

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ivabradine Accord 5 mg pilloli miksija b'rita.  
Ivabradine Accord 7.5 mg pilloli miksija b'rita.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ivabradine Accord 5 mg pilloli miksija b'rita.  
Pillola waħda miksija b'rita fiha 5 mg ivabradine (bħala hydrochloride)

Eċċipjent b'effett magħruf:  
Kull pillola miksija b'rita ta' 5 mg fiha 72 mg ta' lactose (bħala anhydrous).

Ivabradine Accord 7.5 mg pilloli miksija b'rita.  
Pillola waħda miksija b'rita fiha 7.5 mg ivabradine (bħala hydrochloride)

Eċċipjent b'effett magħruf:  
Kull pillola miksija b'rita ta' 7.5 mg fiha 108 mg ta' lactose (bħala anhydrous).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Ivabradine Accord 5 mg pilloli miksija b'rita.  
Pilloli miksija b'rita, kulur is-salamun, b'forma oblunga, b'tul ta' madwar 8.50 mm u wisa' ta' 4.50 mm, b'sinjal imnaqqax fuq żewġ naħat, imnaqqaxa b'"FK" fuq naħa waħda u b'"2" fuq in-naħa l-oħra.  
Il-pillola tista' tinqasam f' doži indaqs.

Ivabradine Accord 7.5 mg pilloli miksija b'rita.  
Pilloli miksija b'rita, kulur is-salamun, b'forma triangolari, b'tul ta' madwar 7.30 mm u wisa' ta' 6.769 mm, imnaqqaxa b'"FK" fuq naħa waħda u b'1 fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura sintomatika ta' angina pectoris kronika stabbli

Ivabradine huwa indikat għall-kura tas-sintomi ta' angina pectoris kronika stabbli f'adulti b'mard tal-arterja koronarja b'ritmu sinusali normali u rata tat-taħbit tal-qalb  $\geq 70$  bpm. Ivabradine huwa indikat:

- f'adulti li ma jistgħux jittolleraw jew li għandhom kontraindikazzjoni għall-użu ta' beta-blockers
- jew f'kombinazzjoni ma' beta-blockers f'pazjenti li mhumiex ikkontrollati adegwament b'doża ottimali ta' beta-blocker.

Kura ta' insuffiċjenza kronika tal-qalb

Ivabradine huwa indikat f'insuffiċjenza kronika tal-qalb tal-klassi NYHA II sa IV b'disfunzjoni sistolika, f'pazjenti b'ritmu regolari normali u li r-rata ta' qalbhom hija  $\geq 75$  bpm, flimkien ma' terapija standard inkluż terapija beta-blocker jew meta terapija beta-blocker tkun kontra-indikata

jew mhux tollerata (ara sezzjoni 5.1).

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

### Požoloġija

Għad-dożi differenti hemm disponibbli pilloli miksiya b'rita li fihom 5 mg u 7.5 mg ivabradine.

Kura sintomatika ta' angina pectoris kronika stabbli

Huwa rakkomandat li d-deċiżjoni li tinbeda jew tiġi titrata l-kura tittiehed bid-disponibbiltà ta' kejl serjali tar-rata tat-taħbit tal-qalb, ECG jew monitoraġġ ambulatorju ta' 24 siegħa.

Id-doża tal-bidu ta' ivabradine ma għandhiex taqbeż 5 mg darbtejn kuljum f'pazjenti li għandhom inqas minn 75 sena. Wara tlieta sa erba' ġimgħat ta' kura, jekk il-pazjent ikun għadu sintomatiku, jekk id-doża tal-bidu hija ttollerata sew u jekk ir-rata tat-taħbit tal-qalb fi stat mistrieħ tibqa' iktar minn

60 bpm, id-doża tista' tiżdied għad-doża oghla li jmiss f'pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu 2.5 mg darbtejn kuljum jew 5 mg darbtejn kuljum. Id-doża ta' manteniment ma għandhiex taqbeż 7.5 mg darbtejn kuljum.

Jekk ma jkun hemm ebda titjib fis-sintomi tal-angina fi żmien 3 xhur wara li tinbeda l-kura, il-kura b'ivabradine għandha titwaqqaf.

Barra minn hekk, għandu jiġi kkunsidrat li titwaqqaf il-kura jekk ikun hemm rispons sintomatiku limitat biss u meta ma jkun hemm ebda tnaqqis klinikament rilevanti fir-rata tat-taħbit tal-qalb fi żmien tliet xhur.

Jekk waqt il-kura, it-taħbit tal-qalb jonqos b'inqas minn 50 taħbita kull minuta (bpm) fi stat mistrieħ jew jekk il-pazjent iħoss sintomi relatati ma' bradikardija bħal sturdament, għeja jew ipotensjoni, id-doża għandha titnaqqas bil-qies li tinkludi d-doża l-aktar baxxa ta' 2.5 mg darbtejn kuljum (nofs pillola ta' 5 mg darbtejn kuljum). Wara t-tnaqqis fid-doża, ir-rata tat-taħbit tal-qalb għandha tiġi ssorveljata (ara sezzjoni 4.4). Il-kura trid titwaqqaf jekk it-taħbit tal-qalb jibqa' inqas minn 50 bpm jew jekk is-sintomi ta' bradikardija jipersistu minkejja tnaqqis fid-doża.

Kura ta' insuffiċjenza kronika tal-qalb

Il-kura għandha tinbeda biss f'pazjent b'insuffiċjenza stabbli tal-qalb. Huwa rakkomandat li t-tabib kuranti għandu jkollu esperjenza fil-ġestjoni ta' insuffiċjenza kronika tal-qalb.

Id-doża tal-bidu ta' ivabradine li normalment hija rakkomandata hi 5 mg darbtejn kuljum. Wara ġimgħtejn ta' kura, id-doża tista' tiżdied għal 7.5 mg darbtejn kuljum jekk ir-rata tal-qalb waqt il-mistrieħ tkun persistentement oghla minn 60 bpm jew titnaqqas għal 2.5 mg darbtejn kuljum (nofs pillola waħda ta' 5 mg darbtejn kuljum) jekk ir-rata tal-qalb waqt il-mistrieħ tkun persistentement inqas minn 50 bpm jew fil-każ ta' sintomi relatati ma' bradikardija bħal sturdament, għeja jew pressjoni baxxa. Jekk ir-rata tal-qalb tkun bejn 50 u 60 bpm, għandha tinżamm id-doża ta' 5 mg darbtejn kuljum.

Jekk waqt il-kura, ir-rata tal-qalb tonqos b'mod persistenti għal taħt 50 taħbita fil-minuta (bpm) waqt il-mistrieħ jew il-pazjent jesperjenza sintomi relatati ma' bradikardija, id-doża trid tiġi titrata 'l isfel għad-doża aktar baxxa li jmiss f'pazjenti li jirċievu 7.5 mg darbtejn kuljum jew 5 mg darbtejn kuljum. Jekk ir-rata tal-qalb tiżdied b'mod persistenti 'l fuq minn 60 taħbita fil-minuta waqt il-mistrieħ, id-doża tista' tiġi titrata 'l fuq għad-doża aktar għolja li jmiss f'pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu 2.5 mg darbtejn kuljum jew 5 mg darbtejn kuljum.

Il-kura trid titwaqqaf jekk ir-rata tal-qalb tibqa' taħt 50 bpm jew jekk jipersistu s-sintomi ta' bradikardija (ara sezzjoni 4.4).

### Popolazzjoni speċjali

#### *Anzjani*

F'pazjenti ta' 'l fuq minn 75 sena, doża mnaqqsa għandha tiġi kkunsidrata fil-bidu tal-kura (2.5 mg darbtejn kuljum i.e. nofs pillola ta' 5 mg darbtejn kuljum) qabel ma d-doża tiżdied bil-qies jekk ikun hemm bżonn.

### *Indeboliment renali*

Mhemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza renali u minn tneħħija tal-krejinina ta' iktar minn 15 mL/min (ara sezzjoni 5.2).

Mhemmx informazzjoni dwar pazjenti li għandhom tneħħija tal-krejinina ta' inqas minn 15 mL/min. Minhabba f'hekk ivabradine għandu jintuża bi prekawzjoni f'dawn in-nies.

### *Indeboliment tal-fwied*

Mhemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti li jbatu minn indeboliment hafif tal-fwied.

Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet f'pazjenti li jbatu minn indeboliment moderat tal-fwied meta jkunu qed jieħdu ivabradine. L-użu ta' ivabradine huwa kontra-indikat f'pazjenti li jbatu minn indeboliment qawwi tal-fwied, minhabba li għadu ma ġiex studjat f'dawn in-nies u hija mistennija żieda kbira fil-kxif sistemiku (ara sezzjoni 4.3 u 5.2).

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ivabradine fit-trattament ta' insuffiċjenza kardijaka kronika fit-tfal taħt it-18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Data disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli għandhom jittieħdu mill-ħalq darbtejn kuljum, jiġifieri darba filgħodu u darba filgħaxija waqt l-ikel (ara sezzjoni 5.2).

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- Rata tat-taħbit tal-qalb mistrieħa ta' inqas minn 70 taħbita fil-minuta qabel il-kura
- Xokk kardjoġeniku
- Infart mijokardijaku akut
- Ipotensjoni severa (< 90/50 mmHg)
- Indeboliment sever tal-fwied
- Sindromu *sick sinus*
- Imblokk sino-atrijali
- Insuffiċjenza tal-qalb instabbli jew akuta
- Pazjenti dipendenti fuq pace maker (ir-rata tal-qalb imposta esklussivament mill-pacemaker)
- Anġina instabbli
- Imblokk AV tat-3 grad
- Użu flimkien ma' impedituri taċ-ċitokromu qawwi P450 3A4 bħal mediċini kontra l-fungi tat-tipazole (ketoconazole, itraconazole), antibijotiċi tat-tip macrolide (clarithromycin, erythromycin *per os*, josamycin, telithromycin), impedituri HIV protease (nelfinavir, ritonavir) u nefazodone (ara sezzjoni 4.5 u 5.2)
- Użu flimkien ma' verapamil jew diltiazem li huma inibituri moderati ta' CYP3A4 bi proprjetajiet ta' tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb (ara sezzjoni 4.5)
- Tqala, treddiġ u nisa li jista' jkollhom it-tfal li ma jużawx miżuri ta' kontraċezzjoni xierqa (ara sezzjoni 4.6)

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Twissijiet speċjali

*Nuqqas ta' benefiċċju mill-eżitu kliniku f'pazjenti b'anġina pectoris sintomatika kronika stabbli*  
Ivabradine huwa indikat għall-kura sintomatika ta' anġina pectoris kronika stabbli peress li ivabradine ma għandu ebda benefiċċju fuq eżiti kardjovaskulari (eż. infart mijokardijaku jew mewta kardjovaskulari) (ara sezzjoni 5.1).

### *Kejl tar-rata ta' taħbit tal-qalb*

Minhabba li r-rata tat-taħbit tal-qalb tista' tvarja b'mod konsiderevoli maż-żmien għandu jiġu kkunsidrat il-kejl serjali tar-rata tat-taħbit tal-qalb, ECG jew monitoraġġ ambulatorju fuq 24 siegħa meta tiġi ddeterminata r-rata tat-taħbit tal-qalb fi stat mistrieħ qabel tinbeda l-kura b'ivabradine u f'pazjenti kkurati b'ivabradine meta tiġi kkunsidrata titrazzjoni. Dan japplika wkoll għal pazjenti b'rata baxxa tat-taħbit tal-qalb, b'mod partikolari meta r-rata tat-taħbit tal-qalb tinżel għal taħt

50 bpm, jew wara tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

### *Arritmiji kardijaċi*

Ivabradine m'huwiex effikaċi fil-kura jew prevenzjoni ta' aritmiji kardijaċi u bl-istess mod jitlef l-effikaċja tiegħu meta sseħħ taki-arritmija (eż. takikardija ventrikulari jew supraventrikulari).

Minhabba f'hekk ivabradine m'huwiex irrakkomandat f'pazjenti li jbatu minn fibrillazzjoni atrijali jew xi aritmiji kardijaċi oħra li jinterferixxu mal-funzjoni ta' *sinus node*.

F'pazjenti kkurati b'ivabradine, hemm riskju akbar li tiġi żviluppata fibrillazzjoni atrijali (ara sezzjoni 4.8). Il-fibrillazzjoni atrijali kienet aktar komuni f'pazjenti li użaw ukoll amiodarone jew anti-arritmji qawwija tal-klassi I fl-istess ħin. Huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku u regolari f'pazjenti li qegħdin jieħdu ivabradine minhabba r-riskju ta' fibrillazzjoni atrijali (parossiżmali jew sostnuta). Dan għandu wkoll jinkludi monitoraġġ bl-ECG jekk huwa klinikament indikat (eż. f'każ ta' angina eżasperata, palpatazzjonijiet, u polz irregolari).

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sinjali u s-sintomi ta' fibrillazzjoni atrijali u għandhom jingħataw il-parir biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom jekk dawn isseħħu.

Jekk matul il-kura tiżviluppa fibrillazzjoni atrijali, il-bilanċ tal-benefiċċji u r-riskji ta' kura kontinwa b'ivabradine għandu jiġi kkunsidrat mill-ġdid b'attenzjoni.

Il-pazjenti li jkollhom insuffiċjenza kronika tal-qalb b'difetti fil-konduzzjoni intraventrikolari (imblokk fil-bundle branch tax-xellug, imblokk fil-bundle branch tal-lemin) u dissinkronija ventrikolari għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.

### *Użu f'pazjenti b'imblokk AV tat-2 grad*

Ivabradine m'huwiex rakkomandat f'pazjenti b'imblokk AV tat-2 grad.

### *Użu f'pazjenti b'rata tat-taħbit tal-qalb baxxa*

Ivabradine m'għandux jinbeda f'pazjenti li qabel il-kura jkollhom rata tat-taħbit tal-qalb waqt il-mistrieħ ta' inqas minn 70 taħbita fil-minuta (ara sezzjoni 4.3).

Jekk waqt il-kura ir-rata tat-taħbit tal-qalb mistrieħa tonqos b'mod persistenti għal inqas minn 50 bpm jew jekk il-pazjent iħoss xi sintomi relatati ma' bradikardija bħal sturdament, għeja kbira jew ipotensjoni, id-doża għandha titnaqqas jew il-kura għandha titwaqqaf jekk ir-rata tat-taħbit tal-qalb tkun inqas minn 50 bpm jew sintomi ta' bradikardija jippersistu (ara sezzjoni 4.2).

### *Użu flimkien ma' imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju*

L-użu ta' ivabradine huwa kontraindikati flimkien ma' calcium *channel blockers* li jbaxxu r-ritmu tat-taħbit tal-qalb bħal verapamil jew diltiazem (ara sezzjoni 4.3 u 4.5). Ma deherx li ivabradine flimkien ma' nitrates u ma' dihydropyridine calcium *channel blockers* bħal amlodipine jagħmel ħsara.

Ivabradine flimkien ma' dihydropyridine calcium *channel blockers* ma jidherx li kellu effikaċja addizzjonali.

### *Insuffiċjenza kronika tal-qalb*

L-insuffiċjenza tal-qalb trid tkun stabbli qabel ma tiġi kkunsidrata l-kura b'ivabradine. Ivabradine għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb bi klassifikazzjoni funzjonali IV tan-NYHA minhabba l-ammont limitat ta' dejta f'din il-popolazzjoni.

### *Attakk ta' puplesija*

L-użu ta' ivabradine mhuwiex irrakkomandat minnufih wara attakk ta' puplesija għax mhemmx informazzjoni f'każijiet bħal dawn.

### *Funzjoni viżwali*

Ivabradine jinfluwenza fuq il-funzjoni retinali. M'hemmx evidenza li l-kura b'ivabradine fit-tul għandha effett tossiku fuq ir-retina (ara sezzjoni 5.1). Wiehed għandu jikkunsidra jekk titwaqqafx il-kura kemm-il darba jkun hemm deterjorament mhux mistenni fil-funzjoni visuali. Wiehed għandu joqgħod attent f'pazjenti li jbatu minn retinitis pigmentosa.

### Prekawzjonijiet għall-użu

#### *Pazjenti li jbatu minn pressjoni baxxa*

Mhemmx informazzjoni biżżejjed dwar pazjenti li jbatu minn pressjoni baxxa, hafifa jew moderata u għalhekk ivabradine għandu jintuża b'attenzjoni f'dawn il-pazjenti. Ivabradine hu kontra-indikat f'pazjenti b'ipotensjoni severa (pressjoni < 90/50 mm Hg) (ara sezzjoni 4.3).

#### *Fibrillazzjoni ta' l-atriju - Aritmija kardijaka*

Mhemmx evidenza ta' riskju ta' bradikardija (eċċessiva) mar-ritorn għal *sinus rhythm* meta l-kardjoverżjoni farmakoloġika tinbeda f'pazjenti li qed jieħdu ivabradine. Izda peress li mhemmx informazzjoni estensiva wiehed għandu jikkunsidra kardjoverżjoni-DC mhux urgenti 24 siegħa wara l-aħħar doża ta' ivabradine.

#### *Użu f'pazjenti li jbatu minn sindromi QT kongenitali jew li qegħdin jieħdu kura bi prodotti mediċinali li jtawwlu l-QT*

L-użu ta' ivabradine f'pazjenti li jbatu minn sindromu QT kongenitali jew li qegħdin jieħdu kura bi prodotti mediċinali li jtawwlu l-QT għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5). Jekk l-użu ta' dawn il-mediċini f'daqqa jkun jidher neċessarju, għandu jiġi kkontrollat monitoraġġ kardijaku mill-viċin. Tnaqqis fir-rata tat-tahbit tal-qalb, kif ikkawżat b'ivabradine, jista' jharrex it-titwil tal-QT, li jista' jagħti bidu għal aritmiji severi, b'mod partikolari *Torsade de pointes*.

#### *Pazjenti bi pressjoni għolja li jkunu jeħtieġu modifiki fil-kura tal-pressjoni tad-demem*

Fil-prova SHIFT kien hemm numru akbar ta' pazjenti li esperjenzaw episodji ta' żieda fil-pressjoni tad-demem waqt li kienu qed jingħataw kura b'ivabradine (7.1%) meta mqabbel mal-pazjenti li ngħataw kura bi placebo (6.1%). Dawn l-episodji seħhew l-aktar ta' spiss ftit wara li giet modifikata l-kura għall-pressjoni tad-demem, kienu għaddiena, u ma affettwawx l-effett tal-kura ta' ivabradine.

Meta jsiru modifiki tal-kura f'pazjenti b'insuffiċjenza kronika tal-qalb ikkurati b'ivabradine, il-pressjoni tad-demem tagħhom għandha tiġi mmonitorjata f'intervall xieraq (ara sezzjoni 4.8).

#### *Eċċipjenti*

Minħabba li l-pilloli fihom il-lactose, pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza ta' galactose, defiċenzja ta' lactose tat-tip Lapp jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### Interazzjonijiet farmakodinamiċi

#### *L-użu flimkien mhux irrakkamandat*

Mediċini li jtawwlu l-QT

- Mediċini kardjovaskulari li jtawwlu l-QT (eż. quinidine, disopyramide, bepridil, sotalol, ibutilide, amiodarone).

- Mediċini mhux kardjovaskulari li jtawwlu l-QT (eż. pimozide, ziprasidone, sertindole, mefloquine, halofantrine, pentamidine, cisapride, erythromycin ġol-vini).

- L-użu flimkien ta' mediċini kardjovaskulari u mediċini mhux kardjovaskulari ma' ivabradine għandu jiġi evitat għax it-titwil tal-QT jista' jiżdied b'nuqqas fir-rata tat-tahbit tal-qalb.

Jekk jidher li l-użu flimkien huwa neċessarju, ikun hemm bżonn ta' monitoraġġ kardijaku bir-reqqa (ara sezzjoni 4.4).

### *Użu konkormittanti bi prekawzjoni*

Dijuretiċi li jnaqqsu l-potassju (dijuretiċi thiazidic u dijuretiċi loop): ipokalemija tista' żżid ir-riskju ta' arritmija. Minhabba li ivabradine jista' jikkawża bradikarja, il-kombinazzjoni li tirriżulta ta' ipokalemija u bradikarja hija fattur ta' predispożizzjoni għall-feġġa ta' arritmiji severi b'mod speċjali f'pazjenti b'sindromu QT twil, kemm jekk kongenitali kif ukoll jekk indotti minn sustanza.

### Interazzjonijiet farmakokinetiċi

#### *Iċ-ċitokromu P4503A4 (CYP3A4)*

Ivabradine jiġi metabolizzat b'CYP3A4 biss u hu impeditur dgħajef hafna ta' dan iċ-ċitokromu. Ivabradine ma jinfluwenzax il-metabolizmu u l-koncentrazzjoni fil-plażma ta' sustanzi oħra li fuqhom jaħdem CYP3A4 (impedituri dgħajfa, moderati u qawwija). L-impedituri u s-sustanzi li jġieghlu CYP3A4 jaħdmu iżjed jista' jkollhom interazzjoni ma' ivabradine u jinfluwenzaw il-metabolizmu u l-farmakokinetika tiegħu b'mod klinikament sinifikanti. Studji fuq interazzjoni bejn mediċini wrew li l-impedituri ta' CYP3A4 iżidu l-koncentrazzjoni tal-plażma ta' ivabradine waqt li l-indutturi jnaqqsuha. Żieda fil-koncentrazzjoni tal-plażma ta' ivabradine tista' tiġi assoċjata mar-riskju ta' bradikardija eċċessiva (ara sezzjoni 4.4).

#### *Kontraindikazzjonijiet għall-użu flimkien*

L-użu flimkien ta' impedituri qawwija ta' CYP3A4 bħal antifungali ta' tip azole (ketoconazole, itraconazole), antibijotiċi makrolidi (clarithromycin, erythromycin *per os*, josamycin, telithromycin), impedituri tal-HIV protease (nelfinavir, ritonavir) u nefazodone huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3). L-impedituri qawwija ta' CYP3A4 ketoconazole (200 mg darba kuljum) u josamycin (1g darbtejn kuljum) żiedu l-esponiment medju fil-plażma ta' ivabradine minn 7 għal 8 darbjet.

Impedituri ta' CYP3A4 moderati: studji speċifiċi ta' interazzjoni fuq voluntiera b'saħħithom u f'pazjenti wrew li l-użu flimkien ta' ivabradine mal-mediċini li jnaqqsu r-rata tat-taħbit tal-qalb diltiazem jew verapamil irriżulta f'żieda fl-esponiment għal ivabradine (żieda minn 2 sa 3 darbjet fl-AUC) u nuqqas addizzjonali fir-ritmu tat-taħbit tal-qalb ta' 5 bpm. L-użu flimkien ta' ivabradine ma' dawn il-prodotti mediċinali huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3).

#### *L-użu flimkien mhux irrakkomandat*

Meraq tal-grejpfrut: l-esponiment ta' ivabradine irdoppja meta ngħata flimkien mal-meraq tal-grejpfrut. Għalhekk wiehed għandu jevita li jiehu l-meraq tal-grejpfrut.

#### *Prekawzjonijiet għall-użu flimkien*

- Impedituri CYP3A4 moderati: L-użu ta' ivabradine flimkien ma' impedituri ta' CYP3A4 moderati (eż. fluconazole) jista' jiġi kkunsidrat b'doża tal-bidu ta' 2.5 mg darbtejn kuljum u jekk ir-rata tat-taħbit tal-qalb mistrieħa hija oġhla minn 70 bpm, hemm bżonn li l-pazjent ikun taħt monitoraġġ minhabba ir-rata tat-taħbit tal-qalb.
- Mediċini li jġieghlu CYP3A4 jaħdem iżjed: Mediċini li jġieghlu CYP3A4 jaħdem iżjed (eż. rifampicin, barbiturates, phenytoin, *Hypericum perforatum* [St. John's Wort] jistgħu jnaqqsu l-esponiment u l-attività ta' ivabradine. L-użu ta' mediċini li jġieghlu CYP3A4 jaħdem iżjed jista' jirrikjedi aġġustar tad-doża ta' ivabradine. L-użu ta' ivabradine 10 mg darbtejn kuljum flimkien ma' St John's Wort wera li jnaqqas b'nofs l-AUC ta' ivabradine. Għandu jiġi limitat it-teħid ta' St. John's Wort waqt il-kura b'ivabradine.

#### *Użu flimkien iehor*

Studji speċifiċi li saru fuq jekk mediċinali oħra jaqblux ma' dan il-prodott urew li m'hemm l-ebda effett klinikament sinifikanti tal-prodotti mediċinali msemmija hawn taħt fuq il-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' ivabradine: impedituri proton pump (omeprazole, lansoprazole), sildenafil, impedituri HMG COA reductase (simvastatin), dihydropyridine calcium *channel blockers* (amlodipine, lacidipine), digoxin u warfarin. Barra minn hekk, ma kienx kemm effett klinikament sinifikanti ta' ivabradine fuq il-farmakokinetika ta' simvastatin, amlodipine, lacidipine fuq il-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' digoxin, warfarin u fuq il-farmakodinamika ta' aspirin.

F'faži pivotali III tal-provi kliniċi, il-prodotti mediċinali msemija hawn taht ingħataw bhas-soltu flimkien ma' ivabradine mingħajr l-ebda evidenza ta' biża fuq is-sigurtà: impedituri angiotensin converting enzemi, antagonisti angiotensin II, imblokkaturi tar-riċetturi beta, dijuretiċi, sustanzi kontra l-aldosterone agents, nitrates li jaħdmu fil-qosor u fit-tul, impedituri HMG CoA reductase, fibrates, impedituri proton pump, antidiġabetiċi orali, aspirin u prodotti mediċinali ohra anti-platelet.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Nisa li jista' jkollhom it-tfal

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni xierqa waqt il-kura (ara sezzjoni 4.3).

#### Tqala

M'hemm tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' ivabradine waqt it-tqala.

Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva. Dawn l-istudji urew effetti ħżiena fuq it-tqala u/jew fuq il-fetu/tarbija tat-twelid (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Għaldaqstant, ivabradine mhuwiex indikat sabiex jintuża waqt tqala (ara sezzjoni 4.3).

#### Treddigh

Studji fuq l-animali wrew li ivabradine jgħid fil-halib tas-sider. Għalhekk ivabradine huwa kontra-indikat waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3).

Nisa li jehtiegu kura b'ivabradine għandhom iwaqqfu t-treddigh u għandhom jagħzlu mod ieħor kif jitimghu lit-tifel/tifla tagħhom.

#### Fertilità

Studji fuq firien ma urew ebda effett fuq il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Studju speċifiku li sar fuq voluntiera f'saħħithom biex isir magħruf x'effett għandu ivabradine waqt is-sewqan wera li m'għandu l-ebda effett. Madankollu, fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, kienu rrapportati każijiet ta' indeboliment tal-hila biex issuq minhabba sintomi viżwali. Ivabradine jista' jikkaguna fenomeni mudwali temporanji l-aktar bħal ċrieki ta' dawl. (ara sezzjoni 4.8). Wieħed għandu jikkunsidra dawn il-fenomeni waqt is-sewqan jew waqt it-thaddim ta' magni speċjalment meta jkun hemm varjazzjoni fil-qawwa tad-dawl l-aktar waqt sewqan bil-lejl.

### **4.8 Ivabradine m'għandux effett fuq il-hila biex thaddem magni. Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ivabradine gie studjat fi provi kliniċi li involvew 45,000 partiċipant.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni b'ivabradine, fenomeni mudwali (ċrieki ta' dawl) u bradikardja huma dawk li jiddependu mid-doża u relatati mal-effett farmakoloġiku tal-prodott mediċinali.

#### Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew irrapportati waqt provi kliniċi u huma kklassifikati bl-użu ta' din il-frekwenza: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10000$  sa  $< 1/1000$ ); rari ħafna ( $< 1/10000$ ); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Sistema ta' klassifika tal-organi	Frekwenza	Terminu ppreferut
-----------------------------------	-----------	-------------------



Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Mhux komuni	Eosinofilja
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Mhux komuni	Iperuricemia
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Ugħigh ta' ras, ġeneralment fl-ewwel xahar tal-kura Sturdament, possibbilment relatata ma' bradikardija
	Mhux komuni*	Sinkope, possibbilment relatata ma' bradikardija
Disturbi fl-għajnejn	Komuni ħafna	Fenomeni mudwali (ċrieki ta' dawl)
	Komuni	Viżta mċajpra
	Mhux komuni	Diplopja
		Indeboliment fil-vista
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Mhux komuni	Vertigo
Disturbi fil-qalb	Komuni	Bradikardija
		Imblokk AV 1 grad (ECG prolongat fl-interval PQ)
		Żieda fl-extra sistoli ventrikulari Fibrillazzjoni atrijali
	Mhux komuni	Palpitazzjonijiet, żieda fl-extra sistoli supra ventrikulari
Rari ħafna	Imblokk AV tat-2 <sup>ni</sup> grad, imblokk AV et Sindrome tas-sick sinus	
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni tad-demm mhux ikkontrollata
	Mhux komuni*	Pressjoni baxxa, possibbilment relatata ma' bradikardija
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Mhux komuni	Qtuġh ta' nifs
Disturbi gastro-intestinali	Mhux komuni	Nawsija
		Stitikezza
		Dijarrea
		Ugħigh ta' żaqq*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Mhux komuni*	Angjoedema
		Raxx
	Rari*	Eritema
		Prurite Urtikarja
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	Spažmi tal-muskoli
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Mhux komuni*	Astenja, possibbilment relatata ma' bradikardija
		Għejja, possibbilment relatata ma' bradikardija
Rari*	Telqa, possibbilment relatata ma' bradikardija	
Investigazzjonijiet	Mhux komuni	Kreatinina fid-demm elevata
		Intervall tal-QT imtawwal tal-ECG

\* Il-frekwenza hija kkalkolata minn provi kliniċi għal avvenimenti avversi mikxufin minn rapport spontanju

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fenomeni mudwali (ċrieki ta' dawl) ġew irrapportati minn 14.5% tal-pazjenti, jiddeskrivu

luminożita qawwija ta' dawl temporanju limitat fil-qasam viżiv. Is-soltu dawn jiġu kkawżati minn varjazzjoni f'daqqa ta' qawwa fid-dawl. Iċ-ċrieki ta' dawl jistgħu jiġu deskritti bħala li donnhom raġġiera, dekompożizzjoni tal-immagni (effetti stroboskopici jew kalejdoskopici), dawl ikkulluriti qawwija, jew immagnijiet multipli (persistenza retinali). Generalment iċ-ċrieki ta' dawl jibdwew jidhru fl-ewwel xahrejn tal-bidu tal-kura u wara jistgħu jiġru ripetutament. Iċ-ċrieki ta' dawl kienu fil-biċċa l-kbira rrapportati li huma ta' intensità moderata. Iċ-ċrieki ta' dawl kollha jgħaddu waqt jew wara l-kura, il-biċċa l-kbira tagħhom (77.5%) waqt il-kura. Inqas minn 1% tal-pazjenti biddlu r-rutina tagħhom ta' kuljum jew waqfu l-kura minhabba iċ-ċrieki ta' dawl. Bradikardija ġiet irrapportata minn 3.3% tal-pazjenti l-aktar fl-ewwel 2 sa 3 xhur mill-bidu tal-kura. 0.5% tal-pazjenti kellhom bradikardija qawwija taht jew daqs 40 bpm.

Fl-istudju SIGNIFY, ġiet osservata fibrillazzjoni atrijali f' 5.3% tal-pazjenti li kienu qed jieħdu ivabradine meta mqabbel ma' 3.8% fil-grupp tal-placebo. F'analizi miġbura tal-provi klinici kkontrollati double blind ta' Fażi II/III b'durata ta' mill-inqas 3 xhur li jinkludu aktar minn 40,000 pazjent, l-inċidenza ta' fibrillazzjoni atrijali kienet ta' 4.86% f'pazjenti kkurati b'ivabradine meta mqabbel ma' 4.08 % fil-kontrolli, u dan jikkorrispondi għal proporzjon ta' periklu ta' 1.26, 95% CI [1.15-1.39].

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

### Sintomi

Doża eċċessiva tista' twassal għal bradikardija severa u fit-tul (ara sezzjoni 4.8).

### Ġestjoni

Bradikardija severa trid tiġi kkurata b'mod sintomatiku f'ambjent speċjalizzat. F'każ ta' bradikardija b'tolleranza emodinamika, kura sintomatika inkluż prodotti mediċinali beta stimulant fil-vina bħal isoprenaline tista' tiġi ikkunsidrata. Jista' jsir użu temporanju minn pacing tal-qalb bl-elettriku jekk jkun meħtieġ.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Terapija kardijaka, prodotti mediċinali oħra kardijaċi, Kodiċi ATC: C01EB17

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ivabradine hu prodott mediċinali li jnaqqas ir-rata tat-taħbit tal-qalb b'mod pur billi jimpedixxi b'mod selettiv u speċifiku l-pace maker b'kurrent *I<sub>f</sub>* kardijaku li jikkontrolla d-depolarazzjoni dijastolika spontanja fis-sinus node u jirregola r-rata tat-taħbit tal-qalb. L-effetti kardijaċi huma speċifiċi fuq is- sinus node b'ebda effett fuq il-ħin biex jgħaddi l-istimulu intra-atrijali, atrijuventrikulari jew intraventrikulari, la fuq it-tagħfis mijokardijaku u lanqas fuq ir-ripolarizzazzjoni ventrikulari.

Ivabradine jista' jkollu interazzjoni ma' kurrent *I<sub>H</sub>* retinali li jixbaħ ħafna lil *I<sub>f</sub>* kardijaku. Jieħu sehem fit-tiswija temporanja tas-sistema viżiva billi jillimita r-rispons retinali għal stimoli għal dawl qawwi. F'każijiet li jikkaġunaw dawn iċ-ċirkustanzi (eż. tibdil f'daqqa ta' luminożità), impedizzjoni parzjali ta' *I<sub>H</sub>* b'ivabradine jispjega l-fenomeni mudwali li kultant jista' jkollu l-pazjent. Fenomeni mudwali (ċrieki tad-dawl) huma meqjusin bħala luminożità qawwija ta' dawl temporanju f'parti limitata tal- qasam viżiv (ara sezzjoni 4.8).

#### Effetti farmakodinamiċi

Il-karatteristika farmakodinamika prinċipali ta' ivabradine fil-bniedem hija tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb dipendenti minn doża speċifika. Analizi ta' tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb b'doża sa 20 mg darbtejn kuljum tindika tendenza lejn effett ta' plateau konsistenti ma' riskju inqas ta' bradikardija severa ta' inqas minn 40 bpm (ara sezzjoni 4.8).

B'doži irrikmandati normalment, it-tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb hu ta' madwar 10 bpm waqt il- mistrieħ u waqt l-eżerċizzju fiżiku. Dan iwassal għal tnaqqis fuq l-ammont ta' xogħol kardijaku u fuq il-konsum ta' ossiġinu mijokardijaku. Ivabradine m'għandux effett fuq il-ħin biex jgħaddi l-istimulu intrakardijaku, fuq il-kontrazzjoni (l-ebda effett negattiv inotropiku) u lanqas fuq ir-ripolarizzazzjoni ventrikulari:

- fi studji kliniċi elettrofizjoloġiċi, ivabradine la kellu effett fuq il-ħin atrijuventrikulari jew intraventrikulari biex jgħaddi l-istimulu u lanqas fuq l-intervall QT ikkoreġut;
- f'pazjenti b'anomilija ventrikulari fuq ix-xellug (frazzjoni ventrikulari li toħroġ mix-xellug (LVEF) bejn 30 u 45%), ivabradine ma kellu ebda influwenza ta' ħsara fuq LVEF.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja kontra l-angina u kontra l-iskemija ta' ivabradine għet studjata f'ħames provi randomised għamja doppji (tlieta versus placebo, wieħed versus atenolol u wieħed versus amlodipine). F'dawn il- provi ħadu sehem 4111 pazjent b'angina pectoris kronika stabbli, li minnhom 2617 ħadu ivabradine.

Deher li ivabradine 5 mg darbtejn kuljum kien effikaċi fuq il-parametri tat-test ta' eżerċizzju fiżiku wara 3-4 ġimgħat ta' kura. L-effikaċja għet ikkonfermata b'doża ta' 7.5 mg darbtejn kuljum.

Benefiċċju ieħor ta' aktar minn 5 mg darbtejn kuljum gie stabbilit fi studju reference-controlled versus atenolol: it-tul ta' ħin ta' eżerċizzju żdied bi kważi minuta wara xahar ta' kura b'doża ta' 5 mg darbtejn kuljum u reġa' żdied bi kważi 25 sekonda wara 3 xhur oħra ta' kura b'doża mgħaġġla ta'

7.5 mg darbtejn kuljum. F'dan l-istudju, il-benefiċċji ta' ivabradine kontra l-angina u kontra l-

iskemija ġew ikkonfermati f' pazjenti ta' 65 sena jew iżjed. L-effikaċja ta' dozi ta' 5 mg u 7.5 mg darbtejn kuljum kienet konsistenti fi studji fuq il-parametri tat-test ta' eżerċizzju fiżiku (tul totali ta' ħin ta' eżerċizzju fiżiku, ħin għal-limitazzjoni tal-aġina, ħin ta' bidu ta' aġina, ħin ta' dipressjoni ta' 1mm fil-parti ST) u kien assoċjat ma' tnaqqis ta' madwar 70% fir-rata tal-attakki tal-aġina. Id-doża ta' darbtejn kuljum ta' ivabradine tat effikaċja konsistenti tul 24 siegħa.

Fi studju kkontrollat bi placebo randomizzat li nvolva 889 pazjent, ivabradine, meta mogħti flimkien ma' atenolol 50 mg o.d. wera effikaċja addizzjonali fuq il-parametri ETT kollha fl-inqas punt tal-attività tal-medicina (12-il siegħa wara t-teħid mill-ħalq).

Fi studji kliniċi randomised kontrollati bil-placebo fuq 725 pazjenti ivabradine ma kellux effikaċja aktar minn amlodipine 10 mg o.d. fl-attività tal-medicina fl-inqas ħin (12-il siegħa wara li jittiehed mill-ħalq) waqt li kien hemm aktar effikaċja fl-aqwa ħin (3-4 sigħat wara li jittiehed mill-ħalq).

Fi studju randomizzat kkontrollat bi placebo li involva 1277 pazjent, ivabradine wera effikaċja addizzjonali statistikament sinifikanti fuq ir-rispons għall-kura (definit bħala tnaqqis ta' mill-inqas 3 attakki ta' aġina fil-ġimgħa u/jew zieda fil-ħin sa dipressjoni tas-segment ST ta' 1 mm ta' mill-inqas 60 sekonda matul ETT fuq treadmill) flimkien ma' amlodipine 5 mg o.d. jew nifedipine GITS 30 mg o.d fl-inqas punt tal-attività tal-medicina (12-il siegħa wara it-teħid ta' ivabradine mill-ħalq) fuq perijodu ta' kura ta' 6 ġimgħat (OR = 1.3, 95 % CI [1.0-1.7]; p = 0.012). Ivabradine ma weriex effikaċja addizzjonali fuq punti ta' tmiem sekondarji ta' parametri ETT fl-inqas punt tal-attività tal- medicina waqt li kien hemm iktar effikaċja fl-aqwa punt (3-4 sigħat wara t-teħid mill-ħalq ta' ivabradine).

L-effikaċja t'ivabradine baqgħet tinzamm matul il-perijodi ta' 3 jew 4 xhur ta' kura waqt il-provi tal- effikaċja. Ma kienx hemm evidenza li kien hemm tolleranza farmakoloġika (nuqqas ta' effikaċja) li żviluppat waqt il-kura u lanqas ta' fenomeni li reġgħu deħru b'aktar qawwa meta l-kura ġiet imwaqqfa f' daqqa waħda. L-effetti kontra l-aġina u kontra l-iskemija ta' ivabradine kellhom x'jaqsmu mat- tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb marbut mad-doża bi tnaqqis sinifikanti fil-valur tal- multiplikazzjonijiet tar-rata mal-pressjoni (rata ta' taħbit tal-qalb x pressjoni sistolika) waqt il- mistrieħ u waqt eżerċizzju fiżiku. L-effetti fuq il-pressjoni u fuq resistenza periferali vaskulari kienu minimi u klinikament mhux sinifikanti.

Tnaqqis sostnut fir-rata tat-taħbit tal-qalb deher f' pazjenti kkurati b'ivabradine għal ta' l-inqas sena (n = 713). Ma ġie osservat ebda effett fuq il-metaboliżmu tal-glucose jew tal-lipidi.

L-effikaċja ta' ivabradine kontra l-aġina u kontra l-iskemija nżammet f' pazjenti dijabetiċi (n = 457) bl-istess profil ta' sigurtà meta mqabbla mal-popolazzjoni iġenerali.

Studju b'riżultat kbir, BEAUTIFUL, twettaq fost 10,917-il pazjent b'mard tal-arterja koronarja u b'disfunzjoni ventrikulari tax-xellug (LVEF < 40%) b'mod addizzjonali għal terapija ta' sfond ottimali bi 86.9% tal-pazjenti jircievu beta-blockers. Il-kriterju ewlieni tal-effikaċja kien jew mewta kardjovaskulari, rikoveru l-isptar għal MI akuta jew rikoveru l-isptar għall-feġġa ġdida jew aggravar ta' insuffiċjenza tal-qalb. L-istudju ma wera ebda differenza fir-rata tar-riżultat kompost primarju fil- grupp tal-ivabradine meta mqabbel mal-grupp tal-placebo (riskju relattiv ivabradine:placebo 1.00, p=0.945).

F'subgrupp post-hoc ta' pazjenti b'aġina sintomatika f'randomizzazzjoni (n=1507), ma ġie identifikat ebda sinjal ta' sigurtà fir-rigward ta' mewta kardjovaskulari, rikoveru l-isptar għal MI akuta jew insuffiċjenza tal-qalb (ivabradine 12.0% kontra placebo 15.5%, p=0.05).

Sar studju kbir tar-riżultati, SIGNIFY, f' 19,102 pazjenti b'mard tal-arterja koronarja u klinikament mingħajr insuffiċjenza tal-qalb (LVEF > 40%), flimkien ma' terapija ta' sfond ottimali. Intużat skema terapewtika oġhla mill-pożoloġija approvata (doża tal-bidu ta' 7.5 mg b.i.d (5 mg b.i.d, jekk l-età kienet ≥ 75 sena) u titrazzjoni sa 10 mg b.i.d). Il-kriterju ewlieni tal-effikaċja kien il-kompost ta' mewta kardjovaskulari jew MI mhux fatali. L-istudju ma wera ebda differenza fir-rata tal-punt ta'

tmiem kompost primarju (PCE) fil-grupp ta' ivabradine meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo (riskju relattiv ta' ivabradine/plaċebo 1.08, p=0.197). Ġiet irrapportata bradikardija minn 17.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' ivabradine (2.1% fil-grupp tal-plaċebo). 7.1% tal-pazjenti ngħataw verapamil, diltiazem jew inibituri qawwija ta' CYP 3A4 waqt l-istudju.

Ġiet osservata żieda statistikament sinifikanti żgħira fil-PCE f' sottogrupp ta' pazjenti speċifikat minn qabel b' angina fil-klassi CCS II jew oghla fil-linja bażi (n=12,049) (rati annwali 3.4% meta mqabbel ma' 2.9%, riskju relattiv ta' ivabradine/plaċebo 1.18, p=0.018), iżda mhux fis-sottogrupp tal- popolazzjoni globali tal-angina fil-klassi CCS ≥ I (n=14,286) (riskju relattiv ta' ivabradine/plaċebo 1.11, p=0.110).

Id-doża oghla milli approvata użata fl-istudju ma tispjegax b' mod sħiħ dawn is-sejbiet.

L-istudju SHIFT kien studju double-blind, multiċentri, internazzjonali, randomizzat, ikkontrollat bi plaċebo, kbir tar-riżultati li sar fuq 6505 pazjent adult bi CHF kronika stabbli (għal ≥ 4 ġimghat), NYHA tal-klassi II sa IV, fi frazzjoni mnaqqsa tat-tfiġh mill-ventrikolu tax-xellug (LVEF ≤ 35%) u rata tal-qalb waqt il-mistrieħ ta' ≥ 70 bpm.

Il-pazjenti rċevew kura standard li kienet tinkludi imblokkaturi tar-riċetturi beta (89 %), inibituri ACE u/jew antagonisti ta' angiotensin II (91 %), dijuretiċi (83 %), u sustanzi kontra l-aldosterone (60 %). Fil-grupp li ngħata ivabradine, 67% tal-pazjenti ngħataw 7.5 mg darbtejn kuljum. Il-perijodu ta' segwitu medjan kien 22.9 xhur. Il-kura b' ivabradine kienet assoċjata ma' tnaqqis medju fir-rata tal- qalb ta' 15 bpm mill-valur tal-linja bażi ta' 80 bpm. Id-differenza fir-rata tal-qalb bejn il-fergħat ta' ivabradine u plaċebo kienet ta' 10.8 bpm wara 28 jum, 9.1 bpm wara 12-il xahar u 8.3 bpm wara 24 xahar.

L-istudju wera tnaqqis relattiv fir-riskju klinikament u statistikament sinifikanti ta' 18% fir-rata tal- endpoint kompost primarju tal-mortalità kardjovaskulari u rikoveru l-isptar għal taħzin fl-insuffiċjenza tal-qalb (proporzjon tal-periklu: 0.82, 95%CI [0.75;0.90] – p<0.0001) li deher fi żmien 3 xhur mill- bidu tal-kura. It-tnaqqis assolut fir-riskju kien ta' 4.2%. Ir-riżultati fuq l- endpoint primarju huma determinati prinċipalment mill-endpoints għall-insuffiċjenza tal-qalb, ir-rikoveru l-isptar għal taħzin fl-insuffiċjenza tal-qalb (riskju assolut imnaqqas b'4.7 %) u l-imwiet minn insuffiċjenza tal-qalb (riskju assolut imnaqqas b'1.1 %).

Effett tal-kura fuq l-endpoint kompost primarju, il-komponenti tiegħu u l-endpoints sekondarji

	Ivabradine (N=3241) n (%)	Plaċebo (N=3264) n (%)	Proporzjon ta' periklu [95% CI]	valur-p
Endpoint kompost primarju	793 (24.47)	937 (28.71)	0.82 [0.75; 0.90]	<0.0001
Komponenti tal-kompost:				
- mewt kardjovaskulari	449 (13.85)	491 (15.04)	0.91 [0.80; 1.03]	0.128
- Rikoveru l-isptar għal taħzin fl-insuffiċjenza tal-qalb	514 (15.86)	672 (20.59)	0.74 [0.66; 0.83]	<0.0001
Endpoints sekondarji oħra:				
- Mewt mill-kawżi kollha	503 (15.52)	552 (16.91)	0.90 [0.80; 1.02]	0.092
- Mewt minn insuffiċjenza tal-qalb	113 (3.49)	151 (4.63)	0.74 [0.58;0.94]	0.014
- Rikoveru l-isptar għal kwalunkwe kawża	1231 (37.98)	1356 (41.54)	0.89 [0.82;0.96]	0.003
- Rikoveru l-isptar għal raġuni kardjovaskulari	977 (30.15)	1122 (34.38)	0.85 [0.78; 0.92]	0.0002

It-tnaqqis fl-endpoint primarju kien osservat b' mod konsistenti irrispettivament mis-sess tal-persuna, il-klassi ta' NYHA, l-etjoloġija ta' insuffiċjenza iskemika jew mhux iskemika tal-qalb u mill-istorja ta' dijabete jew pressjoni għolja fl-isfond.

Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'HR ta'  $\geq 75$  bpm (n=4150), ġie osservat tnaqqis ikbar fl-endpoint kompost primarju ta' 24 % (proporzjon tal-periklu: 0.76, 95%CI [0.68;0.85] – p<0.0001) u għal endpoints sekondarji oħrajn, inkluż il-mewt mill-kawżi kollha (proporzjon tal-periklu: 0.83, 95%CI [0.72;0.96] – p=0.0109) u l-mewt kardjovaskulari (proporzjon tal-periklu: 0.83, 95%CI [0.71;0.97] – p=0.0166). F'dan is-sottogrupp ta' pazjenti, il-profil tas-sigurtà ta' ivabradine jaqbel ma' dak tal- popolazzjoni ġenerali.

Ġie osservat effett sinifikanti fuq l-endpoint kompost primarju fil-grupp ġenerali ta' pazjenti li jirċievu terapija b'beta blocker (proporzjon ta' periklu: 0.85, 95%CI [0.76;0.94]). Fis-subgrupp ta' pazjenti b'HR  $\geq 75$  bpm u fuq id-doża fil-mira rakkomandata ta' beta-blocker, ma ġie osservat ebda benefiċċju statistikament sinifikanti fuq l-endpoint kompost primarju (proporzjon ta' periklu: 0.97, 95%CI [0.74;1.28]) u endpoints sekondarji oħrajn, inkluż rikoveru l-isptar għal aggravar ta' kollass tal-qalb (proporzjon ta' periklu: 0.79, 95% CI [0.56;1.10]) jew mewta minn kollass tal-qalb (proporzjon ta' periklu: 0.69, 95% CI [0.31;1.53]).

Kien hemm titjib sinifikanti fil-klassi tan-NYHA fl-aħħar valur irreġistrat, 887 (28%) tal-pazjenti fuq ivabradine tjiebu kontra 776 (24%) tal-pazjenti li ħadu placebo (p=0.001).

Fi studju randomizzat, ta' 97 pazjent, ikkontrollat bi placebo, id-dejta miġbura waqt investigazzjonijiet oftalmoloġiċi speċifiċi, bil-għan li jiġu ddokumentati kemm il-funzjoni ta' sistemi ta' koni u vireg kif ukoll il-passaġġ viżwali axxendentali (eż. elettroretinogramma, kampi viżivi statiċi u kinetiċi, viżjoni tal-kuluri, ċarezza tal-viżta), f'pazjenti kkurati b'ivabradine għal angina pectoris kronika stabbli fuq 3 snin, ma uriet xi effett tossiku retinali.

### Popolazzjoni pedjatrika

Sar studju randomizzat, double blind, ikkontrollat bi placebo f'116-il pazjent pedjatriku (17 li għandhom [6-12]-il xahar, 36 li għandhom [1-3] snin u 63 li għandhom [3-18] snin) b'CHF jew b'kardjomijopatija dilatata (DCM) flimkien ma' kura ta' sfond ottimali. 74 ingħataw ivabradine (proporzjon 2:1).

Id-doża tal-bidu kienet 0.02 mg/kg darbtejn kuljum fis-sottogrupp bejn [6-12]-il xahar, 0.05 mg/kg darbtejn kuljum f'età bejn [1-3] snin u f'età bejn [3-18]-il sena <40 kg, u 2.5 mg darbtejn kuljum f'età bejn [3-18]-il sena u  $\geq 40$  kg. Id-doża ġiet adattata skont ir-rispons terapewtiku b'dożi massimi ta'

0.2 mg/kg darbtejn kuljum, 0.3 mg/kg darbtejn kuljum u 15 mg darbtejn kuljum rispettivament. F'dan l-istudju, ivabradine ngħata bħala formulazzjoni likwida orali jew pillola darbtejn kuljum. In-nuqqas ta' differenza farmakokinetika bejn iż-żewġ formulazzjonijiet intwera fi studju cross-over, b'żewġ perijodi, randomizzati, b'tikketta mikxufa f'24 voluntier adult b'saħħtu.

Inkiseb tnaqqis ta' 20% fir-rata ta' taħbit tal-qalb, mingħajr bradikardija, f'69.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' ivabradine meta mqabbel ma' 12.2% fil-grupp tal-placebo matul il-perijodu ta' titrazzjoni ta' 2 sa 8 ġimgħat (Proporzjon ta' Probabbiltà: E = 17.24, 95% CI [5.91 ; 50.30]).

Id-dożi medji ta' ivabradine li jippermettu li jintlaħaq HRR ta' 20% kienu  $0.13 \pm 0.04$  mg/kg darbtejn kuljum,  $0.10 \pm 0.04$  mg/kg darbtejn kuljum u  $4.1 \pm 2.2$  mg darbtejn kuljum fis-subsettijiet ta' età ta' [1-3] snin, [3-18]-il sena u <40 kg u [3-18]-il sena u  $\geq 40$  kg, rispettivament.

L-LVEF medju żdied minn 31.8% għal 45.3% fil-MO12 fil-grupp ta' ivabradine meta mqabbel ma' 35.4% għal 42.3% fil-grupp tal-placebo. Kien hemm titjib fil-klassi NYHA f'37.7% tal-pazjenti li jiehdu ivabradine meta mqabbel ma' 25.0% fil-grupp tal-placebo. Dan it-titjib ma kienx statistikament sinifikanti.

Il-profil tas-sigurtà, fuq sena, kien simili għal dak deskritt fil-pazjenti CHF adulti.

L-effetti fit-tul ta' ivabradine fuq it-tkabbir, il-pubertà u l-iżvilupp ġenerali kif ukoll l-effikaċja fit-tul tat-terapija b'ivabradine fit-tfulija biex titnaqqas il-morbidity u l-mortalità kardjovaskulari ma ġewx studjati.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'ivabradine Accord f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' angina pectoris.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Ivabradine Accord fit-tfal li għadhom jitwiieldu u li għandhom inqas minn 6 xhur fil-kura ta' insuffiċjenza kardijaka kronika.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

F'kundizzjonijiet fiżjoloġiċi, ivabradine jintreha malajr mill-pilloli u jinħall mill-ewwel fl-ilma (> 10 mg/mL). Ivabradine huwa S-enantiomer u ma wera l-ebda biokonverżjoni *in vivo*. Id-derivattiv N-desmethylated ta' ivabradine ġie identifikat bħala s-sustanza attiva maġġura fformata fil-metaboliżmu fil-bniedem.

### Assorbiment u bijodisponibilità

Ivabradine jiġi assorbit malajr u kważi kollu wara li jittiehed mill-ħalq u jilħaq l-ogħla livell tal-plażma f'madwar 1 siegħa meta l-pazjent ikun sajjem. Il-biodisponibilità totali tal-pilloli miksija b'rita hi ta' madwar 40% minħabba l-effett li jgħaddi mill-ewwel mill-istonku u mill-fwied. L-ikel jittardja l-assorbiment b'xi siegħa, u l-esponiment fil-plażma jizdied b'20%-30%. Hu aħjar li l-pilloli jittiehdu ma' l-ikel biex b'hekk tonqos il-varjabilità intra-individwali fil-kxif (ara sezzjoni 4.2).

### Distribuzzjoni

Ivabradine huwa bejn wieħed u ieħor 70% marbut mal-proteġina tal-plażma u l-volum ta' distribuzzjoni fiss huwa viċin ta' 100 l f'pazjenti. L-ogħla koncentrazzjoni fil-plażma meta jingħata fit-tul f'doża rakkomandata ta' 5 mg darbtejn kuljum hija ta' 22 ng/mL (CV = 29%). Il-medja ta' koncentrazzjoni fil-plażma fissa hija ta' 10 ng/mL (CV = 38%).

### Bijotrasformazzjoni

Ivabradine jiġi metabolizzat b'mod estensiv mill-fwied u mill-istonku permezz ta' ossidazzjoni biċ-ċitokromu P450 3A4 (CYP3A4) biss. Is-sustanza attiva prinċipali fformata fil-metaboliżmu hi d-derivattiv N-desmethylated (S18982) ma' kxif ta' madwar 40% tal-prodott mediċinali originali. Il-metaboliżmu ta' din is-sustanza attiva fformata fil-metaboliżmu wkoll tinvolvi CYP3A4. Ivabradine għandu affinità baxxa għal CYP3A4, m'għandux induzzjoni u lanqas impedizzjoni klinikament relevanti ta' CYP3A4 u għalhekk mhux mistenni li jbidel il-livell ta' sustanza li tiġi metabolizzata minn CYP3A4 jew il-koncentrazzjonijiet fil-plażma. Bil-maqlub impedituri u mediċini li jġieghlu iċ- CYP3A4 jaħdem iżjed qawwi jistgħu jaffetwaw sostanzjalment il-koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' ivabradine (ara sezzjoni 4.5).

### Eliminazzjoni

Ivabradine jitneħħa b'*half-life* prinċipali ta' sagħtejn (70-75% ta' l-AUC) fil-plażma u *half-life* effettiva ta' 11-il siegħa. It-tneħħija totali hija ta' madwar 400 mL/min u t-tneħħija renali hija ta' madwar 70 mL/min. L-eliminazzjoni tas-sustanzi metabolizzati ssir bl-istess ammont via l-ippurgar u l-awrina. Madwar 4% tad-doża meħuda mill-ħalq titneħħa mingħajr ma tinbidel fl-awrina.

### Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-kinetika ta' ivabradine hija lineari fuq medda ta' doża mill-ħalq ta' 0.5-24 mg.

### Popolazzjonijiet speċjali

- Anzjani: ma kienx hemm differenza farmakokinetika (AUC u Cmax) bejn anzjani ( $\geq 65$  sena) jew anzjani ħafna ( $\geq 75$  sena) u l-popolazzjoni iġenerali (ara sezzjoni 4.2).
- Indeboliment renali: l-impatt ta' indeboliment renali (tneħħija tal-kreatinina minn 15 sa 60 mL/min) fuq il-farmakokinetika ta' ivabradine huwa minimu, meta mqabbel mal-kontribut baxx ta' tneħħija renali (madwar 20%) ta' l-eliminazzjoni totali kemm ta' ivabradine kif ukoll tas-sustanza prinċipali tagħha fil-metaboliżmu S18982 (ara sezzjoni 4.2).
- Indeboliment tal-fwied: f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (Child Pugh sa 7 punti) l-AUC ta' ivabradine maħlul u l-prodott attiv tal-metaboliżmu prinċipali kienu madwar 20% ogħla milli f'pazjenti fejn il-fwied kien jaħdem normali. Mhemmx informazzjoni biżżejjed għal tagħrif fuq pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied. Mhemmx informazzjoni biżżejjed

- dwar pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.2 u 4.3).
- Popolazzjoni pedjatrika: Il-profil farmakokinetiku ta' ivabradine f'pazjenti b'insufficjenza kardijaka kronika fit-tfal li għandhom bejn 6 xhur u inqas minn 18-il sena huwa simili għall-farmakokinetika deskritta fl-adulti meta tiġi applikata skema ta' titrazzjoni bbażata fuq l-età u l-piż.

#### Ir-relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika (PK/PD)

Analizi ta' relazzjoni PK/PD wriet li r-rata tat-tahbit tal-qalb tonqos b'mod kważi lineari meta tiżdied il-koncentrazzjoni fil-plażma, ta' ivabradine u ta' S18982 għal doži sa 15-20 mg darbtejn kuljum. F'doži oġhla, it-tnaqqis fir-rata tat-tahbit tal-qalb mhuwiex iktar proporzjonali għal koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' ivabradine u hemm tendenza li jilhaq livell ta' plateau. Esponiment qawwi fil-bniedem għal ivabradine li jista' jseħh meta ivabradine jingħata flimkien ma' impedituri qawwija ta' CYP3A4 jista' jwassal għal tnaqqis eċċessiv fir-rata tat-tahbit tal-qalb għalkemm ir-riskju jonqos b'impedituri moderati ta' CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5). Ir-relazzjoni PK/PD ta' ivabradine f'pazjenti b'insufficjenza kardijaka kronika pedjatrika li għandhom bejn 6 xhur u inqas minn 18-il sena hija simili għar-relazzjoni PK/PD deskritta fl-adulti.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer. Studji ta' l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva wrew li ivabradine ma għandu l-ebda effett fuq il-fertilità ta' firien maskili u femminili. Meta animalali tqal ġew ikkurati waqt l-iżvilupp tal-organi għal-esponimenti viċin id-doži terapewtiċi, kien hemm inċidenza ikbar ta' feti b'difetti tal-qalb fil-firien u numru żgħir ta' feti b'ektodaktilja fil-fniek.

Fi klieb li ngħataw ivabradine (doži ta' 2, 7 jew 24 mg/kg/jum) għal sena, ġie osservat tibdil riversibbli fil-funzjoni retinali iżda ma kellu x'jaqsam ma' ebda bidla fl-istrutturi ta' l-għajnejn. Din l-informazzjoni hija konsistenti mal-effett farmakoloġiku ta' ivabradine relatat ma' l-interazzjoni tiegħu ma' iperpolarizzazzjoni-attivata tal-kurrenti  $I_h$  fir-retina, li jaqsmu omoloġija estensiva ma' kurrent  $I_f$  tal-pacemaker tal-qalb.

Studji kliniċi fit-tul tad-doża ripetuta u tal-karċinogenità ma kixfu l-ebda tibdil klinikament relevanti.

#### Valutazzjoni tar-Riskju Ambjentali (ERA)

L-istima tar-riskju ambjentali ta' ivabradine twettqet skont il-linji gwida Ewropej għal ERA. Ir-riżultati ta' dawn l-evalwazzjonijiet jappoġġjaw in-nuqqas ta' riskju ambjentali ta' ivabradine u ivabradine ma huwiex ta' theddida għall-ambjent.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### *Qalba*

Lactose anhydrous  
Magnesium stearate (E470b)  
Starch, pregelatinised (maize)  
Silica, colloidal hydrated (E551)

#### *Il-kisja b'rita*

Polyvinyl alcohol (E1203)  
Titanium dioxide  
(E171) Macrogol 4000  
Glycerol (E 422)  
Talc (E553b)  
Iron oxide isfar (E172)



Iron oxide aħmar (E172)

## **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn.

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Il-pilloli miksija b'rita Ivabradine Accord huma disponibbli f'folji perforati tal-Aluminium/Aluminium b'doża waħda f'daqsijiet tal-pakkett ta' 14x1, 28x1, 56x1, 84x1, 98x1, 100x1 jew 112-il pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Ivabradine Accord 5 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/17/1190/001  
EU/1/17/1190/002  
EU/1/17/1190/003  
EU/1/17/1190/004  
EU/1/17/1190/005  
EU/1/17/1190/006  
EU/1/17/1190/007

Ivabradine Accord 7.5 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/17/1190/008  
EU/1/17/1190/009  
EU/1/17/1190/010  
EU/1/17/1190/011  
EU/1/17/1190/012  
EU/1/17/1190/013  
EU/1/17/1190/014

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: Mejju 22, 2017

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA  
U  
L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI  
GHAT- TQEGHID GTAL-AWTORIZ FIS-SUQGAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF  
Ir-Renju Unit

Laboratori Fundacio Dau  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca  
08040 Barcelona  
Spanja

Wessling Hungary Kft.  
Fóti út 56  
1047 Budapest  
L-Ungerija

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ivabradine Accord 5 mg pilloli miksija  
b'rita Ivabradine Accord 7.5 mg pilloli  
miksija b'rita ivabradine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Pillola waħda miksija b'rita fiha 5 mg ivabradine (ekwivalenti għal 5.39 mg bħala ivabradine hydrochloride)

Pillola waħda miksija b'rita fiha 5 mg ivabradine (ekwivalenti għal 7.5 mg bħala ivabradine hydrochloride)

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fiha lactose monohydrate  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il pillola miksija b'rita  
28x1 pillola miksija b'rita  
56x1 pillola miksija b'rita  
84x1 pillola miksija b'rita  
98x1 pillola miksija b'rita  
100x1 pillola miksija b'rita  
112x1 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-  
użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN****10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN****11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**Ivabradine Accord 5 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/17/1190/001	14x1 pilloli miksija b'rita
EU/1/17/1190/002	28x1 pilloli miksija b'rita
EU/1/17/1190/003	56x1 pilloli miksija b'rita
EU/1/17/1190/004	84x1 pilloli miksija b'rita
EU/1/17/1190/005	98x1 pilloli miksija b'rita
EU/1/17/1190/006	100x1 pilloli miksija b'rita
EU/1/17/1190/007	112x1 pilloli miksija b'rita

Ivabradine Accord 7.5 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/17/1190/008	14x1 pilloli miksija b'rita
EU/1/17/1190/009	28x1 pilloli miksija b'rita
EU/1/17/1190/010	56x1 pilloli miksija b'rita
EU/1/17/1190/011	84x1 pilloli miksija b'rita
EU/1/17/1190/012	98x1 pilloli miksija b'rita
EU/1/17/1190/013	100x1 pilloli miksija b'rita
EU/1/17/1190/014	112x1 pilloli miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**



**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ivabradine Accord 5 mg  
Ivabradine Accord 7.5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Ivabradine Accord 5 mg pilloli miksija b'rita  
Ivabradine Accord 7.5 mg pilloli miksija b'rita  
ivabradine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Accord

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: informazzjoni għall-pazjent

### Ivabradine Accord 5 mg pilloli miksija b'rita Ivabradine Accord 7.5 mg pilloli miksija b'rita ivabradine

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Ivabradine Accord u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Ivabradine Accord
3. Kif għandek tieħu Ivabradine Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Ivabradine Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Ivabradine Accord u għalxiex jintuża**

Ivabradine Accord (ivabradine) huwa mediċina għall-mard tal-qalb li jintuża għall-kura ta':

- Anġina pectoris sintomatika stabbli (li tikkaġuna uġiġħ fis-sider) f'adulti li r-rata tat-taħbit tal-qalb tagħhom hija 70 taħbita jew aktar fil-minuta. Jintuża f'pazjenti adulti li ma jittollerawx jew li ma jistgħux jieħdu mediċini tal-qalb imsejhin beta-blockers. Jintuża wkoll f'kombinazzjoni ma' beta-blockers f'pazjenti adulti li l-kundizzjoni tagħhom mhijiex ikkontrollata għal kollox b'beta-blocker
- Insuffiċjenza kronika tal-qalb f'pazjenti adulti li r-rata tal-qalb tagħhom tkun 75 taħbita jew aktar fil-minuta. Jintuża flimkien ma' terapija standard, inkluż terapija beta-blocker jew meta l-imblokkaturi tar-riċetturi beta jkunu kontra-indikati jew mhux tollerati.

#### X'inhu angina pectoris stabbli (magħrufa normalment bħala "anġina")

Anġina stabbli hija marda tal-qalb li tiġi meta l-qalb ma tkunx qed tieħu ossiġinu biżżejjed. Dan jiġri l-aktar fl-età ta' bejn l-40 u l-50 sena. Is-sintomu l-aktar komuni ta' anġina hu uġiġħ fis-sider jew diqa. Hemm possibiltà aktar ta' attakk ta' anġina meta l-qalb tkun tħabbat aktar mgħaġġla bħal waqt eżerċizzju fiżiku, f'emozzjoni, minhabba kešha jew wara l-ikel. Din iż-żieda fir-rata tat-taħbit tal-qalb tista' tikkaġuna uġiġħ fis-sider lil min ibati minn anġina.

#### Dwar l-insuffiċjenza kronika tal-qalb:

L-insuffiċjenza kronika tal-qalb hija marda tal-qalb li sseħħ meta l-qalb ma tkunx tista' tippompja biżżejjed demm lill-bqija tal-ġisem. L-iżjed sintomi komuni ta' insuffiċjenza tal-qalb huma qtugħ ta' nifs, għeja u nefħa fl-għekiesi.

#### Kif jaħdem Ivabradine Accord?

Ivabradine Accord jaħdem billi jnaqqas ir-rata tat-taħbit tal-qalb bi ftit taħbit fil-minuta. Dan inaqqas il-b'zonn tal-ossiġnu għall-qalb speċjalment f'ċirkostanzi meta hemm aktar possibiltà ta' attakk ta' anġina. B'hekk Ivabradine Accord jgħin biex jikkontrolla u jnaqqas l-attakki ta' anġina. Barra minn hekk billi rata għolja tal-qalb taffettwa ħażin il-funzjonament tal-qalb u l-pronjosi vitali f'pazjenti b'insuffiċjenza kronika tal-qalb, l-azzjoni speċifika ta' ivabradine biex tnaqqas ir-

rata tal- qalb tgħin sabiex ittejjeb il-funzjonament tal-qalb u l-pronjosi vitali f'dawn il-pazjenti.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ivabradine Accord

### Tihux Ivabradine Accord

- jekk inti allergiku għal ivabradine jew għal xi sustanza ohra ta' din il-medicina (imniżżla fis- sezzjoni 6);
- jekk ir-rata tat-taħbit tal-qalb waqt il-mistrieħ hija baxxa ħafna (inqas minn 70 taħbita fil-minuta);
- jekk qed tbatu minn xokk kardjoġeniku (kundizzjoni tal-qalb li tigi ikkurata fl-isptar);
- jekk tbatu minn problemi fir-ritmu tat-taħbit tal-qalb;
- jekk qed ikollok attack tal-qalb;
- jekk tbatu minn pressjoni baxxa ħafna;
- jekk tbatu minn angina mhux stabbli (tant qawwija li l-uġiġħ fis-sider ikun spiss ħafna anke meta mhemmx eżerċizzju fiżiku);
- jekk tbatu minn insufficjenza tal-qalb li dan l-aħħar marret għall-agħar;
- jekk it-taħbita ta' qalbek hija imposta esklussivament mill-pacemaker tiegħek;
- jekk tbatu minn problemi severi tal-fwied;
- jekk qed tiehu medicini għall-kura ta' infezzjoni fungali (bħal ketoconazole, itraconazole), antibijotiċi ta' tip macrolide (bħal josamycin, clarithromycin, telithromycin jew erythromycin meħuda mill-ħalq), medicini għall-kura ta' infezzjonijiet b'HIV (bħal nelfinavir, ritonavir) jew nefazodone (medicina għall-kura tad-dipressjoni) jew diltiazem, verapamil (użat għall-pressjoni tad-demem għolja jew angina pectoris);
- jekk inti mara li jista' jkollha t-tfal u ma tużax kontraċettivi affidabbli;
- jekk int tqila jew qed tipprova toħroġ tqila;
- jekk qed tredda'.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Ivabradine Accord

- jekk tbatu minn disturbi fir-ritmu tat-taħbit tal-qalb (bħal taħbit irregolari tal-qalb, palpitazzjonijiet, zieda fl-uġiġħ fis-sider) jew fibrillazzjoni atrijali sostnuta (tip ta' taħbita tal-qalb irregolari), jew anormalità ta' elettrokardjogramma (ECG) imsejha 'sindromu QT imtawwal',
- jekk għandek sintomi ta' għejja, sturdament jew qtugħ ta' nifs (dan jista' jfisser li għandek il-qalb qed tħabbat bil-mod ħafna),
- jekk tbatu minn sintomi ta' fibrillazzjoni atrijali (rata tal-polz fi stat mistrieħ eċċezzjonalment għolja (aktar minn 110 taħbita fil-minuta) jew irregolari, mingħajr l-ebda raġuni evidenti, li jagħmilha diffiċli biex titkejjel,
- jekk riċentament kellek puplesija (attack ċerebrali),
- jekk tbatu ħafif għal moderat minn pressjoni baxxa,
- jekk tbatu minn pressjoni tad-demem mhux ikkontrollata, speċjalment wara bidla fil-kura tiegħek kontra l-pressjoni għolja,
- jekk tbatu minn insufficjenza severa tal-qalb jew kollass tal-qalb b'anormalità tal-ECG imsejha 'imblokk tal-fergħa bundle',
- jekk tbatu minn xi mard kroniku fir-retina tal-għajn,
- jekk tbatu minn problemi moderati tal-fwied,
- jekk tbatu minn problemi qawwija tal-kliewi,

Jekk xi haġa msemmija hawn fuq tolgot lilek, kellem minnufih lit-tabib tiegħek qabel jew waqt li tkun qed tiehu Ivabradine Accord.

## **Tfal**

Ivabradine Accord mhuwiex intenzjonat sabiex jintuża fi tfal u adoloxxenti ta' inqas minn 18-il sena.

## **Mediċini oħra u Ivabradine Accord**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Kun ċert li tgħarraf lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi mediċini hawn taħt imsemmija, għax ikun hemm bżonn ta' aġġustar tad-doża ta' Ivabradine Accord jew li titqiegħed taħt osservazzjoni:

- fluconazole (mediċina antifungali)
- rifampicin (antibijotiku)
- barbiturates (għal min ibati biex jorqod jew għall-epilepsija)
- phenytoin (għall-epilepsija)
- *Hypericum perforatum* jew St. John's Wort (kura bil-ħxejjex għad-dipressjoni)
- mediċini li jtawwlu l-QT għall-kura ta' problemi fir-ritmu tal-qalb jew kundizzjonijiet oħra bħal:
  - quinidine, disopyramide, ibutilide, sotalol, amiodarone (għall-kura ta' problemi fir-ritmu tat-taħbit tal-qalb)
  - bepridil (kura għal angina pectoris)
  - xi mediċini għall-kura ta' ansjetà, skizofrenija jew psikozi oħra (bħal pimozide, ziprasidone, sertindole)
  - mediċini kontra l-malarja (bħal mefloquine jew halofantrine)
  - erythromycin ġol-vini (antibijotiku)
  - pentamidine (mediċina antiparassitika)
  - cisapride (għal kontra r-rifluss gastro-esofogali)
- xi tipi ta' diuretici li jistgħu jikkawżaw tnaqqis fil-livell tal-potassju, bħal furosemide, hydrochlorothiazide, indapamide (użati għall-kura ta' edema, pressjoni għolja tad-demm).

## **Ivabradine Accord ma' ikel u xorb**

Evita li tieħu il-meraġ tal-grejpfrut meta tkun qed tieħu Ivabradine Accord.

## **Tqala u treddiġh**

Tiħux Ivabradine Accord jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija (ara taħt "Tiħux Ivabradine Accord"). Jekk int tqila u ħadt Ivabradine Accord, għid lit-tabib tegħek.

Tiħux Ivabradine Accord jekk tista' tinqabad tqila ħlief jekk qed tuża mizuri ta' kontraċezzjoni affidabbli (ara "Tiħux Ivabradine Accord").

Tiħux Ivabradine Accord jekk qed tredda' (ara taħt "Tiħux Ivabradine Accord"). Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew behsiebek tredda' peress li t-treddiġh għandu jitwaqqaf jekk tieħu Ivabradine Accord.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Ivabradine Accord jista' jikkagunalek fenomeni vizivi mudwali temporanji (luminożità temporanja fil-kamp viziv, ara "Effetti Sekondarji li jista' jkollu"). Jekk jiġrilek hekk, oqgħod attent/a waqt is-sewqan jew waqt li tkun qed taħdem fuq magni fil-ħin meta jista' jkun hemm tibdil fil-qawwa tad-dawl għall- għarrieda, speċjalment meta tkun qed issuq bil-lejl.

## **Ivabradine Accord fih il-lactose**

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal xi ħlewwiet, għid lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

## **3. Kif għandek tieħu Ivabradine Accord**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib

jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Ivabradine Accord irid jittiehed mal-ikel.

#### Jekk qiegħed tiġi kkurat għal anġina pectoris stabbli

Id-doża tal-bidu ma għandhiex tkun iktar minn pillola waħda ta' Ivabradine Accord 5 mg darbtejn kuljum. Jekk għad għandek sintomi ta' anġina u jekk ittollerajt id-doża darbtejn kuljum ta' 5 mg, id-doża tista' tiġi miżjudha. Id-doża ta' manteniment m'għandhiex tkun iktar minn 7.5 mg darbtejn kuljum. It-tabib tieghek ser jordnalek id-doża korretta għalik. Id-doża li ssoltu tingħata hija pillola waħda filgħodu u pillola waħda filgħaxija. F'xi każijiet (eż. jekk inti anzjan), it-tabib tieghek jista' jordnalek nofs id-doża, jiġifieri nofs pillola ta' 5 mg ta' Ivabradine Accord 5 mg (li tikkorrispondi għal 2.5 mg ta' ivabradine) filgħodu u nofs pillola ta' 5 mg filgħaxija.

#### Jekk qed tiġi kkurat/a għal insuffiċjenza kronika tal-qalb

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' pillola waħda ta' Ivabradine Accord 5 mg darbtejn kuljum u tizdied jekk ikun hemm bżonn għal pillola 1 ta' Ivabradine Accord 7.5 mg darbtejn kuljum. It-tabib jagħzel id-doża tajba għalik. Normalment, id-doża tkun ta' pillola waħda filgħodu u pillola waħda filgħaxija. F'xi każijiet (eż. jekk int anzjan/a) it-tabib tieghek jista' jagħtik nofs id-doża, jiġifieri nofs pillola Ivabradine Accord 5 mg (li hija 2.5 mg ivabradine) filgħodu u nofs pillola 5 mg filgħaxija.

#### **Jekk tiehu Ivabradine Accord aktar milli suppost**

B'doża kbira ta' Ivabradine Accord tista' thossok b'nifsek maqtugħ jew għajjien għax il-qalb thabbat iktar bil-mod. Jekk jiġri hekk għarraf lit-tabib tieghek immedjat.

#### **Jekk tinsa tiehu Ivabradine Accord**

Jekk tinsa tiehu d-doża ta' Ivabradine Accord, hu d-doża normali meta jkun jerga' jmissek.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Il-ġranet stampati fuq il-folja li fiha l-pilloli jistgħu jgħinuk biex tiftakar meta hadt l-aħħar pillola ta' Ivabradine Accord.

#### **Jekk tieqaf tiehu Ivabradine Accord**

Minhabba li din il-kura għall-anġina jew kollass kroniku tal-qalb hija normalment għal għomrok, int għandek titkellem mat-tabib tieghek qabel ma twaqqaf dan il-prodott mediċinali.

Jekk taħseb li l-effett ta' Ivabradine Accord hu qawwi hafna jew hafif wisq, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji li jista' jkollu elenkati hawn taht hija definita permezz tal-konvenzjoni li ġejja:

komuni hafna: tista' taffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10

komuni: tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10

mhux komuni: tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 100

rari: tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 1000

rari hafna: tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10000

mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni b'din il-mediċina huma dipendenti fuq id-doża u huma relatati

mal-mod ta' azzjoni tagħha:

*Komuni ħafna:*

Fenomeni mudwali fil-viżta (mumentu qosra ta' zieda fil-luminożità, spiss ikkawżati minn tibdil f'daqqa fl-intensità tad-dawl). Jistgħu wkoll jiġu deskritti bħala li donnhom raġġiera, teptip ikkulurit, dekompożizzjoni tal-immagni jew immagnijiet multipli. Dawn generalment isehħu fi żmien l-ewwel xahrejn ta' kura u wara, dawn jistgħu isehħu ripetutament u jgħibu waqt jew wara l-kura.

*Komuni:*

Modifikazzjoni fil-funzjoni tal-qalb (is-sintomi huma tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb). Dawn isehħu partikolarment fi żmien l-ewwel xahrejn sa 3 xhur mill-bidu tal-kura

Effetti sekondarji oħrajn ġew irrapportati wkoll:

*Komuni:*

Kontrazzjoni rapida irregolari tal-qalb, perċezzjoni anormali tat-taħbit tal-qalb, pressjoni tad-demem mhux ikkontrollata, uġiġh ta' ras, sturdament u viżta m'ajpra (li wiehed ma jarax ċar).

*Mhux komuni:*

Palpitazzjoni u taħbit addizzjonali tal-qalb, thossok ma tiflaħx (nawsja), stitikezza, dijarrea, uġiġh ta' żaqq, sensazzjoni ta' tidwir (vertigo), diffikultà fit-teħid tan-nifs (dispneja), spażmi tal-muskoli, tibdil fil-parametri tal-laboratorju: livelli għoljin ta' aċidu uriku fid-demem, eċċess ta' eosinofili (tip ta' ċelloli bojod tad-demem) u livell għoli ta' kreatinina fid-demem (prodott ta' tkissir tal-muskoli), raxx tal-ġilda, anġjoedema (bħal nefha fil-wiċċ, ilsien jew griżmejn, diffikultà fit-teħid tan-nifs jew biex tibra'), pressjoni tad-demem baxxa, ħass ħażin, sensazzjoni ta' għeja, sensazzjoni ta' dghufija, intraċċar mhux normali tal-qalb b'ECG, vista doppja, indeboliment fil-vista.

*Rari:*

Urtikarja, ħakk, ħmura tal-wiċċ, thossok ma tiflaħx.

*Rari ħafna:*

Taħbitiet irregolari tal-qalb.

**Rappourtar ta' effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

**5. Kif taħzen Ivabradine Accord**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni**



### **ohra X'fih Ivabradine Accord**

- Is-sustanza attiva hi ivabradine (bħala hydrochloride)  
Ivabradine Accord 5 mg: pillola waħda miksija b'rita fiha 5 mg ivabradine (bħala hydrochloride)  
Ivabradine Accord 7.5 mg: pillola waħda miksija b'rita fiha 7.5 mg ivabradine (bħala hydrochloride)
- Is-sustanzi l-oħra fil-qalba tal-pillola huma: lactose anhydrous, magnesium stearate (E470b), pregelatinised starch (maize), colloidal hydrated silica (E551), u fil-kisja tal-pillola: polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol 6000, talc (E553b), iron oxide isfar (E172), iron oxide aħmar (E172).

### **Kif jidher Ivabradine Accord u l-kontenut tal-pakkett**

Ivabradine Accord 5 mg pilloli miksija b'rita, huma pilloli miksija b'rita, kulur is-salamun, b'forma oblunga, b'sinjal imnaqqax fuq iż-żewġ naħat, imnaqqxin b'"FK" fuq naħa waħda u b'2 fuq in-naħa l-oħra.

Ivabradine Accord 7.5 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli miksija b'rita, kulur is-salamun, b'forma triangolari, imnaqqxin b'"FK" fuq naħa waħda u b'1 fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli jiġu f'folji perforati tal-Aluminju/Aluminju b'doża waħda f'daqsijiet tal-pakkett ta' 14x1, 28x1, 56x1, 84x1, 98x1, 100x1 jew 112x1 pillola  
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

#### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Spanja

#### Manifattur:

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF  
Ir-Renju Unit

jew

Laboratori Fundacio Dau  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca  
08040 Barcelona  
Spanja

jew

Wessling Hungary Kft.  
Fóti út 56  
1047 Budapest

### **L-Ungerija**

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'XX/SSSS.**

### **Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-medicini <http://www.ema.europa.eu>