

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COVLAX 5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İvabradin hidroklorür 5,390 mg (5 mg ivabradin'e eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktoz 63,910 mg

Lesitin (soya (E322)) 0,105 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Açık somon renkli, yuvarlak film kaplı tabletler.

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 60/dk üzerinde olan hastalarda beta blokör tedavisi ile birlikte endikedir.

Kronik kalp yetmezliği tedavisinde:

“İvabradin kronik kalp yetersizliği tedavisinde, ejeksiyon fraksiyonu %45'in altında olan ve

- Beta blokör tedavisi altında olup halen kalp hızı yüksek seyreden veya
- Beta Blokör tedavisine kontrendikasyonu olan veya
- Beta blokör tedavisine intoleransı 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.

Koronar arter hastalığı tedavisinde:

COVLAX'ın tavsiye edilen başlangıç dozu günde iki kez 5 mg'dır. Üç 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).

Kronik kalp yetmezliği tedavisinde:

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

COVLAX'ın tavsiye edilen başlangıç dozu günde iki kez 5 mg'dır. Tedavinin ikinci haftasında 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 (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:

Geriyatrik popülasyon:

75 yaş ve üzerindeki hastalarda, başlangıç olarak öncelikle en düşük doz (günde iki kez 2.5 mg, yani günde iki kez yarım 5 mg tablet) düşünülmeli, daha sonra gerekirse tedavi dozu artırılmalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği ve kreatinin klirensi 15 ml/dak'ın üzerinde olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bakınız bölüm 5.2). Kreatinin klirensi 15 ml/dak'ın altında olan hastalarda yeterli 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 (bakınız bölüm 4.3 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

İvabradinin etkililik ve güvenilirlik verileri henüz tanımlanmadığından, 18 yaş altı çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. Veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya içerdiği yardımcı maddelerden birine karşı bilinen aşırı duyarlılık (bakınız bölüm 6.1)
- Tedavi öncesinde dinlenme halinde kalp atım hızının 60 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 inhibitorleri: nelfinavir, ritonavir ve nefazodon gibi). (bakınız bölüm 4.5 ve 5.2)
- Gebelik, emzirme (bakınız bölüm 4.6)

COVLAX soya yağı ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

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 endikasyon varsa (şiddetlenen anjina, çarpıntı, düzensiz nabız) düzenli olarak EKG ile takibi önerilmektedir. Atriyal fibrilasyon gelişme riski, ivabradin ile tedavi edilen kronik kalp yetmezliği olan hastalarda yüksek olabilir. Atriyal fibrilasyon, eş zamanlı amiodaron veya güçlü sınıf I anti-aritmikler kullanan hastalarda daha yaygın olmuştur.

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

2. derece AV-bloku olan hastalarda kullanımı:

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 blokörleri ile birlikte kullanımı:

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

Kronik kalp yetmezliği:

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

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:

Konjenital QT sendromu olan veya QT aralığını uzatan ilaçlar ile tedavi gören hastalarda ivabradin kullanımından kaçınılmalıdır (bakınız 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:

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

Laktoz intoleransı:

Bu tıbbi ürün her dozunda 63,910 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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, 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).

Birlikte kullanımı dikkat 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:

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 alanda (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 alarak birlikte kullanım:

- Orta seviye CYP3A4 inhibitörleri: İvabradinin 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.

- Greyfurt suyu: Greyfurt suyu ile birlikte alındığında ivabradine maruz kalma 2 kat artmıştır. Dolayısıyla, ivabradin ile tedavi süresince greyfurt 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 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 güvenlilik 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 ajanları.

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)

Bu konuyla ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

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

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

Üreme yeteneği/fertilite

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, dişi ve erkeklerde üreme yeteneği/fertilite üzerinde etki göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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 (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. İvabradin'in makine kullanma yetisi üzerinde etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profil özeti:

İvabradin yaklaşık 14,000 hastada yapılmış klinik çalışmalarda incelenmiştir.

İvabradin ile en sık rastlanan istenmeyen etkiler doza bağlı ve tıbbi ürünün farmakolojik etkisiyle ilgili olan fosfenler ve bradikardidir.

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
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın olmayan	Vertigo
Kardiyak hastalıkları	Yaygın	Bradikardi
		1. derece AV blok (EKG’de uzamış PQ intervali)
		Ventriküler ekstrasistol
	Yaygın olmayan	Çarpıntı, supraventriküler ekstrasistol
Çok seyrek	Atriyal fibrilasyon	
	2. derece AV blok, 3. derece AV blok Hasta sinüs sendromu	
Vasküler hastalıkları	Yaygın	Kontrol altında olmayan kan basıncı
	Yaygın olmayan*	Hipotansiyon, muhtemelen bradikardiye bağlı
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Yaygın olmayan	Dispne
Gastrointestinal hastalıkları	Yaygın olmayan	Bulantı
		Kabızlık
		Diyare
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 krampları
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Yaygın olmayan*	Asteni, muhtemelen bradikardiye bağlı
		Yorgunluk, muhtemelen bradikardiye bağlı
Araştırmalar	Yaygın olmayan	Keyifsizlik, muhtemelen bradikardiye bağlı olarak
		Yüksek kan kreatinin düzeyi EKG uzamış QT aralığı

*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. 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).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Doz aşımı şiddetli ve uzun süren bradikardiye yol açabilir (bakınız 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 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 intra-atriyal, 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.

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

İvabradinin 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 pektorisli olan toplam 4,111 hasta ile yapılmış, bu hastaların 2,617'si ivabradin almıştır.

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.

889 hastanın katıldığı randomize plasebo kontrollü çalışmada, günde 1 defa 50mg atenolola 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) 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 basıncı 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 blokör kullandığı optimal arka plan tedavisini alan koroner arter hastalığı ve sol ventrikül disfonksiyonu (SVEF<%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, 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 anjinası 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).

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 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.

Bu çalışma; ivabradin tedavisi ile kardiyovasküler mortalite ve kötüleşen kalp yetmezliği nedeni 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 (p<0.0001). Mutlak risk azalması %4.2 olmuştur. Birincil sonlanım noktasında elde edilen bulgular başlıca kalp yetmezliği sonlanım noktaları, kötüleşen kalp yetmezliği nedeni 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 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
- Kötüleştiren KY'ye bağlı hastaneye yatış	514(15.86)	672 (20.59)	0.74 [0.66; 0.83]	<0.0001

Beta blokör tedavisi alan genel hasta grubunda, birincil ortak sonlanım noktası üzerinde anlamlı bir etki gözlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Avrupa İlaç Ajansı, ivabradinin çalışma sonuçlarının anjina pektoris tedavisi için verilen bütün pediyatrik popülasyon alt gruplarında sunma zorunluluğundan vazgeçmiştir.

Avrupa İlaç Ajansı, ivabradinin çalışma sonuçlarının kronik kalp yetmezliği tedavisi alan pediyatrik popülasyonda bir veya daha fazla alt grupta sunma zorunluluğunu ertelemiştir (Pediyatrik kullanım bilgisi için bakınız bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Emilim ve biyoyararlanım:

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 plazmada bulunduğu süreyi %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 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 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 alanının (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

Güvenlilik, çalışmalarında, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisitesi ve kanserojenik etki potansiyeli için yapılan konvensiyonel 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 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. 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:

İvabradinin çevresel risk değerlendirmesi Avrupa Çevresel Risk Değerlendirme Kılavuzu doğrultusunda yapılmıştır.

Bu değerlendirmelerin sonucu ivabradinin çevresel risk taşımadığı desteklenmiştir ve ivabradin çevreye zararlı değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz

Mısır nişastası

Maltodekstrin

Aerosil

Magnezyum stearat

Kırmızı demir oksit (E172)

Polivinil alkol
Titanyum dioksit (E171)
Talk
Makrogol
Lesitin (soya (E322))

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliđi bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Kutuda, PVC folyo / Alüminyum folyo ambalaj içinde, 56 adet film kaplı tablet.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ulm İlaç San. Tic. Ltd. Şti.
Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü
Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3
Esenler / İSTANBUL
Telefon: 0850 201 23 23
Faks: 0212 482 24 78
e-mail: info@ulmilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

255/85

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 31.12.2013

Son yenilenme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ