

MONOGRAPHIE

PrCORVERT^{MD}
(fumarate d'ibutilide injectable)

0,1 mg/mL

Antiarythmique

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de préparation :
29 mars 2019

Numéro de contrôle : 222103

M.D. de Pharmacia & Upjohn Company LLC
Pfizer Canada SRI, licencié
© Pfizer Canada SRI 2019

MONOGRAPHIE

PrCORVERT^{MD}

(fumarate d'ibutilide injectable)

0,1 mg/mL

Antiarythmique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

CORVERT (fumarate d'ibutilide injectable) est un antiarythmique ayant pour principales propriétés celles d'un agent de classe III (augmentation de la durée du potentiel d'action cardiaque), selon la classification de Vaughan-Williams.

Le fumarate d'ibutilide augmente la durée du potentiel d'action dans les myocytes isolés de cœur adulte et allonge les périodes réfractaires ventriculaire et auriculaire in vivo (effets électrophysiologiques des agents de classe III). Les études des canaux ioniques utilisant la technique du potentiel imposé (voltage-clamp) ont montré que l'ibutilide à concentrations nanomolaires retarde la repolarisation par activation d'un courant lent entrant (essentiellement sodique) plutôt que par blocage des courants potassiques sortants, le mode d'action de la plupart des autres antiarythmiques de classe III.

Cet effet se traduit par un allongement de la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire tant auriculaire que ventriculaire, ce qui est la caractéristique électrophysiologique dominante de l'ibutilide chez l'humain, considérée comme le fondement de son activité antiarythmique.

PHARMACODYNAMIQUE

Effets électrophysiologiques : L'ibutilide produit un faible ralentissement du rythme sinusal et de la conduction auriculoventriculaire. Il n'a aucun effet cliniquement significatif sur la durée du complexe QRS à la posologie recommandée. Il produit un allongement de l'intervalle QT, qui est fonction de la dose et qu'on considère comme associé à son activité antiarythmique. Il n'y a cependant aucune relation établie entre la concentration plasmatique de l'ibutilide et son activité antiarythmique. Lors d'études chez des volontaires en bonne santé, on a constaté que les perfusions intraveineuses d'ibutilide se traduisaient par un allongement de l'intervalle QT en corrélation directe avec la concentration plasmatique de l'ibutilide, pendant et après des perfusions de 10 minutes et de 8 heures. Il existe donc une relation étroite entre la concentration plasmatique d'ibutilide et l'allongement de l'intervalle QT, et l'effet maximum sur l'intervalle QT est fonction à la fois de la dose d'ibutilide et de la vitesse de perfusion. L'allongement de l'intervalle QT est similaire chez les hommes et les femmes.

Effets hémodynamiques : Une étude de la fonction hémodynamique chez des patients stratifiés en fonction de la fraction d'éjection (selon qu'elle était supérieure ou inférieure à 35 %) a démontré l'absence d'effet cliniquement significatif de l'ibutilide sur le débit cardiaque, la pression artérielle pulmonaire moyenne et la pression capillaire pulmonaire à des doses pouvant atteindre 0,03 mg/kg.

PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de l'ibutilide est similaire chez les patients présentant un flutter ou une fibrillation auriculaire, indépendamment du type d'arythmie, de l'âge, du sexe, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, de la présence ou non d'une tachycardie ventriculaire polymorphe ou de l'utilisation concomitante de digoxine, de bloqueurs des canaux calciques ou de bêtabloquants.

La pharmacocinétique de l'ibutilide est très variable d'un sujet à un autre, mais elle est linéaire dans l'intervalle posologique allant de 0,01 mg/kg à 0,10 mg/kg.

Après une perfusion intraveineuse, la concentration plasmatique d'ibutilide diminue rapidement selon un mode tri-exponentiel. L'ibutilide est éliminé rapidement et est largement distribué dans le compartiment extravasculaire comme le montre sa courte demi-vie de distribution et son grand volume de distribution. La distribution d'un médicament est l'un des principaux mécanismes responsables de l'épuisement de l'effet médicamenteux. La demi-vie de distribution initiale est courte (1,5 minute), et la demi-vie d'élimination est en moyenne de 6 heures (intervalle de 2 à 12 heures).

L'ibutilide a une clairance plasmatique totale élevée (29 mL/min/kg environ) correspondant à peu près au débit sanguin hépatique. Son élimination totale du corps est due principalement à la biotransformation hépatique. L'ibutilide a un grand volume de distribution à l'état d'équilibre (11 L/kg environ) et se lie modérément aux protéines (dans une proportion d'environ 40 %).

On a identifié 8 métabolites de l'ibutilide lors de l'établissement du profil des métabolites dans l'urine. On pense que ces métabolites se forment d'abord par oméga-oxydation, suivie d'une bêta-oxydation séquentielle de la chaîne heptyle latérale de l'ibutilide. Seul le métabolite initial de la voie primaire (oméga-oxydation) possède des propriétés électrophysiologiques de classe III similaires à celles de l'ibutilide dans un modèle in vitro de myocarde de lapin isolé. La concentration plasmatique de ce métabolite est inférieure à 1 % de la C_{max} d'ibutilide et on considère donc que le métabolite ne contribue pas à l'effet pharmacologique global.

Chez des hommes volontaires en bonne santé, 82 % environ d'une dose de 0,01 mg/kg d'ibutilide marquée au C^{14} ont été excrétés dans l'urine (dont 7 % environ de la dose sous forme d'ibutilide inchangé) dans les 4 jours suivant l'administration. Le reste (19 %) a été récupéré dans les selles dans les 7 jours suivant l'administration.

Les 2 énantiomères de l'ibutilide ont des propriétés pharmacocinétiques similaires et rien ne permet de penser que l'un est plus sûr que l'autre ni plus sûr que le mélange racémique. On n'a observé aucune racémisation notable d'un isomère sur l'autre.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Aucun antiarythmique ne s'est avéré efficace pour diminuer l'incidence de mort subite chez les patients atteints d'arythmies ventriculaires asymptomatiques. La plupart des antiarythmiques peuvent provoquer des arythmies graves; certains ont été associés à une incidence accrue de mort subite. À la lumière des faits susmentionnés, les médecins devraient peser avec soin les risques et les avantages d'un traitement antiarythmique pour tous les patients atteints d'arythmies ventriculaires.

CORVERT (fumarate d'ibutilide injectable) est indiqué pour la réduction rapide de la fibrillation ou du flutter auriculaire en rythme sinusal. CORVERT doit être considéré comme une solution de rechange à la cardioversion électrique.

Les patients présentant une arythmie auriculaire de longue durée sont moins susceptibles de répondre à CORVERT. L'efficacité de CORVERT n'a pas été établie chez les patients souffrant d'arythmie depuis plus de 90 jours.

Arythmies mettant la vie du patient en danger – Milieu thérapeutique approprié

CORVERT peut causer des arythmies menaçant le pronostic vital, en particulier une tachycardie ventriculaire polymorphe soutenue, habituellement en association avec un allongement de l'intervalle QT, mais parfois aussi sans allongement documenté de cet intervalle. Lors des études cliniques comparatives avec placebo, il s'est produit une tachycardie ventriculaire polymorphe soutenue possiblement liée au traitement et ayant exigé une cardioversion électrique chez 3,2 % (7/218) des patients présentant un flutter auriculaire et chez 1,5 % (4/340) des patients présentant une fibrillation auriculaire.

Aucun des patients ayant reçu un placebo lors de ces études n'a présenté de tachycardie ventriculaire polymorphe soutenue (voir les rubriques MISES EN GARDE - Manifestations proarythmiques, EFFETS INDÉSIRABLES et PHARMACOLOGIE). Ces arythmies

peuvent être réduites si elles sont traitées rapidement (*voir la rubrique MISES EN GARDE - Manifestations proarythmiques*).

Il est indispensable que CORVERT soit administré dans le cadre d'une surveillance ECG continue, par un personnel formé pour reconnaître et traiter les arythmies ventriculaires aiguës, en particulier la tachycardie ventriculaire polymorphe.

Les patients présentant une fibrillation auriculaire durant plus de 2 ou 3 jours doivent recevoir un traitement anticoagulant adéquat, en général pendant 2 semaines au moins.

Sélection des patients

Chez les patients présentant une fibrillation auriculaire chronique, l'arythmie a fortement tendance à récidiver après le rétablissement d'un rythme sinusal, et les traitements destinés à maintenir le rythme sinusal s'accompagnent de certains risques.

Il convient donc de sélectionner avec soin les patients qui doivent être traités par CORVERT, de sorte que les bienfaits attendus du maintien d'un rythme sinusal l'emportent sur les risques immédiats posés par CORVERT et sur les risques du traitement d'entretien. En outre, un traitement par CORVERT doit présenter des avantages sur les autres solutions thérapeutiques.

CONTRE-INDICATIONS

CORVERT (fumarate d'ibutilide injectable) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'ibutilide ou à tout autre composant du produit.

MISES EN GARDE

Manifestations proarythmiques

Comme d'autres antiarythmiques, CORVERT (fumarate d'ibutilide injectable) peut provoquer ou accentuer des arythmies ventriculaires, ce qui, chez certains patients, peut avoir des conséquences mortelles. L'administration de CORVERT peut s'accompagner de torsades de pointes, tachycardie ventriculaire (TV) polymorphe survenant dans le cadre d'un allongement de l'intervalle QT, à cause de l'effet de l'ibutilide sur la repolarisation cardiaque. Toutefois, CORVERT peut aussi causer une TV polymorphe sans qu'il y ait allongement excessif de l'intervalle QT. En général, on estime qu'avec les médicaments allongeant l'intervalle QT, le risque de torsades de pointes augmente avec l'allongement de l'intervalle QT et peut être accentué par une bradycardie, une variation de la fréquence cardiaque ou une hypokaliémie. Les patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire étaient exclus des études cliniques si l'intervalle QT_C était supérieur à 440 ms ou si la concentration sérique de potassium était égale ou inférieure 4,0 mM/L. Malgré la relation directe établie entre l'allongement de l'intervalle QT_C et la dose d'ibutilide, on n'a noté, au cours des études cliniques, aucune relation claire entre le risque de manifestations proarythmiques graves et la dose. Mais cela pourrait être dû au petit nombre de manifestations observées.

Étant donné qu'il faut pouvoir anticiper les manifestations proarythmiques, l'administration de CORVERT, comme celle d'autres agents de la classe III, est déconseillée chez les patients dont l'intervalle QT_C est supérieur à 440 ms.

Avant de commencer un traitement par CORVERT, il convient de corriger toute hypokaliémie ou hypomagnésémie, pour réduire le risque de manifestations proarythmiques. Les patients doivent être surveillés étroitement pendant 4 heures, au moins, après la perfusion ou jusqu'à ce que l'intervalle QT_C soit revenu à la valeur initiale. On doit prolonger la surveillance si on note une activité arythmique. Le traitement, en cas de TV polymorphe, comporte l'arrêt du traitement par CORVERT, la correction des anomalies électrolytiques (en particulier le potassium et le magnésium), l'entraînement électrosystolique rapide et la cardioversion électrique ou la défibrillation. Parmi les traitements médicamenteux, citons les perfusions de sulfate de

magnésium. On doit éviter en général d'utiliser des antiarythmiques pour traiter une TV polymorphe.

Durant 3 études cliniques comparatives avec placebo portant sur des patients traités par CORVERT (*voir les rubriques EFFETS INDÉSIRABLES et PHARMACOLOGIE - Études cliniques comparatives avec placebo*), on a noté une TV polymorphe soutenue liée à l'ibutilide et ayant nécessité une cardioversion chez 3,2 % des 218 patients présentant un flutter auriculaire et chez 1,2 % des 340 patients présentant une fibrillation auriculaire; on a noté une TV polymorphe non soutenue liée à l'ibutilide chez 7,8 % des 218 patients présentant un flutter auriculaire et chez 1,5 % des 340 patients présentant une fibrillation auriculaire. Lors de l'étude clinique comparative avec placebo portant sur des patients ayant subi une chirurgie cardiaque, aucun des 77 patients présentant un flutter auriculaire n'a développé de TV polymorphe soutenue liée à l'ibutilide, comparativement à 1,4 % des 141 patients présentant une fibrillation auriculaire; aucun des 141 patients présentant un flutter auriculaire n'a connu de TV polymorphe non soutenue, comparativement à 0,7 % des 141 patients présentant une fibrillation auriculaire. Un grand nombre des épisodes initiaux de TV polymorphe observés durant les études cliniques ont eu lieu pendant la perfusion ou peu de temps après l'arrêt de celle-ci, c'est-à-dire, en général, dans les 40 minutes suivant le début du traitement. Toutefois, on a aussi noté des cas de récurrence de TV polymorphe 3 heures environ après la perfusion initiale d'ibutilide.

Au cours des 4 études comparatives avec placebo, il s'est produit une TV monomorphe soutenue chez 0,2 % des patients et une TV monomorphe non soutenue chez 5,5 % des patients. Tous les patients présentant des manifestations proarythmiques lors des études comparatives se sont rétablis avec ou sans intervention. Tous les patients présentant une TV soutenue ont subi une intervention, essentiellement des chocs électriques ou une perfusion intraveineuse de sulfate de magnésium.

La fréquence des tachycardies ventriculaires (TV) polymorphes soutenues était plus élevée chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque (IC) ou de faible fraction d'éjection que chez ceux ne présentant pas ces affections sous-jacentes (*voir la rubrique PRÉCAUTIONS*).

Durant et après l'administration de CORVERT, on doit disposer d'un personnel formé, d'un équipement approprié (moniteur cardiaque, défibrillateur, dispositifs de stimulation intracardiaque) ainsi que de médicaments pour le traitement des tachycardies ventriculaires soutenues, en particulier les tachycardies ventriculaires polymorphes (*voir la rubrique POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Bloc cardiaque

On a noté un bloc cardiaque réversible chez 9 (1,5 %) patients traités par CORVERT : 5 blocs de premier degré, 3 blocs de deuxième degré et 1 bloc complet.

PRÉCAUTIONS

Insuffisance cardiaque

L'administration de CORVERT (fumarate d'ibutilide injectable) s'est accompagnée d'une fréquence plus élevée de TV polymorphe chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque (IC) ou de faible fraction d'éjection que chez ceux ne présentant pas ces affections sous-jacentes.

Torsades de pointes

CORVERT est déconseillé chez les patients ayant des antécédents de tachycardie ventriculaire polymorphe (par exemple, des torsades de pointes).

Utilisation chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de CORVERT n'ont fait l'objet d'aucune étude formelle chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique. Cependant, les recommandations posologiques ne changent pas dans le cas de ces patients pour les raisons suivantes :

- 1) CORVERT est indiqué en traitement intraveineux de courte durée uniquement (≤ 30 minutes). La dose est calculée de manière à obtenir un effet médicamenteux connu et

bien défini (la réduction d'une arythmie), compte tenu de la possibilité d'apparition de manifestations indésirables précises ou en fonction de l'administration de 2 perfusions de 10 minutes au maximum (*voir la rubrique* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

- 2) La clairance métabolique hépatique de l'ibutilide est limitée par la vitesse de perfusion et est indépendante de la fonction hépatique mesurée d'après les concentrations sériques d'alanine-aminotransférase (ALAT) et d'aspartate-aminotransférase (ASAT).
- 3) La distribution du médicament semble être l'un des principaux mécanismes responsables de l'épuisement de l'effet médicamenteux.

Néanmoins, les patients présentant un dysfonctionnement hépatique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au-delà des 4 heures recommandées en général.

Utilisation chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de CORVERT n'ont fait l'objet d'aucune étude formelle chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal. Cependant, il est peu probable qu'une adaptation de la dose soit nécessaire étant donné que moins de 10 % de la dose de CORVERT est excrétée sous forme inchangée dans l'urine et que les métabolites de CORVERT ne contribuent pas à l'effet médicamenteux global. Chez les patients traités par CORVERT, la clairance de l'ibutilide était indépendante de la fonction rénale évaluée par la clairance de la créatinine (intervalle : 21 à 140 mL/min). Aucun réglage posologique n'est recommandé chez ces patients.

Utilisation chez les personnes âgées

L'âge moyen des patients ayant participé aux études cliniques était de 65 ans. On n'a noté aucune différence liée à l'âge dans les paramètres relatifs à la pharmacocinétique, à l'efficacité et à l'innocuité entre les patients de moins de 65 ans et ceux de 65 ans et plus. Par conséquent, aucune modification de la dose n'est recommandée chez les personnes âgées.

Utilisation chez les enfants

Les essais cliniques portant sur CORVERT excluait les sujets de moins de 18 ans. De ce fait, ni l'innocuité ni l'efficacité de CORVERT n'ont été établies chez les enfants.

Utilisation chez les femmes enceintes

CORVERT s'est révélé tératogène et embryocide lors des études de reproduction chez le rat à des doses orales représentant 16 fois la dose clinique recommandée (compte tenu de la biodisponibilité orale). Il en résulte que toute décision thérapeutique chez une femme enceinte ou apte à procréer doit reposer notamment sur les risques auxquels le fœtus est exposé.

Utilisation chez les femmes qui allaitent

L'excrétion de l'ibutilide dans le lait maternel n'a fait l'objet d'aucune étude. Il est donc déconseillé aux femmes d'allaiter un enfant durant un traitement par CORVERT.

Pouvoir carcinogène et mutagène, altération de la fertilité

Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal pour déterminer le potentiel carcinogène de CORVERT. Toutefois, une batterie de tests (test d'Ames, essai de mutation de cellules de mammifères, test de synthèse d'ADN non programmée et test du micronoyau de souris) n'a révélé aucune génotoxicité. De même, on n'a noté aucun effet lié au médicament sur la fertilité ni sur l'accouplement lors d'une étude de reproduction chez des rats des 2 sexes recevant par voie orale des doses d'ibutilide atteignant 20 mg/kg/jour. La dose étudiée la plus élevée (exprimée en mg/m² et corrigée en fonction de la biodisponibilité de 3 %) représentait environ 4 fois la dose maximale recommandée chez l'humain.

Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses n'ont fait l'objet d'aucune étude spécifique ou formelle.

Antiarythmiques : On ne doit pas administrer d'antiarythmiques de classe Ia (classification de Vaughan-Williams), tels le disopyramide, la quinidine ou le procaïnamide, ni de classe III, tels l'amiodarone et le sotalol, ni en concomitance avec CORVERT, ni dans les 4 heures suivant la perfusion, en raison du risque d'allongement des périodes réfractaires. Ces antiarythmiques

peuvent toutefois être administrés 4 heures après la fin de la perfusion de CORVERT.

Médicaments prolongeant l'intervalle QT : Le risque de manifestations proarythmiques peut augmenter avec l'administration de CORVERT à des patients traités par des médicaments allongeant l'intervalle QT. Il s'agit en particulier des médicaments psychotropes (phénothiazines, antidépresseurs tricycliques et tétracycliques, pimozide); des antihistaminiques (terfénadine, astémizole); des antimicrobiens (érythromycine, surtout par voie intraveineuse); des antipaludéens (halofantrine) et des agents stimulant la motilité gastro-intestinale (cisapride).

Digoxine : Une arythmie supraventriculaire peut masquer la cardiotoxicité associée à une concentration excessive de digoxine. On recommande donc une très grande prudence dans les cas où la concentration plasmatique de digoxine dépasserait ou pourrait dépasser l'intervalle thérapeutique usuel. Lors des études cliniques, un traitement concomitant par la digoxine n'affectait ni la concentration sérique de la digoxine ni la pharmacocinétique de l'ibutilide.

Bloqueurs des canaux calciques : Lors des études cliniques, l'administration concomitante de bloqueurs des canaux calciques n'affectait pas la pharmacocinétique de l'ibutilide.

Bêtabloquants : Lors des études cliniques, l'administration concomitante de bêtabloquants n'affectait pas la pharmacocinétique de l'ibutilide.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'innocuité de CORVERT (fumarate d'ibutilide injectable) a fait l'objet d'une évaluation chez 1085 patients présentant un flutter ou une fibrillation auriculaire. Près de la moitié de ces patients ont reçu à 10 minutes d'intervalle 2 perfusions de 1 mg d'ibutilide d'une durée de 10 minutes chacune. Sur le nombre total de patients, 776 ont été traités par CORVERT dans le cadre d'études comparatives avec placebo (*voir la rubrique PHARMACOLOGIE - Études cliniques*). Lors de ces études, on a signalé des effets indésirables, indépendamment de leur cause, chez 319 des 776 (41,1 %) patients traités par l'ibutilide, contre 76 des 254

(29,9 %) patients recevant le placebo (*voir le tableau ci-après*). Cette différence s'explique essentiellement par la fréquence significativement plus élevée des manifestations indésirables cardiovasculaires observées chez les patients traités par l'ibutilide. La majorité des effets indésirables cardiovasculaires étaient des tachyarythmies ventriculaires (*voir le tableau ci-après*).

Lors des études comparatives avec placebo, la proportion des abandons dus à des effets indésirables, indépendamment de leur cause, était de 5 % (39 patients sur 776) chez les patients ayant reçu l'ibutilide contre 0 % (aucun patient sur 254) chez les patients ayant reçu le placebo.

Voici les principales raisons d'abandon prématuré du traitement par CORVERT : apparition d'extrasystoles ventriculaires (6 patients sur 776; 0,8 %), tachycardie ventriculaire monomorphe non soutenue (7 patients sur 776; 0,9 %), tachycardie ventriculaire polymorphe non soutenue (14 patients sur 776; 1,8 %), tachycardie ventriculaire polymorphe soutenue (7 patients sur 776; 0,9 %) et allongement de l'intervalle QT (6 patients sur 776; 0,8 %).

Les effets indésirables graves ou sévères qui se sont produits durant les études comparatives avec placebo, et pour lesquels on n'a pu exclure une relation de cause à effet avec l'administration d'ibutilide, étaient les suivants : tachycardie ventriculaire polymorphe non soutenue (7 patients sur 776), tachycardie ventriculaire polymorphe soutenue (14 patients sur 776), tachycardie ventriculaire monomorphe soutenue (2 patients sur 776), tachycardie supraventriculaire (1 patient sur 776), arrêt cardiaque (3 patients sur 776), extrasystoles ventriculaires (1 patient sur 776), bigéminisme (1 patient sur 776), accident vasculaire cérébral (3 patients sur 776), bloc auriculoventriculaire (2 patients sur 776), hypotension (3 patients sur 776) et étourdissements (1 patient sur 776).

Lors des études comparatives avec placebo, les effets indésirables les plus fréquents, qui se sont produits à une fréquence égale ou supérieure à 1 % et à celle qui a été observée avec le placebo, indépendamment de toute relation de cause à effet avec l'ibutilide, étaient les suivants :

EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS À UNE FRÉQUENCE ≥ 1 % ET ≥ À CELLE QUI A ÉTÉ OBSERVÉE AVEC LE PLACEBO

EFFETS INDÉSIRABLES	PLACEBO N = 254	IBUTILIDE N = 776
APPAREIL CARDIOVASCULAIRE		
Douleurs thoraciques	1,2 %	2,6 %
Bradycardie	0,8 %	1,4 %
Extrasystoles ventriculaires	0,8 %	3,7 %
Hypotension	0,8 %	2,6 %
Tachycardie ventriculaire monomorphe non soutenue	0,4 %	3,4 %
Tachycardie ventriculaire polymorphe non soutenue	0,4 %	3,5 %
Bradycardie sinusale	0,8 %	1,2 %
Tachycardie ventriculaire polymorphe soutenue	-	1,8 %
Arrêt cardiaque	-	1,0 %

AUTRES APPAREILS		
Céphalées	3,1 %	4,1 %
Manifestation liée à une intervention non chirurgicale	1,2 %	1,9 %
Nausées	3,1 %	4,8 %
Étourdissements	1,6 %	1,8 %
Diarrhée	1,6 %	1,8 %

Manifestations proarythmiques

Les 2 tableaux suivants montrent les manifestations proarythmiques liées à CORVERT et observées lors des études comparatives avec placebo chez des patients présentant une fibrillation auriculaire (Fiba) ou un flutter auriculaire (Fla).

Pourcentage et nombre de patients présentant des manifestations proarythmiques pouvant être liées à l'ibutilide (n/N = nombre de patients présentant une manifestation proarythmique divisé par le nombre total de patients présentant une Fiba ou un Fla) lors de 3 études comparatives avec placebo (voir la rubrique PHARMACOLOGIE - Études cliniques)

	Patients avec Fiba (n/N) %	Patients avec Fla (n/N) %
Toutes les manifestations proarythmiques*	14/340 (4,1 %)	35/218 (16,0 %)
TV polymorphes soutenues ou non soutenues	9/340 (2,7 %)	24/218 (11,0 %)
TV polymorphes soutenues	4/340 (1,2 %)	7/218 (3,2 %)

* Comprend les TV monomorphes et polymorphes soutenues et non soutenues, mais ne comprend pas les extrasystoles prématurées ou couplées

Pourcentage et nombre de patients présentant des manifestations proarythmiques pouvant être liées à l'ibutilide (n/N = nombre de patients présentant une manifestation proarythmique divisé par le nombre total de patients présentant une Fiba ou un Fla) lors de l'étude comparative avec placebo 017 menée chez des patients présentant une Fiba ou un Fla après un pontage aortocoronarien ou une chirurgie valvulaire (voir la rubrique PHARMACOLOGIE - Études cliniques)

	Patients avec Fiba (n/N) %	Patients avec Fla (n/N) %
Toutes les manifestations proarythmiques*	8/141 (5,7 %)	0/77 (0 %)
TV polymorphes soutenues ou non soutenues	3/141 (2,1 %)	0/77 (0 %)
TV polymorphes soutenues	2/141 (1,4 %)	0/77 (0 %)

* Comprend les TV monomorphes et polymorphes soutenues et non soutenues, mais ne comprend pas les extrasystoles prématurées ou couplées

Autres effets indésirables lors des études comparatives avec placebo (sans qu'il y ait nécessairement de relation de cause à effet avec l'ibutilide) survenus à une fréquence supérieure à celle qui a été observée avec le placebo et comprise entre 0,3 et 1 % (**fréquence ibutilide**, **fréquence placebo**) : constipation (0,9 %, 0,4 %), infection des voies urinaires (0,9 %, 0,8 %), bloc AV du premier degré (0,9 %, 0,4 %), bloc de branche (0,9 %, 0 %), tachycardie supraventriculaire (0,8 %, 0 %), allongement de l'intervalle QT (0,8 %, 0 %), confusion (0,8 %, 0,4 %), hypertension (0,6 %, 0 %), arythmie nodale (0,6 %, 0 %), fatigue (0,5 %, 0,4 %),

bigéminisme (0,5 %, 0 %), leucocytose (0,4 %, 0 %), crampes dans les jambes (0,4 %, 0 %), insomnie (0,4 %, 0 %), fibrillation auriculaire (0,4 %, 0 %), bloc AV du deuxième degré (0,4 %, 0 %), crampe abdominale (0,3 %, 0 %), asthénie (0,3 %, 0 %), arthralgie (0,3 %, 0 %), myalgie (0,3 %, 0 %), tremblements (0,3 %, 0 %), prurit (0,3 %, 0 %), anomalie de la vision (0,3 %, 0 %), douleur thoracique précordiale (0,3 %, 0 %), œdème généralisé (0,3 %, 0 %), traumatisme (0,3 %, 0 %), hématome (0,3 %, 0 %), phlébite (0,3 %, 0 %), insuffisance rénale aiguë (0,3 %, 0 %), dysurie (0,3 %, 0 %), angine de poitrine (0,3 %, 0 %), arythmie ventriculaire (0,3 %, 0 %).

Anomalies des résultats d'analyse

Lors des études comparatives avec placebo, on a observé un certain nombre d'anomalies d'importance clinique au chapitre des résultats d'analyse : taux élevés d'enzymes hépatiques (ALAT, ASAT), d'azote uréique sanguin, de créatine-kinase et de créatinine; taux élevés ou faibles d'électrolytes sériques (magnésium, sodium, potassium); faible taux d'hémoglobine et numération plaquettaire ou leucocytaire anormale.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Lors des études cliniques portant sur CORVERT (fumarate d'ibutilide injectable), on a noté 4 cas de surdosage accidentel. La dose la plus importante était de 3,4 mg administrés en 15 minutes. L'un des patients a présenté une ectopie ventriculaire croissante et une tachycardie ventriculaire monomorphe, et un autre, un bloc AV du troisième degré et une TV polymorphe non soutenue. Les 2 autres n'ont signalé aucune manifestation médicale. D'après ce qu'on sait de la pharmacologie de l'ibutilide, les effets cliniques d'un surdosage d'ibutilide pourraient être une exagération du retard de repolarisation observé aux doses cliniques usuelles. Les manifestations médicales (manifestation proarythmique, bloc AV, par exemple) se produisant après un surdosage doivent être traitées par des mesures appropriées (*voir la rubrique MISES EN GARDE - Manifestations proarythmiques*).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le tableau ci-dessous indique la dose d'ibutilide recommandée. Il convient de mettre un terme à la perfusion de CORVERT (fumarate d'ibutilide injectable) dès que l'arythmie présentée a cessé ou s'il se produit une tachycardie ventriculaire soutenue ou non soutenue ou un allongement marqué de l'intervalle QT ou QT_c.

Dose recommandée de CORVERT

Poids du patient	Perfusion intraveineuse initiale (en 10 minutes)	Seconde perfusion intraveineuse
≥ 60 kg	1,0 mg de fumarate d'ibutilide (un flacon de 10 mL)	Si l'arythmie n'a pas cessé dans les 10 minutes suivant la fin de la perfusion initiale, on peut administrer une seconde perfusion de 10 minutes, à une concentration identique.
< 60 kg	0,01 mg/kg de fumarate d'ibutilide (0,1 mL/kg)	

Dose recommandée de CORVERT après une chirurgie cardiaque

Poids du patient	Perfusion intraveineuse initiale (en 10 minutes)	Seconde perfusion intraveineuse
≥ 60 kg	0,5 mg de fumarate d'ibutilide (5 mL de solution à 0,1 mg/mL)	Si l'arythmie n'a pas cessé dans les 10 minutes suivant la fin de la perfusion initiale, on peut administrer une seconde perfusion de 10 minutes, à une concentration identique.
< 60 kg	0,005 mg/kg de fumarate d'ibutilide (0,05 mL/kg)	

Lors d'une étude portant sur des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire après une chirurgie valvulaire ou un pontage aortocoronarien, 1 ou 2 perfusions intraveineuses de 0,5 mg (0,005 mg/kg par dose, pour les patients pesant moins de 60 kg) se sont montrées efficaces pour faire cesser une fibrillation ou un flutter auriculaire sans manifestation proarythmique grave, contrairement à 2 perfusions de 1 mg en 10 minutes.

Les vitesses de perfusion plus rapides sont déconseillées. CORVERT peut être administré dilué ou non (*voir le paragraphe Dilution*).

Il est déconseillé de poursuivre le traitement au-delà de la seconde perfusion en raison du risque d'effets indésirables associés à l'allongement de l'intervalle QT.

S'il se produit de nouvelles arythmies ou si l'arythmie originale s'aggrave durant l'administration de CORVERT, on doit cesser immédiatement la perfusion.

Les patients doivent être placés sous surveillance ECG continue pendant 4 heures au moins après la perfusion ou jusqu'à ce que l'intervalle QT_c soit revenu à la valeur initiale. Une surveillance plus longue est nécessaire si on note une activité arythmique ou en cas de dysfonctionnement hépatique cliniquement manifeste. Durant l'administration de CORVERT et la surveillance subséquente, on doit disposer du personnel qualifié et de l'équipement approprié, tel un défibrillateur, ainsi que de médicaments pour le traitement d'une tachycardie ventriculaire soutenue, dont une tachycardie ventriculaire polymorphe (*voir la rubrique MISES EN GARDE - Manifestations proarythmiques*).

Dilution : On peut administrer CORVERT tel quel ou dissout dans 50 mL de diluant. On peut ajouter CORVERT à du chlorure de sodium à 0,9 % ou à du dextrose à 5 % pour injection avant la perfusion. On peut ajouter le contenu d'un flacon de 10 mL (0,1 mg/mL de fumarate d'ibutilide) à un sac pour perfusion de 50 mL, de manière à obtenir un mélange de 0,017 mg/mL de fumarate d'ibutilide. Il faut examiner les médicaments parentéraux avant l'administration, pour s'assurer de l'absence de particules ou d'une décoloration.

Compatibilité :

Les diluants suivants sont compatibles avec CORVERT :

dextrose à 5 %; et

chlorure de sodium à 0,9 %.

Les sacs pour solution intraveineuse suivants sont compatibles avec les mélanges de CORVERT :

sacs en chlorure de polyvinyle; et

sacs en polyoléfine.

Stabilité : Il convient d'utiliser immédiatement le produit du mélange de CORVERT et d'un diluant compatible.

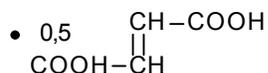
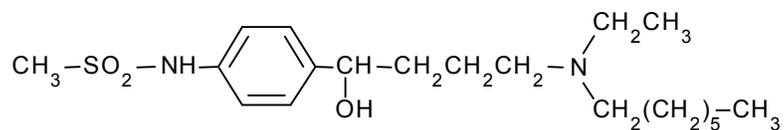
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Fumarate d'ibutilide

Dénomination chimique : (±)-N-(4-{4-[éthyl(heptyl)amino]-1-hydroxybutyl}phényl)méthanesulfonamide (*E*)-but-2-enedioate (1/0.5) (hémifumarate, sel)

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₂H₃₈N₂O₅S

Poids moléculaire : 442,62

Description : Fumarate d'ibutilide : poudre blanche à blanc cassé; solubilité dans l'eau supérieure à 100 mg/mL à un pH de 7 ou moins.

Le fumarate d'ibutilide (racémique) fond entre 117 et 121 °C.

Le fumarate d'ibutilide comporte un seul centre chiral et se présente sous forme d'un racémique des énantiomères (+) et (-).

Composition

CORVERT (fumarate d'ibutilide injectable) est une solution aqueuse isotonique, transparente, incolore et stérile. La solution contient 0,1 mg/mL de fumarate d'ibutilide, équivalant à 0,087 mg/mL d'ibutilide (base libre). Chaque mL de CORVERT contient les excipients suivants : acétate de sodium trihydraté (0,189 mg), chlorure de sodium (8,90 mg) et hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique en solution, pour l'ajustement du pH à 4,6 environ, et eau pour préparation injectable.

Produits parentéraux

Dilution : On peut administrer CORVERT tel quel ou dissout dans 50 mL de diluant. On peut ajouter CORVERT à du chlorure de sodium à 0,9 % ou à du dextrose à 5 % pour injection avant la perfusion. On peut ajouter le contenu d'un flacon de 10 mL (0,1 mg/mL de fumarate d'ibutilide) à un sac pour perfusion de 50 mL de manière à obtenir un mélange de 0,017 mg/mL de fumarate d'ibutilide.

Compatibilité :

Les diluants suivants sont compatibles avec CORVERT:

dextrose à 5 % pour injection; et

chlorure de sodium à 0,9 % pour injection.

Les sacs pour solution intraveineuse suivants sont compatibles avec les mélanges de CORVERT :

- sacs en chlorure de polyvinyle; et
- sacs en polyoléfine.

Stabilité : Il convient d'utiliser immédiatement le produit du mélange de CORVERT et d'un diluant compatible.

Comme c'est le cas pour toutes les préparations parentérales, il faut examiner les mélanges intraveineux avant de les administrer pour s'assurer de leur transparence et de l'absence de particules, d'un précipité, d'une décoloration ou d'une fuite, dans la mesure où la solution et le contenant s'y prêtent. Ne pas utiliser une solution si elle est trouble, contient des particules ou un précipité, est décolorée ou présente une fuite. Jeter tout reste de solution.

Stabilité et conservation

Garder le produit à une température ambiante contrôlée (de 15 à 30 °C). Conserver le produit à l'abri de la lumière et dans son emballage d'origine jusqu'à l'utilisation.

Il convient d'utiliser immédiatement le mélange du produit et d'un diluant compatible. Garder le produit à l'abri de la lumière.

PRÉSENTATION

CORVERT (fumarate d'ibutilide injectable) est une solution isotonique tamponnée à l'acétate, de pH ajusté à 4,6 environ. Il est présenté en flacons de verre transparents de 10 mL à usage unique, munis d'un bouchon à charnière rose.

CORVERT est offert à une teneur de 0,1 mg/mL de fumarate d'ibutilide.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie préclinique

L'ibutilide est un antiarythmique de classe III (classification de Vaughan-Williams) qui prolonge la durée du potentiel d'action des cellules et des tissus auriculaires et ventriculaires.

Des études in vitro, utilisant des concentrations d'ibutilide ayant une activité antiarythmique dans des modèles d'arythmie auriculaire ou ventriculaire de chien (10^{-8} M à 10^{-7} M), montrent que l'ibutilide augmente le courant sodique entrant dépolarisant, ce qui prolonge la durée du potentiel d'action des myocytes ventriculaires et auriculaires. Le résultat net sur la durée du potentiel d'action cardiaque est une augmentation, reliée à la dose, de la durée des phases 2 et 3 du potentiel intracellulaire et de la durée de la période réfractaire. Ce n'est qu'aux concentrations égales ou supérieures à 10^{-6} M que l'ibutilide augmente le courant sortant (porté principalement par le potassium durant la phase 3 du potentiel d'action) ou diminue la vitesse de montée du courant de sodium (à la phase 0), tandis que la conduction cardiaque se produit à la concentration de 10^{-5} M. Lors de ces études, l'ibutilide n'a eu aucun effet direct sur la contraction cardiaque.

Des études in vivo menées sur divers modèles d'arythmies auriculaires, dépendant d'une réentrée de la conduction cardiaque, ont établi l'efficacité de l'ibutilide. Dans chacune des études chez l'animal, l'ibutilide a produit d'importants effets de classe III, c'est-à-dire augmentation de la période réfractaire, allongement de l'intervalle QT et (ou) prolongation de la durée du potentiel d'action monophasique, en corrélation avec l'efficacité antiarythmique. L'administration d'ibutilide en présence de nadolol ou de diltiazem n'a pas réduit les effets électrophysiologiques de classe III de l'ibutilide.

Pharmacologie clinique

Pharmacodynamique

Effets électrophysiologiques : Aux doses comprises entre 0,001 et 0,03 mg/kg, perfusées en 10 minutes par voie intraveineuse, l'ibutilide a causé une augmentation (liée à la dose) de la durée de l'intervalle QT. Chez les volontaires en bonne santé et chez les patients présentant un flutter ou une fibrillation auriculaire, l'allongement de l'intervalle QT était relié à la concentration plasmatique d'ibutilide. L'allongement maximum de l'intervalle QT était fonction à la fois de la dose et de la vitesse de perfusion. L'ibutilide n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la durée du complexe QRS, sur le rythme sinusal ni sur la conduction auriculoventriculaire. Les changements observés se terminaient habituellement par un retour aux valeurs initiales dans les 2 à 4 heures. Chez les patients devant subir une exploration électrophysiologique invasive, la perfusion intraveineuse d'ibutilide à une dose pouvant atteindre 0,03 mg/kg en 10 minutes, suivie d'une autre perfusion intraveineuse de 0,006 mg/kg en 30 minutes s'est accompagnée d'une augmentation significative, liée à la dose, de la durée de dépolarisation et des périodes réfractaires auriculaire et ventriculaire. Le cas échéant, les autres changements, qu'il s'agisse de la période réfractaire AV, des intervalles A-H et H-V, de la durée du cycle du nœud sinusal, des seuils de stimulation auriculaire et ventriculaire ou de la durée du cycle de Wenkebach, n'étaient pas cliniquement significatifs ni liés à la dose.

Effets hémodynamiques : La baisse de la pression artérielle n'était pas cliniquement significative chez la grande majorité des patients présentant un flutter ou une fibrillation auriculaire. Une étude de la fonction hémodynamique chez les patients présentant une fraction d'éjection supérieure ou inférieure à 35 % n'a révélé aucun effet cliniquement significatif sur le débit cardiaque, sur la pression artérielle pulmonaire moyenne ni sur la pression capillaire pulmonaire, aux doses d'ibutilide ne dépassant pas 0,03 mg/kg.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Enfants : Les études cliniques portant sur l'emploi de l'ibutilide chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire excluaient les sujets de moins de 18 ans.

Personnes âgées : L'âge moyen des patients ayant pris part aux études cliniques était de 65 ans. Les paramètres relatifs à la pharmacocinétique, à l'efficacité et à l'innocuité n'ont révélé aucune différence liée à l'âge entre les patients de moins de 65 ans et ceux de 65 ans et plus.

Sexe : La pharmacocinétique de l'ibutilide est similaire chez les hommes et les femmes présentant un flutter ou une fibrillation auriculaire.

Insuffisance hépatique : L'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'ibutilide n'a fait l'objet d'aucun examen formel, parce que la clairance intrinsèque de l'ibutilide est élevée, que les problèmes éventuels de premier passage sont évités par l'administration intraveineuse de l'ibutilide et qu'il existe en outre, probablement, des voies extrahépatiques d'élimination de l'ibutilide. On a évalué l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'ibutilide par une méthode d'estimation bayésienne et par une technique de cinétique démographique. On n'a noté aucune variation apparente de la clairance de l'ibutilide chez les patients ayant des concentrations d'ALAT et d'ASAT élevées. Une insuffisance hépatique grave pourrait s'accompagner d'une diminution de l'albumine plasmatique, avec possibilité de modification de la distribution. Cependant, l'ibutilide ne se fixe qu'à 41 % aux protéines plasmatiques, et les effets d'une insuffisance hépatique même grave sur sa distribution seraient probablement minimes.

Il n'est donc pas nécessaire d'adapter la dose d'ibutilide chez les patients présentant une insuffisance hépatique (*voir la rubrique* **PRÉCAUTIONS - Utilisation chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique**).

Insuffisance rénale : L'effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'ibutilide n'a fait l'objet d'aucun examen formel. Toutefois, on a utilisé une technique de cinétique démographique pour examiner cette question. On n'a décelé aucune relation significative, ce qui n'est guère surprenant étant donné que l'ibutilide est éliminé principalement par biotransformation. Moins de 10 % de la dose de CORVERT est excrétée sous forme inchangée dans l'urine, et les métabolites de CORVERT ne contribuent pas à l'effet médicamenteux global.

Une variation de la concentration plasmatique des protéines due à une insuffisance rénale aura probablement peu d'effet sur la distribution de l'ibutilide. Il n'est donc pas nécessaire d'adapter la dose d'ibutilide chez les patients présentant une insuffisance rénale (*voir la rubrique*

PRÉCAUTIONS - Utilisation chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal).

Interactions médicamenteuses :

L'ibutilide se lie modérément aux protéines plasmatiques (41 %). Il est donc peu probable qu'une interaction avec un médicament administré en concomitance puisse modifier de façon significative sa distribution par déplacement. Lors des études cliniques portant sur l'ibutilide, les volumes de distribution central (V_c) et à l'état d'équilibre (V_{eq}) sont demeurés constants, malgré l'administration concomitante de digoxine, de bloqueurs des canaux calciques ou de bêtabloquants.

La biotransformation est la principale voie d'élimination de l'ibutilide. On a établi que, si plus de 50 % de l'élimination d'un médicament était due à une certaine isoenzyme du système enzymatique du cytochrome P_{450} , il y avait possibilité d'interaction médicamenteuse si on administrait en concomitance un inhibiteur, un cosubstrat ou un inducteur de cette isoenzyme en particulier. Or, ce n'est pas le cas de l'ibutilide, qui n'est pas métabolisé par une isoforme unique du cytochrome P_{450} couramment associée à l'élimination des médicaments. En outre, l'ibutilide ayant une clairance intrinsèque élevée, il est peu probable qu'une interaction médicamenteuse affectant son élimination puisse poser un problème.

En utilisant une méthode de pharmacocinétique démographique, on a constaté que l'administration concomitante de bloqueurs des canaux calciques, de digoxine ou de

bêtabloquants avec l'ibutilide, qui est possible dans un cadre clinique, n'aurait aucun effet significatif sur la clairance de l'ibutilide.

L'analyse par régression logistique des données d'un essai clinique de base sur l'ibutilide montre que l'ibutilide n'affecte pas la pharmacocinétique des médicaments administrés de manière concomitante. Lors d'une autre étude clinique sur l'ibutilide, on a constaté que la concentration plasmatique de digoxine était virtuellement identique avant et après le traitement par l'ibutilide.

Études cliniques

L'efficacité et l'innocuité de CORVERT (fumarate d'ibutilide injectable) ont été examinées dans le cadre de 4 études cliniques comparatives avec placebo, menées chez 1030 patients présentant un flutter ou une fibrillation auriculaire. Dans l'une de ces 4 études comparatives avec placebo, on a évalué l'efficacité et l'innocuité de CORVERT pour le traitement de la fibrillation et du flutter auriculaires chez des patients ayant subi une intervention cardiaque. Sur les 1030 patients des 4 études, 776 ont été traités par CORVERT. De ceux-ci, environ la moitié ont reçu, à intervalle de 10 minutes, 2 perfusions de 1 mg de CORVERT d'une durée de 10 minutes chacune.

Études comparatives avec placebo portant sur l'administration de CORVERT chez des patients n'ayant pas subi de chirurgie cardiaque :

Lors de 3 études comparatives avec placebo menées à double insu, on a administré CORVERT à des patients présentant un flutter auriculaire (Fla) soutenu ou une fibrillation auriculaire (Fiba) soutenue, de durée comprise entre 3 heures et 90 jours. Au total, 558 patients ont reçu CORVERT. Dans l'une de ces études, de type dose-effet, les patients ont reçu, après répartition aléatoire, soit une dose unique de placebo, soit 0,005 mg/kg (41 patients sur 558), 0,010 mg/kg (40 patients sur 558), 0,015 mg/kg (38 patients sur 558) ou 0,025 mg/kg (40 patients sur 558) de CORVERT. Dans une autre étude, les patients ont reçu, après répartition aléatoire, soit un placebo, soit 1 mg de CORVERT suivi de 0,5 mg (86 patients sur 558), ou 1 mg de CORVERT suivi d'une seconde dose de 1 mg (94 patients sur 558). Les patients de moins de 60 kg ont reçu

0,005 mg/kg ou 0,01 mg/kg au lieu de 0,5 mg ou 1 mg respectivement. Dans la dernière des 3 études, les patients ont reçu, après répartition aléatoire, un placebo ou 2 perfusions de 1 mg (219 patients sur 558) de CORVERT. Dans toutes ces études, les patients étaient stratifiés en fonction des premières manifestations d'arythmie.

Les critères de sélection et les motifs d'exclusion étaient similaires pour les 3 études comparatives avec placebo. Les patients étaient âgés de 18 à 80 ans. La durée du flutter auriculaire (Fla) ou de la fibrillation auriculaire (Fiba) était supérieure à 3 heures et pouvait atteindre 90 jours. Les patients présentant une Fiba depuis plus de 3 jours ont reçu un traitement anticoagulant pendant au moins 2 semaines avant qu'on tente de rétablir un rythme sinusal. Les patients étaient stables du point de vue hémodynamique, et on avait exclu toute affection cardiovasculaire spécifique (insuffisance cardiaque symptomatique, infarctus du myocarde aigu, chirurgie cardiaque dans les 3 mois précédant l'admission à l'étude, hypotension marquée ou angine instable).

Pour éviter de traiter des patients prédisposés aux torsades de pointes, les patients admis devaient avoir une concentration sérique de potassium supérieure à 4,0 mEq/L avant les perfusions, et ne devaient prendre aucun antiarythmique de classe I ou III ni aucun médicament connu pour accroître l'intervalle QT. Enfin, leur intervalle QT ne devait pas être supérieur à 440 ms ni leur pouls inférieur à 60 battements/min. La cardioversion électrique était autorisée 90 minutes après la perfusion. L'administration d'autres agents antiarythmiques était autorisée 4 heures après la perfusion.

Lors des 3 études, la rétrocession de l'arythmie était le paramètre d'efficacité principal. Les patients ont été surveillés pendant 1 heure après la dernière perfusion pour déterminer la « réussite » ou l'« échec » du traitement. La réussite était définie comme la cessation de la fibrillation ou du flutter auriculaire (d'une durée quelconque) dans l'heure suivant le traitement.

La cessation du flutter ou de la fibrillation auriculaire s'est produite habituellement dans les 30 minutes du début de la perfusion et dépendait de la dose. Les patients ont ensuite été surveillés pendant 24 heures et, dans la plupart des cas, ont maintenu un rythme sinusal normal

(de 83 à 86 %). Globalement, les résultats des 3 études comparatives avec placebo suggèrent que CORVERT est plus efficace pour arrêter un flutter auriculaire que pour mettre fin à une fibrillation auriculaire.

Pour les patients présentant une Fiba, le taux de rétablissement d'un rythme sinusal était de 12 % (30 patients sur 245) après la première dose de 1 mg d'ibutilide, contre 0 % (0 patient sur 69) pour le placebo, et de 20 % de plus (37 patients sur 185) après la seconde dose de 1 mg d'ibutilide, contre 1,4 % (1 patient sur 69) pour le placebo.

Pour les patients présentant un Fla, le taux de rétablissement d'un rythme sinusal était de 24 % (30 patients sur 125) après la première dose de 1 mg d'ibutilide, contre 0 % (0 patient sur 53) pour le placebo, et de 54 % de plus (35 patients sur 65) après la seconde dose de 1 mg d'ibutilide, contre 1,9 % (1 patient sur 53) pour le placebo.

Lors de ces 3 études, la fréquence d'effets indésirables survenus durant le traitement par CORVERT chez des patients n'ayant pas subi de chirurgie cardiaque était similaire chez les patients traités par CORVERT et chez ceux traités par le placebo, sauf en ce qui concerne les effets cardiovasculaires. La fréquence des manifestations cardiovasculaires était environ 2,5 fois plus élevée dans la population traitée par CORVERT que dans la population recevant un placebo. La fréquence plus élevée de manifestations cardiovasculaires dans la population traitée par CORVERT est attribuée, pour une grande part, à des manifestations proarythmiques plus fréquentes dans cette population que chez les sujets ayant reçu le placebo (*voir les tableaux sur les effets indésirables et les manifestations proarythmiques à la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES*).

Étude comparative avec placebo portant sur l'administration de CORVERT chez des patients ayant subi une chirurgie cardiaque :

Une étude à double insu, visant à évaluer l'efficacité de CORVERT dans la réduction d'un flutter ou d'une fibrillation auriculaire après un pontage aortocoronarien (PAC) ou une chirurgie valvulaire, a été menée chez 302 patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire

apparu entre 24 heures et 7 jours après la chirurgie et d'une durée comprise entre 1 heure et 3 jours.

Les patients, répartis au hasard, ont reçu, à 10 minutes d'intervalle, 2 perfusions de 10 minutes d'une même dose d'un placebo (84 patients) ou d'ibutilide, à raison de 0,25 mg (75 patients), de 0,5 mg (73 patients) ou de 1 mg (70 patients). Les autres critères d'admissibilité étaient similaires à ceux indiqués ci-dessus pour les patients n'ayant pas subi de chirurgie cardiaque. Le paramètre d'efficacité principal était également le même.

Les taux de réussite globaux après les 2 perfusions étaient les suivants : placebo = 15 %; 0,25 mg d'ibutilide = 40 %; 0,5 mg d'ibutilide = 47 %; 1 mg d'ibutilide = 57 %. On a noté des épisodes de TV polymorphe chez 5 patients du groupe recevant la dose de 1 mg, durant ou après la seconde perfusion, mais on n'en a noté aucun dans le groupe recevant la dose de 0,5 mg. Le tableau suivant résume la fréquence des manifestations proarythmiques chez les patients ayant subi une chirurgie cardiaque.

Nombre et pourcentage des patients ayant subi une chirurgie cardiaque et présentant des manifestations proarythmiques

Manifestation proarythmique	Placebo (N = 84)	0,25 mg (N = 75)	0,5 mg (N = 73)	1 mg (N = 70)	Total (N = 302)
TV polymorphe soutenue	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (2,9 %)	2 (0,7 %)
TV polymorphe non soutenue	1 (1,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (4,3 %)	4 (1,3 %)
TV monomorphe non soutenue	1 (1,2 %)	1 (1,3 %)	3 (4,1 %)	3 (4,3 %)	7 (2,3 %)

Remarque : un patient du groupe recevant la dose de 1 mg a signalé une TV polymorphe soutenue et non soutenue

Par conséquent, l'administration d'une perfusion intraveineuse de 0,5 mg de CORVERT en 10 minutes suivie d'une seconde perfusion à la même dose est un traitement cliniquement approprié et plus sûr pour les patients ayant subi une chirurgie cardiaque.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les études de toxicité aiguë de l'ibutilide portaient sur la souris, le rat et le chien. Le fumarate d'ibutilide s'est montré modérément toxique, avec une dose létale unique médiane par voie intraveineuse comprise entre 50 et 100 mg/kg (plus de 1500 à 3000 fois la dose thérapeutique maximum pour un patient de 60 kg). Chez l'animal soumis à une surveillance visuelle seulement, les signes de toxicité de l'ibutilide étaient les suivants : prostration, respiration haletante rapide et convulsions.

Toxicité à long terme

Administration intraveineuse :

Les études d'administration intraveineuse menées pendant 14 jours chez des rats et des chiens ont dégagé certaines différences entre les espèces : les manifestations de toxicité (convulsions, dégénérescence et [ou] atrophie des tissus testiculaires) se sont produites chez le chien à des doses plus faibles d'un ordre de grandeur que chez le rat. Aucune explication ne peut rendre compte de cette différence de sensibilité entre ces espèces. Une différence au chapitre de la biotransformation pourrait intervenir. On a noté aussi certaines différences de clairance entre chiens. La concentration en deçà de laquelle aucun effet sur le SNC ne peut être observé était de 2,5 mg/kg/jour pour le chien et de 12,5 mg/kg/jour pour le rat, et les expositions fondées sur l'ASC étaient quelque 3 fois plus importantes chez le rat que chez le chien à ces doses.

Parmi les autres effets pertinents du médicament, il faut citer, chez le rat, la mucification de l'épithélium vaginal et la prolifération des glandes mammaires avec certains signes d'activité sécrétrice (25 à 50 mg/kg/jour) et, chez le chien, l'augmentation du poids du cœur (2,5 mg/kg/jour). Les données animales indiquent une marge d'innocuité au moins 75 fois plus grande lorsque l'ibutilide est administré chez l'humain par la voie intraveineuse.

Administration orale :

On a aussi noté des différences de toxicité entre espèces chez le chien et le rat lorsque l'ibutilide était administré par la voie orale. La plus évidente de ces différences était, encore une fois, la présence d'effets sur le SNC chez le chien mais non chez le rat. Cette différence était peut-être

due à la biodisponibilité orale plus importante chez le chien (chien : de 18 à 84 %; rat : de 2,6 à 12,8 %).

Lors d'une étude de 2 semaines chez le rat, 1 animal sur 15 présentait des signes de diminution du toilettage et de mucification vaginale à la dose de 16 mg/kg/jour (proche de la dose sans effet), tandis que l'atrophie et (ou) la dégénérescence testiculaire et la prolifération des glandes mammaires se produisaient à des doses plus fortes (100 et 250 mg/kg/jour respectivement). Lors d'une étude de 2 semaines chez le chien, la dose de 12 mg/kg/jour n'a eu aucun effet notable, alors que la dose de 24 mg/kg/jour a produit de l'appréhension, une diminution de l'activité, de l'agitation, de l'agressivité, des tremblements de tout le corps et des convulsions. Bien que les signes d'effet sur le SNC se soient produits surtout au jour 1 de l'étude chez le chien, avec l'apparition d'une certaine tolérance par la suite, il est important de souligner la différence dans la manifestation des effets toxiques chez les 2 espèces. Chez le chien, on a noté une dégénérescence testiculaire chez un mâle et une dégénérescence myocardique chez une femelle à la dose de 24 mg/kg/jour.

Les études du sort du médicament administré par voie orale chez le rat et le chien montrent une biodisponibilité et une biotransformation extrêmement variables, ce qui pourrait expliquer certaines différences dans l'apparition d'effets sur le SNC à différentes doses.

Pouvoir carcinogène

Aucune étude de longue durée n'a été effectuée chez l'animal pour déterminer le potentiel carcinogène de l'ibutilide en raison de la courte durée du traitement chez l'humain et de l'absence de tout signe d'activité mutagène dans une batterie de tests standard.

Pouvoir mutagène

Le potentiel mutagène de l'ibutilide a été étudié au moyen du test in vitro Salmonella/microsome (test d'Ames), d'un essai de mutation dans des cellules de mammifères, d'un test de synthèse d'ADN non programmée (UDS) et du test in vivo du micronoyau de souris. Tous ces tests ont donné des résultats négatifs, indiquant que le fumarate d'ibutilide n'est pas génotoxique.

Reproduction et tératologie

Lors d'une étude de la reproduction chez le rat, on n'a observé aucun effet lié à l'ibutilide sur la fertilité ni sur l'accouplement. L'ibutilide s'est montré tératogène et embryocide chez le rat à la dose orale de 20 mg/kg/jour, ce qui représente 606 fois la dose intraveineuse maximum recommandée chez l'humain (16 fois la dose maximum recommandée compte tenu d'une biodisponibilité orale de 2,6 % chez le rat). L'activité tératogène, observée chez le rat, à cette dose très forte administrée pendant la plus grande partie de la période de gestation n'est pas applicable directement à l'humain, qui reçoit une dose bien plus faible pendant un très petit nombre d'heures. La concentration en deçà de laquelle aucun effet sur la reproduction ne peut être observé était de 5 mg/kg/jour pour le rat, soit 4 fois la dose thérapeutique maximum recommandée chez l'humain compte tenu d'une biodisponibilité orale de 2,6 % chez le rat.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**CORVERT^{MD}
(fumarate d'ibutilide injectable)**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **CORVERT** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **CORVERT** sont disponibles.

CORVERT ne doit être utilisé que pour le traitement des arythmies (battements de cœur irréguliers) menaçant le pronostic vital. La plupart des antiarythmiques peuvent provoquer des arythmies graves; certains ont été associés à une fréquence accrue de mort subite. Votre médecin vous expliquera les risques et les bienfaits du traitement antiarythmique.

Pourquoi utilise-t-on CORVERT?

CORVERT est utilisé pour rétablir un rythme cardiaque normal chez les adultes présentant certaines anomalies du rythme cardiaque (arythmies) :

- fibrillation auriculaire;
- flutter auriculaire.

Il n'a pas été établi si l'emploi de CORVERT est sécuritaire ou efficace chez les enfants.

Comment CORVERT agit-il?

CORVERT a pour effet de rétablir un rythme cardiaque normal.

Quels sont les ingrédients de CORVERT?

Ingrédient médicamenteux : fumarate d'ibutilide.

Ingrédients non médicamenteux : acétate de sodium trihydraté, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique en solution (pour l'ajustement du pH) et eau pour injection.

Sous quelle forme se présente CORVERT :

Solution pour injection : 0,1 mg/mL.

CORVERT ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients de CORVERT (voir « **Quels sont les ingrédients de CORVERT?** » ci-dessus).

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir CORVERT. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- votre taux de potassium est bas;
- votre taux de magnésium est bas;
- vous avez un trouble du foie;
- vous avez un trouble des reins;
- vous avez d'autres problèmes de cœur;
- vous avez pris un médicament contre les arythmies au cours des 4 heures précédant l'administration de CORVERT.

Autres mises en garde

Femmes enceintes, qui allaitent ou en âge de procréer : Vous ne devez pas recevoir CORVERT si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Votre médecin déterminera si les bienfaits du traitement par CORVERT l'emportent sur les risques pour l'enfant à naître. Si vous devenez enceinte, dites-le à votre médecin;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. CORVERT peut passer dans le lait maternel;
- vous êtes en âge de procréer, mais n'utilisez pas une méthode de contraception efficace et fiable.

Analyses de laboratoire : CORVERT peut fausser les résultats de certaines analyses sanguines :

- Évaluation de la fonction hépatique
- Mesure de l'azote uréique du sang (BUN)
- Évaluation de la fonction rénale
- Mesure des taux de magnésium, de potassium et de sodium dans le sang
- Mesure du taux d'hémoglobine ainsi que du nombre de plaquettes et de globules blancs

Votre médecin déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec CORVERT :

- Autres médicaments utilisés pour traiter des arythmies, comme :
 - le disopyramide,
 - la quinidine,
 - le procaïnamide,
 - l'amiodarone,
 - le sotalol.

- Médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT, dont les suivants :
 - Médicaments psychotropes, comme :
 - les phénothiazines,
 - les antidépresseurs tricycliques,
 - les antidépresseurs tétracycliques,
 - le pimozide.
 - Médicaments utilisés contre les allergies (antihistaminiques), comme la terféndine et l'astémizole
 - Médicaments utilisés contre les infections, surtout si de l'érythromycine vous est administrée dans une veine (par voie intraveineuse)
 - Médicaments utilisés contre le paludisme (antipaludiques), comme l'halofantrine
 - Médicaments utilisés contre les problèmes digestifs, comme le cisapride

Comment CORVERT est-il administré?

CORVERT sera toujours administré :

- par un médecin ou une infirmière;
- par injection dans une veine sous forme de perfusion (perfusion intraveineuse);
- dans un lieu où une surveillance continue par ECG (électrocardiographie) est possible et où le médecin et le personnel infirmier ont accès à l'équipement nécessaire pendant et après l'administration de CORVERT.

Dose habituelle

Votre médecin déterminera la dose de CORVERT qui vous convient, en fonction de votre poids.

Surdose

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité de CORVERT, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CORVERT?

Lorsque vous prenez **CORVERT**, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. On vous surveillera étroitement afin de détecter l'apparition de tout effet secondaire grave. Si vous vous sentez essoufflé(e) ou sur le point de vous évanouir, parlez-en à votre soignant(e). Si vous éprouvez un effet secondaire qui ne figure pas ci-après, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- rythme cardiaque lent
- hypertension (haute pression)
- maux de tête
- constipation
- infection de la vessie
- fatigue

- augmentation du nombre de globules blancs
- crampes dans les jambes
- troubles du sommeil
- faiblesse
- manque d'énergie
- douleur aux articulations
- douleur musculaire
- démangeaisons
- enflure
- tendance à avoir des bleus
- inflammation des veines
- difficulté à uriner
- nausées
- vomissements
- diarrhée
- confusion
- troubles de la vision

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Réaction allergique : urticaire; difficulté à respirer; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
Douleur à la poitrine, palpitations, rythme cardiaque irrégulier		√	
Tension artérielle basse : évanouissement, étourdissements			√
Tremblements/mouvements involontaires anormaux			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

CORVERT sera conservé par votre professionnel de la santé.

Conserver le produit :

- à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C);
- dans son emballage d'origine jusqu'à l'utilisation, pour le protéger de la lumière.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur CORVERT :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), sur le site du fabricant (<http://www.pfizer.ca>) ou encore en communiquant avec Pfizer Canada SRI au 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 29 mars 2019