etwa 1,5 Minuten kurz, die terminale Halbwertszeit beträgt etwa 6 Stunden (Bereich 2 bis 12 h). Bei gesunden Probanden wurden 82% einer Dosis (78% innerhalb von 24 Stunden) innerhalb von 4 Tagen nach Verabreichung mit dem Urin ausgeschieden (6,7 ±1,8 % der Dosis als unverändertes Ibutilid). Die restliche Dosis (19%) wurde innerhalb von 7 Tagen im Stuhl wiedergefunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In klinischen Studien zeigten sich bei Ratten embryotoxische und teratogene Effekte. Aus diesen tierexperimentellen Studien lassen sich jedoch nicht genügend Schlüsse ziehen (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Natriumacetat (granuliertes Trihydrat), Natriumchlorid, Natriumhydroxidlösung 10%, Salzsäurelösung 10%, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre.
Corvert sollte als Einzeldosisdurchstechflasche nur einmal verwendet werden. Die zubereitete Lösung ist bei 25° C chemisch und physikalisch für 24 Stunden haltbar.
Hinsichtlich der mikrobiologischen Stabilität sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort angewendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen bis zur Verwendung in der Verantwortung des jeweiligen Anwenders. Sie sollten allerdings nicht mehr als 24 Stunden bei 2 bis 8° C betragen, es sei denn, die Lösung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen hergestellt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 25° C lagern, nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren! Im Originalbehältnis aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Durchstechflasche aus Typ I Glas mit Gummistopfen und Aluminiumkappe, 10 ml Packungsgröße.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Corvert kann in konzentrierter Form oder verdünnt verabreicht werden. Eine Durchstechflasche zu 10 ml kann mit 50 ml Infusionslösung verdünnt werden.
Bei Patienten nach Herzoperationen können 5 ml mit 50 ml Infusionslösung verdünnt werden.
Die folgenden Lösungsmittel sind mit Corvert kompatibel:
Glucoselösung 50 mg/ml (5%) Infusionslösung
NaCl-Lösung 9 mg/ml (0,9%) Infusionslösung.
Mischungen der Lösung sind mit Polyvinylchlorid (PVC)- und Polyolefin-Beuteln kompatibel.
Die Lösung sollte vor der Infusion Raumtemperatur erreicht haben.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung: Pfizer Corporation Austria, Wien.
8. Zulassungsnummer: 1–22031
9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung: 10. Juli 1997 / 1. Oktober 2006.
10. Stand der Information: Juni 2011.
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig.