

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CORALAN 5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir CORALAN 5 mg film kaplı tablet, 5 mg ivabradin bazına karşılık gelen 5,390 mg ivabradin hidroklorid içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Bu ilaç 63,91 mg Laktoz (buzağı kaynaklı) içermektedir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Somon renkli, çubuk şeklinde, iki tarafı çentikli, bir yüzü "5" diğer yüzü  baskılı film kaplı tablet. Tabletler iki eşit doza bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Koroner arter hastalığı tedavisinde:

Sinüs ritminde olan ve koroner arter hastalığına bağlı kronik stabil angina pektorisin semptomatik tedavisinde aşağıdaki şartlarda endikedir:

- Beta blokör kullanımı için kontrendikasyonu olan hastalarda veya
- Beta blokör tedavisini tolere edemeyen hastalarda
- Tolere edilebilen maksimum dozda beta blokör kullanılmasına rağmen anjinası devam eden ve kalp hızı 70 vuruş/dk ve üzerinde olan hastalarda beta blokör tedavisi ile birlikte endikedir.

Kronik kalp yetmezliği tedavisinde:

İvabradin sistolik disfonksiyonlu kronik kalp yetmezliği NYHA II ila IV sınıfında, sinüs ritminde olan ve kalp hızı 75 vuru / dakika ve üzeri olan yetişkin hastalarda, beta blokör tedavisi dahil standart tedavi ile kombinasyon halinde veya beta blokör tedavisinin kontrendike olduğu veya tolere edilmediği durumlarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Koroner arter hastalığı tedavisinde:

Kronik stabil angina pektorisin semptomatik tedavisinde, tedaviye başlama veya doz titrasyonu kararının seri kalp hızı ölçümü, EKG veya 24 saat ambulatuvar gözlem yapılarak verilmesi önerilir CORALAN'ın tavsiye edilen başlangıç dozu 75 yaşın altındaki hastalarda günde iki kez 5 mg'ı geçmemelidir. Üç ila dört hafta tedavi sonrasında, hastanın semptomları hala devam ediyorsa, başlangıç dozu iyi tolere edilmişse ve istirahat kalp hızı 60 vuru/dakikanın üzerinde seyrediyorsa doz, günde iki kez 2,5 mg ya da 5 mg alan hastalarda bir sonraki doza yükseltilebilir. İdame dozu günde iki kez 7,5 mg'ı aşmamalıdır. Eğer, tedaviye başladıktan sonra 3 ay içerisinde anjina semptomlarında bir düzelme olmazsa, ivabradin tedavisi sonlandırılmalıdır. Ayrıca, semptomatik yanıt sınırlı kaldıysa ve 3 ay içerisinde istirahat kalp hızında klinik açıdan anlamlı bir azalma yoksa tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Eğer tedavi sırasında, dinlenme halinde kalp atım hızı

dakikada 50 vuruşun altına düşerse veya hasta bradikardiye ilişkin semptomlar, örneğin baş dönmesi, yorgunluk hissi veya hipotansiyon yaşarsa, doz, en düşük doz olan günde iki kez 2,5 mg'a kadar azaltılmalıdır (günde iki kez yarım 5 mg tablet). Doz azaltımından sonra, kalp hızı izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4). Eğer doz azaltımına rağmen kalp atım hızı dakikada 50 vuruşun altında kalmaya devam eder veya bradikardi semptomları sürerse, tedavi kesilmelidir.

Kronik kalp yetmezliği tedavisinde:

Tedavi, yalnızca stabil kalp yetmezliği olan hastada başlatılmalıdır. Tedavi uygulayan hekimin kronik kalp yetmezliği tedavisinde deneyimli olması önerilmektedir.

CORALAN'ın tavsiye edilen başlangıç dozu günde iki kez 5 mg'dır. Tedavinin ikinci haftasından sonra istirahat kalp hızı 50/dk ve 60/dk arasındaysa tedaviye günde iki kez 5 mg ile devam edilmeli, 60/dk üzerindeyse doz günde iki kere 7,5 mg'a artırılmalı veya istirahat kalp hızı sürekli olarak 50/dk altında veya hastada baş dönmesi, yorgunluk, hipotansiyon gibi bradikardi belirtileri varsa doz günde iki kere 2,5 mg'a (günde iki kez yarım 5 mg'lık tablet) indirilmelidir.

Prensip olarak tedavi sürecinde istirahat kalp hızı sürekli olarak 50/dk altındaysa veya hasta bradikardi ile ilgili belirtiler yaşıyorsa günde iki kere 7,5 mg veya 5 mg alan kişilerde tedavi dozu, bir önceki doza titre edilerek düşürülmelidir. Eğer tedavi sürecinde istirahat kalp hızı sürekli olarak 60/dk üzerindeyse günde iki kere 2,5 mg veya 5 mg alan kişilerde doz bu defa, bir sonraki doza titre edilerek artırılmalıdır. Eğer tedavi sürecinde en düşük tedavi dozuna rağmen (günde 2 defa 2,5 mg) istirahat kalp hızı 50/dk altında kalırsa veya bradikardi belirtileri geçmezse tedavi sonlandırılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Tabletler, bir kez sabah, bir kez akşam yemeklerle birlikte olmak üzere, günde iki kez oral yoldan alınmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

Özel Popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği ve kreatinin klirensi 15 ml/dak'ın üzerinde olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 5.2). Kreatinin klirensi 15 ml/dak'ın altında olan hastalarda veri yoktur. Dolayısıyla bu popülasyonda ivabradinin dikkatle kullanımı önerilmektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda ivabradin dikkatle kullanılmalıdır. Ancak, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, bu popülasyonda çalışma yapılmadığı ve sistemik maruz kalmada ciddi artış beklentisi olduğu için ivabradin kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altı çocuklarda ivabradinin etkililiği ve güvenliliği tanımlanmamıştır.

Kronik kalp yetmezliği tedavisi için mevcut veriler Bölüm 5.1. ve 5.2.'de yer almakta olup pozolojiye ilişkin bir öneri yapılamaz.

Kronik stabil angina pektorisin semptomatik tedavisi için veri yoktur.

Geriatrik popülasyon:

75 yaş ve üzerindeki hastalarda, başlangıç olarak öncelikle düşük doz (günde iki kez 2,5 mg, yani günde iki kez 5 mg tablet'in yarısı) düşünülmeli, daha sonra gerekirse tedavi dozu artırılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya içerdiği yardımcı maddelerden birine karşı bilinen aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 6.1)

- Tedavi öncesinde dinlenme halinde kalp atım hızının 70 vuruş /dakikadan az olması
- Kardiyojenik şok
- Akut miyokard infarktüsü
- Şiddetli hipotansiyon (<90/50 mmHg)
- Şiddetli karaciğer yetersizliği
- Hasta sinüs sendromu
- Sino-atriyal blok
- Klinik olarak kararlı olmayan veya akut kalp yetmezliği
- Pacemaker'a mutlak bağımlılık (kalp hızı sadece kalp pili ile sağlanıyorsa)
- Kararsız anjina
- 3. derece AV-blok
- Güçlü sitokrom P450 3A4 inhibitörleri ile kombinasyon: Azol antifungaller (ketokonazol, itrakonazol), makrolid antibiyotikler (klaritromisin, eritromisin *per os*, josamisin, telitromisin), HIV proteaz inhibitörleri (nelfinavir, ritonavir) ve nefazodon gibi. (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2)
- Kalp hızını düşürme özelliğine sahip orta düzeyli CYP3A4 inhibitörleri olan verapamil ve diltiazem ile kombinasyon (Bkz. Bölüm 4.5)
- Gebelik, emzirme ve uygun doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma olasılığı bulunan kadınlar (Bkz. Bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Kronik stabil anjinalı hastaların semptomatik tedavisinde, ivabradinle tedaviye **yalnızca** istirahat kalp hızı 70 vuruş/dakika ve üzerinde olan hastalarda başlanmalıdır.
- Anjina tedavisinde kullanıldığında İvabradin, semptomatik anjinası olan hastalarda kardiyovasküler sonlanımlar (miyokardiyal infarktüs ya da kardiyovasküler ölüm) üzerine yararlı etkisinin olmaması sebebiyle, **yalnızca** anjina semptomlarını azaltmak amacıyla kullanılması uygundur.
- Anjina semptomlarında 3 ay içerisinde bir iyileşme olmaz ise ivabradin sonlandırılmalıdır.
- İvabradin'in verapamil veya diltiazem ile birlikte kullanımı **artık kontrendikedir**.
- Tedaviye başlamadan önce veya doz ayarlaması yapılırken seri kalp hızı ölçümleri, EKG veya 24 saat ambulator gözlem dâhil olmak üzere kalp hızı sıkça takip edilmelidir.
- İvabradin ile tedavi edilen hastalarda atriyal fibrilasyon gelişme riski artmaktadır. Atriyal fibrilasyon oluşumunun izlenmesi için düzenli klinik takip önerilmektedir. Tedavi süresince atriyal fibrilasyon gelişmesi halinde ivabradin kullanılmasına devam edilmesi konusunda yarar/risk oranı dikkatlice değerlendirilmelidir.

Kronik stabil anjina pektoris semptomları olan hastalarda klinik sonlanımlar üzerine yararın yetersizliği:

İvabradin, miyokart infarktüsü veya kardiyovasküler ölüm gibi kardiyovasküler sonlanımlar üzerinde yararlı olmaması sebebiyle yalnızca, kronik stabil anjina pektorisin semptomatik tedavisinde endikedir (Bkz.Bölüm 5.1).

Kalp hızı ölçümü:

Zaman içinde kalp hızının önemli ölçüde değişkenlik gösterebileceğinden, ivabradin ile tedaviye başlarken ya da tedavi sırasında titrasyon düşünüldüğünde, kalp hızını belirlemek için seri kalp hızı ölçümleri, EKG ya da 24 saat ambulator gözlem düşünülmelidir. Bu uygulamalar aynı zamanda, özellikle kalp hızı 50 vuruş/dakika'nın altına düştüğünde ya da doz azaltıldıktan sonra kalp hızı düşük seyreden hastalara da yapılır (Bkz. Bölüm 4.2).

Kardiyak aritmiler:

İvabradin kardiyak aritminin önlenmesinde veya tedavisinde etkin değildir ve muhtemelen taşiaritmi oluştuğunda (örneğin ventriküler veya supraventriküler taşikardi) etkinliğini yitirebilmektedir. Dolayısıyla atriyal fibrilasyonu olan veya sinüs düğümü fonksiyonu ile etkileşen diğer kardiyak aritmisi olan hastalarda önerilmemektedir.

İvabradin ile tedavi edilen hastalarda, atriyal fibrilasyon gelişme riski artmıştır (Bkz. Bölüm 4.8). Atriyal fibrilasyon, eş zamanlı amiodaron veya güçlü sınıf I anti-aritmikler kullanan hastalarda daha yaygın olmuştur. İvabradin ile tedavi edilen hastaların, atriyal fibrilasyon (süregelen veya paroksizmal) oluşumu açısından klinik olarak ve eğer endikasyon varsa (şiddetlenen anjina, çarpıntı, düzensiz nabız) düzenli olarak EKG ile takibi önerilmektedir. Hastalar, atriyal fibrilasyonun belirtileri ve semptomları hakkında bilgilendirilmeli ve bunlar meydana geldiğinde doktorlarına başvurmaları tavsiye edilmelidir. Tedavi süresince atriyal fibrilasyon gelişirse, ivabradin tedavisine devam edilmesinin yarar-risk dengesi dikkatlice yeniden değerlendirilmelidir.

İntraventriküler iletim kusurları (sol dal bloğu, sağ dal bloğu) ve ventriküler senkronizasyon bozukluğu bulunan kronik kalp yetmezliği hastaları yakından izlenmelidir.

2. derece AV-bloğu olan hastalarda kullanım:

2. derece AV-bloğu olan hastalarda ivabradin kullanımı önerilmemektedir.

Kalp atım hızı düşük hastalarda kullanımı:

Tedavi öncesinde dinlenme halinde kalp atım hızı dakikada 70 vuruşun altında olan hastalarda ivabradin ile tedaviye başlanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Eğer tedavi sırasında, dinlenme halinde kalp atım hızı sürekli olarak dakikada 50 vuruşun altına düşerse veya hasta bradikardiye ilişkin semptomlar, örneğin baş dönmesi, yorgunluk hissi veya hipotansiyon yaşarsa, doz azaltılmalı veya kalp atım hızı dakikada 50 vuruşun altında kalmaya devam eder veya bradikardi semptomları sürerse, tedavi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Kalsiyum kanal blokörleri ile birlikte kullanımı:

İvabradinin verapamil veya diltiazem gibi kalp atım hızını düşüren kalsiyum kanal blokörleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5). İvabradinin nitratlar veya amlodipin gibi dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörleri ile birlikte kullanımı konusunda güvenlik açısından bir soruna raslanmamıştır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5). İvabradinin dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörleri ile kombinasyonunda ilave etkinliği saptanmamıştır (Bkz. Bölüm 5.1).

Kronik kalp yetmezliği:

İvabradin tedavisi düşünülmenden önce kalp yetmezliği stabil olmalıdır. İvabradin, NYHA fonksiyonel sınıflaması IV olan kalp yetmezliği hastalarında verilerin sınırlı olması nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

İnme:

Bu gibi durumlarda yeterli veri olmadığından inmeden hemen sonra ivabradin kullanımı önerilmemektedir.

Görsel fonksiyon:

İvabradin, retinal fonksiyonu etkilemektedir. Uzun dönem ivabradin tedavisinin retina üzerine toksik etkisine ilişkin bir kanıt yoktur (Bkz. Bölüm 5.1). Eğer görsel fonksiyonda beklenmedik bir kötüleşme gözlenirse, tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Pigmenter retinit hastası olanlarda dikkatli olunmalıdır.

Hipotansiyonu olan hastalar:

Hafif ve orta hipotansiyonu olan hastalarda veri kısıtlıdır ve dolayısıyla bu hastalarda ivabradin dikkatle kullanılmalıdır. Şiddetli hipotansiyonu olan hastalarda (kan basıncı <90/50 mmHg) ivabradin kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Atriyal fibrilasyon- kardiyak aritmiler:

İvabradin ile tedavi edilen hastalarda farmakolojik kardiyoversiyon başladığında sinüs ritme dönüşte (aşırı) bradikardi riski olduğuna ilişkin kanıt yoktur. Ancak, daha ileri derece veri bulunmadığından, acil olmayan DC-kardiyoversiyon son ivabradin dozundan 24 saat sonra düşünülmelidir.

Konjenital QT sendromu olan veya QT uzatan tıbbi ürünler ile tedavi gören hastalarda:

Konjenital QT sendromu olan veya QT aralığını uzatan ilaçlar ile tedavi gören hastalarda ivabradin kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5). Eğer kombinasyon gerekli görülürse, yakın kardiyak gözlem gereklidir.

İvabradinin yol açtığı kalp hızında azalma QT uzamasına neden olarak şiddetli aritmilere yol açabilir, özellikle *Torsade de pointes*.

Kan basıncı tedavisinde değişiklikler gereken hipertansif hastalar:

İvabradin uygulanan kronik kalp yetmezliği olan hastalarda kan basıncı tedavilerinde değişiklik yapıldığında, kan basıncı uygun aralıklarla izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Laktoz intoleransı:

Tabletler laktoz içerdiğinden, nadir olan kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliğinde veya glukoz-galaktoz emilim bozukluğu olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler:

Birlikte kullanımı önerilmeyenler:

QT uzatan tıbbi ürünler

- Kardiyovasküler QT uzatan tıbbi ürünler (örneğin, kinidin, disopiramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodaron)

- Kardiyovasküler olmayan QT uzatan tıbbi ürünler (örneğin, pimoziid, ziprasidon, sertindol, meflokin, halofantrin, pentamidin, sisaprid, intravenöz eritromisin)

Kalp atım hızı azalması QT aralığının uzamasını artırabileceğinden ivabradinin kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan QT uzatan tıbbi ürünler ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer kombinasyon gerekli görülür ise, yakın kardiyak gözlem gerekmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Birlikte kullanımında dikkatli olunması gerekenler:

Potasyum tüketen diüretikler (tiyazid diüretikleri ve loop diüretikleri):

Hipokalemi aritmi riskini artırabilir. İvabradin bradikardiye yol açabildiği için, özellikle konjenital veya madde ile indüklenmiş uzun QT sendromu olan hastalarda, hipokalemi ve bradikardi kombinasyonu şiddetli aritmilerin başlama eğilimine yol açar.

Farmakokinetik etkileşimler:

İvabradin yalnız CYP3A4 ile metabolize olmaktadır ve bu sitokromun çok zayıf bir inhibitörüdür. Dolayısıyla, ivabradinin diğer CYP3A4 substratlarının (hafif, orta seviye ve şiddetli inhibitörler) metabolizma ve plazma konsantrasyonlarını etkilemediği gösterilmiştir. CYP3A4 inhibitörleri ve

indükleyicileri ivabradin ile klinik olarak anlamlı oranda etkileşir, metabolizma ve farmakokinetiğini etkiler. İlaç-ilaç etkileşim çalışmaları, CYP3A4 inhibitörlerinin ivabradin plazma konsantrasyonlarını yükselttiğini, indükleyicilerin azalttığını ortaya koymaktadır. İvabradinin yükselen plazma konsantrasyonları aşırı bradikardi riski ile ilişkilendirilebilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Birlikte kullanımı kontrendike olanlar:

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri:

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (Azol antifungaller (ketokonazol, itrakonazol), makrolid antibiyotikler (klaritromisin, eritromisin *per os*, josamisin, telitromisin), HIV proteaz inhibitörleri (nelfinavir, ritonavir) ve nefazodon gibi) ile kombinasyon kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Güçlü CYP3A4 inhibitörleri olan ketokonazol (günde 200 mg) ve josamisin (günde iki kez 1 g), plazmanın ivabradine ortalama maruz kalımını 7-8 kat artırmaktadır.

Orta seviye CYP3A4 inhibitörleri:

Sağlıklı gönüllüler ve hastalarda yapılan spesifik etkileşim çalışmaları, diltiazem veya verapamil gibi kalp atım hızı azaltan ajanlar ile ivabradin kombinasyonunun, ivabradine maruz kalmayı (Eğri altı altında (EAA) 2-3 kat artış) artırdığını ve kalp atım hızını ek olarak dakikada 5 vuruş azalttığını göstermiştir. İvabradinin bu tıbbi ürünlerle birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Birlikte kullanımı önerilmeyenler:

Greyfurt suyu ile birlikte alındığında ivabradine maruz kalma 2 kat artmıştır. Bu nedenle greyfurt suyu tüketiminden kaçınılmalıdır.

Önlem olarak birlikte kullanım:

Orta seviye CYP3A4 inhibitörleri: ivabradinin diğer orta seviye CYP3A4 inhibitörleri (ör: flukonazol) ile birlikte kullanımı, günde iki kez 2,5 mg başlangıç dozu ile ve dinlenme halinde kalp atım hızı dakikada 70 vuruşun üzerindeyse, kalp atım hızının takibi kaydıyla düşünülebilir.

CYP3A4 indükleyicileri: CYP3A4 indükleyicileri (ör: rifampisin, barbitüratlar, fenitoin, *Hypericum perforatum* [St John's Wort]) ivabradine maruz kalmayı ve aktivitesini azaltabilir. CYP3A4 indükleyen tıbbi ürünler ile birlikte kullanım sırasında ivabradin dozunun ayarlanması gerekebilir. Günde iki kez 10 mg ivabradin ile St John's Wort birlikte kullanımının EAA'sını yarı yarıya azalttığı görülmüştür. İvabradin tedavisi süresince St John's Wort kullanımı kısıtlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Diğer birlikte kullanımlar:

Spesifik etkileşim çalışmalarında, şu tıbbi ürünlerin ivabradinin farmakokinetik ve farmakodinamikleri üzerinde klinik olarak anlamlı etkisi olmadığı gösterilmiştir: proton pompa inhibitörleri (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, HMG CoA redüktaz inhibitörleri (simvastatin), dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörleri (amlodipin, lasidipin), digoksin ve varfarin. Ayrıca, ivabradinin simvastatin, amlodipin, lasidipin farmakokinetikleri ve digoksin, varfarin farmakokinetikleri ve farmakodinamikleri ve aspirin farmakodinamikleri üzerine klinik olarak anlamlı etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Pivot faz III klinik çalışmalarda güvenlik endişesi olmaksızın ivabradin ile rutin olarak birlikte kullanılmış olan ilaçlar: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri, beta blokörler, diüretikler, aldosteron antagonistleri, kısa ve uzun etkili nitratlar, HMG CoA redüktaz inhibitörleri, fibratlar, proton pompası inhibitörleri, oral antidiyabetikler, aspirin ve diğer anti platelet ilaçlar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Bu konuda yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinler üzerinde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi süresince uygun doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Gebelik dönemi

Gebelerde ivabradin kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir. Bu çalışmalarda embriyotoksik ve teratojenik etkiler gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda potansiyel risk bilinmemektedir. Dolayısıyla, ivabradin gebelik sırasında kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ivabradinin süte geçtiğini göstermektedir. Dolayısıyla, ivabradin emziren kadınlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

İvabradin ile tedavi gerekliyse emzirme kesilmeli ve bebek için farklı beslenme alternatifleri seçilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, dişi ve erkeklerde üreme yeteneği/fertilite üzerinde etki göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İvabradinin araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur veya etkisi önemsizdir.

İvabradinin araç kullanma performansı üzerindeki olası etkisini değerlendirmek için sağlıklı gönüllülerde spesifik bir çalışma yapılmıştır ve araç kullanma performansının değişmediği kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, pazarlama sonrası deneyimlerde, görme ile ilgili semptomlar nedeniyle araç kullanma kapasitesinin azaldığı vakalar bildirilmiştir. İvabradin, genelde fosfenlerden oluşan, ışığa bağlı geçici olaylara yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.8). Araç ve makine kullanımı sırasında özellikle de gece araç kullanırken, ışık yoğunluğunda oluşabilecek ani değişimler sonucunda bu tür ışığa bağlı olayların gerçekleşebileceği dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profil özeti:

İvabradin ile en sık rastlanan istenmeyen etkiler ışığa bağlı olaylar (fosfenler) (%14,5) ve bradikardidir (%3,3). Bunlar, doza bağlı ve tıbbi ürünün farmakolojik etkisiyle ilgilidir.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi:

Aşağıdaki advers etkiler veya olaylar klinik çalışmalar sırasında bildirilmiştir ve belirtilen aralıklara göre sınıflandırılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Organ sistemi ile sınıflandırma	Sıklık	Advers Etki
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Eozinofili
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın olmayan	Hiperürisemi
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı, genellikle tedavinin ilk ayında Baş dönmesi: muhtemelen bradikardiye bağlı olarak
	Yaygın olmayan*	Senkop, muhtemelen bradikardiye bağlı
Göz hastalıkları	Çok yaygın	Işığa bağlı olaylar (fosfenler)
	Yaygın	Bulanık görme
	Yaygın olmayan*	Diplopi
		Görme bozukluğu
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın olmayan	Vertigo
Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Bradikardi
		1. derece AV blok (EKG’de uzamış PQ intervalı)
		Ventriküler ekstrasistol
		Atriyal fibrilasyon
	Yaygın olmayan	Çarpıntı, supraventriküler ekstrasistol, EKG uzamış QT aralığı
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Kontrol altında olmayan kan basıncı
	Yaygın olmayan*	Hipotansiyon, muhtemelen bradikardiye bağlı
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın olmayan	Dispne
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın olmayan	Bulantı
		Kabızlık
		Diyare
		Karın ağrısı*
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan*	Anjiyo ödem
		Döküntü
	Seyrek*	Eritem
		Kaşıntı
		Ürtiker
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın olmayan	Kas spazmları
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın olmayan	Yüksek kan kreatinin düzeyi
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın olmayan*	Asteni, muhtemelen bradikardiye bağlı
		Yorgunluk, muhtemelen bradikardiye bağlı
	Seyrek*	Keyifsizlik, muhtemelen bradikardiye bağlı olarak

*Advers etki sıklıkları, klinik çalışmalardan elde edilen spontan raporlardan hesaplanmıştır.

Bazı advers etkilerin tanımı:

Işığa bağlı olaylar (fosfenler) hastaların %14,5'inde bildirilmiştir ve görsel alanın bir kısmında parlaklığın geçici olarak artışı olarak tanımlanmaktadır. Genellikle ışık yoğunluğunda ani değişimler tarafından tetiklenmektedir. Fosfenler, hale, görüntünün dağılması (stroboskopik veya kaleidoskopik etkiler), parlak renkli ışıklar veya çoklu görüntü (retinal persistans) şeklinde de tanımlanabilir. Fosfenlerin başlaması genellikle tedavinin ilk iki ayında olmaktadır, daha sonra tekrarlanabilmektedir. Fosfenler genellikle hafif ve orta derece yoğunlukta bildirilmiştir. Tüm fosfenler tedavi sırasında veya sonrasında, çoğunluğu (%77,5) tedavi sırasında olmak üzere kesilmiştir. Hastaların %1'inden azı fosfenler yüzünden günlük rutinini değiştirmiş veya tedaviyi bırakmıştır.

Özellikle tedaviye başladıktan sonraki 2-3 ay içerisinde, hastaların %3,3'ünde bradikardi rapor edilmiştir. Hastaların %0,5'inde şiddetli bradikardi görülmüştür. (dakikada 40 vuruş veya altında kalp hızı).

SIGNIFY çalışmasında, ivabradin kullanan hastalarda, plaseboya oranla daha fazla atriyal fibrilasyon gözlenmiştir (%5,3'e karşılık % 3.8). 40.000'den fazla hastanın dahil edildiği, en az 3 ay süreli çift kör kontrollü Faz II/III klinik çalışmaların havuzlanmış analizinde, ivabradin ile tedavi edilen hastalarda atriyal fibrilasyon görülme sıklığı %4,86 iken, kontrol grubunda bu oran %4,08'dir (Tehlike oranı: 1,26, %95 GA 1,15-1,39)

SHIFT çalışmasında, plasebo uygulanan hastalara (%6,1) kıyasla ivabradin uygulanan hastalarda (%7,1) daha fazla kan basıncı artış epizotları gözlenmiştir. Bu epizotlar en sık olarak, kan basıncı tedavisi değişiminden kısa süre sonra meydana gelmiş, geçici olmuş ve ivabradinin tedavi edici etkisini değiştirmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Doz aşımı şiddetli ve uzun süren bradikardiye yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Tedavi:

Şiddetli bradikardi semptomatik olarak bu konuda uzman kurumlarda tedavi edilmelidir. Zayıf hemodinamik toleransının eşlik ettiği bradikardi durumunda, isoprenalin gibi intravenöz beta adrenerejik reseptör agonisti ajanlar ile semptomatik tedavi düşünülmelidir. Gerekli görülürse, geçici kardiyak pacemaker kullanılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:

Kardiyovasküler sistem, Kardiyak tedavi, Diğer kardiyak preparatlar,

ATC kodu: C01EB17

Etki mekanizması:

İvabradin sadece kalp atım hızını azaltan bir ilaçtır. Kardiyak pacemaker olarak sinüs düğümünde spontan diyastolik depolarizasyonu kontrol eden ve kalp atım hızını düzenleyen I_f akımının (içeriyel sodyum akımı) selektif ve spesifik inhibisyonu yoluyla etki eder. Kardiyak etki sinüs düğümüne özeldir ve intra-atriyal, atriyoventriküler veya intraventriküler iletim süreleri, miyokardiyal kontraktilete ve ventriküler repolarizasyonu üzerine ise etkisi yoktur.

İvabradin aynı zamanda kardiyak I_f akımına çok benzeyen retinal I_h akımı (hiperpolarizasyon ile aktive olan iyonik kanal) ile de etkileşebilmektedir. Parlak ışık uyarıcısına verilen retinal tepkiyi engelleyerek görsel sistemin temporal rezolüsyonuna dahil olur. İvabradin tarafından I_h akımının kısmi inhibisyonu sebebiyle, tetikleyici durumlarda (ör: parlaklıkta ani değişiklikler) ışığa bağlı olaylar (fosfenler = görsel alanın bir kısmında parlaklığın geçici olarak artışı) bazen hastalar tarafından gözlemlenebilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Farmakodinamik etkiler:

İnsanlarda ivabradinin başlıca farmakodinamik özelliği doza bağlı olarak kalp atım hızında spesifik azalmadır. Günde iki kez 20 mg'a kadar alınan dozlar ile kalp atım hızındaki azalma, plato etkisine doğru bir eğilimin göstergesidir ve bu, 40 vuruş/dak altındaki şiddetli bradikardi riskinin azalmasıyla uyumludur (Bkz. Bölüm 4.8).

Önerilen dozlarda, dinlenme ve egzersiz halinde kalp atım hızı yaklaşık dakikada ortalamalardan 10 vuruş azalmaktadır. Bu durum, kalbin yaptığı işyükünde ve miyokardiyal oksijen tüketiminde azalmaya yol açmaktadır.

İvabradin intrakardiyak iletimi, kontraktileteyi (negatif inotropik etki yoktur) veya ventriküler repolarizasyonu etkilememektedir:

- Klinik elektrofizyoloji çalışmalarında, ivabradinin atriyoventriküler veya intraventriküler iletim süreleri veya düzeltilmiş QT aralıkları üzerine etkisi görülmemiştir;
- Sol ventrikül disfonksiyonu (sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %30 ile 45 arası) olan hastalarda, ivabradinin LVEF üzerinde zararlı etkisi görülmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

İvabradin'in anti-anginal ve anti-iskemik etkinliği yapılan beş çift-kör randomize çalışma ile gösterilmiştir (üçü plaseboya karşı, biri atenolol ve diğeri amlodipine karşı). Bu çalışmalar kronik stabil angina pectorisi olan toplam 4.111 hasta ile yapılmış, bu hastaların 2.617'si ivabradin almıştır.

Günde iki kez 5 mg ivabradin tedavisinin 3-4 hafta arasındaki tüm egzersiz test parametreleri üzerindeki etkinliği gösterilmiştir. Etkililik günde iki kez 7,5 mg ile teyit edilmiştir. Özellikle, günde iki kez 5 mg'ın üzerindeki ek fayda, atenolol'e karşı referans kontrollü çalışmada tespit edilmiştir: günde iki kez 5 mg ile bir ay tedaviden sonra vadede toplam egzersiz süresi yaklaşık 1 dakika artarken, günde iki kez 7,5 mg'a titre edildikten sonra 3 aylık ek tedavinin ardından yaklaşık 25 saniye daha yükselmiştir. Bu çalışmada, ivabradinin anti-anginal ve anti-iskemik faydası 65 yaş ve üzeri hastalarda teyit edilmiştir. Günde iki kez 5 ve 7,5 mg'ın etkinliği çalışmalardaki tüm egzersiz test parametrelerinde (toplam egzersiz süresi, sınırlayıcı anginaya kadar olan süre, anginanın başlamasına kadar olan süre ve 1mm ST segment depresyonuna kadar geçen süre) uyumludur ve angina ataklarında yaklaşık %70 azalmayla ilişkilendirilmiştir. Günde iki kez kullanım şeklindeki doz rejimi ivabradinin 24 saat boyunca aynı etkinliği sürdürmesini sağlamaktadır.

889 hastanın katıldığı randomize plasebo kontrollü çalışmada, günde 1 defa 50 mg atenolole ek olarak verilen ivabradin, ilaç aktivitesinin en düşük olduğu zamanda (oral kullanımdan 12 saat sonra) tüm ETT (egzersiz tolerans testi) parametrelerinde ilave etkililik göstermiştir.

725 hastanın katıldığı randomize plasebo kontrollü çalışmada, ivabradinin ilaç aktivitesinin en düşük olduğu noktada (oral kullanımdan 12 saat sonra) günde bir kez 10 mg amlodipinin ardından ek bir etkililik göstermediği, ancak dorukta (oral kullanımdan 3-4 saat sonra) ek etkililik gösterdiği kaydedilmiştir.

1277 hastanın katıldığı plasebo kontrollü randomize çalışmada, 6 haftalık tedavi süresi boyunca ilaç aktivitesinin en düşük olduğu zamanda (oral ivabradin alımından 12 saat sonra) günde bir kez 5 mg amlodipin veya nifedipin GITS 30 mg'ın ardından ivabradin, tedaviye verilen yanıtta istatistiksel olarak anlamlı ilave etkililik göstermiştir (haftada en az 3 anjina atağının azalması ve/veya treadmill ETT süresince 1 mm ST segment depresyonuna kadar geçen sürede en az 60 sn'lik artış olarak tanımlanmıştır) (OR = 1,3, 95% GA [1,0–1,7]; p=0,012). İvabradinin ETT parametrelerinin ikincil sonlanımları üzerine ilaç aktivitesinin en düşük olduğu noktada ilave etkililik göstermezken tepe noktasında (oral kullanımdan 3-4 saat sonra) ilave etkililik gözlenmiştir.

Etkililik çalışmalarında, ivabradin etkililiği 3 veya 4 aylık tedavi dönemleri boyunca tamamen korunmuştur. Tedavi sırasında farmakolojik tolerans (etkililik kaybı) gelişimi veya tedavinin aniden kesilmesi sonrasında geri tepme (rebound fenomen) olayına ilişkin herhangi bir kanıt yoktur. İvabradinin anti-anginal ve anti-iskemik etkileri, kalp atım hızında doza bağlı azalma ve dinlenme ve egzersiz durumunda hız basınç çarpımında (kalp atım hızı x sistolik kan basıncı) anlamlı düşüş ile ilişkilendirilmektedir. Kan basıncı ve periferik damar direnci üzerine olan etkiler azdır ve klinik olarak anlamlı değildir.

En az bir yıl ivabradin ile tedavi edilen hastalarda (n=713) kalp atım hızında azalmanın uzun dönemde de devam ettiği gösterilmiştir. Glukoz ve lipid metabolizmalarında ise etki gözlenmemiştir.

Diyabetik hastalarda (n=457) ivabradinin anti-anginal ve anti-iskemik etkinliği korunmuş, genel popülasyonla kıyaslandığında benzer güvenlik profili sergilenmiştir.

BEAUTIFUL çalışması, %86,9'unun beta blokör kullandığı optimal arka plan tedavisini alan koroner arter hastalığı ve sol ventrikül disfonksiyonu (SVEF<%40) olan 10917 hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışmanın temel etkililik kriteri kardiyovasküler ölüm, akut miyokard infarktüsü veya yeni başlayan veya kötüleşen kalp yetmezliği için hastaneye yatış- bileşimidir. Bu çalışma, ivabradin ile karşılaştırıldığı plasebo grubu arasında birincil ortak son nokta oranları açısından herhangi bir fark göstermemiştir (rölatif risk ivabradin: plasebo 1.00, p=0,945).

Bununla birlikte randomizasyon sırasında semptomatik anginası bulunan hastaların dahil edildiği post-hoc alt grup (n=1507) analizinde, kardiyovasküler ölüm, akut miyokard infarktüsü veya kalp yetmezliği için hastaneye yatışla ilişkili herhangi bir güvenlik uyarısı tanımlanmamıştır (%12 ivabradin, %15,5 plaseboya karşı, p=0,05).

SIGNIFY çalışması, daha önce optimal tedaviyi almış klinik kalp yetersizliği olmayan (SVEF > 40%) 19102 koroner arter hastasında yapılmış geniş bir sonlanım çalışmasıdır. Onaylanmış pozolojiden daha yüksek bir tedavi şeması kullanılmıştır (başlangıç dozu günde iki kez 7,5 mg'dır (75 yaş üzeri hastalarda günde iki kez 5 mg) ve günde iki kez 10 mg'a titre edilmiştir). Temel etkililik kriteri, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü veya kardiyovasküler ölüm bileşimidir. Bu çalışma, primer bileşik sonlanım noktası (PBS) oranında, plasebo grubuna kıyasla ivabradin grubunda fark olmadığını göstermiştir (ivabradin/plasebo bağıl riski 1,08, p=0,197). İvabradin grubundaki hastaların %17,9'unda bradikardi rapor edilmiştir (plasebo grubunda %2,1). Çalışma süresince, hastaların %7,1'i verapamil, diltiazem ya da güçlü CYP 3A4 inhibitörleri kullanmıştır.

PBS'de, CCS sınıf I ve üzerindeki tüm angina popülasyonunun alt grubunda (n=14286) değil (ivabradin/plasebo bağıl riski 1,11, p=0,11) ancak, başlangıçta, CCS sınıf II ve üzerindeki anjinalı

hastaların önceden belirlenmiş alt grubunda (n=12049) küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (yıllık oran %2,9'a karşılık %3,4, ivabradin/plasebo bağıl riski 1,18, p=0,018). Onaylı dozundan daha yüksek miktarda kullanılan doz, bu bulguları tam olarak açıklamamaktadır.

SHIFT çalışması; NYHA sınıf II-IV stabil kronik kalp yetmezliği (KKY) (≥ 4 hafta boyunca) olan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalmış ($LVEF \leq \%35$) ve istirahat halinde kalp hızı dakikada 70 vuruş ve üzerinde olan 6505 yetişkin hastada gerçekleştirilen büyük, çok merkezli, uluslararası, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir sonlanım çalışmasıdır.

Çalışmada hastalar beta-blokör (%89), ACE inhibitörleri ve/veya anjiyotensin II antagonistleri (%91), diüretikler (%83) ve aldosteron antagonistlerini (%60) içeren kılavuzlarca önerilen tedavileri almıştır. Çalışmada ivabradin grubunda hastaların %67 kadarı günde iki kere 7,5 mg'lık doz ile tedavi edilmiştir. Çalışmanın medyan takip süresi 22,9 aydır. İvabradin tedavisi kalp hızı 80/dk olan başlangıç değerinden ortalama 15/dk'lık bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Kalp hızı açısından ivabradin ve plasebo kolları arasındaki fark; 28. Günde 10,8 vuruş/dk, 12. Ayda 9,1 vuruş/dk ve 24. Ayda 8,3 vuruş/dk olmuştur.

Bu çalışma; ivabradin tedavisi ile kardiyovasküler mortalite ve kötüleşen kalp yetmezliği nedenli hastaneye yatıştan oluşan birincil ortak sonlanım noktasında, tedavi başlangıcından sonraki 3 ay içerisinde belirmeye başlayan, klinik ve istatistiksel olarak anlamlı olan %18'lik bir göreceli risk azalması sağlandığını göstermiştir (tehlike oranı: 0,82, %95CI [0,75;0,90] - p<0,0001). Mutlak risk azalması %4,2 olmuştur. Birincil sonlanım noktasında elde edilen bulgular başlıca kalp yetmezliği sonlanım noktaları, kötüleşen kalp yetmezliği nedenli hastaneye yatıştan (mutlak risk %4,7 azalmıştır) ve kalp yetmezliği nedeniyle ölümden (mutlak risk %1,1 azalmıştır) oluşmuştur.

Tedavinin, birincil ortak sonlanım noktası ve bileşenleri ile ikincil sonlanım noktaları üzerindeki etkileri:

	Ivabradin (N=3241) n (%)	Plasebo (N=3264) n (%)	Tehlike oranı [%95 CI]	p-değeri
Birincil ortak sonlanım noktası	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Ortak noktanın bileşenleri:				
- KV ölüm	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
Kötüleştikten KY'ye bağlı hastaneye yatış	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Diğer ikincil sonlanım noktaları				
- Tüm nedenlere bağlı ölüm	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- KY'ne bağlı ölüm	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58;0,94]	0,014
-Herhangi bir sebeple hastaneye yatış	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003
- KV sebeple hastaneye yatış	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Birincil sonlanım noktasındaki azalma cinsiyetten, NYHA sınıfından, iskemik veya iskemik olmayan kalp yetersizliği etiyolojisinden ve diyabet ya da hipertansiyon öyküsünden bağımsız şekilde gözlenmiştir.

KH ≥ 75 vuruş/dk olan hasta alt grubunda (n=4150); birincil birleşik sonlanım noktasında (tehlike oranı: 0,76, %95 GA [0,68;0,85] – p<0,0001) ve tüm nedenlere bağlı ölümü (tehlike oranı: 0,83, %95 GA [0,72;0,96] – p=0,0109) ve KV ölümü (tehlike oranı: 0,83, %95 GA [0,71;0,97] – p=0,0166) içeren diğer ikincil sonlanım noktaları açısından %24 oranında daha büyük bir azalma

gözlenmiştir. Bu hasta alt grubunda ivabradinin güvenlilik profili, genel popülasyondaki ile uyumludur.

Beta bloker tedavisi alan genel hasta grubunda, birincil ortak sonlanım noktası üzerinde anlamlı bir etki gözlenmiştir (tehlike oranı: 0,85, %95 GA [0,76;0,94]). $KH \geq 75$ vuruş/dk olan ve beta bloker için önerilen hedef dozu kullanabilen hasta alt grubunda; birincil ortak sonlanım noktası (tehlike oranı: 0,97, %95 GA [0,74;1,28]) ve kötüleşen kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışı (tehlike oranı: 0,79, %95 GA [0,56;1,1]) veya kalp yetersizliği nedeniyle ölümü (tehlike oranı: 0,69, %95 GA [0,31;1,56]) içeren diğer ikincil sonlanım noktaları üzerinde istatistiksel anlamlı yarar gözlenmemiştir.

Plasebo alan hastaların 776'sına (%24) karşı, ivabradin alan hastaların 887'sinde (%28) NYHA sınıfında son kaydedilen değerde anlamlı bir iyileşme olmuştur ($p=0,001$).

97 hastanın katıldığı randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, koni ve çubuk sistemlerinin ve yükselen görsel yolağın (örn., elektroretinogram, statik ve kinetik görme alanları, renk görme, görme keskinliği), işlevlerini belgelemeyi amaçlayan spesifik oftalmolojik araştırmalar sırasında toplanan veriler, 3 yıldan uzun süre ivabradin ile tedavi edilen kronik stabil anjina pektoris hastalarında herhangi bir retinal toksisite göstermemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Kronik kalp yetmezliği ve dilate kardiyomiyopatisi (DCM) olan, 116 pediyatrik hastada (17'si [6-12[ay, 36'sı [1-3[yaş ve 63'ü[3-18[yaş) optimal arkaplan tedavisinin üzerine randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Hastaların 74'ü ivabradin almıştır (oran 2:1). Başlangıç dozu [6-12[ay yaş-alt grubunda günde iki kez 0,02 mg, [1-3[yaş ve <40 kg [3-18[yaşta günde iki kez 0,05 mg/kg ve, ≥ 40 kg [3-18[yaşta günde iki kez 2,5 mg idi. Doz, sırasıyla günde iki kez 0,2 mg/kg, günde iki kez 0,3 mg/kg ve günde iki kez 15 mg'lık maksimum dozlara verilen cevaba göre ayarlanmıştır. Bu çalışmada, ivabradin günde iki kez oral likit formülasyon ya da tablet olarak alınmıştır. İki formülasyon arasında farmakokinetik farklılığın olmadığı 24 yetişkin sağlıklı gönüllüde yapılan açık etiketli randomize çapraz çalışma ile gösterilmiştir. 2-8 haftalık titrasyon periyodu süresince plasebo grubunun %12,2'sine kıyasla ivabradin alan gruptaki hastaların %69,9'unda kalp atım hızında bradikardi olmaksızın %20'lik düşüşe ulaşılmıştır (Odds Oranı (rölatif risk): $E=17,24$, 95% GA[5,91 ; 50,3]). Kalp atm hızında %20'lik düşüşü sağlayan ortalama ivabradin dozları [1-3[yaş, [3-18[yaş ve <40 kg ve [3-18[yaş ve ≥ 40 kg yaş alt gruplarında sırasıyla günde iki kez $0,13 \pm 0,04$ mg/kg, günde iki kez $0,1 \pm 0,04$ mg/kg ve günde iki kez $4,1 \pm 2,2$ mg idi.

M012'de ortalama SVEF ivabradin grubunda %31,8'den %45,3'e artmışken plasebo grubunda %35,4'den %42,3'e artmıştır. Plasebo grubundaki %25'e kıyasla, ivabradin hastalarının %37,7'sinde NYHA sınıfında iyileşme olmuştur. Bu iyileşmeler istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Güvenlilik profili, bir yıldan uzun bir süre, kalp yetersizliği olan yetişkin hastalarda tanımlanana benzerdi.

İvabradinin büyüme, ergenlik ve genel gelişim üzerindeki uzun dönem etkilerinin yanı sıra kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmak için çocuklukta ivabradin tedavisinin uzun dönem tedavi etkinliği araştırılmamıştır.

Avrupa İlaç Kurumu anjina pektoris tedavisinde pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında ivabradin ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden feragat etmiştir.

Avrupa İlaç Kurumu 0-6 ay arasındaki çocuklarda kronik kalp yetmezliği tedavisinde ivabradin ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden feragat etmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Fizyolojik koşullarda, ivabradin tabletlerden hızla salınmaktadır ve suda çözünmesi yüksektir (>10 mg/ml). İvabradin S-enansiyomeridir ve *in vivo* biyodeğişimi kanıtlanmamıştır. İvabradinin N-desmetillenmiş türevi insanlarda esas aktif metabolit olarak tanımlanmıştır.

Emilim:

İvabradin oral yoldan alındıktan sonra hızla ve neredeyse tamamen gastrointestinal sistemden emilir ve doruk plazma düzeyine aç karnına yaklaşık 1 saat sonra ulaşılır. Film kaplı tabletlerin mutlak biyoyararlanımı, bağırsak ve karaciğerdeki ilk geçiş etkisi sebebiyle yaklaşık %40'tır.

Gıda alımı emilimi yaklaşık 1 saat geciktirmekte ve plazmada bulunduğu süreyi %20 – 30 artırmaktadır. Maruz kalmada kişiler arası değişkenliği azaltmak amacıyla, tabletlerin yemekle beraber alınması önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

İvabradin plazma proteinlerine yaklaşık %70 bağlanır ve hastalarda sabit durumda dağılım hacmi 100 litreye yakındır. Önerilen doz olan günde iki kez 5 mg'ın süregelen kullanımından sonra maksimum plazma konsantrasyonu yaklaşık 22 ng/ml'dir (CV=%29). Sabit durumda ortalama plazma konsantrasyonu 10 ng/ml'dir (CV=%38).

Biyotransformasyon:

İvabradin, yalnız sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) ile karaciğer ve barsakta oksidasyona uğrar ve kapsamlı şekilde metabolize olur. Başlıca aktif metaboliti N-desmetillenmiş türevidir (S 18982) ve buna maruz kalma ana bileşimin yaklaşık %40'ıdır. Aktif metabolitin metabolizması da CYP3A4'ü içermektedir. İvabradinin CYP3A4 için afinitesi azdır, klinik olarak anlamlı CYP3A4 indüksiyonu veya inhibisyonu belirtisi göstermez ve dolayısıyla CYP3A4 sübstrat metabolizması veya plazma konsantrasyonlarını değiştirmesi beklenmez. Ancak, güçlü inhibitörler ve indükleyiciler ivabradin plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde etkileyebilmektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

Eliminasyon:

İvabradinin plazmada esas yarılanma ömrü 2 saattir (Eğri altı alanın (EAA) %70-75'i) ve etkili yarı ömrü 11 saattir. Total klirensi yaklaşık 400 ml/dak, renal klirensi ise yaklaşık 70 ml/dak'dır. Metabolitlerin atılımı, aynı oranda dışkı ve idrar ile olur. Oral dozun yaklaşık %4'ü değişmeden idrar yoluyla atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

İvabradin kinetikleri 0,5 mg – 24 mg oral doz aralığında lineerdir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılar (≥65 yaş) ile çok yaşlılar (≥75 yaş) ve genel popülasyon arasında farmakokinetik farklılık (EAA ve Cmax) gözlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Renal klirensin ivabradin ve ana metaboliti olan S 18982'nin toplam atılımına düşük katkısı (yaklaşık %20) nedeniyle, renal yetmezliğin (kreatinin klirensi 15 – 60 ml/dak arası) ivabradin farmakokinetikleri üzerine etkisi minimaldir (Bkz. Bölüm 4.2).

Hepatik yetmezlik:

Hafif derece hepatik yetmezliği (Child-Pugh değeri 7) olan hastalarda, normal hepatik fonksiyonu olanlar ile karşılaştırıldığında, ivabradinin bağlı olmayan EAA'sı ve ana aktif metaboliti %20 daha yüksektir. Orta derece hepatik yetmezliği olan hastalarda bir sonuca varmak için yeterli veri

bulunmamaktadır. Şiddetli hepatik yetmezliği olan hastalar için veri yoktur (Bkz Bölüm 4.2 ve 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

6 aydan 18 yaşa kadar pediyatrik kronik kalp yetmezliği hastalarında ivabradinin farmakokinetik profili, yaşa ve ağırlığa dayalı bir titrasyon şeması uygulandığında yetişkinlerde tanımlanan farmakokinetiklere benzerdir.

Farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) ilişkisi

FK/FD ilişkisi analizi günde iki kez 15-20 mg doza kadar ivabradin ve S 18982 plazma konsantrasyonları arttıkça, kalp atım hızının neredeyse lineer olarak azaldığını göstermektedir. Daha yüksek dozlarda kalp atım hızındaki azalma artık ivabradin plazma konsantrasyonları ile orantısız değildir ve bir platoya ulaşma eğilimi göstermektedir. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanılan ivabradinden kaynaklanabilecek olan ivabradine yüksek dozlarda maruz kalmanın, kalp atım hızında aşırı düşüşe neden olması mümkündür ancak, orta derece CYP3A4 inhibitörleri ile bu risk azalmaktadır (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.5). Yaşları 6 ay ile 18 yaş altına kadar olan pediyatrik kronik kalp yetmezliği hastalarında ivabradinin FK/FD ilişkisi yetişkinlerde tanımlanan FK/FD ilişkisine benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı veriler, konvansiyonel güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksitesi, kanserojen potansiyel çalışmalarına dayanarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Güvenlilik, çalışmalarında, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksitesi ve kanserojenik etki potansiyeli için yapılan konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik olmayan veriler, insanlar için herhangi bir tehlike olmadığını göstermiştir. Üremeye ilişkin toksisite çalışmalarında, ivabradinin erkek ve dişi sıçanların doğurganlığı üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir. Gebe hayvanlar organogenez sırasında terapötik dozlara yakın oranda maruz kaldıklarında, sıçanlarda fetüste kardiyak defekt olaylarında artış, tavşan fetüslerinin azında ise elektrodaktile saptanmıştır.

Bir yıl boyunca ivabradin (2, 7 veya 24 mg/kg/gün dozlarında) verilen köpeklerde, retinal fonksiyondaki geri döndürülebilir değişimler gözlenmiş ancak oküler yapılarda herhangi bir zararla ilişkilendirilmemiştir. Retinada hiperpolarizasyon ile aktive olan I_h akımı, kardiyak pacemaker I_f akımı ile kapsamlı olarak benzerlik göstermektedir ve bu veriler, retinadaki I_h akımlarıyla etkileşime giren ivabradinin farmakolojik etkisi ile uyumludur.

Diğer uzun-dönem tekrarlayan doz ve karsinogenisite çalışmaları klinik olarak anlamlı değişimler göstermemiştir.

Çevresel Risk Değerlendirmesi

İvabradin'in çevresel risk değerlendirmesi Avrupa Çevresel Risk Değerlendirme Kılavuzu doğrultusunda yapılmıştır.

Bu değerlendirmelerin sonucu İvabradin'in çevresel risk taşımadığı desteklenmiştir ve ivabradin çevreye zararlı değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

TABLET:
Laktoz monohidrat (buzağı kaynaklı)
Magnezyum stearat (E 470 B)
Mısır nişastası
Maltodekstrin

Silika, koloidal anhidrus (E 551)
FİLM KAPLAMA:
Gliserol (E 422)
Hipromelloz (E 464)
Sarı demir oksit (E172)
Kırmızı demir oksit (E172)
Makrogol (6000)
Magnezyum stearat (E 470 B)
Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler

Bilgi bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Takvimli ambalaj.

Alüminyum/PVC blister paketleri karton kutularda ambalajlanmıştır.

Ambalaj boyu

Kutu 56 tablet içermektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereksinim yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

LES LABORATOIRES SERVIER – FRANSA lisansı ile

Servier İlaç ve Araştırma A.Ş.

Beybi Giz Kule K: 22/23

Meydan Sokak, No.1, Maslak İstanbul

Tel: (212) 329 14 00, Faks: (212) 290 20 30

8. RUHSAT NUMARASI

120/35

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi : 19.07.2006

Son yenilenme tarihi : 17.07.2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ