

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

FYBRİO 1 mg/10 mL I.V. Enjeksiyonluk Çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakonda (10 mL);

İbutilid fumarat 1 mg (0,87 mg ibutilide eşdeğer)

Her 1 mL'de;

İbutilid fumarat 0,1 mg (0,087 mg ibutilide eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Her bir flakonda (10 mL);

Sodyum asetat trihidrat 1,89 mg

Sodyum klorür 89 mg

Sodyum hidroksit 4 mg

Her 1 mL'de;

Sodyum asetat trihidrat 0,189 mg

Sodyum klorür 8,900 mg

Sodyum hidroksit 0,400 mg

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız,

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

Görülebilir partikülden uzak berrak ve renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

FYBRİO, atriyal fibrilasyonun veya atriyal çarpıntının başlangıçtaki sinüs ritmine hızlı dönüşümünde endikedir. Daha uzun süreli atriyal aritmileri olan hastaların FYBRİO'ya cevap vermesi daha az olasıdır. FYBRİO etkinliği, 90 günden fazla aritmisi olan hastalarda belirlenmemiştir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Kontrollü araştırmalara dayalı önerilen doz aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:



Hasta ağırlığı	İlk infüzyon (10 dk'nın üzerinde)	İkinci infüzyon
60 kg veya daha fazla	Bir flakon (1 mg İbutilid fumarat)	Başlangıçtaki infüzyonun bitiminden sonra 10 dakika içinde aritmi sona ermezse, ilk infüzyonun tamamlanmasından 10 dakika sonra eşit kuvvetli ikinci bir 10 dakika infüzyonu uygulanabilir.
60 kg'dan az	0,1 mL / kg (0,01 mg / kg İbutilid fumarat)	

Oluşan aritmi sona erdirildiğinde veya devam eden veya devam etmeyen ventriküler taşikardi veya QT veya QTc'nin belirgin uzaması durumunda, İbutilid infüzyonu durdurulmalıdır.

Uygulama şekli:

İnfüzyondan sonraki en az 4 saat boyunca veya QTc başlangıç durumuna gelene kadar hastalar sürekli EKG monitörü ile takip edilmelidir. Herhangi bir aritmik aktivite kaydedildiğinde daha uzun bir izleme gereklidir. FYBRİO uygulanırken ve uygulama sonrasında, kardiyak görüntüleme ekipmanı, intrakardiyak uyarım olanakları, bir kardiyoverter/defibrilatör ve polimorfik ventriküler taşikardi de dahil olmak üzere aralıksız ventriküler taşikardinin tedavisi için ilaç tedavisini de içeren uygun ekipman ve tecrübeli personel mevcut olmalıdır.

FYBRİO seyreltilmeden uygulanabilir veya 50 mL seyrelticide seyreltilebilir. FYBRİO infüzyondan önce %0.9 Sodyum Klorür Enjeksiyonu ya da %5 Dekstroz Enjeksiyonuna ilave edilebilir. Bir 10 mL'lik flakon (0,1 mg / mL) içeriği yaklaşık 0,017 mg/mL İbutilid fumarat karışımı oluşturmak üzere 50 mL'lik infüzyon torbasına ilave edilebilir. Parenteral ilaçlarda, partiküler madde ve renk değişikliği oluşumu açısından uygulamadan önce çözelti ve kaplar görsel olarak kontrol edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek ve Karaciğer yetmezliği:

FYBRİO'nun etkililiği ve güvenliği böbrek ve karaciğer bozukluğu olan hastalarda araştırılmamıştır.

Bununla birlikte, böbrek ve karaciğer fonksiyonu olan hastalarda doz ayarlaması şu sebeplere dayanarak gerekli değildir: (1) FYBRİO, hızlı intravenöz (süre ≤ 30 dakika) tedavide endike olduğundan ve bilinen, iyi tanımlı farmakolojik eyleme veya 2 kez 10 dakika infüzyonlarına dozlandığından; (2) FYBRİO dozunun %10'unundan daha azı idrardan değişmeden atıldığından; ve (3) ilacın dağılımının, farmakolojik etkisinin sona ermesinden sorumlu olan primer mekanizmalardan biri olduğu görüldüğünden.

Yine de, anormal karaciğer fonksiyonu olan hastaların genellikle telemetri ile 4 saatlik süreden daha uzun takip edilmesi tavsiye edilir.

Atriyal fibrilasyon veya atriyal çarpıntı hastası olan ve ibutilid fumarat ile tedavi edilen 285 hastada, kreatinin klerensi ölçümüne göre (aralık 21 ila 140 mL/dk) ibutilid fumarat klerensi böbrek işlevinden bağımsızdır.

Pediyatrik popülasyon:

FYBRİO'nun etkinlik ve güvenliliği pediyatrik hastalarda araştırılmamıştır.



Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için doz seçiminde dikkatli olunması gerekir. Karaciğer, böbrek ve kalp fonksiyonlarının bozulma oranının artması nedeni ile eşlik eden hastalıkların veya diğer ilaç tedavilerinin de göz önünde bulundurularak yaşlı hastalarda tedavi genellikle doz aralığının alt sınırından başlatılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

FYBRİO, daha önce İbutilid fumarata veya ilacın içeriğindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık göstermiş olan hastalarda kontrendikedir.

Uzun QT sendromu / *Torsades de Pointes*'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya *Torsades de Pointes* hastalarında kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Yaşamı tehdit eden aritmiler – Uygun çevresel tedavi

İbutilid fumarat, genellikle QT uzamasıyla (*torsades de pointes*) ilişkili olarak ama bazen belgelenmiş QT uzaması olmaksızın, yaşamı tehdit etme potansiyeli olan aritmilere, özellikle de devamlı polimorfik ventriküler taşikardiye yol açabilir. Kayıtlı çalışmalarda, kardiyoversiyon gerektiren bu aritmiler, tedavi edilen hastaların %1,7'sinde İbutilid fumarat kullanımı sırasında veya birkaç saat içinde ortaya çıkmıştır. Bu aritmiler derhal tedavi edilirse tersine çevrilebilir (Bkz. Bölüm 4.4, Proaritmisi). İbutilid fumaratın sürekli EKG izlenmesinde ve akut ventriküler aritmilerin özellikle de polimorfik ventriküler taşikardinin tanımlanması ve tedavisinde eğitimli personel tarafından uygulanması esastır. *Atriyal fibrilasyon süresi 2 ila 3 günden fazla olan hastalar, genellikle en az 2 hafta boyunca yeterince antikoagüle edilmelidir.*

Hasta seçimi

Kronik atriyal fibrilasyonu olan hastalar, sinüs ritmine döndükten ve sinüs ritmini taşıyan riskleri sürdüren tedavilerden sonra geri dönme eğilimindedir. Bu nedenle, ibutilid fumarat ile tedavi edilecek hastalar, sinüs ritminin idamesinden beklenen yararların ibutilid fumaratın anlık risklerinden ve idame tedavisinin risklerinden ağır bastığı ve alternatif tedaviyle karşılaştırıldığında avantaj sağlama olasılığının yüksek olduğu hastalar olacak şekilde, dikkatle seçilmelidir.

Proaritmisi:

Diğer antiaritmik ajanlar gibi ibutilid fumarat da, ventriküler aritmeyi tetikleyebilir ya da bazı hastalarda kötüleştirebilir. Bu ölümcül sonuçlara yol açabilir. İbutilid fumarat'ın kardiyak repolarizasyon üzerindeki etkisi nedeniyle, QT aralığının uzadığı ortamda gelişen bir polimorfik ventriküler taşikardi olan *torsades de pointes* gerçekleşebilir; ancak, ibutilid fumarat aynı zamanda QT aralığına aşırı uzama olmayan durumlarda polimorfik VT'ye de yol açabilir. Genel olarak, QT aralığını uzattığından ve değişen bir kalp atım hızı olan bradikardi ve hipokalemi ile kötüleşebildiğinden QT aralığını uzatan ilaçlar ile *torsades de pointes* riskinin kademeli olarak arttığı düşünülür. Atriyal fibrilasyon ve atriyal çarpıntısı olan hastalarda gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, genellikle >440 msn'lik QTc aralıklarına sahip olanlar ve serum potasyum 4,0 mEq/L üzerinde olmak zorunda olanların genellikle katılıma izin verilmemiştir.



QTc değişim İbutilid fumarat için doza bağımlı olmasına rağmen, muhtemelen az sayıda olaydan dolayı klinik çalışmalarda ciddi proaritmi riski ve dozu arasında açık bir ilişki bulunmamıştır. İntravenöz ibutilid fumarat klinik çalışmalarında, konjestif kalp yetmezliği (CHF) veya dūřuk sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu geçmişi olan hastalarda, bu gibi temel koşulları bulunmayan hastalara göre devam eden polimorfik ventriküler taşikardi insidansının daha yūksək olduğu gōrūlmūřtır. Devam eden polimorfik ventriküler taşikardi oranı, konjestif kalp yetmezliği (CHF) geçmişi olan hastalarda %5,4 iken ve olmayan hastalarda %0,8'dir. Ayrıca kadınların proaritmi riskinin daha yūksək olduğuna dair bir öneri de bulunmaktadır, ama tūm çalışmalarda cinsiyet farkı gözlenmemiştir ve devamlı olmayan ventriküler taşikardi en belirginini olmuştur. Devam eden ventriküler aritmi insidansı, muhtemelen az sayıda olaydan dolayı erkek (%1,8) ve kadın (%1,5) hastalarda benzerdir. Daha önce polimorfik ventriküler taşikardi (örneğin; *torsades de pointes*) gōstermiř olan hastalarda ibutilid fumarat önerilmez.

Kayıtlı denemeler sırasında FYBRİO ile tedavi edilen atriyal çarpıntı veya atriyal fibrilasyonlu hastaların %1,7'sinde, kardiyoversiyon gerektiren devamlı polimorfik ventriküler tařikardi geliřmiřtir. Bu klinik çalıřmalarda, ilk polimorfik ventriküler tařikardi ataklarının epizotların birçoęu ibutilid fumarat infūzyonu sonlandırıldıktan sonra ortaya çıkmıř ancak genellikle ilk infūzyonun bařlamasından 40 dakikalık sūre dolmadan gerçekleřmiřtir. Ama genellikle ilk infūzyonun bařlangıcından sonraki 40 dakikadan daha az sūre geçmiřtir.

Bununla birlikte, tekrarlanan polimorfik ventriküler tařikardi örnekleri bařlangıç infūzyonundan sonra yaklaşık 3 saat sonra meydana gelmiřtir. İki durumda da ventriküler tařikardi hemen defibrilasyon gerektiren ventriküler fibrilasyona dōnūřtūrlūmūřtur. Dięer durumlar, kalp pili ve magnezyum sūlfat infūzyonu ile tedavi edilmiřtir. Devamlı olmayan polimorfik ventriküler tařikardi hastaların %2,7'sinde oluřmuřtur ve devamlı olmayan monomorfik ventriküler tařikardiler hastaların %4,9'unda oluřmuřtur.

Proaritmik olaylar beklenmelidir. Deneyimli personel ve kardiyak izleme ekipmanı, intrakardiyak izleme ekipmanları, kardiyoverter / defibrilatōru içeren uygun ekipman ve polimorfik ventriküler tařikardiyi içeren devamlı ventriküler tařikardi FYBRİO uygulaması sūresince ve sonrasında bulunması gerekir. FYBRİO ile tedaviye bařlamadan önce proaritmının potansiyelini azaltmak için hipokalemi ve hipomagnezeminin dūzeltilmesi gerekir. İnfūzyondan sonraki en az 4 saat boyunca veya QTc bařlangıç durumuna gelene kadar hastalar sūrekli EKG monitōrizasyonu ile takip edilmelidir. Herhangi bir aritmik aktivite kaydedildięinde daha uzun bir izleme gereklidir. Polimorfik ventriküler tařikardinin tedavisi, ibutilid fumaratın kesilmesini, elektrolit anormalliklerinin, özellikle de potasyum ve magnezyumun dūzeltilmesini ve ařırı kalp atıř hızı dūzenini, elektriksel kardiyoversiyonu veya defibrilasyonu içerir. Farmakolojik tedaviler magnezyum sūlfat infūzyonlarını içerir. Antiaritmiklerle tedaviden genellikle kaçınılması gerekmektedir.

Kalp bloğu

Ters çevrilebilir kalp bloęu bildirilen İbutilid ile tedavi edilen dokuz hastanın beřinde birinci derece, ūünde ikinci derecede ve birinde tam kalp bloęu gōrūlmūřtır.

Bu tıbbi ūrūn her dozunda 37,8 mg sodyum iħtiva eder. Bu durum, kontrollū sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.



4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ürüne özgü farmakokinetik veya diğer ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmamıştır.

Digoksin

Supraventriküler aritmiler, aşırı digoksin düzeyleri ile ilişkili kardiyotoksisiteyi maskeleyebilir. Bu nedenle, plazma digoksin seviyelerinin üzerinde olan ya da her zamanki gibi terapötik aralığının üstünde olduğundan şüphelenilen hastalarda özellikle dikkatli olunması tavsiye edilir. Digoksin birlikte uygulanması, klinik araştırmalarda ibutilid fumaratın güvenliliği veya etkililiği üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmamıştır.

Kalsiyum kanal blokörleri

Kalsiyum kanal blokörlerinin birlikte uygulanması, klinik araştırmalarda İbutilidin güvenliliği veya etkililiği üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmamıştır.

Beta-adrenerjik blokörler

Beta-adrenerjik blokörlerin birlikte uygulanması, klinik çalışmalarda ibutilid fumaratın güvenliliği veya etkililiği üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmamıştır.

Antiaritmikler

Dizopiramid, kinidin ve prokainamid gibi sınıf Ia antiaritmik ilaçları (Vaughan Williams Sınıflandırması) ve amiodaron ve sotalol gibi diğer sınıf III ilaçları ibutilid fumarat ile birlikte veya infüzyondan sonraki 4 saat içinde verilmemelidir. Çünkü bunların refrakterliği uzatma potansiyeli bulunmaktadır. Klinik araştırmalarda, sınıf I veya diğer sınıf III antiaritmik ajanlar, ibutilid fumarat infüzyonundan önce en az 5 yarılanma ömrü ve dozlamadan sonra 4 saat süreyle tutulur, ancak ondan sonra doktorun takdirine bırakılır.

QT aralığını uzatan diğer ilaçlar

İbutilid fumarat, fenotiyazin, trisiklik antidepresanlar, tetrasiklik antidepresanlar ve bazı antihistaminik ilaçlar (H₁ reseptör antagonistleri) gibi QT aralığını uzatan ilaçlarla tedavi edilen hastalara uygulandığında, proaritmi potansiyeli yükselebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Atriyal fibrilasyon ve atriyal çarpıntı hastalarında ibutilid fumarat ile yapılan klinik çalışmalar, 18 yaşın altındaki hiç kimseye uygulanmamıştır. İbutilidin pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C



Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara ilişkin veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Sıçanlarda yapılan üreme çalışmalarında, oral yoldan uygulanan ibutilid teratojeniktir (adaktili, interventriküler septum defektleri ve skolyoz) ve embriyosidaldir. %3 oral biyoyararlanıma göre düzeltilen mg/m² bazında, "advers etki görülmemeyen doz" (oral 5 mg/kg/gün) insanlarda önerilen maksimum dozla yaklaşık olarak aynıdır. Teratojenik doz (oral 20 mg/kg/gün) mg/m² bazında insanlarda önerilen maksimum dozun yaklaşık dört katı, mg/kg bazında ise insanlarda önerilen maksimum dozun 16 katıdır. İbutilid, klinik yararlar fetüs için potansiyel risklerden ağır basmadığı sürece gebe kadınlara uygulanmamalıdır.

İbutilid gebelikte ancak anneye sağlaması beklenen yararları fetüse olan herhangi bir potansiyel riskinden fazla ise kullanılmalıdır. Gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İbutilidin insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz bilgi mevcuttur. FYBRİO emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İbutilidin her iki cinsiyette 20 mg/kg/gün dozlarına kadar oral yoldan uygulandığı sıçanların üreme deneylerinde fertilite ve çiftleşmeye yönelik herhangi bir etki görülmemiştir. %3 biyoyararlanım için düzeltilmiş mg/m² bazında, test edilen en yüksek doz önerilen insan dozunun yaklaşık dört katıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç kullanımı için risk düşüktür ve büyük ölçüde kişinin duyarlılığına bağlıdır. İlaç alınması genellikle araç kullanmayı etkilemez, ancak hastaların direksiyona geçmeden önce bu riskten haberdar edilmesi gerekir (hasta kullanma kılavuzunu okumaya teşvik edilmelidir).

4.8 İstenmeyen etkiler

İbutilid fumarat enjeksiyonu, klinik çalışmalarda genellikle iyi tolere edilmiştir. Atriyal fibrilasyonu veya atriyal çarpıntısı olan 586 hastadan, faz II/III çalışmasında İbutilid fumarat alan hastalardan 149'unda kalıcı polimorfik ventriküler taşikardi (%1,7) ve devamlı olmayan polimorfik ventriküler taşikardi (% 2,7) dahil olmak üzere kardiyovasküler sistemle ilgili tıbbi (% 25) olaylar bildirilmiştir.

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir:

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).



İbutilid fumarat ile bağlantılı olup olmadığı belli olmayan klinik açıdan diğer önemli yan etkiler aşağıdaki gibidir:

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: Sürekli bir monomorfik ventriküler taşikardi, sürekli olmayan monomorfik ventriküler taşikardi, AV bloğu, dal bloğu, ventriküler ekstrasistoller, supraventriküler ekstrasistoller, hipotansiyon / postural hipotansiyon, bradikardi / sinüs bradikardi, düğüm aritmi, konjestif kalp yetmezliği, taşikardi / sinüs taşikardi / supraventriküler taşikardi, idioventriküler ritmi, senkop, böbrek yetmezliği.

Senkop dışında, bu olayların insidansı ibutilid fumarat ile tedavi edilen grupta plasebo grubuna göre daha yüksek olmuştur.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Böbrek yetmezliği

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı

İbutilid fumaratın rapor edilen yan etkileri aşağıdaki gibidir:

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: Ventriküler ekstrasistoller, sürekli olmayan monomorfik ventriküler taşikardi, sürekli olmayan polimorfik ventriküler taşikardi, hipotansiyon, dal bloğu, sürekli polimorfik ventriküler taşikardi, AV bloğu, hipertansiyon, QT segmenti uzaması, bradikardi, palpitasyon, taşikardi

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Kalp cerrahi çalışması sonrasında (bkz. Bölüm 5.1) benzer tıbbi olaylar bildirilmiştir. 1 mg İbutilid fumarat tedavi grubunda (N=70), 2 hastada (%2,9) devam eden polimorfik ventriküler taşikardi ve 2 hastada da (%2,9) sürekli olmayan polimorfik ventriküler taşikardi gelişmiştir. Polimorfik ventriküler taşikardi, 0,5 mg doz grubundaki 73 hastada veya 0,25 mg doz grubundaki 75 hastada bildirilmemiştir.

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 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hayvanlarda akut deneyim

Hayvanlardaki akut aşırı doz, merkezi sinir sistemi toksisitesi depresyonu, hızlı nefes alma ve konvülsiyonlar başta olmak üzere merkezi sinir sistemi toksisitesiyle sonuçlanır. Sıçan



üzerindeki intravenöz medyan ölümcül doz, 50 mg/kg'dan fazladır ve mg/m² bazında en çok önerilen insan dozunun en az 250 katıdır.

İnsanlardaki deneyim

İbutilid fumarat enjeksiyonu ile yapılan çalışmalarda, dört hasta istemeden aşırı doz almıştır. En yüksek dozu 3,4 mg, 15 dakika boyunca uygulanmıştır. Bir hastada (0,025 mg/kg) artan ventriküler ektopiye ve monomorfik ventriküler taşikardi gelişmiştir ve diğer bir hastada 3. derece AV bloğu (0,032 mg/kg) ve sürekli olmayan polimorfik ventriküler taşikardi gelişmiştir. 2 hastada (0,038 ve 0,020 mg/kg) herhangi bir tıbbi durum bildirilmemiştir. Bilinen farmakolojiye göre, ibutilid fumarat ile doz aşımının klinik etkileri olağan klinik dozlarda görülen beklenen repolarizasyon uzamasını artırabilir. Doz aşımından sonra gerçekleşen tıbbi olaylar (örn. proaritmi, AV bloku) hastanın durumuna uygun önlemlerle tedavi edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiaritmikler (Sınıf III)

ATC kodu: C01BD05

Etki mekanizması:

İbutilid fumarat enjeksiyonu, izole erişkin kardiyak miyositlerde aksiyon potansiyel süresini uzatır ve hem atriyal hem de ventriküler refrakterliği *in vivo* olarak arttırır. Yani sınıf III elektrofizyolojik etkilerini, artırmaktadır. Voltaj klamp çalışmaları, nanomolar konsantrasyonlardaki ibutilid fumaratın, çoğu diğer sınıf III antiaritmiklerin etki biçimindeki gibi dışarı dönük potasyum akışlarını bloke etmek yerine, yavaş ve içe dönük bir akışı (ağırlıklı olarak sodyum) aktive ederek repolarizasyonu geciktirdiğine işaret etmektedir. Bu etkiler, İbutilid fumaratın antiaritmik etkisinin temelini oluşturduğu düşünülen insanlardaki baskın elektrofizyolojik paternleri olan atriyal ve ventriküler etki potansiyel süresinin ve refrakteritesinin uzamasına neden olur.

Elektrofizyolojik etkiler:

İbutilid fumarat, sinüs hızında ve atriyoventriküler iletimde hafif yavaşlama sağlamaktadır. İbutilid fumarat, 10 dakikalık bir süre boyunca verilen 0,03 mg / kg'a kadar intravenöz dozlarda QRS süresi üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki oluşturmaz. Plazma konsantrasyonu ve antiaritmik etki arasında belirlenmiş bir ilişki olmasa da, ibutilid fumarat, QT aralığında, antiaritmik etkinliğiyle ilişkili olduğu düşünülen, dozla ilişkili bir uzamaya neden olmaktadır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, İbutilid fumaratın intravenöz infüzyonları 10 dakikalık ve 8 saatlik infüzyon sırasında ve sonrasında İbutilid plazma konsantrasyonu ile doğrudan ilişkili olan QT aralığının uzatılması ile sonuçlandırılmıştır. İbutilid konsantrasyon ve yanıt (QT uzaması) arasında doğrudan ilişki olduğu kanıtlanmıştır. Maksimum etki hem İbutilid fumarat dozunun hem de infüzyon hızının bir fonksiyonudur.

Hemodinamik etkiler:

Ejeksiyon fraksiyonları %35'in altında ve üstünde olan hastalarda gerçekleştirilen bir hemodinamik işlev çalışmasında, 0,03 mg/kg'a kadar ibutilid fumarat dozlarında kardiyak output, ortalama pulmoner arter basıncı veya pulmoner kapiler uç kama basıncı üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki görülmemiştir.



Klinik çalışmalar:

İki randomize, çift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışmalara katılan 466 hastada yeni başlangıçlı atriyal çarpıntının/fibrilasyonun akut sonlandırılması için intravenöz İbutilid fumarat ile tedavi değerlendirilmiştir. Atriyal fibrilasyon 3 günden fazla mevcutsa, serum potasyumu en az 4.0 mEq/L ve QTc 440 msec'in altında ise, 3 saat ile 90 gün arasında aritmisi olan hastalar, en az 2 hafta boyunca antikoagüle edilmiştir ve en az 24 saat telemetri ile izlenmiştir. Hastaların sınıf I veya diğer sınıf III antiaritmiklerini almalarına izin verilmemiştir (bunların infüzyondan en az 5 yarı ömür önce durdurulmuş olması gerekmektedir) ama kalsiyum kanalı blokeri, beta blokeri veya digoksin almalarına izin verilmiştir. Bir denemede, 0,005-0,025 mg/kg/lık tek bir 10 dakikalık infüzyon paralel gruplarda (60 kg'lık bir insanda 0,3 ila 1,5 mg) test edilmiştir. İkinci denemede İbutilid fumaratın en fazla iki kez infüzyonu değerlendirilmiştir. İlk 1 mg, ikincisi ilk infüzyonun tamamlanmasından 10 dakika sonra 0,5 veya 1 mg olarak verilmiştir. Üçüncü bir çift-kör çalışmada, atriyal fibrilasyonu veya atriyal çarpıntısı olan 3 saat ile 45 gün arasında değişen 319 hasta, sotalol (1,5 mg/kg) veya İbutilid fumarat (1 mg veya 2 mg) içeren tek bir 10 dakikalık intravenöz infüzyon almak üzere randomize edilmiştir. Atriyal çarpıntılı hastalar arasında, %53'ü 1 mg ibutilid fumarat ve %70'i 2 mg İbutilid fumarat almıştır; bu, sotalol alan hastaların %18'idir. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda %22'sinde 1 mg İbutilid fumarat ve %43'ünde 2 mg İbutilid fumarat, sotalol alan hastaların %10'una dönüşmüştür.

Ruhsatlandırma çalışmaları sırasında hastalar, hemodinamik bakımdan stabil kalmıştır. Semptomatik kalp yetmezliği olarak son akut miyokard enfarktüsü ve angina gibi belirli kardiyovasküler koşulları olan hastalar hariç tutulmuştur. Yaklaşık üçte ikisinin kardiyovasküler semptomları vardı ve hastaların çoğunda sol atrium büyümesi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşüş, valvüler hastalık öyküsü veya geçmişte atriyal fibrilasyon veya çarpıntı öyküsü bulunmaktadır. İnfüzyon tamamlandıktan 90 dakika sonra elektriksel kardiyoversiyona izin verilmiştir. Hastalara, infüzyon sonrası 4 saat boyunca başka antiaritmik ilaçlar verilebilmiştir.

İlk iki çalışmanın sonuçları aşağıdaki tablolarda gösterilmektedir. Atriyal çarpıntı/fibrilasyonun genellikle dönüşümü (dönüştürülenlerin %70'i) infüzyonun başlangıcından itibaren 30 dakika içinde gerçekleşmiştir ve doz ile ilişkilendirilmiştir. En son dönüşüm, infüzyonun başlamasından 90 dakika sonra gerçekleşmiştir. Dönüştürülen çoğu hasta 24 saat boyunca normal sinüs ritminde kalmıştır. Tamamlanmış randomize doz infüzyonunu takiben 1 saat boyunca veya 1 saat içinde herhangi bir süre boyunca aritmilerin sonlandırılması olarak tanımlanan bu hastalardaki genel yanıtlar, 0,0125 mg/kg üzerindeki dozlarda (plasebo için %2'den) %43-%48 aralığında olmuştur. Yirmi dört saatlik tepkiler benzerdir. Bu atriyal aritmiler için İbutilid, çarpıntılı hastalarda fibrilasyondan daha etkilidir ($\geq\%48 \leq\%40$).

DÖNÜŞEN HASTALARIN YÜZDESİ (İlk çalışma)						
		İbutilid				
		Plasebo	0,005 mg/kg	0,01 mg/kg	0,015 mg/kg	0,025 mg/kg
	n	41	41	40	38	40
Her ikisi	Başlangıç*	2	12	33	45	48
	24 saatte »	2	12	28	42	43
Atriyal çarpıntı	Başlangıç*	0	14	30	58	55
	24 saatte »	0	14	30	58	50



Atrial fibrilasyon	Başlangıç*	5	10	35	32	40
	24 saatte »	5	10	25	26	35

*İnfüzyon başladıktan sonra 70 dakika içinde dönüştürülen hastaların yüzdesi.

» Dozlamadan 24 saat sonra sinüs ritminde kalan hastaların yüzdesi.

DÖNÜŞEN HASTALARIN YÜZDESİ (İkinci çalışma)				
			İbutilid	
		Plasebo	1 mg/0,5 mg	1 mg/1 mg
	n	86	86	94
Her ikisi	Başlangıç*	2	43	44
	24 saatte »	2	34	37
Atrial çarpıntı	Başlangıç*	2	48	63
	24 saatte »	2	45	59
Atrial fibrilasyon	Başlangıç*	2	38	25
	24 saatte »	2	21	17

*İnfüzyon başladıktan sonra 90 dakika içinde dönüştürülen hastaların yüzdesi.

» Dozlamadan 24 saat sonra sinüs ritminde kalan hastaların yüzdesi.

24 saat sonunda dönüştürülen ritimde kalan hastaların sayısı, başlangıçta dönüştürülen hastalardan biraz daha azdır. Ancak İbutilid ile plaseboya kıyasla dönüşüm oranları arasındaki fark hala istatistiksel olarak anlamlı olmuştur. Uzun süreli takipte, tüm hastaların yaklaşık %40'ı, dönüşüm yöntemine bakılmaksızın, akut tedaviden 400-500 gün sonra genellikle kronik profilaktik tedavi ile tekrardan serbest kalmıştır.

Yeni başlayan aritmi hastalarının oranı daha yüksek olmuştur. İki etkinlik çalışmasında 30 günden az bir süre boyunca atriyal fibrilasyon/çarpıntı başlangıcı olan hastalar için yanıt oranları %42 ve %50 iken, daha fazla kronik aritmili olanlarda %16 ve %31 olmuştur.

İbutilid 65 yaşın altındaki ve üzerindeki erkek ve kadınlarda eşit derecede etkilidir. Kontrollü çalışmalarda kadın hastalar, hastaların yaklaşık %20'sinden oluşmaktadır.

Kalp ameliyatı sonrası:

Çift kör, paralel grup çalışmasında koroner arter baypas grefti veya kapak cerrahisinden 1 ila 7 gün sonra meydana gelen ve 1 saat ila 3 gün süren atriyal fibrilasyon (n = 201) veya atriyal çarpıntısı olan 302 hasta, 10 dakikalık plasebo veya 0,25, 0,5 veya 1 mg İbutilid fumarat infüzyonu almak için rastgele seçilmiştir. Atrial çarpıntısı olan hastalar arasında, 1,5 saatlik dönüşüm oranları şu şekilde olmuştur: plasebo %4; 0,25 mg İbutilid fumarat,% 56; 0,5 mg ibutilid fumarat, %61; ve 1 mg İbutilid fumarat, %78'dir. Atrial fibrilasyonu olan hastalar arasında, 1,5 saatlik dönüşüm oranları şu şekilde olmuştur: plasebo,% 20; 0,25 mg İbutilid fumarat, %28; 0,5 mg İbutilid fumarat, %42 ve 1 mg İbutilid fumarat, %44'dür. Sinüs ritmine dönüşen hastaların çoğunluğu (sırası ile 0,5 mg ve 1 mg doz gruplarında %53 ve %72) sinüs ritminde 24 saat kalmıştır. Bu çalışmada, İbutilid fumarat infüzyonundan 24 saat sonra hastalara başka antiaritmik ilaçlar verilmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İntravenöz infüzyon sonrasında, İbutilid plazma konsantrasyonları çok yönlü bir şekilde hızla



azalmaktadır. İbutilidin farmakokinetiği, hastalar arasında oldukça değişkendir.

Dağılım:

İbutilid, karaciğerdeki kan akışına benzer yüksek bir sistemik plazma klerensi (yaklaşık 29 mL/dk/kg), sağlıklı gönüllülerde büyük bir kararlı durum dağılım hacmi (yaklaşık 11 L/kg) ve minimal (yaklaşık %40) protein bağlanma düzeyine sahiptir. İbutilid, atriyal çarpıntı veya atriyal fibrilasyon için tedavi edilen hastalarda hızla dağılır ve temizlenir.

Biyotransformasyon:

İbutilid fumaratın enantiyomerleri, birbirlerine ve İbutilid fumarata benzer farmakokinetik özelliklere sahiptir. İdrarın metabolik profillemesinde sekiz İbutilid metaboliti saptanmıştır. Bu metabolitlerin esasen ω -oksidasyonu, ardından İbutilid'in heptil yan zincirinin ardışık β -oksidasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir. Sekiz metabolitin sadece ω -hidroksi metaboliti, in vitro izole edilmiş bir tavşan miyokard modeli içinde İbutilide benzer bir şekilde sınıf III elektrofizyolojik özelliklere sahiptir. Bununla birlikte, bu aktif metabolitin plazma konsantrasyonları, İbutilidinkinin %10'undan daha azdır.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 6 saattir (2 ila 12 saat arasında değişir). Sağlıklı erkek gönüllülerde, 0,01 mg/kg dozunda [14C] İbutilid fumaratın yaklaşık % 82'si idrarla atılır (dozun yaklaşık %7'si değişmeden İbutilid olarak) ve geri kalan kısmı (yaklaşık %19) feçeste toplanır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

İbutilidin farmakokinetiği, 0,01 mg/kg ila 0,10 mg/kg doz aralığında İbutilid fumarat dozuna göre doğrusaldır.

Özel popülasyonlarda farmokokinetik:

Atriyal çarpıntılı veya atriyal fibrilasyonlu hastalarda İbutilid fumarat enjeksiyonunun farmakokinetiği, aritminin türüne, hastanın yaşına, cinsiyetine veya digoksin, kalsiyum kanal blokerleri veya beta blokerlerin eşlik etmesine bakılmaksızın benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

İbutilid fumaratın karsinojenik potansiyelini belirlemek için hayvanlar üzerinde yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, yapılan bir dizi tayinde de genotoksik de olmadığı görülmüştür (Ames testi, memeli hücre ileri gen mutasyonu tahlili, planlanmamış DNA sentezi tahlili ve fare mikronukleus tahlili). Benzer şekilde, İbutilidin her iki cinsiyette 20 mg/kg/gün dozlarına kadar oral yoldan uygulandığı sıçanların üreme deneylerinde üreme ve çiftleşmeye yönelik herhangi bir etki görülmemiştir. %3 biyoyararlanım için düzeltilmiş mg/m² bazında, test edilen en yüksek doz önerilen insan dozunun yaklaşık dört katıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum asetat trihidrat
Sodyum klorür
Hidroklorik asit
Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su



6.2. Geçimsizlikler

FYBRİO, %5 Dekstroz Enjeksiyonu ve %0,9 Sodyum Klorür Enjeksiyonu çözeltileri (0,1 mg / mL) ile geçimlidir.

Uygun seyrelticiler ile ürün karışımları, kimyasal ve fiziksel olarak 25°C’de 24 saat, buzdolabında (2°-8°C) 48 saat stabildir. Karışımın hazırlanması esnasında aseptik teknik kullanımının kurallarına uygun olarak sterilitenin sağlanması gerekir.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bromobütil kauçuk tıpalı ve flip-off kapaklı 10 mL çözelti içeren 1 adet tek doz flakon (Tip 1 cam şeffaf flakon) ve karton kutu ambalajda muhafaza edilir.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Adresi : İstinye Mahallesi, Balabandere Caddesi, No:14
34460 Sarıyer/İstanbul
Tel No : 0 212 362 18 00
Faks No : 0 212 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

2024/182

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 14.06.2024

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ

