

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT



Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Procoralan 5 mg pilloli miksija b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Pillola waħda miksija b'rita fiha 5 mg ivabradine (ekwivalenti għal 5.390 mg ivabradine hydrochloride)

Eċċipjent b'effett magħruf: 63.91 mg lactose monohydrate
Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita, kulur is-salamun, oblunga, b'sinjal imnaqqax fuq żewġ naħat, imnaqqxa b'"5" fuq naħa waħda u b'☞ fuq in-naħa l-oħra.

Il-pillola tista' tinqasam f'dozi indaqs.

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-tahbit tal-qalb ≥ 70 bpm. Ivabradine huwa indikat:

- f'adulti li ma jistgħux jittolleraw jew li għandhom kontra-indikazzjoni għall-użu ta' beta-blockers
- jew f'kombinazzjoni ma' beta-blockers f'pazjenti li mhumiex ikkontrollati adegwatament 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 ≥ 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 jingħata

Pożoloġija

Għad-dozi differenti hemm disponibbli pilloli miksija 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-tahbit 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-tahbit tal-qalb fi stat mistrieħ tibqa' iktar minn 60 bpm, id-doża tista' tiżdied għad-doża oġġla 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-aġina 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-tahbit tal-qalb fi żmien tliet xhur. Jekk waqt il-kura, it-tahbit tal-qalb jonqos b'inqas minn 50 tahbita 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-tahbit tal-qalb għandha tiġi ssorveljata (ara sezzjoni 4.4). Il-kura trid titwaqqaf jekk it-tahbit 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 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 oġġla 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 tahbita 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 tahbita 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 jippersistu s-sintomi ta' bradikardija (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni speċjali

Persuni akbar fl-età

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.

Pazjenti b'indeboliment renali

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

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

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Mhemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti li jbatu minn indeboliment hafif tal-fwied. Għandhom jittieħdu prekawżjonijiet 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 zieda kbira fil-kxif 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. Dejta mhux disponibbli.

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).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1
- Rata tat-tahbit tal-qalb mistrieħa ta' inqas minn 70 tahbita 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-tip azole (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-tahbit tal-qalb (ara sezzjoni 4.5)
- Tqala, treddigh u nisa li jista' jkollhom it-tfal li ma jużawx miżuri ta' kontraċezzjoni xierqa (ara sezzjoni 4.6)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet 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' tahbit tal-qalb

Minhabba li r-rata tat-tahbit tal-qalb tista' tvarja b'mod konsiderevoli maż-żmien għandu jiġi kkunsidrat il-kejl serjali tar-rata tat-tahbit tal-qalb, ECG jew monitoraġġ ambulatorju fuq 24 siegħa meta tiġi ddeterminata r-rata tat-tahbit 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-tahbit tal-qalb, b'mod partikolari meta r-rata tat-tahbit tal-qalb tinzel għal taħt 50 bpm, jew wara tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Arritmiji kardijaċi

Ivabradine m'huwiex effikaċi fil-kura jew prevenzjoni ta' arritmiji kardijaċi u bl-istess mod jitlef l-effikaċja tiegħu meta ssehh taki-arritmija (eż. takikardija ventrikulari jew supraventrikulari). Minhabba f'hekk ivabradine m'huwiex irrakkomandat f'pazjenti li jbatu minn fibrillazzjoni atrijali jew xi arritmiji 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-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 atrijali (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 atrijali u għandhom jingħataw il-parir biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom jekk dawn issejtni.

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-tahbit tal-qalb baxxa

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

Jekk waqt il-kura ir-rata tat-tahbit 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-tahbit tal-qalb tkun inqas minn 50 bpm jew sintomi ta' bradikardija jipersistu (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 jbaxxu r-ritmu tat-tahbit 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 jidhirx li kelli 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 l-funzjoni retinali (ara sezzjoni 5.1). Sa llum mhemmx evidenza li ivabradine għandu effett tossiku fuq ir-retina, iżda l-effetti meta ivabradine jingħata fit-tul għal iktar minn sena għadhom mhux magħrufa. 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.

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 jiehdu ivabradine. Izda peress li mhemmx informazzjoni estensiva wiehed għandu jikkunsidra kardjoverżjoni-DC mhux urgenti 24 siegħa wara l-ahħar 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' jharrex it-titwil tal-QT, li jista' jagħti bidu għal arritmiji severi, b'mod partikolari *Torsade de pointes*.

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

Fil-prova SHIFT kien hemm numru akbar ta' pazjenti li esperjenzaw episodji ta' zieda fil-pressjoni tad-dem waqt li kienu qed jingħataw kura b'ivabradine (7.1%) meta mqabbel mal-pazjenti li ngħataw kura bi placebo (6.1%). Dawn l-episodji sehhew l-aktar ta' spiss ftit wara li giet modifikata l-kura għall-pressjoni tad-dem, 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-dem tagħhom għandha tiġi mmonitorjata f'intervall xieraq (ara sezzjoni 4.8).

Eċċipjenti

Minhabba 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 jiehdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra 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. pimozone, 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 konkomittanti bi prekawzjoni

Dijuretiċi li jnaqqsu l-potassju (dijuretiċi thiazidici 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 dgħajjef hafna ta' dan iċ-ċitokromu. Ivabradine ma jinfluwenzax il-metaboliżmu u l-konċentrazzjoni 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-metaboliżmu u l-farmakokinetika tiegħu b'mod klinikament sinifikanti. Studji fuq interazzjoni bejn mediċini wrew li l-impedituri ta' CYP3A4 iżidu l-konċentrazzjoni tal-plażma ta' ivabradine waqt li l-indutturi jnaqqsuha. Żieda fil-konċentrazzjoni tal-plażma ta' ivabradine tista' tiġi assoċjata mar-riskju ta' bradikardija eċċessiva (ara sezzjoni 4.4).

Kontra-indikazzjonijiet 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 kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-impedituri 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.

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-tahbit tal-qalb diltiazem jew verapamil irriżulta f'żieda fl-esponiment għal ivabradine (żieda minn 2 sa 3 darbiet fl-AUC) u nuqqas addizzjonali fir-ritmu tat-tahbit tal-qalb ta' 5 bpm. L-użu flimkien ta' ivabradine ma' dawn il-prodotti mediċinali huwa kontra-indikat (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 jieħu 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-tahbit tal-qalb mistrieħa hija oghla minn 70 bpm, hemm bżonn li l-pazjent ikun taħt monitoraġġ minhabba ir-rata tat-tahbit 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 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'fażi pivotali III tal-provi kliniċi, il-prodotti mediċinali msemmija hawn taħt ingħataw bħas-soltu flimkien ma' ivabradine mingħajr l-ebda evidenza ta' biża fuq is-sigurtà: impedituri angiotensin converting enzemi, antagonisti angiotensin II, imblokkaturi tar-riċetturi beta, diuretiċi, sustanzi kontra l-aldosterone agents, nitrates li jaħdmu fil-qosor u fit-tul, impedituri HMG CoA reductase, fibrates, impedituri proton pump, antidijabetiċi orali, aspirin u prodotti mediċinali oħra anti-platelet.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott saru biss fl-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'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva. Dawn l-istudji urew effetti hżiena 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 johroġ fil-ħalib tas-sider. Għalhekk ivabradine huwa kontra-indikat waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3).

Nisa li jehtieġu kura b'ivabradine għandhom iwaqqfu t-treddigh u għandhom jagħzlu mod iehor 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). 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. Ivabradine m'għandux effett fuq il-hila biex thaddem magni.

4.8 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 daww li jiddependu mid-doża u relatati mal-effett farmakologiku 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 hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$); rari hafna ($< 1/10000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Sistema ta' klassifika tal-organi	Frekwenza	Terminu ppreferut
Disturbi tad-demmm 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 hafna	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, žieda fl-extra sistoli supra ventrikulari
	Rari hafna	Imblokk AV tat-2 ⁿⁱ grad, imblokk AV tat-3 ^{et} grad
		Sindrome tas-sick sinus
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni tad-demmm 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*	Anġjoedema
		Raxx
	Rari*	Eritema
		Prurite
		Urtikarja
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	Buġhawwieġ
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Mhux komuni*	Astenja, possibbilment relatata ma' bradikardija
		Ghejja, possibbilment relatata ma' bradikardija
	Rari*	Telqa, possibbilment relatata ma' bradikardija
Investigazzjonijiet	Mhux komuni	Kreatinina fid-demmm 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-immaġni (effetti stroboskopici jew kalejdoskopici), dawl ikkuluriti qawwija, jew immaġnijiet multipli (persistenza retinali). Generalment iċ-ċrieki ta' dawl jibdwu 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 atriġali 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' Fazi II/III b'durata ta' mill-inqas 3 xhur li jinkludu aktar minn 40,000 pazjent, l-inċidenza ta' fibrillazzjoni atriġali 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 dwar il-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).

Gestjoni

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 ohra 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_f kardijaku li jikkontrolla d-depolarazzjoni diastolika 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-hin biex jgħaddi l-istimulu intra-atriġali, atrijuventrikulari jew intraventrikulari, la fuq it-tagħfis mijokardijaku u lanqas fuq ir-ripolarizzazzjoni ventrikulari.

Ivabradine jista' jkollu interazzjoni ma' kurrent I_H retinali li jixbah hafna lil I_f kardijaku. Jiehu sehem fit-tiswiġa temporanja tas-sistema viżiva billi jillimita r-rispons retinali għal stimoli għal dawl qawwi. F'kazijiet li jikkagunaw 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 bħala luminożità qawwiya 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 (frazjoni 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-aġina u kontra l-iskemija ta' ivabradine ġiet studjata f'ħames provi randomised għamja doppji (tlieta versus placebo, wiehed versus atenolol u wiehed 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 ġiet ikkonfermata b'doża ta' 7.5 mg darbtejn kuljum. Benefiċċju ieħor ta' aktar minn 5 mg darbtejn kuljum ġie 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-aġina 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' 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 konistenti 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-tehid mill-ħalq).

Fi studji kliniċi randomised kontrollati bil-placebo fuq 725 pazjenti ivabradine ma kellux effikaċja aktar minn amlodipine 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).

L-effikaċja t'ivabradine baqgħet tinzamm matul il-perjodi 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 reġghu deheru 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-tahbit tal-qalb marbut mad-doża bi tnaqqis sinifikanti fil-valur tal-multiplikazzjonijiet tar-rata

mal-pressjoni (rata ta' tahbit 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-tahbit 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 diġabetiċi (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 jirċievu 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-placebo (riskju relattiv ta' ivabradine/placebo 1.08, p=0.197). Ġiet irrapportata bradikardija minn 17.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' ivabradine (2.1% fil-grupp tal-placebo). 7.1% tal-pazjenti ngħataw verapamil, diltiazem jew inibituri qawwija ta' CYP 3A4 waqt l-istudju.

Ġiet osservata zieda statistikament sinifikanti zġhira fil-PCE f'sottogrupp ta' pazjenti speċifikat minn qabel b'aġina fil-klassi CCS II jew oġhla fil-linja bażi (n=12,049) (rati annwali 3.4% meta mqabbel ma' 2.9%, riskju relattiv ta' ivabradine/placebo 1.18, p=0.018), iżda mhux fis-sottogrupp tal-popolazzjoni globali tal-aġina fil-klassi CCS ≥ I (n=14,286) (riskju relattiv ta' ivabradine/placebo 1.11, p=0.110). Id-doża oġhla 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 placebo, 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 rċeview kura standard li kienet tinkludi imblokkaturi tar-riċetturi beta (89 %), inibituri ACE u/jew antagonisti ta' angiotensin II (91 %), diġuretiċi (83 %), u sustanzi kontra l-aldosterone (60 %). Fil-grupp li ngħata ivabradine, 67% tal-pazjenti ngħataw 7.5 mg darbtejn kuljum. Il-perjodu 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 placebo 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 tahzin 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 tahzin 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 (%)	Placebo (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 - Rikoveru l-isptar għal tahzin fl-insuffiċjenza tal-qalb	449 (13.85) 514 (15.86)	491 (15.04) 672 (20.59)	0.91 [0.80; 1.03] 0.74 [0.66; 0.83]	0.128 <0.0001
Endpoints sekondarji ohra: - Mewt mill-kawzi kollha - Mewt minn insuffiċjenza tal-qalb - Rikoveru l-isptar għal kwalunkwe kawża - Rikoveru l-isptar għal raġuni kardjovaskulari	503 (15.52) 113 (3.49) 1231 (37.98) 977 (30.15)	552 (16.91) 151 (4.63) 1356 (41.54) 1122 (34.38)	0.90 [0.80; 1.02] 0.74 [0.58;0.94] 0.89 [0.82;0.96] 0.85 [0.78; 0.92]	0.092 0.014 0.003 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' ≥ 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-kawzi 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 ≥ 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 irregiſtrat, 887 (28%) tal-pazjenti fuq ivabradine tjiebu kontra 776 (24%) tal-pazjenti li ħadu placebo (p=0.001).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bi Procoralan f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' angina pectoris.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini iddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji bi Procoralan f'wieħed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' indeboliment kroniku tal-qalb (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

F'kundizzjonijiet fiżjoloġiċi, ivabradine jintreha malajr mill-pilloli u jinhall 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 ffurmata fil-metaboliżmu fil-bniedem.

Assorbiment u bijodisponibilità

Ivabradine jiġi assorbit malajr u kważi kollu wara li jittiehed mill-halq u jilhaq 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% minhabba l-effett li jghaddi mill-ewwel mill-istonku u mill-fwied.

L-ikel jittardja l-assorbiment b'xi siegħa, u l-esponiment fil-plażma jiżdied b'20%-30%. Hu aħjar li l-pilloli jittiehdu ma' l-ikel biex b'hekk tonqos il-varjabbiltà intra-individwali fil-kxif (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Ivabradine huwa bejn wiehed u iehor 70% marbut mal-proteġina tal-plażma u l-volum ta' distribuzzjoni fiss huwa vicin 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-metaboliżmu hi d-derivattiv N-desmethylated (S18982) ma' kxif ta' madwar 40% tal-prodott mediċinali originali. Il-metaboliżmu ta' din is-sustanza attiva ffurmata fil-metaboliżmu wkoll tinvolvi CYP3A4. Ivabradine għandu affinità baxxa għal CYP3A4, m'għandux induzzjoni u lanqas impedizzjoni klinikament rilevanti ta' CYP3A4 u għalhekk mhux mistenni li jbidel il-livell ta' sustanza li tiġi metabolizzata minn CYP3A4 jew il-konċentrazzjonijiet fil-plażma. Bil-maqlub impedituri u mediċini li jġieghlu iċ-CYP3A4 jahdem iżjed qawwi jistgħu jaffetwaw 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-halq titneħħa mingħajr ma tinbidel fl-awrina.

Linearità/nuqqas ta' linearità

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

Popolazzjonijiet speċjali

- Persuni akbar fl-età: ma kienx hemm differenza farmakokinetika (AUC u Cmax) 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-metaboliżmu 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-metaboliżmu prinċipali kienu madwar 20% oghla 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).

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 dozi sa 15-20 mg darbtejn kuljum. F'doži 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 jingħata flimkien ma' impedituri qawwija ta' CYP3A4 jista' jwassal għal tnaqqis eċċessiv fir-rata tat-taħbit tal-qalb għalkemm ir-riskju jonqos b'impedituri moderati ta' CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5).

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 nġataw ivabradine (dożi ta' 2, 7 jew 24 mg/kg/jum) għal sena, ġie osservat tibdil reversibbli 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 rilevanti.

Rapport ta' Stima tar-Riskju Ambjentali (ERA)

L-istima tar-riskju ambjentali ta' ivabradine twettqet skont il-linji gwida Ewropej għal ERA.

Ir-risultati 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 monohydrate

Magnesium stearate (E 470 B)

Maize starch

Maltodextrin

Silica, colloidal anhydrous (E 551)

Il-kisja b'rita

Hypromellose (E 464)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 6000

Glycerol (E 422)

Magnesium stearate (E 470 B)

Iron oxide isfar (E172)

Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

Folji ta' Aluminium/PVC ippakkjati f'kaxxi tal-kartun.

Id-daqs tal-pakkett

Pakketti bil-ġranet li fihom 14, 28, 56, 84, 98, 100 jew 112 pilloli miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Franza

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

EU/1/05/316/001-007

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25/10/2005

Data tal-aħħar tiġdid: 25/10/2010

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija

Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>



Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Procoralan 7.5 mg pilloli miksija b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Pillola waħda miksija b'rita fiha 7.5 mg ivabradine (ekwivalenti għal 8.085 mg ivabradine hydrochloride)

Eċċipient b'effett magħruf: 61.21 mg lactose monohydrate
Għal-lista kompluta ta' eċċipienti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita, kulur is-salamun, triangulari, imnaqqxa b'"7.5" fuq naħa waħda u b'  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-tahbit tal-qalb ≥ 70 bpm. Ivabradine huwa indikat:

- f'adulti li ma jistgħux jittolleraw jew li għandhom kontra-indikazzjoni għall-użu ta' beta-blockers
- jew f'kombinazzjoni ma' beta-blockers f'pazjenti li mhumex 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 ≥ 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 jingħata

Pożoloġija

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

Kura sintomatika ta' angina pectoris kronika stabbli

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

Id-doża tal-bidu ta' ivabradine ma ghandhiex taqbeż 5 mg darbtejn kuljum f'pazjenti li ghandhom inqas minn 75 sena. Wara tlieta sa erba' gimghat 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' tizdied 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 ghandhiex 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 jippersistu 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 gimagħtejn ta' kura, id-doża tista' tizdied 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 tizdied 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 jippersistu s-sintomi ta' bradikardija (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni speċjali

Persuni akbar fl-età

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 tizdied bil-qies jekk ikun hemm bżonn.

Pazjenti b'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 jintuza bi prekawżjoni f'dawn in-nies.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Mhemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti li jbatu minn indeboliment hafif tal-fwied. Għandhom jittieħdu prekawżjonijiet 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 zieda kbira fil-kxi sistemiku (ara sezzjoni 4.3 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ivabradine fit-tfal taht it-18-il sena ma għewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli għandhom jittiehdu mill-halq 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 wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1
- Rata tat-tahbit tal-qalb mistrieħa ta' inqas minn 70 tahbita 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' impedituri taċ-ċitokromu qawwi P450 3A4 bħal mediċini kontra l-fungi tat-tip azole (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-tahbit tal-qalb (ara sezzjoni 4.5)
- Tqala, treddigh 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'angina pectoris sintomatika kronika stabbli

Ivabradine huwa indikat 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' tahbit tal-qalb

Minhabba li r-rata tat-tahbit tal-qalb tista' tvarja b'mod konsiderevoli maż-żmien, għandu jiġi kkunsidrat il-kejl serjali tar-rata tat-tahbit tal-qalb, ECG jew monitoraġġ ambulatorju fuq 24 siegħa meta tiġi ddeterminata r-rata tat-tahbit 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-tahbit tal-qalb, b'mod partikolari meta r-rata tat-tahbit tal-qalb tinzel għal taht 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 atrijali jew xi aritmiji kardijaċi ohra li jinterferixxu mal-funzjoni ta' *sinus node*.

F'pazjenti kkurati b'ivabradine, hemm riskju akbar li tigi żviluppata fibrillazzjoni atrijali (ara sezzjoni 4.8). Il-fibrillazzjoni atrijali 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 atrijali (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 atrijali u għandhom jingħataw il-parir biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom jekk dawn isehħu..

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-tahbit tal-qalb baxxa

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

Jekk waqt il-kura ir-rata tat-tahbit 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-tahbit tal-qalb tkun inqas minn 50 bpm jew sintomi ta' bradikardija jippersistu (ara sezzjoni 4.2).

Użu flimkien ma' imblokkaturi tal-kanal tal-kalcju

L-użu ta' ivabradine huwa kontraindikatur flimkien ma' calcium *channel blockers* li jbaxxu r-ritmu tat-tahbit 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 hsara. Ivabradine flimkien ma' dihydropyridine calcium *channel blockers* ma jidhirx li kellu effikaċja addizzjonali.

Insuffiċjenza kronika tal-qalb

L-insuffiċjenza tal-qalb trid tkun stabbli qabel ma tigi 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 l-funzjoni retinali (ara sezzjoni 5.1). Sa llum mhemmx evidenza li ivabradine għandu effett tossiku fuq ir-retina, iżda l-effetti meta ivabradine jingħata fit-tul għal iktar minn sena għadhom mhux magħrufa. Wiehed għandu jikkunsidra jekk titwaqqafx il-kura jekk kemm-il darba jkun hemm deterjorament mhux mistenni fil-funzjoni visuali. Wiehed għandu joqghod 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. Iżda peress li mhemmx informazzjoni estensiva wieħed għandu jikkunsidra kardjoverżjoni-DC mhux urġenti 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 kkunsidrat 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-dem

Fil-prova SHIFT kien hemm numru akbar ta' pazjenti li esperjenzaw episodji ta' zieda fil-pressjoni tad-dem waqt li kienu qed jingħataw kura b'ivabradine (7.1%) meta mqabbel mal-pazjenti li ngħataw kura bi placebo (6.1%). Dawn l-episodji sehhew l-aktar ta' spiss ftit wara li giet modifikata l-kura għall-pressjoni tad-dem, 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-dem tagħhom għandha tiġi mmonitorjata f'intervall xieraq (ara sezzjoni 4.8).

Eċċipjenti

Minhabba 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. pimozone, 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 konkomittanti bi prekawzjoni

Dijuretiċi li jnaqqsu l-potassju (dijuretiċi thiazidici u dijuretiċi loop): ipokalemija tista' żżid ir-riskju ta' aritmija. Minhabba li ivabradine jista' jikkawża bradikarja, il-kombinazzjoni li tirriżulta ta' ipokalemija u bradikarja 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

Iċ-ċitokromu P4503A4 (CYP3A4)

Ivabradine jiġi metabolizzat b'CYP3A4 biss u hu impeditur dgħajef ħafna ta' dan iċ-ċitokromu. Ivabradine ma jinfluwenzax il-metaboliżmu u l-konċentrazzjoni 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-metaboliżmu u l-farmakokinetika tiegħu b'mod klinikament sinifikanti. Studji fuq interazzjoni bejn mediċini wrew li l-impedituri ta' CYP3A4 iżidu l-konċentrazzjoni tal-plażma ta' ivabradine waqt li l-indutturi jnaqqsuha. Żieda fil-konċentrazzjoni tal-plażma ta' ivabradine tista' tiġi assoċjata mar-riskju ta' bradikardija eċċessiva (ara sezzjoni 4.4).

Kontra-indikazzjonijiet 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 kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-impedituri 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.

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-tahbit tal-qalb diltiazem jew verapamil irriżulta f'żieda fl-esponiment għal ivabradine (zieda minn 2 sa 3 darbiet fl-AUC) u nuqqas addizzjonali fir-ritmu tat-tahbit tal-qalb ta' 5 bpm. L-użu flimkien ta' ivabradine ma' dawn il-prodotti mediċinali huwa kontra-indikat (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 jieħu 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-tahbit tal-qalb mistrieħa hija oghla minn 70 bpm, hemm bżonn li l-pazjent ikun taħt monitoraġġ minhabba ir-rata tat-tahbit 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 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'fazi pivotali III tal-provi kliniċi, il-prodotti mediċinali msemmija hawn taħt ingħataw bħas-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 jahdmu fil-qosor u fit-tul, impedituri HMG CoA reductase, fibrates, impedituri proton pump, antidijabetiċi orali, aspirin u prodotti mediċinali ohra anti-platelet.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet ohra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott saru biss fl-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 hżiena 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 johroġ 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 jagħżlu mod iehor 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). 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. Ivabradine m'għandux effett fuq il-hila biex thaddem magni.

4.8. 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 dawki li jiddependu mid-doża u relatati mal-effett farmakologiku 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-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, generalment fl-ewwel xahar tal-kura Sturdament, possibbilment relatata ma' bradikardija
	Mhux komuni*	Sinkope, possibbilment relatata ma' bradikardija
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni hafna	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, žieda fl-extra sistoli supra ventrikulari
	Rari hafna	Imblokk AV tat-2 ⁿⁱ grad, imblokk AV tat-3 ^{et} grad 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' zaqq*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Mhux komuni*	Anġjoedema
		Raxx
	Rari*	Eritema
		Prurite
		Urtikarja
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	Buġhawwieġ
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 viziv. Is-soltu dawn jiġu kkawżati minn varjazzjoni f'daqqa ta' qawwa fid-dawl. Iċ-ċrieki ta' dawl jistgħu jiġu deskritti bħala li donnhom raggiera, dekompożizzjoni tal-immagni (effetti stroboskopici jew kalejdoskopici), dawl ikkoloriti qawwija, jew immagnijiet multipli (persistenza retinali). Ġeneralment iċ-ċrieki ta' dawl jibdwu 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 taħt jew daqs 40 bpm.

Fl-istudju SIGNIFY, ġiet osservata fibrillazzjoni atrijsjali 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' Fazi II/III b'durata ta' mill-inqas 3 xhur li jinkludu aktar minn 40,000 pazjent, l-inċidenza ta' fibrillazzjoni atrijsjali 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 dwar il-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).

Gestjoni

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 ohra 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 I_f 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-hin 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 jixbah hafna lil I_f kardijaku. Jiehu sehem fit-tiswiġa temporanja tas-sistema viżiva billi jillimita r-rispons retinali għal stimoli għal dawl qawwi. F'kazijiet li jikkagunaw 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 bħala luminożità qawwiya 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-aġina u kontra l-iskemija ta' ivabradine ġiet studjata f'ħames provi randomised għamja doppji (tlieta versus placebo, wiehed versus atenolol u wiehed 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 ġiet ikkonfermata b'doża ta' 7.5 mg darbtejn kuljum. Benefiċċju ieħor ta' aktar minn 5 mg darbtejn kuljum ġie 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-aġina 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' 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 konistenti 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-tehid mill-ħalq).

Fi studji kliniċi randomised kontrollati bil-placebo fuq 725 pazjenti ivabradine ma kellux effikaċja aktar minn amlodipine 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).

L-effikaċja t'ivabradine baqgħet tinzamm matul il-perjodi 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 reġghu deheru 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-tahbit tal-qalb marbut mad-doża bi tnaqqis sinifikanti fil-valur tal-multiplikazzjonijiet tar-rata

mal-pressjoni (rata ta' tahbit 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-tahbit tal-qalb deher f'pazjenti kkurati b'ivabradine għal ta' l-inqas sena (n = 713). Ma għe 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 diġabetiċi (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 jirċievu 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 għe 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-placebo (riskju relattiv ta' ivabradine/placebo 1.08, p=0.197). Għet irrapportata bradikardija minn 17.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' ivabradine (2.1% fil-grupp tal-placebo). 7.1% tal-pazjenti nġhataw verapamil, diltiazem jew inibituri qawwija ta' CYP 3A4 waqt l-istudju.

Għet osservata zieda statistikament sinifikanti zġhira fil-PCE f'sottogrupp ta' pazjenti speċifikat minn qabel b'aġina fil-klassi CCS II jew oġhla fil-linja bażi (n=12,049) (rati annwali 3.4% meta mqabbel ma' 2.9%, riskju relattiv ta' ivabradine/placebo 1.18, p=0.018), iżda mhux fis-sottogrupp tal-popolazzjoni globali tal-aġina fil-klassi CCS ≥ I (n=14,286) (riskju relattiv ta' ivabradine/placebo 1.11, p=0.110). Id-doża oġhla 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 placebo, kbir tar-riżultati li sar fuq 6505 pazjent adult bi CHF kronika stabbli (għal ≥ 4 ġimġhat), 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 rċeview kura standard li kienet tinkludi imblokkaturi tar-riċetturi beta (89 %), inibituri ACE u/jew antagonisti ta' angiotensin II (91 %), diġuretiċi (83 %), u sustanzi kontra l-aldosterone (60 %). Fil-grupp li nġhata ivabradine, 67% tal-pazjenti nġhataw 7.5 mg darbtejn kuljum. Il-perjodu 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-ferġhat ta' ivabradine u placebo 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 tahzin 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 tahzin 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 (%)	Placebo (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 - Rikoveru l-isptar għal tahzin fl-insuffiċjenza tal-qalb	449 (13.85) 514 (15.86)	491 (15.04) 672 (20.59)	0.91 [0.80; 1.03] 0.74 [0.66; 0.83]	0.128 <0.0001
Endpoints sekondarji ohra: - Mewt mill-kawzi kollha - Mewt minn insuffiċjenza tal-qalb - Rikoveru l-isptar għal kwalunkwe kawża - Rikoveru l-isptar għal raġuni kardjovaskulari	503 (15.52) 113 (3.49) 1231 (37.98) 977 (30.15)	552 (16.91) 151 (4.63) 1356 (41.54) 1122 (34.38)	0.90 [0.80; 1.02] 0.74 [0.58;0.94] 0.89 [0.82;0.96] 0.85 [0.78; 0.92]	0.092 0.014 0.003 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' ≥ 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 ohrajn, inkluż il-mewt mill-kawzi 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 ≥ 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 ohrajn, 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 irregistrat, 887 (28%) tal-pazjenti fuq ivabradine tjiebu kontra 776 (24%) tal-pazjenti li ħadu placebo (p=0.001).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bi Procoralan f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' angina pectoris.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini iddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji bi Procoralan f'wieħed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' indeboliment kroniku tal-qalb (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

F'kundizzjonijiet fiżjoloġiċi, ivabradine jintreha malajr mill-pilloli u jinhall 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 ffurmata fil-metaboliżmu fil-bniedem.

Assorbiment u bijodisponibilità

Ivabradine jiġi assorbit malajr u kważi kollu wara li jittiehed mill-halq u jilhaq 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% minhabba l-effett li jghaddi mill-ewwel mill-istonku u mill-fwied.

L-ikel jittardja l-assorbiment b'xi siegħa, u l-esponiment fil-plażma jiżdied b'20%-30%. Hu aħjar li l-pilloli jittiehdu ma' l-ikel biex b'hekk tonqos il-varjabbiltà intra-individwali fil-kxif (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Ivabradine huwa bejn wiehed u iehor 70% marbut mal-proteġina tal-plażma u l-volum ta' distribuzzjoni fiss huwa vicin 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-metaboliżmu hi d-derivattiv N-desmethylated (S18982) ma' kxif ta' madwar 40% tal-prodott mediċinali originali. Il-metaboliżmu ta' din is-sustanza attiva ffurmata fil-metaboliżmu wkoll tinvolvi CYP3A4. Ivabradine għandu affinità baxxa għal CYP3A4, m'għandux induzzjoni u lanqas impedizzjoni klinikament rilevanti ta' CYP3A4 u għalhekk mhux mistenni li jbidel il-livell ta' sustanza li tiġi metabolizzata minn CYP3A4 jew il-konċentrazzjonijiet fil-plażma. Bil-maqlub impedituri u mediċini li jġieghlu iċ-CYP3A4 jahdem iżjed qawwi jistgħu jaffetwaw 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-halq titneħħa mingħajr ma tinbidel fl-awrina.

Linearità/nuqqas ta' linearità

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

Popolazzjonijiet speċjali

- Persuni akbar fl-età: ma kienx hemm differenza farmakokinetika (AUC u Cmax) 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-metaboliżmu 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-metaboliżmu prinċipali kienu madwar 20% oghla 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).

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 dozi sa 15-20 mg darbtejn kuljum. F'doži 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 jingħata flimkien ma' impedituri qawwija ta' CYP3A4 jista' jwassal għal tnaqqis eċċessiv fir-rata tat-taħbit tal-qalb għalkemm ir-riskju jonqos b'impedituri moderati ta' CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5).

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 reversibbli 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 rilevanti.

Rapport ta' Stima 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 monohydrate

Magnesium stearate (E 470 B)

Maize starch

Maltodextrin

Silica, colloidal anhydrous (E 551)

Il-kisja b'rita

Hypromellose (E 464)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 6000

Glycerol (E 422)

Magnesium stearate (E 470 B)

Iron oxide isfar (E172)

Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

Folji ta' Aluminium/PVC ippakkjati f'kaxxi tal-kartun.

Id-daqs tal-pakkett

Pakketti bil-ġranet li fihom 14, 28, 56, 84, 98, 100 jew 112 pilloli miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franza

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

EU/1/05/316/008-014

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25/10/2005

Data tal-aħħar tiġdid: 25/10/2010

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

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

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran - 45520 Gidy, Franza
Servier (Ireland) Industries Ltd, Gorey Road – Arklow – Co. Wicklow, L-Irlanda
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B – 03-236 Warszawa, Il-Polonja
Laboratorios Servier, S.L, Avda. de los Madroños, 33 -28043 Madrid, Spanja

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati 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)

L-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 agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat 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).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-agġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

• Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju dwar l-utilizzazzjoni tal-mediċina mwettaq f'diversi pajjiżi taż-ŻEE bil-għan li jiddeskrivi l-karatteristiċi ta' min juża ivabradine, kif ukoll li jiddeskrivi l-mudelli ta' użu ta' ivabradine, u l-konformità mal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju.	Ġunju 2018

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Procoralan 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)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha lactose monohydrate
Ara l-fuljett ta' tagħrif għas-sustanzi mhux attivi.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija 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' 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
--

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franza

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

EU1/05/316/001
[EU1/05/316/002]
[EU1/05/316/003]
[EU1/05/316/004]
[EU1/05/316/005]
[EU1/05/316/006]
[EU1/05/316/007]

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

PROCORALAN 5 mg

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

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Procoralan 5 mg pilloli miksija b'rita
ivabradine

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

Les Laboratoires Servier

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. OHRAJN

Ġranet tal-gimgha

IT-TNEJN
IT-TLIETA
L-ERBGHA
IL-HAMIS
IL-ĠIMGHA
IS-SIBT
IL-HADD

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Procoralan 7.5 mg pilloli miksija b'rita
ivabradine

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

Pillola waħda miksija b'rita fiha 7.5 mg ivabradine (ekwivalenti għal 8.085 mg bhala ivabradine hydrochloride)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha lactose monohydrate
Ara l-fuljett ta' tagħrif għas-sustanzi mhux attivi.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija 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' 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. 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
--

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franza

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

EU1/05/316/008
[EU1/05/316/009]
[EU1/05/316/010]
[EU1/05/316/011]
[EU1/05/316/012]
[EU1/05/316/013]
[EU1/05/316/014]

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

PROCORALAN 7.5 mg

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

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Procoralan 7.5 mg pilloli miksija b'rita
ivabradine

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

Les Laboratoires Servier

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. OHRAJN

Ġranet tal-gimgha

IT-TNEJN
IT-TLIETA
L-ERBGHA
IL-HAMIS
IL-ĠIMGHA
IS-SIBT
IL-HADD

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: informazzjoni għall pazjent

Procoralan 5 mg pilloli miksija b'rita Procoralan 7.5 mg pilloli miksija b'rita ivabradine



Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tghin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina 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'inhu Procoralan u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Procoralan
3. Kif għandek tiehu Procoralan
4. Effetti sekondarji li possibbli
5. Kif taħžen Procoralan
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X' inhu Procoralan u għalxiex jintuża

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

- Angina pectoris sintomatika stabbli (li tikkaġuna uġiġh 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 imsejnin 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 "angina")

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

Dwar l-insuffiċjenza kronika tal-qalb:

L-insuffiċjenza kronika tal-qalb hija marda tal-qalb li ssehh 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, gheja u nefha fl-għekiesi.

Kif jahdem Procoralan?

Procoralan jahdem billi jnaqqas ir-rata tat-tahbit tal-qalb bi ftit tahbit fil-minuta. Dan inaqqas il-bżonn tal-ossignu għall-qalb speċjalment f'ċirkostanzi meta hemm aktar possibiltà ta' attakk ta' angina. B'hekk Procoralan jgħin biex jikkontrolla u jnaqqas l-attakki ta' angina.

Barra minn hekk billi rata għolja tal-qalb taffettwa hażin 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'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Procoralan

Tihux Procoralan

- jekk inti allergiku għal ivabradine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6);
- jekk ir-rata tat-tahbit tal-qalb waqt il-mistrieħ hija baxxa hafna (inqas minn 70 tahbita 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;
- jekk qed ikollok attakk tal-qalb;
- jekk tbat minn pressjoni baxxa hafna;
- jekk tbat minn angina mhux stabbli (tant qawwija li l-uġiġh fis-sider ikun spiss hafna anke meta mhemmx eżerċizzju fiżiku);
- jekk tbat minn insuffiċjenza tal-qalb li dan l-aħħar marret għall-aġħar;
- jekk it-tahbita 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-demm 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 Procoralan

- jekk tbat minn disturbi fir-ritmu tat-tahbit tal-qalb (bħal tahbit irregolari tal-qalb, palpitazzjonijiet, zieda fl-uġiġh 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' ghejja, sturdament jew qtugħ ta' nifs (dan jista' jfisser li għandek il-qalb qed thabbat bil-mod hafna),
- jekk tbat minn sintomi ta' fibrillazzjoni atrijali (rata tal-polz fi stat mistrieħ eċċezzjonalment għolja (aktar minn 110 tahbita fil-minuta) jew irregolari, mingħajr l-ebda raġuni evidenti, li jagħmilha diffiċli biex titkejjel,
- jekk riċentament kellek puplesija (attakk ċerebrali),
- jekk tbat hafif għal moderat minn pressjoni baxxa,
- jekk tbat minn pressjoni tad-demm 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-ghajn,
- jekk tbat minn problemi moderati tal-fwied,
- jekk tbat minn problemi qawwija tal-kliewi,

Jekk xi haġa msemija hawn fuq tolqot lilek, kellek minnufih lit-tabib tiegħek qabel jew waqt li tkun qed tiehu Procoralan.

Tfal

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

Mediċini oħra u Procoralan

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haġt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Kun ċert li tgħarraf lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi mediċini hawn taħt imsemmija, għax ikun hemm bżonn ta' aġġustar tad-doża ta' Procoralan 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-tahbit tal-qalb)
 - bepridil (kura għal angina pectoris)
 - xi mediċini għall-kura ta' ansjetà, skizofrenija jew psikozi oħra (bħal pimozone, 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).

Procoralan ma' ikel u xorb

Evita li tiehu il-meraq tal-grejpfrut meta tkun qed tiehu Procoralan.

Tqala u treddigh

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

Jekk int tqila u haġt Procoralan, għid lit-tabib tegħek.

Tihux Procoralan jekk tista' tinqabad tqila hlief jekk qed tuża mizuri ta' kontraċezzjoni affidabbli (ara "Tihux Procoralan").

Tihux Procoralan jekk qed tredda' (ara taħt "Tihux Procoralan"). Kellek lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew beħsiebek tredda' peress li t-treddigh għandu jitwaqqaf jekk tiehu Procoralan.

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 tiehu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Procoralan jista' jikkawżalek fenomeni viżivi mudwali temporanji (luminożità temporanja fil-kamp viżiv, ara "Effetti Sekondarji li jista' jkollu"). Jekk jiġrilek hekk, oqghod 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.

Procoralan fih il-lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal xi hlew-wiet, għid lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

3. Kif ghandek tiehu Procoralan

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib tieghek. Dejjem ghandek taçcerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Procoralan irid jittiehed mal-ikel.

Jekk qiegħed tiġi kkurat għal angina pectoris stabbli

Id-doża tal-bidu ma għandhiex tkun iktar minn pillola waħda ta' Procoralan 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 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' Procoralan 5 mg (li tikkorrispondi għal 2.5 mg ta' ivabradine) filgħodu u nofs pillola ta' 5 mg filgħaxija.

Jekk qed tiġi kkurat/a għal insufficjenza kronika tal-qalb

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' pillola waħda ta' Procoralan 5 mg darbtejn kuljum u tiżdied jekk ikun hemm bżonn għal pillola 1 ta' Procoralan 7.5 mg darbtejn kuljum. It-tabib jagħżel 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 Procoralan 5 mg (li hija 2.5 mg ivabradine) filgħodu u nofs pillola 5 mg filgħaxija.

Jekk tiehu Procoralan aktar milli suppost

B'doża kbira ta' Procoralan 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 Procoralan

Jekk tinsa tiehu d-doża ta' Procoralan, 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 ħadt l-aħħar pillola ta' Procoralan.

Jekk tieqaf tiehu Procoralan

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

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina 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-medicina huma dipendenti fuq id-doża u huma relatati mal-mod ta' azzjoni tagħha:

Komuni ħafna:

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

Komuni:

Modifikazzjoni fil-funzjoni tal-qalb (is-sintomi huma tnaqqis fir-rata tat-tahbit tal-qalb). Dawn isehhu 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-tahbit tal-qalb, pressjoni tad-demmi mhux ikkontrollata, uġiġħ ta' ras, sturdament u viżta mċajpra (li wiehed ma jarax ċar).

Mhux komuni:

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

Rari:

Urtikarja, haġġ, hmura tal-wiċċ, thossok ma tiflahx.

Rari ħafna:

Tahbitiet irregolari tal-qalb.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla 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 Procoralan

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx 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 gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna 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 għal protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Procoralan

- Is-sustanza attiva hi ivabradine (bhala hydrochloride)
Procoralan 5 mg: pillola wahda miksija b'rita fiha 5 mg ivabradine (ekwivalenti ghal 5.390 mg ivabradine hydrochloride)
Procoralan 7.5 mg: pillola wahda miksija b'rita fiha 7.5 mg ivabradine (ekwivalenti ghal 8.085 mg ivabradine hydrochloride)
- Is-sustanzi l-ohra fil-qalba tal-pillola huma: lactose monohydrate, magnesium stearate (E 470 B), maize starch, maltodextrin, colloidal anhydrous silica (E 551), u fil-kisja tal-pillola: hypromellose (E 470), titanium dioxide (E 171), macrogol 6000, glycerol (E 422), magnesium stearate (E 470B), iron oxide isfar (E 172), iron oxide ahmar (E 172).

Kif jidher Procoralan u l-kontenut tal-pakkett

Procoralan 5 mg pilloli huma pilloli miksija b'rita, kulur is-salamun, oblungi, b'sinjal imnaqqax fuq iż-żewġ naħat, imnaqqxin b'“5” fuq naħa wahda u b'☞ fuq in-naħa l-ohra.

Procoralan 7.5 mg pilloli huma pilloli miksija b'rita, kulur is-salamun, triangolari, imnaqqxin b'“7.5” fuq naħa wahda u b'☞ fuq in-naħa l-ohra.

Il-pilloli jigu f'pakketti (folji tal-Aluminju/PVC) ta' 14, 28, 56, 84, 98, 100 jew 112-il pillola immarkati bil-granet.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex- Franza

Manifattur

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy – Franza

Servier (Ireland) Industries Ltd
Gorey Road
Arklow – Co. Wicklow – L-Irlanda

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A.
ul. Annopol 6B – 03-236 Warszawa – Il-Polonja

u

Laboratorios Servier, S.L.
Avda. de los Madroños, 33
28043 Madrid
Spanja

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

België/Belgique/Belgien

S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

Lietuva

UAB "SERVIER PHARMA"
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

България

Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

Česká republika

Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel.: + 36 1 238 77 99

Danmark

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Malta

GALEPHARMA Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

Deutschland

Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

Norge

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

Österreich

Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

España

Laboratorios Servier S.L.
Tel: +34 91 748 96 30

Polska

Servier Polska SP. Z O.O.
Tel.: + 48 (0) 22 594 90 00

France

Les Laboratoires Servier
Tél: +33 (0)1 55 72 60 00

Portugal

Servier Portugal, Lda
Tel: +351 21 312 20 00

Hrvatska

Servier Pharma, d. o. o.
Tel.: +385 (0)1 3016 222

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 6638110

Slovenija

Servier Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 563 48 11

Ísland

Servier Laboratories
C/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel: +421 0(2) 5920 41 11

Italia

Servier Italia S.p.A.

Suomi/Finland

Servier Finland Oy

Tel: +39 (06) 669081

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22741741

Latvija

SIA Servier Latvia

Tel: + 371 6750 2039

Puh/Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige

Servier Sverige AB

Tel: +46(8)5 225 08 00

United Kingdom

Servier Laboratories Ltd

Tel: +44 (0)1 753 666409

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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