

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 içermektedir (bkz. 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 parçaya bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

- Beta blokerlere karşı kontrendikasyonu olanlarda,
- Beta blokerlere intolerans gelişen hastalarda,
- Tolere edilebilen maksimum dozda beta bloker kullanılmasına rağmen anjinası devam eden ve kalp hızı 60/dk üzerinde olan hastalarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Farklı dozlar için, 5 mg ve 7.5 mg ivabradin içeren film kaplı tabletler mevcuttur. Coralan'ın tavsiye edilen başlangıç dozu günde iki kez 5 mg'dır. İki ile dört hafta tedavi sonrasında, tedaviye verilen cevaba göre doz günde iki kez 7.5 mg'a yükseltilebilir.

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, dozaj günde iki kez 2.5 mg'a kadar azaltılmalıdır (günde iki kez yarım 5 mg tablet). Eğer kalp atım hızı dakikada 50 vuruşun altında kalmaya devam eder veya bradikardi semptomları sürerse, tedavi kesilmelidir (bakınız bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

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

Özel Popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği ve kreatinin klerensi 15 ml/dak'ın üzerinde olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bakınız bölüm 5.2). Kreatinin klerensi 15 ml/dak'ın

altında olan hastalarda yeterli veri yoktur. Dolayısıyla bu popülasyonda ivabradinin dikkatle kullanımı önerilmektedir.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Etkililik ve güvenilirlik verileri yetersiz olduğu için, çocuklarda ve gelişme çağındaki gençlerde Coralan kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

75 yaşının üzerinde az sayıda hastada incelendiğinden, ivabradin için daha düşük bir başlangıç dozu (günde iki kez 2.5 mg, yani günde iki kez yarım 5 mg tablet) düşünülmeli, daha sonra gerekirse doz artırılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya içerdiği yardımcı maddelerden birine karşı bilinen aşırı duyarlılık (bakınız bölüm 6.1)
- Tedavi öncesinde dinlenme halinde kalp atım hızınının 60 vuruş /dakikadan az olması
- Kardiyojenik şok
- Akut miyokard infarktüsü
- Şiddetli hipotansiyon (<90/50 mmHg)
- Şiddetli hepatik yetersizlik
- Sinüs sendromu
- Sino-atriyal blok
- NYHA fonksiyonel sınıflandırması III-IV olan kalp yetmezliği hastaları
- Pacemaker'a bağlı olanlar
- Stabil olmayan 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). (bakınız bölüm 4.5 ve 5.2)
- Gebelik, emzirme (bakınız bölüm 4.6)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel uyarılar:

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 hastaların, atriyal fibrilasyon (süregelen veya paroksizmal) oluşumu açısından klinik olarak ve eğer klinik belirtiler görülürse

(şiddetlenen anjina, çarpıntı, düzensiz nabız vakaları) düzenli olarak EKG ile takibi önerilmektedir.

2. derece AV-bloku olan hastalarda kullanım:

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

Kalp atım hızı düşük hastalarda kullanımı:

Tedavi öncesinde dinlenme halinde kalp atım hızı dakikada 60 vuruşun altında olan hastalarda ivabradin ile tedaviye başlanmamalıdır.

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 (bakınız bölüm 4.2).

Kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte kullanımı:

İvabradinin verapamil veya diltiazem gibi kalp atım hızını düşüren kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bakınız bölüm 4.5). İvabradinin nitratlar veya amlodipin gibi dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte kullanımı konusunda güvenlik açısından bir soruna raslanmamıştır (bakınız bölüm 4.2 ve 4.5). İvabradinin dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerleri ile kombinasyonunda ilave etkinliği saptanmamıştır (bakınız bölüm 5.1).

Kronik kalp yetmezliği:

Kalp yetmezliği, ivabradin tedavisine başlanmadan önce uygun olarak kontrol altına alınmalıdır. İvabradin, kalp yetmezliği NYHA fonksiyonel sınıflandırması III-IV olan hastalarda kontrendikedir ve NYHA fonksiyonel sınıflandırması I-II olan hastalarda da dikkatli kullanılmalıdır (bakınız bölüm 4.3).

İnme:

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

Görsel fonksiyon:

İvabradin, retinal fonksiyonlar üzerine etki yapmaktadır (bakınız bölüm 5.1). Bugüne kadar, ivabradinin retina üzerine toksik etkisine ilişkin bir kayıt yoktur (bir yıldan uzun süren uzun-dönem ivabradin tedavisinin retina fonksiyonları üzerine etkisi bilinmemektedir). Eğer görsel fonksiyonda beklenmedik bir kötüleşme gözlenirse, tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Pigmenter retinit hastası olanlarda dikkatli olunmalıdır.

Özel önlemler:

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 (bakınız 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 düşünülmalıdır.

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

Orta derece hepatik yetmezliği olan hastalarda kullanım:

Orta derece hepatik yetmezliği olan hastalarda ivabradin dikkatle kullanılmalıdır (bakınız bölüm 4.2).

Şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda kullanım:

Şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda ivabradin dikkatle kullanılmalıdır (kreatinin klerensi < 15 ml/dak) (bakınız bölüm 4.2).

Laktoz intoleransı:

Tabletler laktoz içerdiğinden, nadir olan kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği 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, ibütilid, amiodaron)
 - Kardiyovasküler olmayan QT uzatan tıbbi ürünler (örneğin, pimozid, ziprasidon, sertindol, meflokin, halofantrin, pentamidin, sisaprid, eritromisin IV)
- QT aralığının uzaması kalp atım hızı azalmasını artırabileceğinden kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan QT uzatan tıbbi ürünler ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer kombinasyon gerekli görülür ise, yakın kardiyak gözlem gerekmektedir (bakınız bölüm 4.4).

Farmakokinetik etkileşimler:

Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4)

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 (bakınız bölüm 4.4).

Birlikte kullanımı kontrendike olanlar:

Güçlü sitokrom P450 3A4 inhibitörleri (Azol antifungaller: ketokonazol, itrakonazol, makrolid antibiyotikler: klaritromisin, eritromisin *per os*, josamisin, telitromisin, HIV proteaz inhibitörleri: nelfinavir, ritonavir ve nefazodon gibi) ile

kombinasyon kontrendikedir (bakınız 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.

Birlikte kullanımı önerilmeyenler:

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 önerilmemektedir (bakınız bölüm 4.4).

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 60 vuruşun üzerindeyse, kalp atım hızının takibi kaydıyla düşünülebilir.

- Greylfurt suyu: greylfurt suyu ile birlikte alındığında ivabradine maruz kalma 2 kat artmıştır. Dolayısıyla, ivabradin ile tedavi süresince greylfurt suyu kullanımı kısıtlanmalıdır.

- 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 (bakınız bölüm 4.4).

Diğer birlikte kullanımlar:

Spesifik ilaç-ilaç 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 blokerleri (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 burada sıralanan tıbbi ürünler kısıtlanmamıştır ve dolayısıyla güvenlik endişesi olmaksızın ivabradin ile rutin olarak birlikte kullanılmıştır: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri, diüretikler, kısa ve uzun etkili nitratlar, HMG CoA redüktaz inhibitörleri, fibratlar, proton pompası inhibitörleri, oral antidiyabetikler, aspirin ve diğer anti platelet ajanları.

Özel Popülasyonlara İlişkin Ek Bilgiler:

Bu konuda yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Bu konuda yeterli bilgi bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrol

Bu konuyla ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebelik döneminde kontrendikedir. Gebelerde ivabradin kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvan üreme çalışmalarında, embriyotoksik ve teratojenik etkiler gözlenmiştir (bakınız bölüm 5.3). İnsanlarda potansiyel risk bilinmemektedir. Dolayısıyla, ivabradin gebelik sırasında kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Deneysel çalışmalar ivabradinin süte geçtiğini göstermektedir. Dolayısıyla, ivabradin emziren kadınlarda kontrendikedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İvabradinin sürüş performansı üzerine olası etkisini değerlendirmek amacıyla sağlıklı gönüllülerde yapılan spesifik çalışmada, sürüş performansında değişim olmadığı kaydedilmiştir. İvabradinin araç ve makine kullanma yetisi üzerine bir etkisi yoktur. Ancak, ivabradin, fosfenlerden oluşan, ışığa bağlı geçici olaylara yol açabilir (bakınız 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

Coralan yaklaşık 5,000 hastada yapılmış klinik çalışmalarda incelenmiştir. Yaklaşık 2,900 hasta faz II-III çalışmalarda ivabradin ile tedavi edilmiştir. İvabradin ile en sık raslanan istenmeyen etkiler doza bağlıdır ve tıbbi ürünün farmakolojik etkisiyle ilgilidir.

Aşağıdaki advers etkiler veya olaylar klinik çalışmalar sırasında bildirilmiştir ve belirlenen aralıklara göre sınıflandırılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Araştırmalar

Yaygın olmayan:

- Hiperürisemi
- Eozinofili
- Yüksek kan kreatinin düzeyi

Göz hastalıkları

Çok yaygın:

- 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. 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.

Yaygın:

- Bulanık görme

Kardiyak hastalıkları

Yaygın:

- Bradikardi: Özellikle tedaviye başladıktan sonraki 2-3 ay içerisinde, hastaların %3.3'ünde. Hastaların %0.5'inde şiddetli bradikardi görülmüştür. (dakikada 40 vuruş veya altında kalp hızı)
- 1. derece AV blok (EKG'de uzamış PQintervalı)
- Ventriküler ekstrasistol

Yaygın olmayan

- Çarpıntı, supraventriküler ekstrasistol

Ayrıca klinik çalışmalar sırasında, karşılaştırılan tedaviler ile aynı sıklıkta olan ve/veya muhtemelen altta yatan hastalıkla ilgili olan, sinüs aritmisi, stabil olmayan anjina, kötüleşmiş anjina pektoris, atriyal fibrilasyon, miyokard iskemisi, miyokard infarktüsü ve ventriküler taşikardi bildirilmiştir.

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın olmayan:

- Bulantı
- Kabızlık
- Diyare

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın:

- Baş ağrısı : genellikle tedavinin ilk ayında
- Sersemleme: muhtemelen bradikardiye bağlı olarak

Yaygın olmayan:

- Vertigo
- Dispne
- Kas krampları

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı şiddetli ve uzun süren bradikardiye yol açabilir (bakınız bölüm 4.8). Şiddetli bradikardi semptomatik olarak bu konuda uzman kurumlarda tedavi edilmelidir. Zayıf hemodinamik toleransının eşlik ettiği bradikardi durumunda, isoprenalin gibi intravenöz beta adrenerjik reseptör agonisti ajanlar ile semptomatik tedavi düşünülmelidir. Gerekli görülürse, geçici kardiyak pacemaker kullanılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:

Diğer kardiyak preparatlar, ATC kodu: C01EB17

Etki mekanizması:

İvabradin izole olarak kalp atım hızını azaltan bir ilaçtır. Kardiyak pacemaker olarak sinüs düğümünde spontan diastolik depolarizasyonu kontrol eden ve kalp

atım hızını düzenleyen I_f akımının (içe yönelik sodyum akımı) selektif ve spesifik inhibisyonu yoluyla etki eder. Kardiyak etki sinüs düğümüne özeldir ve intraatriyal, atriyoventriküler veya intraventriküler iletim süreleri, miyokardiyal kontraktilite 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. Görsel sistemin temporal rezolüsyonuna dahil olur ve parlak ışık uyarıcısına verilen retinal tepkiyi engeller. İvabradin tarafından I_h akımının kısmi inhibisyonu sebebiyle, hastalar tarafından bazen tetikleyici durumlarda (ör: parlaklıkta ani değişiklikler) ışığa bağlı olaylar (fosfenler = görsel alanın bir kısmında parlaklığın geçici olarak artışı) tanımlanmaktadır (bakınız bölüm 4.8).

Farmakodinamik etkiler:

İnsanlarda ivabradinin başlıca farmakodinamik özelliği doza bağlı olarak kalp atım hızında spesifik azalmadır. Artan dozlarda gözlenen plato etkisi nedeniyle, günde iki kez 20 mg'a kadar alınan dozlar ile kalp atım hızında elde edilen azalma, 40 vuruş/dak altındaki derin bradikardi riskinin azalmasıyla uyumludur (bakınız 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, kontraktiliteyi (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.

Coralan'ın anti-anginal ve anti-iskemik etkinliği yapılan beş çift-kör randomize çalışma ile gösterilmiştir (üçü plaseboya karşı, biri atenolol ve diğeri amlodipin'e karşı). Bu çalışmalar kronik stabil angina pektoris olan toplam 4,111 hasta ile yapılmış, bu hastaların 2,617'si ivabradin almıştır.

Günde iki kez 5 mg ivabradin tedavisinin 2-4 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 olan süre) uyumludur ve angina ataklarında yaklaşık %70 azalmayla ilişkilendirilmiştir. Günde iki kez kullanım şeklindeki doz rejimi ivabradinin 24 saat boyunca aynı etkinliği sürdürmesini sağlamaktadır.

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

889 hastanın katıldığı randomize plasebo kontrollü çalışmada, günde 1 defa 50mg atenolola ek olarak verilen İvabradin, 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) amlodipinin ardından ek bir etkililik göstermediği, ancak dorukta (oral kullanımdan 3-4 saat sonra) ek etkililik gösterdiği kaydedilmiştir.

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 güvenilirlik profili sergilenmiştir.

BEAUTIFUL çalışması, %86.9'unun beta bloker kullandığı optimal arka plan tedavisini alan koroner arter hastalığı ve sol ventrikül disfonksiyonu (LVEF<%40) olan 10917 hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışmanın temel bileşik etkililik kriterleri kardiyovasküler ölüm, akut miyokard infarktüsü veya yeni başlayan veya kötüleşen kalp yetmezliği için hastaneye yatıştır. Bu çalışma, İvabradin 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 güvenilirlik uyarısı tanımlanmamıştır (%12 ivabradin, %15.5 plaseboya karşı, p=0.05).

5.2. Farmakokinetik 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, barsak ve karaciğerdeki ilk geçiş etkisi sebebiyle yaklaşık %40'tır.

Gıda alımı emilimi yaklaşık 1 saat geciktirmekte ve plazmaya maruz kalmayı %20 – 30 artırmaktadır. Maruz kalmada kişiler arası değişkenliği azaltmak amacıyla, tabletlerin yemekle beraber alınması önerilmektedir (bakınız 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 20 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 substrat metabolizması veya plazma konsantrasyonlarını değiştirmesi beklenmez. Ancak, güçlü inhibitörler ve indükleyiciler ivabradin plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde etkileyebilmektedir (bakınız 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 klerensi yaklaşık 400 ml/dak, renal klerensi 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:

İvabradin kinetikleri 0.5 mg – 24 mg oral doz aralığında lineerdir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

- Geriyatrik popülasyon: Yaşlılar (≥ 65 yaş) ile çok yaşlılar (≥ 75 yaş) ve genel popülasyon arasında farmakokinetik farklılık (EAA ve Cmax) gözlenmemiştir.
- Böbrek yetmezliği: Renal klerensin ivabradin ve ana metaboliti olan S 18982'nin toplam atılımına düşük katkısı (yaklaşık %20) nedeniyle, renal yetmezliğin (kreatinin klerensi 15 – 60 ml/dak arası) ivabradin farmakokinetikleri üzerine etkisi minimaldir (bakınız 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 (bakınız bölüm 4.2 ve 4.3).

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 (bakınız bölüm 4.3, 4.4 ve 4.5).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Üremeye ilişkin toksisite çalışmalarında, ivabradinin erkek ve dişi sıçanların doğurganlığı üzerine herhangi bir etki görülmemiştir. Gebe hayvanlar organogenez sırasında terapötik dozlara yakın oranda maruz kaldıklarında, sıçanlarda fetusta kardiyak defekt olaylarında artış, tavşan fetuslarının azında ise elektrodaktili 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. Bu veri, ivabradinin kardiyak pacemaker I_f akımı ile kapsamlı olarak benzerlik gösteren retinadaki hiperpolarizasyon ile aktive olan I_h akımıyla etkileşime girmesi ile ilgili olarak, ivabradinin farmakolojik etkisi ile uyumludur.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

TABLET:
Laktöz monohidrat
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)
Her bir film kaplı tabletin bitmiş ürün ağırlığı

6.2. Geçimsizlikler
Bilgi bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
Bu ilaç, özel saklama koşulları gerektirmemektedir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Takvimli ambalaj.

Aluminyum/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.

7. RUHSAT SAHİBİ

LES LABORATOIRES SERVIER – FRANSA lisansı ile
Servier İlaç ve Araştırma A.Ş.
Beybi Giz Kule K: 21/22/23/24
Meydan Sokak, No.28
34398 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:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

08.12.2009