

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İVASPENT 998 mg yumuşak kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir yumuşak kapsül,

Etkin madde:

İkosapent Etil (balık yağı kaynaklı)..... 998 mg

Yardımcı maddeler:

Sorbitol (E420)64 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak kapsül

Oval sarı şeffaf yumuşak kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

İVASPENT, eikosapentaenoik asidin (EPA) bir etil esteridir ve aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Trigliserit (TG) düzeyi (≥ 150 mg/dL) yüksek olan yetişkinlerde miyokard enfarktüsü, inme, koroner revaskülarizasyon ve hastaneye yatış gerektiren kararsız angina riskini azaltmak için maksimal düzeyde tolere edilen statin tedavisine ek olarak ve
 - o Kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı veya
 - o Diabetes Mellitus ve kardiyovasküler hastalık için bir veya daha fazla ek risk faktörü olan hastalarda
- Uygun diyetle rağmen trigliserit düzeyleri 500-2.000 mg/dL olan yetişkin hastalarda trigliserit düzeylerini düşürmek için (bu hasta grubunda trigliserit düşürücü etkisinin pankreatit gelişme riski üzerine etkisi bilinmemektedir.)

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

- Tedaviye başlamadan önce lipit düzeyleri değerlendirilmeli, yüksek trigliserit düzeyinin diğer nedenleri belirlenmeli ve uygun şekilde yönetilmelidir.
- Hastalar, İVASPENT almadan önce tedavi sırasında da devam etmesi gereken uygun besin alımına ve fiziksel aktiviteye başlamış olmalıdırlar.



- İVASENT'in günlük dozu, günde 3.992 miligramdır.
 - o günde iki kez yemeklerle birlikte dört adet 499 miligramlık kapsül veya
 - o günde iki kez yemeklerle birlikte iki adet 998 miligramlık kapsül olarak alınabilir.

Uygulama şekli:

Kapsüller oral yoldan bütün olarak alınmalıdır.

Yemeklerle birlikte veya yemekten sonra alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Bilgi bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, İVASENT tedavisi sırasında alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyeleri düzenli olarak izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda güvenlik ve etkinlik araştırılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

İkosapent etil ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda toplam hasta sayısının %45'i 65 yaş ve üzerindedir. Bu hastalar ve daha genç olan gruplar arasında güvenlik ve etkililikte herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Klinik uygulamada, yaşlı ve genç hastalar arasında yanıtlarda fark saptanmıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

İVASENT bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı (örn., anafilaktik reaksiyon) olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Atriyal Fibrilasyon/Flutter:**

İkosapent etil, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, hastaneye yatmayı gerektiren atriyal fibrilasyon veya atriyal flutter açısından yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir. Daha önce atriyal fibrilasyon veya atriyal flutter öyküsü olan hastalarda atriyal fibrilasyon insidansı daha yüksek bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, özellikle ilgili tıbbi geçmişi olanlar, atriyal fibrilasyon veya atriyal flutter (örn. nefes darlığı, çarpıntı, senkop/baş dönmesi, göğüste rahatsızlık hissi, kan basıncında değişiklik veya düzensiz nabız) ile ilgili klinik kanıtlar açısından izlenmelidir. Klinik olarak endike olduğunda elektrokardiyografik değerlendirme yapılmalıdır.



Balık veya Kabuklu Deniz Ürünlerine Alerjisi Olan Hastalarda Alerjik Reaksiyon Potansiyeli:

İkosapent etil, balık yağından elde edilen omega-3 yağ asidi, eikosapentaenoik asit (EPA) etil esterlerini içerir. Balık ve/veya kabuklu deniz ürünleri alerjisi olan hastaların ikosapent etile karşı alerjik reaksiyon riskinin artmış olup olmadığı bilinmemektedir. Balıklara ve/veya kabuklu deniz hayvanlarına karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalar ikosapent etilin alerjik reaksiyon potansiyeli hakkında bilgilendirilmeli ve herhangi bir reaksiyon meydana gelirse hastalara ikosapent etili bırakmaları ve tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir.

Kanama:

İkosapent etil, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada artmış kanama riski ile ilişkilendirilmiştir. Aspirin, klopidoğrel veya varfarin gibi eş zamanlı antitrombotik ilaçlar alan hastalarda kanama insidansı daha yüksek bulunmuştur.

İkosapent etil, artmış kanama riski ile ilişkilidir. 8.179 hasta üzerinde yapılan çift kör, plasebo kontrollü kardiyovasküler sonuçlar çalışmasında, ikosapent etil alan 482 (%12) hastada, plasebo alan 404 (%10) hastaya kıyasla kanama gerçekleşmiştir. İkosapent etil alan hastaların 111'inde (%3) ve plasebo alan hastaların 85'inde (%2) ciddi kanama olayları meydana gelmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) konsantrasyonları, tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında uygun aralıklarla klinik olarak endike olduğu şekilde izlenmelidir.

Kullanım Kısıtlamaları:

İVASPENT'in şiddetli hipertrigliseridemi olan hastalarda pankreatit riski üzerindeki etkisi belirlenmemiştir.

İVASPENT her bir yumuşak kapsülde 64 mg sorbitol (E420) içermektedir. Sorbitol (veya fruktoz) içeren ürünlerin eş zamanlı uygulanması ve sorbitolün (veya fruktozun) diyetle alımı ile oluşan aditif etki dikkate alınmalıdır. Oral kullanım amaçlı tıbbi ürünlerdeki sorbitol içeriği, eş zamanlı olarak uygulanan oral kullanım amaçlı diğer tıbbi ürünlerin biyoyararlanımını etkileyebilir. Kalıtsal fruktoz intoleransı olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antikoagülanlar ve Antitrombosit Ajanlar ile Artmış Kanama Riski

Omega-3 yağ asitleri ile yayınlanmış bazı çalışmalar, kanama süresinin uzadığını göstermiştir. Bu çalışmalarda bildirilen kanama süresinin uzaması normal sınırları aşmamış ve klinik olarak anlamlı kanama ataklarına neden olmamıştır. İkosapent etil ve eş zamanlı antikoagülan ve/veya antitrombosit ajan alan hastalar kanama açısından izlenmelidir.



İkosapent etil, sitokrom P450 enzimlerinin tipik substratları olan aşağıdaki tıbbi ürünlerle dört adet 998 mg/gün doz düzeyinde çalışılmıştır: omeprazol, rosiglitazon, varfarin ve atorvastatin. Herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. İVASPENT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

İkosapent etilin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yayınlanmış vaka raporlarından ve farmakovijilans veri tabanından elde edilen mevcut veriler, majör doğum kusurları, düşük veya advers maternal veya fetal sonuçlar için ilaca bağlı bir riski belirlemek üzere yetersizdir. Gebe sıçanlarda yapılan hayvan üreme çalışmalarında, oral yolla verilen ikosapent etilin organogenez sırasında uygulanmasıyla vücut yüzey alanı karşılaştırmalarına dayalı olarak 4 g/gün insan dozundaki klinik maruz kalmaya eş değer oluşturulan maruz kalma ile bazı minör gelişimsel bulgular için dozla ilgili olmayan dengesizlikler gözlenmiştir. Organogenez sırasında oral olarak ikosapent etil uygulanan gebe tavşanlarda yapılan bir çalışmada, vücut yüzey alanı karşılaştırmalarına göre klinik maruz kalmanın 5 katı olan maruz kalma durumlarında klinik olarak anlamlı advers gelişimsel etkiler görülmemiştir.



Endike olduğu popölasyonda majör doğum kusurlarına ve düşüğe dair arka plan riski bilinmemektedir. Tüm gebeliklerde, arka planda doğum kusuru, gebelik kaybı veya diğer advers sonuçlara dair riskler söz konusudur. ABD genel popölasyonunda, klinik tanılı gebeliklerde majör doğum kusurları ve düşüklerin tahmini arka plan riski sırasıyla %2-4 ve %15-20'dir.

Veriler

Hayvan Verileri

Gestasyondan itibaren organogenez boyunca 0,3, 1 ve 2 g/kg/gün ikosapent etil oral gavaj dozları verilen gebe sıçanlarda, ilaçla tedavi edilen tüm gruplarda, vücut yüzeyi karşılaştırmalarına göre günde maksimum 4 g oral dozu takiben insan sistemik maruziyetlerinde, 13. kaburgaların daralması, ek karaciğer loblarının oluşumu, testislerin medial olarak yer değıştirmesi ve/veya inmemesi dahil olmak üzere, iç organ ve iskelet sistemi bulgularında dozla ilişkili olmayan dengesizlikler görölmüştür.

Gestasyonun 7-17. günlerinden itibaren 0,3, 1 ve 3 g/kg/gün dozlarda ikosapent etil verilen gebe sıçanlarda yapılan ve birden fazla jenerasyonda gelişimin izlendiğı bir çalışmada, ikosapent etil fetüslerde canlılığı etkilememiştir (F1 veya F2). Yüksek dozla tedavi edilen dişilerden doğan yavru­larda ise düşük çiftleşme oranları, östrusta gecikme, implantasyonlarda azalma ve hayatta kalan fetüslerde azalma (F2) görölmüştür. Bunlar, türler arasında vücut yüzey alanı karşılaştırmalarına dayalı olarak insanda 4 g/gün dozun ardından oluşan sistemik maruz kalmanın 7 katı maruz kalmada ikosapent etilin birden fazla nesil üzerinde potansiyel etkileri olacağını düşündürmektedir

Gebelikten itibaren organogenez boyunca 0,1, 0,3 ve 1 g/kg/gün ikosapent etil verilen gebe tavşanlarda, 1 g/kg/gün yüksek dozda vücut ağırlığında ve besin tüketiminde azalma gözlenmiştir (vücut yüzey alanı karşılaştırmalarına dayalı olarak, maksimum 4 g/gün dozundaki insan maruz kalma durumunun 5 katı). Tedaviye bağılı malformasyonlar veya iskelet sistemi anomalileri görölmemiştir.

Gebeliğin 17. gününden itibaren laktasyonun 20. gününe kadar 0,3, 1 ve 3 g/kg/gün dozunda ikosapent etil verilen gebe sıçanlarda, herhangi bir advers maternal veya gelişimsel etkiler gözlenmemiştir.

Laktasyon dönemi

Yayınlanmış çalışmalarda, anne sütünde EPA dâhil olmak üzere omega-3 yağ asitlerinin bulunduğı tespit edilmiştir. Takviye için oral yoldan omega-3 yağ asitleri alan laktasyon dönemindeki kadınlarda, omega-3 yağ asitleri anne sütünde yüksek seviyelerde bulunmuştur. Omega-3 yağ asidi etil esterlerinin anne sütüyle beslenen bebek veya süt üretimi üzerindeki etkileri hakkında veri yoktur. Emzirmenin gelişimsel ve sağılıkla ilgili yararları, annenin ikosapent etile olan klinik ihtiyacı ve emzirilen çocuk üzerinde ikosapent etilden veya altta yatan anne durumundan kaynaklanan olası advers etkilerle birlikte değılendirilmelidir.



Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda ikosapent etil kullanımından kaynaklanan üreme yeteneği hakkında veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi ile ilgili olarak doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Klinik çalışma verilerine dayanarak ikosapent etilin araç veya makine kullanımına herhangi bir etkisi olmaması veya ihmal edilebilir etkisi olması beklenmektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlar sıklık ve sistem organ sınıfına göre sınıflandırılır. Advers reaksiyonlar için raporlama sıklıkları, gönüllülerin ortalama 4,9 yıllık takip süresi boyunca gözlemlendiği uzun vadeli bir kardiyovasküler sonuç çalışmasından tahmin edilmiştir. Sıklık kategorileri aşağıdaki kurallara göre tanımlanır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Güvenlilik profilinin özeti

İkosapent etil ile ilişkili en sık bildirilen advers reaksiyonlar kanama (%11,8), periferik ödem (%7,8), atriyal fibrilasyon (%5,8), kabızlık (%5,4), kas-iskelet ağrısı (%4,3), gut (%4,3) ve döküntüdür. (%3).

MedDRA Sistemi organ sınıfı	Advers reaksiyon	Sıklık
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Aşırı duyarlılık	Yaygın olmayan
	Yutak şişmesi	Bilinmiyor
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Gut	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları	Disguzi ¹	Yaygın olmayan
Kardiyak hastalıklar	Atriyal fibrilasyon veya flutter ²	Yaygın
Vasküler hastalıklar	Kanama ²	Çok yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	Kabızlık ²	Yaygın
	Geğirme	Yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü	Yaygın
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas-iskelet ağrısı	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Periferik ödem	Yaygın

¹ Disguzi “kelimesi kelimesine” şu terimi tanımlar: Balık tadı

² Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı bölümüne bakınız.

Klinik Çalışma Deneyimi

Klinik çalışmalar çok çeşitli koşullarda gerçekleştirildiği için, bir ilacın klinik çalışmalarında gözlenen advers reaksiyon oranları doğrudan başka bir ilacın klinik çalışmalarında elde edilen oranlarla karşılaştırılmaz ve bu oranlar uygulamada gözlenen oranları yansıtamayabilir.



Kardiyovasküler Sonuç Çalışması

Çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir kardiyovasküler sonuç çalışmasında, statin ile stabilize 8.179 hasta ikosapent etil veya plasebo almak üzere randomize edilmiş, medyan 4,9 yıl süre boyunca takip edilmiştir. Başlangıçtaki medyan yaş 64 ve hastaların %29'u kadın olarak bildirilmiştir; hastaların %90'ının beyaz, %5'inin Asyalı, %2'sinin siyahi ve %4'ünün Hispanik etnik kökenden geldiği belirlenmiştir.

Yaygın advers reaksiyonlar (ikosapent etil kullanırken insidans $\geq$ %3 ve plasebodan $\geq$ %1 daha sık) kas-iskelet ağrısı, periferik ödem, kabızlık, gut ve atriyal fibrilasyon olarak bildirilmiştir.

Hipertrigliseridemi Çalışmaları

12 hafta süreyle tedavi edilen ve 200 ila 2.000 mg/dL arasında trigliserit düzeyleri olan hastalarda yapılan iki randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, birleştirilmiş verilere dayalı olarak ikosapent etil ile, plaseboya göre $\geq$ %1 daha sık, görülen advers reaksiyonlar artralji ve orofaringeal ağrı olmuştur.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Kanama

Plasebo kontrollü bir kardiyovasküler sonuç çalışmasında ikosapent etil alan gönüllülerin %11,8'inde kanama meydana gelirken, plasebo alan gönüllülerde bu oran %9,9'dur. Eş zamanlı antitrombotik ilaçla kombinasyon halinde uygulandığında ikosapent etil alan gönüllülerde plasebo alanlara göre daha sık ciddi kanama olayları rapor edildi (%3,4'e karşı %2,6), ancak eş zamanlı antikoagülan/antiplatelet ilaç almayan hastalarda aynı oranda (%0,2) meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

İkosapent etil ile en sık gözlenen kanama olayları gastrointestinal kanama (%3,1), kontüzyon (%2,5), hematüri (%1,9) ve burun kanaması (%1,5) olmuştur.

Atriyal fibrilasyon/çarpıntı

Plasebo kontrollü bir kardiyovasküler sonuç çalışmasında ikosapent etil alan gönüllülerin %5,8'inde atriyal fibrilasyon veya atriyal çarpıntı meydana geldi, plasebo alan gönüllülerde bu oran %4,5'ti. 24 saat veya daha uzun süre hastaneye yatmayı gerektiren atriyal fibrilasyon veya atriyal flutter, plasebo alan gönüllülerde %2'ye kıyasla ikosapent etil ile tedavi edilen gönüllülerin %3'ünde meydana gelmiştir. Atriyal fibrilasyon ve atriyal flutter, önceden atriyal fibrilasyon veya atriyal flutter öyküsü olan hastalarda ikosapent etil alan hastalarda, plasebo alanlara göre daha sık rapor edilmiştir (%12,5'e karşı %6,3) (bkz. Bölüm 4.4).

Kabızlık

Plasebo kontrollü bir kardiyovasküler sonuç çalışmasında ikosapent etil alan gönüllülerin %5,4'ünde kabızlık meydana gelirken, plasebo alan gönüllülerin %3,6'sında kabızlık meydana gelmiştir. Ciddi kabızlık, ikosapent etil (%0,1) ve plasebo (%0,2) için daha az yaygındı. Bu çalışmada göreceli kabızlık insidansı, terapötik dozun altında hafif mineral yağı (4 mL) içeren plasebonun artık müshil etkisi ile karıştırılmış olabilir.



Pazarlama Sonrası Deneyim

İkosapent etilin onay sonrası kullanımı sırasında ek advers reaksiyonlar tespit edilmiştir. Bu reaksiyonlar, büyüklüğü belirli olmayan bir popülasyondan gönüllü olarak bildirildiği için, bunların sıklığını güvenilir şekilde tahmin etmek veya ilaca maruz kalma ile bir neden-sonuç ilişkisi kurmak her zaman mümkün değildir.

- İshal
- Kan trigliserit artışı
- Karında rahatsızlık
- Ekstremitelerde ağrı
- Artralji

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının 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 0008; faks: 0 312 218 3599)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İkosapent etil doz aşımı için spesifik bir tedavi yoktur. Doz aşımı durumunda, hasta semptomatik olarak tedavi edilmeli ve gerektiğinde destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Lipit modifiye edici ajanlar, diğer lipid değiştirici ajanlar, diğer esterler ve asitler dahil omega-3-trigliseridler

ATC kodu: C10AX06

Etki Mekanizması

Çalışmalar, EPA'nın hepatik çok düşük yoğunluklu lipoprotein trigliseritlerin (VLDL-TG) sentezini ve/veya sekresyonunu azalttığını ve dolaşımdaki VLDL partiküllerinden TG klirensini arttırdığını düşündürmektedir. Olası etki mekanizmaları arasında artmış β -oksidasyon, açıl-CoA:1,2-diasilgliserol asiltransferazın (DGAT) inhibisyonu, karaciğerde azalmış lipogenez ve artmış plazma lipoprotein lipaz aktivitesi yer almaktadır.

İkosapent etil ile kardiyovasküler olayların azalmasına katkıda bulunan etki mekanizmaları tam olarak anlaşılmamakla birlikte multifaktöriyel olmaları olasıdır. EPA tedavisi sonrasında karotis plak numunelerinde artmış EPA lipit bileşimi ve dolaşımdaki EPA/araşidonik asit oranında artış gözlenmiştir. EPA, bazı ex vivo koşullar altında trombosit agregasyonunu inhibe eder. Ancak, bireysel bulguların doğrudan klinik anlamı net değildir.



Şiddetli hipertrigliseridemi olan hastalarda yapılan 12 haftalık, bir doz bulma çalışmasında ve olaya dayalı REDUCE-IT® çalışmasında, günde 4 gram ikosapent etil medyan TG'yi plaseboya kıyasla başlangıçtan itibaren azaltmıştır.

Klinik çalışmalar

Kardiyovasküler Olayların Önlenmesi

REDUCE-IT (NCT01492361), LDL-C >40 mg/dL ve ≤ 100 mg/dL ve yüksek TG seviyeleri (çalışmaya alınan hastaların %90'ında TG ≥ 150 mg/dL ve <500 mg/dL) olan ve bununla birlikte kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı (%71) ya da diyabet ve kardiyovasküler hastalık için diğer risk faktörleri (%29) bulunan ve statinle tedavi edilen 8.179 (4.089 ikosapent etil, 4.090 plasebo) yetişkin hastayla gerçekleştirilen çok uluslu, çift kör, randomize, plasebo kontrollü, olaya dayalı bir çalışmadır. Kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı olan hastalar, en az 45 yaşında ve belgelenmiş bir koroner arter hastalığı, serebrovasküler veya karotis hastalığı veya periferik arter hastalığı öyküsü olan bireyler olarak tanımlanmıştır. Kardiyovasküler hastalık için diğer risk faktörleri olan hastalar, en az 50 yaşında ve diyabeti ve en az bir ek risk faktörü olan bireyler olarak tanımlanmıştır. Hastalar, ikosapent etil (günde 4 gram) veya plasebo almak üzere rastgele 1:1 oranında çalışma kollarına atanmıştır. Medyan takip süresi 4,9 yıl olmuştur. Genel olarak, hastaların %99,8'i, çalışmanın sonuna veya ölüme kadar hayati durum açısından takip edilmiştir.

Çalışma başlangıcında medyan yaşın 64 ve hastaların %29'unun kadın olduğu bildirilmiştir. Çalışma popülasyonunun %90 beyaz, %5 Asyalı, %2 siyahi ve %4 oranında Hispanik etnik kökenden gelen bireylerden oluştuğu belirlenmiştir. Seçilen ek başlangıç risk faktörleri arasında hipertansiyon (%87), tip 2 diabetes mellitus (%58), eGFR < 60 mL/dk/1,73 m² (%22), konjestif kalp yetmezliği (%18) ve günlük sigara kullanımı (%15) yer almıştır.

Çoğu hastanın çalışma başlangıcında orta yoğunlukta (%63) veya yüksek yoğunlukta (%31) statin tedavisi aldığı bildirilmiştir. Çalışma başlangıcında çoğu hastanın aralarında anti-trombosit ajanlar (%79) veya anti-hipertansifler (%95), beta blokerler (%71), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri (%52) veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB; %27) yer aldığı en az bir adet başka bir kardiyovasküler ilaç aldığı belirlenmiştir.

Stabil arka plan lipit düşürücü tedavide, başlangıçtaki medyan [Q1, Q3] LDL-C 75 [62, 89] mg/dL, ortalama (SD) ise 76,2 (20,3) mg/dL bulunmuştur. Medyan [Q1, Q3] açlık TG seviyesi 216 [176, 272,5] mg/dL iken ortalama (SD) 233,2 (80,1) mg/dL olarak hesaplanmıştır.

İkosapent etil, birincil bileşik sonlanım noktası (kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü, inme, koroner revaskülarizasyon veya kararsız anjina için hastaneye yatışın ilk görülmesine kadar geçen süre; $p<0,0001$) ve temel ikincil bileşik sonlanım noktası (kardiyovasküler ölümün, miyokard enfarktüsünün veya inmenin ilk ortaya çıkışına kadar geçen süre; $p<0,0001$) riskini anlamlı ölçüde azaltmıştır. Tip 1 hatayı kontrol etmek için önceden belirlenmiş test hiyerarşisindeki birincil, temel ikincil ve diğer ikincil etkililik sonlanım noktalarının sonuçları



Tablo 1’de gösterilmektedir. Zaman içinde birincil bileşik sonlanım noktalarının kümülatif insidansına ilişkin Kaplan-Meier tahminleri Şekil 1’de gösterilmektedir.

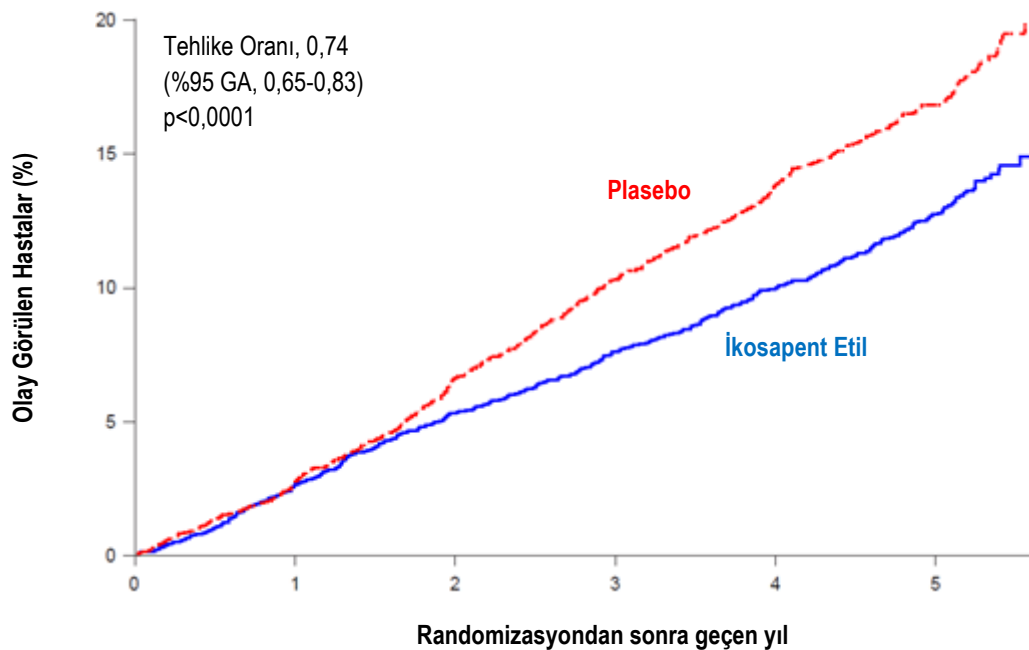
Tablo 1. REDUCE-IT’de Yüksek Trigliserit Düzeyleri ve Kardiyovasküler Hastalık için Diğer Risk Faktörleri Olan Hastalarda İkosapent Etilin Kardiyovasküler Olayların İlk Görülmesine kadar geçen Süreye Etkisi

	İkosapent Etil		Plasebo		İkosapent Etil Plasebo’ya karşı
	N = 4089 n (%)	İnsidans Hızı (100 hasta yılı başına)	N = 4090 n (%)	İnsidans Hızı (100 hasta yılı başına)	Tehlike Oranı (%95 GA)
Birincil bileşik sonlanım noktası					
Kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü, inme, koroner revaskülarizasyon, kararsız angina nedeniyle hastaneye yatış (5 puanlık MACE)	705 (17,2)	4,3	901 (22)	5,7	0,75 (0,68, 0,83)
Temel sekonder bileşik sonlanım noktası					
Kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü, inme (3 puanlık MACE)	459 (11,2)	2,7	606 (14,8)	3,7	0,74 (0,65, 0,83)
Diğer sekonder sonlanım noktaları					
Ölümcül veya ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü	250 (6,1)	1,5	355 (8,7)	2,1	0,69 (0,58, 0,81)
Acil veya zorunlu koroner revaskülarizasyon	216 (5,3)	1,3	321 (7,8)	1,9	0,65 (0,55, 0,78)
Kardiyovasküler ölüm ^[1]	174 (4,3)	1	213 (5,2)	1,2	0,8 (0,66, 0,98)
Kararsız angina nedeniyle hastaneye yatış ^[2]	108 (2,6)	0,6	157 (3,8)	0,9	0,68 (0,53, 0,87)
Ölümcül veya ölümcül olmayan inme	98 (2,4)	0,6	134 (3,3)	0,8	0,72 (0,55, 0,93)
Herhangi bir nedenden dolayı ölüm ^[3]	274 (6,7)	-	310 (7,6)	-	0,87 (0,74, 1,02)
Koroner revaskülarizasyon ^[4]	376 (9,2)	-	544 (13,3)	-	0,66 (0,58, 0,76)



- [1] Karara bağlanmış kardiyovasküler ölümleri ve nedenselliği belirlenmemiş ölümleri içerir.
- [2] İnvaziv/invaziv olmayan testlerle miyokard iskemisinden kaynaklandığı ve acil hastaneye yatış gerektirdiği belirlenmiş.
- [3] Herhangi bir nedene bağlı ölüm veya toplam ölüm, birincil bileşik sonlanım noktasının veya temel ikincil bileşik sonlanım noktasının bir bileşeni değildir.
- [4] Önceden tanımlanmış bileşik ikincil son nokta acil veya ivedi revaskülarizasyonu içeriyordu ($p < 0,0001$); koroner revaskülarizasyonlar tüm revaskülarizasyonların bileşiğidir ve üçüncül son nokta olarak önceden tanımlanmıştır.

Şekil 1. REDUCE-IT’de Birincil Bileşik Sonlanım Noktasının Kaplan-Meier ile Hesaplanan Tahmini Kümülatif İnsidansı



Riskli Hasta Sayısı

Plasebo	4.090	3.837	3.500	3.002	2.542	1.487
İkosapent Etil	4.089	3.861	3.565	3.115	2.681	1.562

Anahtar ikincil bileşik sonlanım noktası kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü veya inmeden oluşuyordu (3 puanlı MACE)

GA, güven aralığı

Medyan TG ve LDL-C başlangıç değerleri, ikosapent etil grubu ve plasebo grubu arasında benzer bulunmuştur. Başlangıçtan 1. yıla kadar TG’deki medyan değişiklik, ikosapent etil grubunda -0,4 mmol/L (-39 mg/dL, -%18) ve plasebo grubunda 0,1 mmol/L (5 mg/dL, %2) olmuştur. Başlangıçtan 1. yıla kadar LDL-C’deki medyan değişiklik ikosapent etil grubunda



0,1 mmol/L (2 mg/dL, %3) ve plasebo grubunda 0,2 mmol/L (7 mg/dL, %10) olmuştur. REDUCE-IT çalışmasında ikosapent etilin kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkisine ilişkin önceden belirlenmiş analizler, TG veya LDL-C yanıtı ile başlangıç veya çalışma sırasında elde edilen TG veya LDL-C seviyelerine dayalı kardiyovasküler etki arasında çok az veya hiç korelasyon olmadığını göstermiştir. Daha fazla bilgi için 5.1 etki mekanizması bölümüne bakınız.

Şiddetli Hipertrigliseridemi

Günde 4 gram ikosapent etilin etkileri, şiddetli hipertrigliseridemi olan yetişkin hastalarda (ikosapent etil kullanan 76, plasebo kullanan 75) randomize, plasebo kontrollü, çift kör, paralel gruplu bir çalışmada değerlendirilmiştir. Başlangıç TG seviyeleri 500 ile 2.000 mg/dL arasında olan hastalar bu çalışmaya 12 hafta süre için dâhil edilmiştir. Bu hastalarda medyan başlangıç TG ve LDL-C seviyelerinin sırasıyla 684 mg/dL ve 86 mg/dL olduğu bulunmuştur. Medyan başlangıç HDL-C seviyesi 27 mg/dL olarak bildirilmiştir. Bu çalışmadaki randomize popülasyonun çoğunlukla beyaz (%88) ve erkek (%76) olduğu belirlenmiştir. Ortalama yaş 53 yıl ve ortalama vücut kitle indeksi 31 kg/m² olarak hesaplanmıştır. Hastaların %25'inin eş zamanlı statin tedavisi gördüğü, %28'inin diyabetik olduğu ve hastaların %39'unda TG seviyelerinin > 750 mg/dL olduğu belirlenmiştir.

İkosapent etil veya plasebo alan grupların majör lipoprotein lipit parametrelerindeki değişiklikler Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Şiddetli Hipertrigliseridemi (≥500 mg/dL) olan Hastalarda Lipit Parametrelerinin Başlangıç ve Başlangıça Göre Yüzde Değişim Değerleri

Parametre	İkosapent Etil 4 g/gün N=76		Plasebo N=75		Fark (%95 güven aralığı)
	Başlangıç	% Değişiklik	Başlangıç	% Değişiklik	
TG (mg/dL)	680	-27	703	+10	-33* (-47, -22)
LDL-C (mg/dL)	91	-5	86	-3	-2 [-13, +8)
HDL-C olmayan (mg/dL)	225	-8	229	+8	-18 [-25, -11)
TC (mg/dL)	254	-7	256	+8	-16 [-22, -11)
HDL-C (mg/dL)	27	-4	27	0	-4 [-9, +2)
VLDL-C (mg/dL)	123	-20	124	+14	-29** (-43, -14)
Apo B (mg/dL)	121	-4	118	+4	-9** (-14, -3)

% Değişiklik = Başlangıça göre Medyan Yüzde Değişiklik

Fark= Medyan [İkosapent Etil % Değişiklik – Plasebo % Değişiklik] (Hodges-Lehmann Tahmini)

Wilcoxon sıra toplamı testinden elde edilen p değerleri

*p-değeri < 0,001 (primer etkililik sonlanım noktası)



****p-değeri < 0,05 (önceden belirlenmiş çoklu karşılaştırma prosedürüne göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenen temel ikincil etkililik sonlanım noktaları)**

Günde 4 gram ikosapent etil medyan TG, VLDL-C ve Apo B düzeylerini plaseboya göre başlangıç seviyesi altına düşürmüştür. İkosapent etil ile gözlenen TG düzeylerindeki azalma, plaseboya göre LDL-C seviyelerindeki yükselmelerle ilişkili bulunmamıştır

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Oral uygulamadan sonra, ikosapent etil emilim süreci sırasında deesterifiye edilir ve aktif metabolit EPA ince bağırsakta emilir ve esas olarak torasik kanal lenfatik sistemi yoluyla sistemik dolaşıma girer. EPA'nın pik plazma konsantrasyonlarına ikosapent etilin oral dozlarından yaklaşık 5 saat sonra ulaşılır.

İkosapent etil tüm klinik çalışmalarda yemekle birlikte veya yemekten sonra uygulanmıştır; hiçbir gıda etkisi çalışması yapılmamıştır.

Dağılım

EPA'nın kararlı durumda ortalama dağılım hacmi yaklaşık 88 litredir. Dolaşımdaki plazmada bulunan EPA'nın büyük kısmı fosfolipitler, trigliseritler ve kolesterol esterlerle birleşik halde ve <%1'i ise esterleşmemiş yağ asidi olarak bulunur. Esterleşmemiş EPA'nın %99'undan fazlası plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon

EPA diyetteki yağ asitlerine benzer şekilde beta oksidasyon yoluyla temel olarak karaciğerde metabolize edilir. Beta oksidasyon, EPA'nın uzun karbon zincirini Krebs döngüsü yoluyla enerjiye dönüştürülen asetil Koenzim A'ya ayırır. Sitokrom P450 aracılı metabolizma, EPA'nın eliminasyonunda küçük bir yer tutar.

Eliminasyon

Kararlı durumda EPA'nın toplam plazma klirensi 684 mL/saattir. EPA'nın plazma yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 89 saattir. İkosapent etil renal atılıma uğramaz.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel Popülasyonlar

Cinsiyet

Klinik çalışmalarda ikosapent etil uygulandığında, erkekler ve kadınlar arasında plazma toplam EPA konsantrasyonlarında anlamlı ölçüde farklılık görülmemiştir.



Pediyatrik

İkosapent etilin pediyatrik hastalardaki farmakokinetiği araştırılmamıştır.

Karaciğer ve Böbrek Bozukluğu

İkosapent etil karaciğer veya böbrek bozukluğu olan hastalarda araştırılmamıştır.

İlaç Etkileşim Çalışmaları

Omeprazol

28 sağlıklı yetişkin gönüllüyle yapılan bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında kararlı durumdaki 4 g/gün ikosapent etil, birlikte kararlı duruma kadar uygulanan 40 mg/gün omeprazolün kararlı durum EAA_T veya C_{maks} değerlerini anlamlı ölçüde değiştirmemiştir.

Rosiglitazon

28 sağlıklı yetişkin gönüllüyle yapılan bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, kararlı durumdaki 4 g/gün ikosapent etil, 8 mg uygulanan rosiglitazonun tek doz EAA veya C_{maks} değerlerini anlamlı ölçüde değiştirmemiştir.

Varfarin

25 sağlıklı yetişkin gönüllüyle yapılan bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında kararlı durumdaki günde 4 g ikosapent etil, 25 mg dozda rasemik varfarin olarak birlikte uygulanan varfarinin antikoagülasyon farmakodinamiğine veya R- ve S-varfarinin tek doz EAA veya C_{maks} değerlerini anlamlı ölçüde değiştirmemiştir.

Atorvastatin

26 sağlıklı yetişkin gönüllünün katıldığı bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında kararlı durumdaki 4 g/gün ikosapent etil, kararlı duruma ulaşan atorvastatin 80 mg/gün ile birlikte uygulandığında atorvastatin, 2-hidroksiatorvastatin veya 4-hidroksiatorvastatinin kararlı durum EAA_T veya C_{maks} değerlerini anlamlı ölçüde değiştirmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinojenez, Mutajenez, Fertilite Bozukluğu

Sırasıyla 0,09, 0,27 ve 0,91 g/kg/gün ikosapent etil oral gavaj dozları ile 2 yıllık bir sıçan karsinogenesis çalışmasında, erkeklerde ilaca bağlı neoplazmalar görülmemiştir. İlacın emilim bölgesi olan mezenterik lenf düğümünün hemanjiyomları ve hemanjiyosarkomları, 4 g/gün maksimum klinik doza göre türler arasında vücut yüzey alanı karşılaştırmalarına dayalı olarak belirlenen klinik olarak anlamlı maruz kalma durumlarında dişilerde gözlenmiştir. Tüm vasküler dokularda hemanjiomların ve hemanjiyosarkomların genel insidansı tedavi ile artış göstermemiştir.



İkosapent etil 0,5, 1, 2 ve 4,6 g/kg/gün oral gavaj dozları ile Tg.rasH2 transgenik farelerde yapılan 6 aylık bir karsinogenesis çalışmasında, yüksek doz verilen erkek farelerde kuyruk derisinde ve subkutis tabakasında ilaca bağlı iyi huylu skuamöz hücreli papillom insidansları görülmüştür. Papillomların, fekal yağ atılımı ile ilişkili olarak proksimal kuyruğun kronik iritasyonuna sekonder geliştiği ve bu nedenle klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilmiştir. Dişi farelerde ilaca bağlı neoplazma gözlenmemiştir.

İkosapent etil, bakteriyel mutajenez (Ames) testinde veya *in vivo* fare mikronükleus testinde metabolik aktivasyon olsun veya olmasın mutajenik bulunmamıştır. Çin Hamsteri Yumurtalık (CHO) hücrelerindeki bir kromozomal aberasyon testi, metabolik aktivasyon olsun veya olmasın klastojenesisite açısından pozitif bulunmuştur.

Sıçan fertilitite çalışmasında, erkek sıçanlara çiftleşmeden 9 hafta önce ve dişi sıçanlara çiftleşmeden 14 gün önce başlayarak gestasyonun 7. gününe kadar oral gavaj ile 0,3, 1 ve 3 g/kg/gün dozlarında uygulanan etil-EPA dişi yavrularda anogenital mesafeyi arttırmış ve 3 g/kg/gün (vücut yüzey alanı karşılaştırmasına dayalı olarak belirlendiği üzere, 4 g/gün klinik doz ile insanda oluşan sistemik maruz kalma durumunun 7 katı) doz ile ise servikal kaburgalarda artış gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

İç faz

Tokoferol

Dış faz

Jelatin (sığırcı kaynaklı)

Sorbitol (E420)

Gliserin

6.2 Geçimsizlikler

Mevcut değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve nemden korumak için ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Primer ambalaj malzemesi olarak çocuk koruyuculu CR propilen kapak ve beyaz opak HDPE şişe kullanılmaktadır. Bir kutu içerisinde 120 adet yumuşak kapsül içeren şişe ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.



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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Saba İlaç Sanayii ve Ticaret A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 34303

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel : 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-mail: saba@sabailac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2025/511

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.11.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ