

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ivabradine Zentiva 5 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 5 mg ivabradine (bħala hydrochloride)

Ivabradine Zentiva 7.5 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 7.5 mg ivabradine (bħala hydrochloride)

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Ivabradine Zentiva 5 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli tondi, ta' kulur abjad, imżaqqa fuq iż-żewġ naħat, b'sinjal tal-qsim fond fuq naħa waħda u '5' imnaqqa fuq in-naħa l-oħra b'dijametru ta' 6.5 mm. Il-pillola tista' tinqasam f'dożi indaqs.

Ivabradine Zentiva 7.5 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli tondi, ta' kulur abjad għal abjad fl-isfar jew fil-griz b'dijametru ta' 7.1 mm.

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 ≥ 70 taħbita fil-minuta (bpm, *beats per minute*). Ivabradine huwa indikat:

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

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 adulti b'ritmu regolari normali u li r-rata ta' qalbhom hija ≥ 75 bpm, flimkien ma' terapija standard inkluż terapija bil-beta-blockers jew meta terapija bil-beta-blockers tkun kontraindikata jew mhux tollerata (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

Požologija

Kura sintomatika ta' angina pectoris kronika stabbli

Huwa rakkomandat li d-deċiżjoni li tinbada jew tiġi titrata l-kura tittieħed 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 tinbada 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 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 jippersistu minkejja tnaqqis fid-doża.

Kura ta' insuffiċjenza kronika tal-qalb

Il-kura għandha tinbada 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 ġimagħtejn 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 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 bpm 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 jippersistu s-sintomi ta' bradikardija (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni speċjali

Anzjani

F'pazjenti ta' età '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 prekawżjoni f'dawn in-nies.

Indeboliment tal-fwied

Mhemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti li jbatu minn indeboliment ħafif tal-fwied. Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet f'pazjenti li jbatu minn indeboliment moderat tal-fwied meta jkunu qed jieħdu ivabradine. L-użu ta' ivabradine huwa kontraindikata f'pazjenti li jbatu minn indeboliment qawwi tal-fwied, minhabba li għadu ma giex studjat f'dawn in-nies u hija mistennija żieda kbira fil-kxi sistemiku (ara sezzjoni 4.3 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ivabradine fit-tfal taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Data disponibbli attwalment għat-trattament ta' insuffiċjenza kardijaka kronika hija deskritta fis-sezzjonijiet 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija. M'hemmx l-ebda data disponibbli għal trattament sintomatiku ta' angina pectoris kronika stabbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli għandhom jittiehdu mill-ħalq darbtejn kuljum, jiġifieri darba filgħodu u darba filgħaxija waqt l-ikel (ara sezzjoni 5.2). Ivabradine Zentiva 5 mg pillola miksija b'rita tista' tinqasam f'żewġ dożi uguali. Uża tagħmir għall-qtugħ tal-pilloli biex taqsam il-pillola.

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)
- Angina instabbli
- Imblokk AV tat-3 grad
- Użu flimkien ma' inibituri qawwijin taċ-ċitokromu P450 3A4 bħal mediċini kontra l-fungi tat-tip azole (ketoconazole, itraconazole), antibijotiċi tat-tip macrolide (clarithromycin, erythromycin *per os*, josamycin, telithromycin), inibituri 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

Nuqqas ta' benefiċċju mill-eżitu kliniku f'pazjenti b'angina pectoris sintomatika kronika stabbli

Ivabradine huwa indikat biss għall-kura sintomatika ta' angina 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 jiġi 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-aritmija (eż. takikardija ventrikulari jew supraventrikulari). Minhabba f'hekk ivabradine m'huwiex irrakkomandat f'pazjenti li jbatu minn fibrillazzjoni atrijsali jew xi aritmiji kardijaċi oħra li jinterferixxu mal-funzjoni ta' *sinus node*.

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

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

Jekk matul il-kura tiżviluppa fibrillazzjoni atrijsali, 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 intraventrikulari (imblokk fil-bundle branch tax-xellug, imblokk fil-bundle branch tal-lemin) u dissinkronija ventrikulari 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 bpm (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, gheja 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 kontra-indikat flimkien ma' calcium *channel blockers* li jibaxxu r-ritmu tat-taħbit tal-qalb bħal verapamil jew diltiazem (ara sezzjonijiet 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 jidhirx li kellu effikaċja addizzjonali (ara sezzjoni 5.1).

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'kazijiet bħal dawn.

Funzjoni viżwali

Ivabradine jinfluwenza l-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 jekk kemm-il darba jkun hemm deterjorament mhux mistenni fil-funzjoni visuali. Wiehed għandu joqgħod attent f'pazjenti li jbatu minn retinitis pigmentosa.

Pazjenti li jbatu minn pressjoni baxxa

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

Fibrillazzjoni tal-atrju - Arritmiji kardijaċi

Mhemmx evidenza ta' riskju ta' bradikardija (eċċessiva) mar-ritorn għal *sinus rhythm* meta l-kardjoverżjoni farmakoloġika tinbeda f'pazjenti li qed jiehdu ivabradine. Iżda 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 jiehdu kura bi prodotti mediċinali li jtawwlu l-QT

L-użu ta' ivabradine f'pazjenti li jbatu minn sindromu QT kongenitali jew li qegħdin jiehdu 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 kkunsidrat monitoraġġ kardijaku mill-viċin. Tnaqqis fir-rata tat-tahbit tal-qalb, kif ikkawżat b'ivabradine, jista' jkabbar it-titwil tal-QT, li jista' jagħti bidu għal aritmiji severi, b'mod partikolari *Torsade de pointes*.

Pazjenti bi pressjoni għolja li jkunu jehtieġu modifiki fil-kura tal-pressjoni tad-demm

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

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

L-użu flimkien mhux irrakkamandat

Prodotti mediċinali 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 minn ġol-vini).

L-użu flimkien ta' prodotti mediċinali kardjovaskulari u mhux kardjovaskulari li jtawwlu l-QT ma' ivabradine għandu jiġi evitat għax it-titwil tal-QT jista' jżied minhabba t-tnaqqis 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 konkomittanti bi prekawzjoni

Dijuretiċi li jnaqqsu l-potassju (dijuretiċi thiazidici u dijuretiċi loop)

L-ipokalemija tista' żżid ir-riskju ta' aritmija. Minhabba li ivabradine jista' jikkawża bradikardija, il-

kombinazzjoni li tirriżulta ta' ipokalemija u bradikardija hija fattur ta' predispożizzjoni għall-feġġa ta' aritmiji severi b'mod speċjali f'pazjenti b'sindromu QT twil, kemm jekk kongenitali kif ukoll jekk indotti minn sustanza.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

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

Kontraindikazzjonijiet għall-użu flimkien

Inibituri qawwija ta' CYP3A4

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

Inibituri moderati ta' CYP3A4

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 diltazem jew verapamil irriżulta f'zieda fl-esponiment għal ivabradine (zieda minn 2 sa 3 darbiet 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 kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).

L-użu flimkien mhux irrakkomandat

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

Inibituri CYP3A4 moderati

L-użu ta' ivabradine flimkien ma' inibituri 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 oġġla 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 ieħor

Studji speċifiċi li saru wrew li m'hemm l-ebda effett klinikament sinifikanti tal-prodotti mediċinali msemmija hawn taħt fuq il-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' ivabradine: inibituri proton pump (omeprazole, lansoprazole), sildenafil, inibituri 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'fażi pivotali III tal-provi kliniċi, il-prodotti mediċinali

msemija hawn taht inghataw bhas-soltu flimkien ma' ivabradine minghajr l-ebda evidenza ta' biża fuq is-sigurtà: inibituri angiotensin converting enzemi, antagonisti angiotensin II, imblokkaturi tar-riċetturi beta, dijuretiċi, sustanzi kontra l-aldosterone agents, nitrates li jaħdmu fil-qosor u fit-tul, inibituri HMG CoA reductase, fibrates, inibituri proton pump, antidijabetiċi orali, aspirin u prodotti mediċinali oħra 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'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' ivabradine waqt it-tqala.

Studji f'annimali 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-annimali wrew li ivabradine jōhroġ fil-halib tas-sider. Għalhekk ivabradine huwa kontra-indikat waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3).

Nisa li jeħtiegu 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

Ivadrine m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex 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). Wiehed 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 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni b'ivabradine huma fenomeni mudwali (ċrieki ta' dawl) (14.5%) u bradikardja (3.3%). Dawnhuma dawk li jiddependu mid-doża u relatati mal-effett farmakoloġiku tal-prodott mediċinali.

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew irrapporati 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-demem 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-ghajnejn	Komuni ħafna	Fenomeni mudwali (crieki 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 Intervall tal-QT imtawwal tal-ECG
	Rari ħafna	Imblokk AV tat-2ni grad, imblokk AV tat-3et grad
		Sindrome tas-sick sinus
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni tad-demem mhux
	Mhux komuni*	Pressjoni baxxa, possibbilment relatata ma' bradikardija
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Mhux komuni	Qtugħ 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*	Anġjoedema
		Raxx
	Rari*	Eritema
		Prurite
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	Spazmi tal-muskoli
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Mhux komuni	Kreatinina fid-demem elevata

Sistema ta' klassifika tal-organi	Frekwenza	Terminu ppreferut
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Mhux komuni*	Astenja, possibbilment relatata ma' bradikardija
		Ghejja, possibbilment relatata ma' bradikardija
	Rari*	Telqa, possibbilment relatata ma' bradikardija

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Fenomeni mudwali (ċrieki ta' dawl)

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 stroboskopiċi jew kalejdoskopici), dawl ikkuluriti qawwija, jew immagnijiet multipli (persistenza retinali). Ġeneralment iċ-ċrieki ta' dawl jibdwu jidhru fl-ewwel xahrejn tal-bidu tal-kura u wara jistgħu jingru 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

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.

Fibrillazzjoni atrijali

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 kliniċi 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].

Żieda fil-pressjoni tad-demm

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

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 imnizżla f' [Appendix 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 b'hal 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-tahbit tal-qalb b'mod pur billi jimpedixxi b'mod selettiv u speċifiku l-pace maker b'kurrent *If* kardijaku li jikkontrolla d-depolarazzjoni diastolika spontanja fis-sinus node u jirregola r-rata tat-tahbit 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_H* retinali li jixbaħ ħafna lil *If* 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_H* b'ivabradine jispjega l-fenomeni mudwali li kultant jista' jkollu l-pazjent. Fenomeni mudwali (ċrieki tad-dawl) huma meqjusin b'ħala 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-tahbit tal-qalb dipendenti minn doża speċifika. Analizi ta' tnaqqis fir-rata tat-tahbit 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-tahbit 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 giet studjata f'ħames provi randomised għamja doppji (tlieta versus placebo, wieħed versus atenolol u wieħed versus amlodipine). F'dawn il-provi ħadu sehem 4 111 pazjent b'angina pectoris kronika stabbli, li minnhom 2 617 ħadu ivabradine.

Deher li ivabradine 5 mg darbtejn kuljum kien effikaċi fuq il-parametri tat-test ta' eżerċizzju fiżiku wara 3-4 ġimghat ta' kura. L-effikaċja giet ikkonfermata b'doża ta' 7.5 mg darbtejn kuljum. Benefiċċju iehor ta' aktar minn 5 mg darbtejn kuljum għie stabblit 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-aņina u kontra l-iskemija ġew ikkonfermati f'pazjenti ta' 65 sena jew iżjed. L-effikaċja ta' doži ta' 5 mg u 7.5 mg darbtejn kuljum kienet konsistenti fi studji fuq il-parametri tat-test ta' eżerċizzju fiżiku (tul totali ta' hin ta' eżerċizzju fiżiku, hin għal-limitazzjoni tal-aņina, hin ta' bidu ta' aņina, hin ta' dipressjoni ta' 1mm fil-parti ST) u kien assoċjat ma' tnaqqis ta' madwar 70% fir-rata tal-attakki tal-aņina. 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 (12-il siegħa wara t-tehid 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 fl-inqas hin (12-il siegħa wara li jittiehed mill-ħalq) waqt li kien hemm aktar effikaċja fl-aqwa hin (3-4 sigħat wara li jittiehed mill-ħalq).

Fi studju randomizzat kkontrollat bi placebo li involva 1 277 pazjent, ivabradine wera effikaċja addizzjonali statistikament sinifikanti fuq ir-rispons għall-kura (definit bħala tnaqqis ta' mill-inqas 3 attakki ta' aņina fil-ġimgħa u/jew żieda fil-hin 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 (12-il siegħa wara it-tehid 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 waqt li kien hemm iktar effikaċja fl-aqwa punt (3-4 sigħat wara t-tehid mill-ħalq ta' ivabradine).

L-effikaċja t'ivabradine baqgħet tinżamm 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-aņina 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-pessjoni (rata ta' taħbit tal-qalb x pessjoni sistolika) waqt il-mistrieħ u waqt eżerċizzju fiżiku. L-effetti fuq il-pessjoni 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-aņina u kontra l-iskemija nżammet f'pazjenti diabetiċi (n = 457) bl-istess profil ta' sigurtà meta mqabbla mal-popolazzjoni inġenerali.

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 jirċievu beta-blockers. Il-kriterju ewlieni tal-effikaċja kien jew mewta kardjovaskulari, rikoveru l-isptar għal MI akuta jew rikoveru l-isptar għall-fegġa 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'aņina 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 oġġla mill-pożoloġija approvata (doża tal-bidu ta' 7.5 mg darbtejn kuljum (5 mg darbtejn kuljum, jekk l-eżerċizzju kienet ≥ 75 sena) u titrazzjoni sa 10 mg darbtejn kuljum). 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 $\geq$ 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, multicentri, internazzjonali, randomizzat, ikkontrollat bi plaċebo, kbir tar-riżultati li sar fuq 6 505 pazjent adult bi CHF kronika stabbli (għal ≥ 4 ġimghat), NYHA tal-klassi II sa IV, fi frazzjoni mnaqqsa tat-tfigh mill-ventrikolu tax-xellug (LVEF $\leq 35\%$) 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=3 241) n (%)	Plaċebo (N=3 264) n (%)	PrPorporzjon 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-	113 (3.49)	151 (4.63)	0.74 [0.58;0.94]	0.014
- Rikoveru l-isptar għal kwalunkwe kawża	1 231 (37.98)	1 356 (41.54)	0.89 [0.82;0.96]	0.003
- Rikoveru l-isptar għal raġuni kardjovaskulari	977 (30.15)	1 122 (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' rata tat-taħbit tal-qalb ta' ≥ 75 bpm ($n=4\,150$), 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'rata ta' taħbit tal-qalb ta' ≥ 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-ghan li jiġu ddokumentati kemm il-funzjoni ta' sistemi ta' koni u vireg kif ukoll il-passaġġ viżwali axxendentali (i.e. elettroretinogramma, kampi viżivi statiči kinetiċi, viżjoni tal-kuluri, ċarezza tal-viżta), f'pazjenti kkurati b'ivabradine għal angina pectoris kronika stabbli fuq 3 snin, ma urietx 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'kardjomijopatiya 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 ≥ 40 kg. Id-doża ġiet adattata skont ir-rispons terapewtiku b'doži 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 kontra 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-doži medji ta' ivabradine li jippermettu li jintlaħaq HRR ta' 20% kienu 0.13 ± 0.04 mg/kg darbtejn kuljum, 0.10 ± 0.04 mg/kg darbtejn kuljum u 4.1 ± 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 ≥ 40 kg, rispettivament.

L-LVEF medju żdied minn 31.8% għal 45.3% fil-M012 fil-grupp ta' ivabradine kontra 35.4% għal 42.3% fil-grupp tal-placebo. Kien hemm titjib fil-klassi NYHA f'37.7% tal-pazjenti li jiehdu ivabradine kontra 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-morbidità u l-mortalità kardjovaskulari ma ġewx studjati.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott ta' referenza li fih Ivabradine Zentiva f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' angina pectoris (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

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

5.2 Taghrif farmakokinetiku

F'kundizzjonijiet fiżjoloġiċi, ivabradine jintreha malajr mill-pilloli u jinhall mill-ewwel fl-ilma ($> 10 \text{ mg/mL}$). 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 ffurmata fil-metabolizmu 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 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% sa 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 konċentrazzjoni fil-plażma meta jingħata fit-tul f'doża rakkomandata ta' 5 mg darbtejn kuljum hija ta' 22 ng/mL (CV = 29%). Il-medja ta' konċentrazzjoni 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 ffurmata fil-metabolizmu hi d-derivattiv N-desmethylated (S18982) ma' kxif ta' madwar 40% tal-prodott mediċinali originali. Il-metabolizmu ta' din is-sustanza attiva ffurmata fil-metabolizmu 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-konċentrazzjonijiet fil-plażma. Bil-maqlub inibituri u mediċini li jġiegħlu iċ-CYP3A4 jahdem iżjed qawwi jistgħu jaffettwaw sostanzjalment il-konċentrazzjonijiet 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 $C_{\max}$) bejn anzjani (≥ 65 sena) jew anzjani hafna (≥ 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-metabolizmu S18982 (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child Pugh sa 7 punti) l-AUC ta' ivabradine mahlul u l-prodott attiv tal-metabolizmu prinċipali kienu madwar 20% oghla milli f'pazjenti fejn il-fwied kien jahdem 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'insuffiċjenza 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-taħbit tal-qalb tonqos b'mod kważi lineari meta tiżdied il-konċentrazzjoni fil-plażma, ta' ivabradine u ta' S18982 għal dożi sa 15-20 mg darbtejn kuljum. F'dożi oghla, it-tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb mhuwiex iktar proporzjonali għal konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' ivabradine u hemm tendenza li jilhaq livell ta' plateau. Esponiment qawwi fil-bniedem għal ivabradine li jista' jsehh meta ivabradine jinghata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 jista' jwassal għal tnaqqis eċċessiv fir-rata tat-taħbit tal-qalb għalkemm ir-riskju jonqos b'inibituri moderati ta' CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5). Ir-relazzjoni PK/PD ta' ivabradine f'pazjenti b'insuffiċjenza 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 dożi 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 annimali tqal ġew ikkurati waqt l-iżvilupp tal-organi għal-esponimenti viċin id-dożi terapewtiċi, kien hemm inċidenza ikbar ta' feti b'difetti tal-qalb fil-firien u numru żgħir ta' feti b'ektrodaktilja fil-fniek.

Fi klieb li ngħataw ivabradine (dożi 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-karċinoġenità ma kixfu l-ebda tibdil klinikament rilevanti.

Rapport ta' Valutazzjoni tar-Riskju Ambjentali (ERA)

Il-valutazzjoni 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 tal-pillola

Mannitol
Crospovidone (tip A)
Magnesium stearate

Il-kisja b'rita

Hypromellose (6 mPa·s, tip 2910)
Titanium dioxide (E172)
Macrogol 400
Glycerol (E422)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen f' temperatura taħt 25 °C
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

Folji ta' OPA/Alu/PVC-Alu

Ivabradine Zentiva 5 mg pilloli miksijin b'rita

Daqsijiet tal-pakketti: 14, 28, 56, 84, 98, 100, 112-il pillola miksija b'rita

Ivabradine Zentiva 7.5 mg pilloli miksija b'rita

Daqsijiet tal-pakketti: 14, 28, 56, 84, 98, 100, 112-il pillola miksija b'rita

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

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

Ivabradine Zentiva 5 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/16/1144/001
EU/1/16/1144/002
EU/1/16/1144/003
EU/1/16/1144/004
EU/1/16/1144/005

EU/1/16/1144/006
EU/1/16/1144/007

Ivabradine Zentiva 7.5 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/16/1144/008
EU/1/16/1144/009
EU/1/16/1144/010
EU/1/16/1144/011
EU/1/16/1144/012
EU/1/16/1144/013
EU/1/16/1144/014

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta' Novembru 2016
Data tal-aħħar tiġdid: 29 ta' Settembru 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

S.C. Zentiva S.A
50 Theodor Pallady Blvd,
District 3,
032266 Bucharest
Ir-Rumanija

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ 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 (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs 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 EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- 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 jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

Kartun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ivabradine Zentiva 5 mg pilloli miksijin b'rita
ivabradine

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 5 mg ivabradine (bhala hydrochloride)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Għall-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

Ahżen f'temperatura taht 25 °C. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET 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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1144/001
EU/1/16/1144/002
EU/1/16/1144/003
EU/1/16/1144/004
EU/1/16/1144/005
EU/1/16/1144/006
EU/1/16/1144/007

13. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ivabradine Zentiva 5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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 IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ivabradine Zentiva 5 mg pilloli miksijin b'rita
ivabradine

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

Zentiva logo

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lott

5. OHRAJN

T [xemx]	T [qamar]
TL [xemx]	TL [qamar]
E [xemx]	E [qamar]
H [xemx]	H [qamar]
Ġ [xemx]	Ġ [qamar]
S [xemx]	S [qamar]
H [xemx]	H [qamar]

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

Kartun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ivabradine Zentiva 7.5 mg pilloli miksijin b'rita
ivabradine

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 7.5 mg ivabradine (bħala hydrochloride)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

14 –il pillola misja b'rita

28 pillola miksija b'rita

56 pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita

98 pillola miksija b'rita

100 pillola miksija b'rita

112-il pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Għall-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 jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f'temperatura taħt 25 °C. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET 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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1144/008
EU/1/16/1144/009
EU/1/16/1144/010
EU/1/16/1144/011
EU/1/16/1144/012
EU/1/16/1144/013
EU/1/16/1144/014

13. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ivabradine Zentiva 7.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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 IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ivabradine Zentiva 7.5 mg pilloli miksijin b'rita
ivabradine

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

Zentiva logo

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lott

5. OHRAJN

TNE [xemx]	TNE [qamar]
TLI [xemx]	TLI [qamar]
ERB [xemx]	ERB [qamar]
HAM [xemx]	HAM [qamar]
ĠIM [xemx]	ĠIM [qamar]
SIB [xemx]	SIB [qamar]
HAD [xemx]	HAD [qamar]

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: informazzjoni għall pazjent

Ivabradine Zentiva 5 mg pilloli miksija b'rita **Ivabradine Zentiva 7.5 mg pilloli miksija b'rita** ivabradine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem 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'inhum Ivabradine Zentiva u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ivabradine Zentiva
3. Kif għandek tiehu Ivabradine Zentiva
4. Effetti sekondarji li possibbli
5. Kif tahžen Ivabradine Zentiva
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Ivabradine Zentiva u għalxiex jintuża

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

- Angina pectoris sintomatika stabbli (li tikkaġuna uġiġh fis-sider) f'adulti li r-rata tat-tahbit tal-qalb tagħhom hija 70 tahbita jew aktar fil-minuta. Jintuża f'pazjenti adulti li ma jittollerawx jew li ma jistgħux jiehdu medicini 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
- Insufficjenza kronika tal-qalb f'pazjenti adulti li r-rata tal-qalb tagħhom tkun 75 tahbita jew aktar fil-minuta. Jintuża flimkien ma' terapija standard, inkluż terapija beta-blocker jew meta l-imblokkaturi tar-riċetturi beta jkun kontra-indikati jew mhux tollerati.

X'inhum angina pectoris stabbli (magħrufa normalment bħala "angina")

Angina stabbli hija marda tal-qalb li tiġi meta l-qalb ma tkunx qed tiehu ossiġinu biżżejjed. Is-sintomu l-aktar komuni ta' angina hu uġiġh fis-sider jew diqa.

Dwar l-insufficjenza kronika tal-qalb:

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

Kif jaħdem Ivabradine Zentiva

L-azzjoni speċifika ta' ivabradine biex tnaqqas ir-rata tal-qalb tgħin:

- biex tikkontrolla u tnaqqas in-numru ta' attakki ta' angina billi tbaxxi l-ħtieġa tal-qalb għall-ossiġnu,
- sabiex ittejjeb il-funzjonament tal-qalb u l-pronjosi vitali f'pazjenti b'insufficjenza tal-qalb kronika.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Ivabradine Zentiva

Tihux Ivabradine Zentiva

- jekk inti allergiku għal ivabradine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6);
- jekk ir-rata tat-tahbit tal-qalb waqt il-mistrieħ hija baxxa ħafna (inqas minn 70 taħbita fil-minuta);
- jekk qed tbat minn xokk kardjoġeniku (kundizzjoni tal-qalb li tiġi ikkurata fl-isptar);
- jekk tbat minn problemi fir-ritmu tat-tahbit tal-qalb (sindromu ta' sinus marid, imblokk sinoatrijali, imblokk AV tat-tielet grad);
- jekk qed ikollok attack tal-qalb;
- jekk tbat minn pressjoni baxxa ħafna;
- jekk tbat minn angina mhux stabbli (tant qawwija li l-uġiħ fis-sider ikun spiss ħafna anke meta mhemmx eżerċizzju fiżiku);
- jekk tbat minn insuffiċjenza tal-qalb li dan l-aħħar marret għall-aġħar;
- jekk it-taħbita ta' qalbek hija imposta esklussivament mill-pacemaker tiegħek;
- jekk tbat 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-halq), medicini għall-kura ta' infezzjonijiet b'HIV (bħal nelfinavir, ritonavir) jew nefazodone (medicina għall-kura tad-dipressjoni) jew diltiazem, verapamil (użat għall-pressjoni tad-dem m 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-ispiżjar tiegħek qabel tiehu Ivabradine Zentiva

- jekk tbat minn disturbi fir-ritmu tat-tahbit tal-qalb (bħal tahbit irregolari tal-qalb, palpitazzjonijiet, zieda fl-uġiħ fis-sider) jew fibrillazzjoni atrijali sostnuta (tip ta' tahbita 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 tbat 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 (attakk ċerebrali),
- jekk tbat ħafif għal moderat minn pressjoni baxxa,
- jekk tbat minn pressjoni tad-dem m mhux ikkontrollata, speċjalment wara bidla fil-kura tiegħek kontra l-pressjoni għolja,
- jekk tbat minn insuffiċjenza severa tal-qalb jew kollass tal-qalb b'anormalità tal-ECG imsejha 'imblokk tal-fergħa bundle',
- jekk tbat minn xi mard kroniku fir-retina tal-għajnejn,
- jekk tbat minn problemi moderati tal-fwied,
- jekk tbat minn problemi qawwija tal-kliewi,

Jekk xi haġa msemija hawn fuq toqot lilek, kellem minnufih lit-tabib tiegħek qabel jew waqt li tkun qed tiehu Ivabradine Zentiva.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal u adolexxenti ta' inqas minn 18-il sena. *Data* disponibbli mhix suffiċjenti f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u Ivabradine Zentiva

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra.

Kun ċert li tgħarraġ lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi mediċini hawn taħt imsemmija, għax ikun hemm bżonn ta' aġġustar tad-doża ta' Ivabradine Zentiva 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 jtaawwlu 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-tahbit 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-demem).

Ivabradine Zentiva ma' ikel u xorb

Evita li tieħu il-meraq tal-grejpfrut meta tkun qed tieħu Ivabradine Zentiva .

Tqala u treddigh

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

Tihux Ivabradine Zentiva jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija (ara taħt "Tihux Ivabradine Zentiva").

Jekk int tqila u haadt Ivabradine Zentiva , għid lit-tabib tegħek.

Tihux Ivabradine Zentiva jekk tista' tinqabad tqila ħlief jekk qed tuża miżuri ta' kontraċezzjoni affidabbli (ara "Tihux Ivabradine Zentiva").

Tihux Ivabradine Zentiva jekk qed tredda' (ara taħt "Tihux Ivabradine Zentiva"). Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew beħsiebek tredda' peress li t-treddigh għandu jitwaqqaf jekk tieħu Ivabradine Zentiva.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

3. Kif għandek tieħu Ivabradine Zentiva

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk qiegħed tiġi kkurat għal angina pectoris stabbli

Id-doża tal-bidu ma għandhiex tkun iktar minn pillola waħda ta' Ivabradine Zentiva 5 mg darbtejn kuljum. Jekk għad għandek sintomi ta' angina u jekk ittollerajt id-doża darbtejn kuljum ta' 5 mg, id-doża tista' tiġi miżjuda. Id-doża ta' manteniment m'għandhiex tkun iktar minn 7.5 mg darbtejn kuljum. It-tabib tiegħek 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 għandek 75 sena jew iktar), it-

tabib tieghek jista' jordnalek nofs id- doża, jiġifieri nofs pillola ta' 5 mg ta' Ivabradine Zentiva 5 mg (li tikkorrispondi għal 2.5 mg ta' ivabradine) filgħodu u nofs pillola ta' 5 mg filgħaxija.

Jekk qed tiġikkurat/a għal insuffiċjenza kronika tal-qalb

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' pillola waħda ta' Ivabradine Zentiva 5 mg darbtejn kuljum u tiżdied jekk ikun hemm bżonn għal pillola 1 ta' Ivabradine Zentiva 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 għandek 75 sena jew iktar) it-tabib tieghek jista' jagħtik nofs id-doża, jiġifieri nofs pillola Ivabradine Zentiva 5 mg (li hija 2.5 mg ivabradine) filgħodu u nofs pillola 5 mg filgħaxija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli jridu jittiehdu oralment darbtejn kuljum, jiġifieri darba filgħodu u darba filgħaxija mal-ikel. Ivabradine Zentiva 5 mg pilloli miksija b'rita jistgħu jinqasmu f'doži ugwali. Uża tagħmir għall-qtugħ tal-pilloli biex taqşam il-pillola.

Jekk tiehu Ivabradine Zentiva aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Ivabradine Zentiva

Jekk tinsa tiehu d-doża ta' Ivabradine Zentiva, hu d-doża normali meta jkun jerga' jmissek. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Ivabradine Zentiva

Minhabba li din il-kura għall-aġina 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 Zentiva hu qawwi ħafna jew ħafif 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

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

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni b'din il-mediċina huma dipendenti fuq id-doża u huma relatati mal-mod ta' azzjoni tagħha:

Komuni ħafna: (tista' taffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10)

Fenomeni mudwali fil-viżta (mument 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-immaġni jew immaġnijiet multipli. Dawn ġeneralment isehħu fi żmien l-ewwel xahrejn ta' kura u wara, dawn jistgħu isehħu ripetutament u jgħibu waqt jew wara l-kura.

Komuni: (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10)

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: (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10)

Kontrazzjoni rapida irregolari tal-qalb (fibrillazzjoni atriġali), perċezzjoni anormali tat-taħbit tal-qalb (bradikardija, extra sistoli ventrikulari, imblokk AV tal-ewwel grad (intervall PQ imtawwal fl-ECG)), pressjoni tad-demmi mhux ikkontrollata, ugiġh ta' ras, sturdament u viżta mċajpra (li wiehed ma jarax

ċar).

Mhux komuni: (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 100)

Palpitazzjoni u tahbit addizzjonali tal-qalb, thossok ma tiflaħx (nawsja), stitikezza, dijarrea, uġiġ ta' żaqq, sensazzjoni ta' tidwir (vertigo), diffikultà fit-tehid tan-nifs (dispneja), spażmi fil-muskoli, livelli għoljin ta' aċidu uriku fid-demmm, eċċess ta' eosinofili (tip ta' ċelloli bojod tad-demmm) u livell għoli ta' kreatinina fid-demmm (prodott ta' tkissir tal-muskoli), raxx tal-ġilda, anġjoedema (bħal nefha fil-wieċ, ilsien jew griżmejn, diffikultà fit-tehid tan-nifs jew biex tibla'), pressjoni tad-demmm baxxa, hażż hażin, sensazzjoni ta' gheja, sensazzjoni ta' dgħufija, intraċċar mhux normali tal-qalb b'ECG, vista doppja, indeboliment fil-vista.

Rari: tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 1 000

Urtikarja, haġk, ħmura tal-wieċ, thossok ma tiflaħx.

Rari hafna: (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10 000)

Tahbitiet irregolari tal-qalb (imblokk AT tat-tieni u t-tielet grad, sindromu ta' sinus marid).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħżen Ivabradine Zentiva

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.

Aħżen f'temperatura taħt 25 °C. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ivabradine Zentiva

- Is-sustanza attiva hi ivabradine (bħala hydrochloride). Kull pillola miksija b'rita fiha 5 mg ivabradine (bħala hydrochloride) jew 7.5 mg ivabradine (bħala hydrochloride)
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
qalba tal-pillola: mannitol, crospovidone (tip A), magnesium stearate,
kisja tal-pillola: hypromellose (6 mPa s, tip 2910), titanium dioxide (E172), macrogol 400, glycerol (E422).

Kif jidher Ivabradine Zentiva u l-kontenut tal-pakkett

Ivabradine Zentiva 5 mg pilloli miksijin b'rita huma pilloli tondi, ta' kulur abjad, imżaqqa fuq iż-żewġ naħat, b'sinjal tal-qsim fond fuq naħa waħda u '5' imnaqqxa fuq in-naħa l-oħra b'dijametru ta' 6.5 mm. Il-pillola tista' tinqasam f'dożi indaqs.

Ivabradine Zentiva 7.5 mg pilloli miksija b'rita huma bojod għal bojod fl-isfar, tondi b'dijametru ta' 7.1 mm.

Ivabradine Zentiva huwa ppakkjat f'folji ta' OPA / Alu / PVC-Alu u fil-kartuna tal-karta.

Il-pilloli huma disponibbli f'pakketti ta' 14, 28, 56, 84, 98, 100 jew 112-il pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

Manifattur

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

jew

S.C. Zentiva S.A
50 Theodor Pallady Blvd,
District 3,
032266 Bucharest
Ir-Rumanija

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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