**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Implicor 25 mg/5 mg apvalkotās tabletes

Implicor 50 mg/5 mg apvalkotās tabletes

Implicor 25 mg/7,5 mg apvalkotās tabletes

Implicor 50 mg/7,5 mg apvalkotās tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Implicor 25 mg/5 mg apvalkotās tabletes

Viena apvalkotā tablete satur 25 mg metoprolola tartrāta (*Metoprololi tartras*) un 5 mg ivabradīna (*Ivabradinum;* atbilst 5,390 mg ivabradīna hidrohlorīda).

Implicor 50 mg/5 mg apvalkotās tabletes

Viena apvalkotā tablete satur 50 mg metoprolola tartrāta (*Metoprololi tartras*) un 5 mg ivabradīna (*Ivabradinum;* atbilst 5,390 mg ivabradīna hidrohlorīda).

Implicor 25 mg/7,5 mg apvalkotās tabletes

Viena apvalkotā tablete satur 25 mg metoprolola tartrāta (*Metoprololi tartras*) un 7,5 mg ivabradīna (*Ivabradinum;* atbilst 8,085 mg ivabradīna hidrohlorīda).

Implicor 50 mg/7,5 mg apvalkotās tabletes

Viena apvalkotā tablete satur 50 mg metoprolola tartrāta (*Metoprololi tartras*) un 7,5 mg ivabradīna (*Ivabradinum;* atbilst 8,085 mg ivabradīna hidrohlorīda).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete.

Implicor 25 mg/5 mg apvalkotās tabletes

Balta, apaļa apvalkotā tablete (25/5 mg), diametrs 7,3 mm, iespiedums Description : gravureCP1 vienā pusē un otrā pusē.

Implicor 50 mg/5 mg apvalkotās tabletes

Balta, apaļa apvalkotā tablete (50/5 mg), diametrs 8,5 mm, iespiedums Description : gravureCP2 vienā pusē un otrā pusē.

Implicor 25 mg/7,5 mg apvalkotās tabletes

Balta, iegarena apvalkotā tablete (25/7,5 mg), garums 9,3 mm un platums 5,8 mm, iespiedums Description : gravureCP3 vienā pusē un  otrā pusē.

Implicor 50 mg/7,5 mg apvalkotās tabletes

Balta, iegarena apvalkotā tablete (50/7,5 mg), garums 10,8 mm un platums 6,7 mm, iespiedums Description : gravureCP4 vienā pusē un otrā pusē.

**4. Klīniskā informācija**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Implicor indicēts aizvietojošai terapijai hroniskas stabilas stenokardijas simptomātiskai ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar normālu sinusa ritmu, kuru stāvoklis jau tiek kontrolēts, lietojot metoprololu un ivabradīnu tādās pašās devās.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

Ieteicamā Implicor deva ir viena tablete divas reizes dienā: viena reize no rīta, bet otra — vakarā.

Implicor drīkst lietot tikai tādiem pacientiem, kuru stāvoklis jau tiek kontrolēts, vienlaicīgi lietojot šo zāļu atsevišķās sastāvdaļas stabilās devās, un kuriem tiek lietota optimāla metoprolola deva.

Lēmumu par terapijas titrēšanu ieteicams pieņemt tad, ja ir iespējams veikt periodiskus sirdsdarbības ritma vai EKG mērījumus vai ambulatoru monitorēšanu 24 stundu garumā, un titrēšana jāveic ar atsevišķajām metoprolola un ivabradīna sastāvdaļām, nodrošinot, ka pacients turpina lietot optimālu metoprolola un ivabradīna devu. Ja ārstēšanas laikā sirds ritms miera stāvoklī kļūst lēnāks par 50 sitieniem minūtē vai ja pacientam ir ar bradikardiju saistīti simptomi, piemēram, reibonis, nogurums vai hipotensija, jāveic lejupejoša titrēšana ar atsevišķi lietotām metoprolola un ivabradīna sastāvdaļām, nodrošinot, ka pacients turpina lietot optimālu metoprolola devu.Pēc devas samazināšanas jāvēro sirds ritms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja, neraugoties uz devas samazināšanu, sirds ritms saglabājas zem 50 sitieniem minūtē vai turpinās bradikardijas simptomi, ārstēšana jāpārtrauc.

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir lielāks par 15 ml/min, deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir zem 15 ml/min, Implicor jālieto piesardzīgi.

*Aknu darbības traucējumi*

Implicor var lietot pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem.

Ordinējot šīs zāles pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība.

Implicor ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

*Gados vecāki cilvēki*

Ievērojot piesardzību, Implicor var lietot gados vecāki pacienti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija*

Implicor drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Implicor jālieto iekšķīgi divas reizes dienā ēdienreižu laikā. Lietojot ēdienreižu laikā, metoprolola iedarbība pastiprinās (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tas jāņem vērā pacientiem, kuri lietojuši metoprololu tukšā dūšā un pāriet uz Implicor lietošanu.

**4.3. Kontrindikācijas**

* Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai citiem bēta blokatoriem (iespējama krustota jutība pret dažādiem bēta blokatoriem).
* Simptomātiska bradikardija.
* Kardiogēns šoks.
* Sinusa mezgla vājuma sindroms (arī sinuatriālā blokāde).
* 2. vai 3. pakāpes AV blokāde.
* Akūts miokarda infarkts vai pacienti ar aizdomām par akūtu miokarda infarktu ar tādām komplikācijām kā būtiska bradikardija, pirmās pakāpes sirds blokāde, sistoliska hipotensija (zem 100 mmHg) un/vai smaga sirds mazspēja.
* Smaga (< 90/50 mmHg) vai simptomātiska hipotensija.
* Nestabila vai akūta sirds mazspēja.
* Pacienti, kuriem veic intermitējošu inotropo terapiju ar bēta receptoru agonistu.
* Atkarība no elektrokardiostimulatora (sirds ritmu nodrošina tikai elektrokardiostimulators).
* Nestabila stenokardija.
* Smaga perifēro asinsvadu slimība.
* Neārstēta feohromocitoma.
* Smaga aknu mazspēja.
* Metabolā acidoze.
* Kombinācija ar spēcīgiem citohroma P450 3A4 inhibitoriem, piemēram, azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (ketokonazols, itrakonazols), makrolīdu antibiotikām (klaritromicīns, eritromicīns *per os*, josamicīns, telitromicīns), HIV proteāzes inhibitoriem (nelfinavīrs, ritonavīrs) vai nefazodonu (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).
* Kombinācija ar verapamilu vai diltiazemu, kas ir vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori ar sirdsdarbības ātrumu samazinošām īpašībām (skatīt 4.5. apakšpunktu).
* Grūtniecība, barošana ar krūti un sievietes reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto atbilstošas kontracepcijas metodes (skatīt 4.6. apakšpunktu).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Īpaši brīdinājumi

*Nelabvēlīga ietekme uz klīnisko iznākumu pacientiem ar simptomātisku hronisku stabilu stenokardiju*

Implicor ir indicēts tikai hroniskas stabilas stenokardijas simptomātiskai ārstēšanai, jo ivabradīnam nepiemīt labvēlīga ietekme uz kardiovaskulāro iznākumu (piem., miokarda infarkts vai kardiovaskulāra nāve; skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Sirdsdarbības ātruma mērījumi*

Ņemot vērā, ka laika gaitā ir iespējamas vērā ņemamas sirds ritma svārstības, nosakot pacientiem pulsu miera stāvoklī ivabradīna lietošanas laikā, kad tiek domāts par titrēšanu, ir jāapsver periodiska sirds ritma noteikšana, EKG vai ambulatorā monitorēšana 24 h garumā. Tas attiecas arī uz pacientiem ar lēnu sirds ritmu, it īpaši tad, ja sirds ritms kļūst lēnāks par 50 sitieniem minūtē, kā arī pēc devas samazināšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Sirds aritmijas*

Ivabradīns nav efektīvs sirds aritmiju ārstēšanā vai profilaksē un, iespējams, zaudē savu efektivitāti, ja rodas tahiaritmija (piemēram, ventrikulāra vai supraventrikulāra tahikardija). Šo iemeslu dēļ Implicor nav ieteicams pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju vai cita veida sirds aritmiju, kas ietekmē sinusa mezgla funkciju.

Ar ivabradīnu ārstētiem pacientiem ir palielināts priekškambaru fibrilācijas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).Priekškambaru fibrilācija biežāk rodas pacientiem, kuri vienlaikus lieto amiodaronu vai spēcīgus I grupas antiaritmiskos līdzekļus. Ieteicams regulāri klīniski novērot, vai ar Implicor ārstētajiem pacientiem nerodas priekškambaru fibrilācija (pastāvīga vai paroksizmāla), novērošanā ietverot arī EKG monitorēšanu, ja ir klīniskas indikācijas (piemēram, stenokardijas pasliktināšanās, sirdsklauves, nevienmērīgs pulss). Pacienti jāinformē par priekškambaru fibrilācijas pazīmēm un simptomiem, un viņiem jāiesaka sazināties ar ārstu, ja tādi rastos.

Ja ārstēšanas laikā rodas priekškambaru fibrilācija, rūpīgi jāizvērtē turpmākas ivabradīna terapijas ieguvuma un riska līdzsvars.

Pacientus ar hronisku sirds mazspēju un intraventrikulāras vadīšanas traucējumiem (kūlīša kreisā zara blokāde, kūlīša labā zara blokāde) un kambaru dissinhroniju ir rūpīgi jānovēro.

*Lietošana pacientiem ar lēnu sirdsdarbību*

Ivabradīnu nedrīkst sākt lietot pacientiem, kam pirms terapijas sirds ritms miera stāvoklī ir mazāk par 70 sitieniem minūtē.

Ja Implicor terapijas laikā sirds ritms miera stāvoklī pastāvīgi palēninās zem 50 sitieniem minūtē vai pacients izjūt tādus bradikardijas simptomus kā reiboni, nogurumu vai hipotensiju, deva jātitrē uz leju, lietojot katru sastāvdaļu atsevišķi, raugoties, lai pacients turpinātu lietot optimālu metoprolola devu, vai arī ārstēšana jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Kombinācija ar kalcija kanālu blokatoriem*

Implicor un sirdsdarbības ātrumu samazinošo kalcija kanālu blokatoru, piemēram, verapamila vai diltiazema, vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Kombinējot ivabradīnu ar nitrātiem vai dihidropiridīnu grupas kalcija kanālu blokatoriem, piemēram, amlodipīnu, nav radušies jautājumi par drošumu. Nav pierādīta papildu efektivitāte ivabradīnu kombinējot ar dihidropiridīnu grupas kalcija kanālu blokatoriem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Hroniska sirds mazspēja*

Pirms apsvērt ārstēšanu ar ivabradīnu, sirds mazspējai jābūt stabilai. Pacientiem ar IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA funkcionālās klasifikācijas Implicor jālieto piesardzīgi, jo ir ierobežots datu daudzums par šo populāciju.

*Insults*

Implicor nav ieteicams lietot tūlīt pēc insulta, jo nav pieejami dati par ivabradīna lietošanu tādos apstākļos.

*Redzes funkcija*

Ivabradīns ietekmē tīklenes darbību. Nav pierādījumu par ilgstošas ivabradīna lietošanas toksicitāti uz tīkleni (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja rodas neparedzēti redzes fukcijas traucējumi, jāapsver iespēja pārtraukt ārstēšanu ar Implicor. Piesardzība nepieciešama pacientiem ar pigmentozo retinītu.

Piesardzība lietošanā

*Ārstēšanas pārtraukšana*

Jāizvairās no straujas bēta blokatoru terapijas pārtraukšanas, it īpaši pacientiem ar sirds išēmisko slimību. Tūlīt pēc terapijas pārtraukšanas jāsāk lietot metoprolola monopreparāts, lai nodrošinātu, ka pacients turpina saņemt optimālu metoprolola devu.

Ja nepieciešams, ivabradīna lietošanu var pārtraukt. Metoprolola monopreparāta lietošana jāpārtrauc pakāpeniski, ideālā gadījumā vismaz divu nedēļu ilgā laika posmā, vienlaikus sākot lietot aizstājterapiju, ja tāda nepieciešama. Ja pacientam rodas kādi simptomi, deva jāsamazina lēnāk.

*Pacienti ar hipotensiju*

Par pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu hipotensiju ir pieejama ierobežota informācija, tādēļ šādiem pacientiem Implicor jālieto piesardzīgi. Implicor ir kontrindicēts pacientiem ar smagu hipotensiju (asinsspiediens < 90/50 mmHg; skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Priekškambaru fibrilācija — sirds aritmijas*

Nav pierādījumu par (pārmērīgas) bradikardijas risku, atjaunojoties sinusa ritmam, ja ar ivabradīnu ārstētiem pacientiem sāk farmakoloģisku kardioversiju. Tomēr, tā kā visaptveroši dati nav pieejami, DC (*direct current*) kardioversija, kas nav neatliekama, apsverama ne agrāk kā 24 stundas pēc pēdējās ivabradīna devas lietošanas.

*Lietošana pacientiem ar iedzimtu QT sindromu vai kas tiek ārstēti ar QT pagarinošām zālēm*

Jāizvairās no Implicor lietošanas pacientiem ar iedzimtu QT sindromu vai kas tiek ārstēti ar QT pagarinošām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja šāda kombinācija tomēr ir nepieciešama, jānodrošina rūpīga sirdsdarbības monitorēšana.

Ivabradīna izraisīta sirdsdarbības palēnināšanās var veicināt QT pagarināšanos, kā rezultātā var rasties smagas aritmijas, it īpaši *Torsade de pointes*.

*Pacienti ar hipertensiju, kam nepieciešamas asinsspiedienu pazeminošās terapijas izmaiņas*

Pētījumā SHIFT ivabradīna terapijas laikā paaugstināta asinsspiediena epizodes bija lielākam skaitam pacientu (7,1 %), salīdzinot ar pacientiem, kas tika ārstēti ar placebo (6,1 %). Šīs epizodes biežāk bija neilgi pēc asinsspiedienu pazeminošās terapijas maiņas, tās bija pārejošas un neietekmēja ārstēšanu ar ivabradīnu. Ja pacientiem ar hronisku sirds mazspēju, kas tiek ārstēti ar ivabradīnu, tiek veiktas terapijas izmaiņas, ar atbilstošiem intervāliem jākontrolē asinsspiediens.

*Bronhiālā astma un hroniska obstruktīva plaušu slimība*

Lai gan metoprolols ir kardioselektīvs bēta blokators, pacientiem ar bronhiālo astmu vai hronisku obstruktīvu plaušu slimību ieteicams ievērot piesardzību.

Ja nepieciešams, vienlaikus ordinē bronhodilatatorus, kas selektīvi stimulē bēta-2 receptorus, piemēram, terbutalīnu. Ja pacients jau lieto bēta-2 receptorus stimulējošu līdzekli, dažkārt var būt nepieciešams pielāgot devu.

*Smaga perifēro artēriju slimība*

Pacientiem ar perifēro artēriju darbības traucējumiem (Reino slimība vai sindroms, artēriju iekaisums vai hroniska okluzīva apakšējo ekstremitāšu artēriju slimība) bēta blokatori var pastiprināt šos traucējumus.Tādā gadījumā jāpārtrauc ārstēšana ar Implicor un jātitrē atsevišķi lietotu sastāvdaļu devas.Vēlams lietot kardioselektīvu bēta blokatoru ar daļēju agonista aktivitāti, un tas jālieto piesardzīgi.

*Feohromocitoma*

Ja ir zināms vai ir aizdomas, ka pacientam ir feohromocitoma, bēta blokators vienmēr jālieto kombinācijā ar alfa blokatoru.

*Pacienti ar cukura diabētu*

Jāievēro piesardzība, lietojot Implicor pacientiem ar cukura diabētu, it īpaši tiem, kas lieto insulīnu vai iekšķīgi lietojamos pretdiabēta līdzekļus. Pacientus, kam ir cukura diabēts, ieteicams informēt, ka bēta blokatori var maskēt hipogilikēmisku tahikardiju, tomēr citas hipoglikēmijas pazīmes, piemēram, miegainība un svīšana, var netikt nomāktas, un var rasties pastiprināta svīšana.

*Princmetāla stenokardija*

Bēta blokatori var palielināt lēkmju skaitu un ilgumu pacientiem ar Princmetāla stenokardiju. Mazāk izteiktu un saistītu formu gadījumā ir iespējama kardioselektīvu bēta-1 blokatoru lietošana, ja vien tos lieto kopā ar vazodilatatoru.

*Psoriāze*

Saistībā ar bēta blokatoriem ir ziņots par psoriāzes paasinājumu. Pacientiem, kam anamnēzē ir psoriāze, bēta blokatori lietojami tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska līdzsvara izvērtēšanas.

*Tireotoksikoze*

Bēta blokatori var maskēt tireotoksikozes simptomus.

*Vispārējā anestēzija*

Ilgstošu ārstēšanu ar bēta blokatoriem nedrīkst rutīnas veidā atcelt pirms apjomīgas ķirurģiskas operācijas. Sirds samazinātā spēja reaģēt uz adrenerģisku stimulāciju var palielināt ar vispārējo anestēziju un ķirurģiskām procedūrām saistīto risku. Pirms jebkuras ķirurģiskas operācijas, kurā nepieciešama vispārējā anestēzija, anesteziologs jāinformē, ka pacients tiek ārstēts ar bēta blokatoru. Ja uzskata, ka bēta blokatora lietošana pirms operācijas ir jāatceļ, tas jādara pakāpeniski un atcelšana jāpabeidz aptuveni 48 stundas pirms vispārējās anestēzijas.

*Gados vecāki cilvēki*

Gados vecāki cilvēki rūpīgi jānovēro, jo pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās vai sirdsdarbības ātruma samazināšanās bēta blokatoru iedarbības rezultātā var izraisīt dzīvībai svarīgo orgānu nepietiekamu apgādi ar asinīm.

*Alerģiskas reakcijas*

Pacientiem, kam anamnēzē ir smagas paaugstinātas jutības reakcijas, un pacientiem, kam tiek veikta desensibilizācijas terapija, jāievēro piesardzība, jo pastāv smagāku anafilaktisku reakciju risks.

Metoprolols var palielināt jutību pret alergēniem un anafilaktisko reakciju smagumu. Atsevišķiem ar bēta blokatoriem ārstētiem pacientiem terapija ar adrenalīnu ne vienmēr rada vēlamo terapeitisko efektu (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

*Sportisti*

Šīs zāles satur aktīvo vielu metoprololu, kas dopinga testos var dot pozitīvu reakciju.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Ar veseliem brīvprātīgajiem veiktā mijiedarbības pētījumā nav novērota mijiedarbība starp metoprololu un ivabradīnu. Tālāk sniegta zināmā informācija par atsevišķi lietotu sastāvdaļu mijiedarbību ar citām zālēm.

*Vienlaicīga lietošana kontrindicēta*

Saistībā ar ivabradīnu

Lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (ketokonazols, itrakonazols), makrolīdu antibiotikām (klaritromicīns, eritromicīns *per os*, josamicīns, telitromicīns), HIV proteāzes inhibitoriem (nelfinavīrs, ritonavīrs) vai nefazodonu, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Spēcīgi CYP3A4 inhibitori ketokonazols (200 mg vienu reizi dienā) un josamicīns (1 g divas reizes dienā) palielināja ivabradīna vidējo koncentrāciju plazmā 7 līdz 8 reizes.

Saistībā ar ivabradīnu un metoprololu

* Vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori: specifiskos mijiedarbības pētījumos ar veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ir pierādīts, ka ivabradīna kombinācija ar sirdsdarbības ātrumu samazinošajiem līdzekļiem diltiazemu vai verapamilu pastiprina ivabradīna iedarbību (2 līdz 3 reizes palielinās AUC vērtība) un vēl par 5 sitieniem minūtē samazina sirdsdarbības ātrumu. Ivabradīna un šo zāļu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
* Intravenozi ievadīti kalcija kanālu blokatori, piemēram, verapamils vai diltiazems, var pastiprināt bēta blokatoru asinsspiedienu, sirdsdarbības ātrumu, miokarda kontraktilitāti un atrioventrikulāro pārvadi nomācošo iedarbību. Var pastiprināties negatīvā inotropā un hronotropā iedarbība, tāpēc pacientiem, kas tiek ārstēti ar bēta blokatoriem, nav atļauta šo zāļu intravenoza ievadīšana (skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Vienlaicīga lietošana nav ieteicama*

Saistībā ar ivabradīnu

* Zāles, kas pagarina QT intervālu
* Kardiovaskulārās zāles, kas pagarina QT intervālu (piem., hinidīns, dizopiramīds, bepridils, sotalols, ibutilīds, amiodarons).
* Nekardiovaskulārās zāles, kas pagarina QT intervālu (piem., pimozīds, ziprasidons, sertindols, meflohīns, halofantrīns, pentamidīns, cisaprīds, intravenozi ievadāms eritromicīns).

Vienlaikus ar ivabradīnu nav ieteicams lietot kardiovaskulāras vai nekardiovaskulāras QT intervālu pagarinošas zāles, jo, samazinoties sirdsdarbības ātrumam, var pastiprināties QT intervāla pagarināšanās. Ja šāda kombinācija tomēr ir nepieciešama, jānodrošina rūpīga sirdsdarbības monitorēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

* Greipfrūtu sula: pēc lietošanas vienlaikus ar greipfrūtu sulu ivabradīna iedarbība bija 2 reizes lielāka, tāpēc no greipfrūtu sulas lietošanas jāizvairās.

Saistībā ar metoprololu

Jāizvairās no šādām kombinācijām ar metoprololu.

* Barbiturskābes atvasinājumi: barbiturāti (pētītā viela — pentobarbitāls) inducē metoprolola metabolismu enzīmu indukcijas ceļā. Saistībā ar fenobarbitālu novērota zemāka metoprolola koncentrācija plazmā līdz ar mazāku klīnisko iedarbību (ātrāks metabolisms aknās).
* Centrālas darbības antihipertensīvie līdzekļi (piem., klonidīns).
* Ja pēkšņi pārtrauc ārstēšanu ar centrālas darbības antihipertensīvo līdzekli, ir iespējama asinsspiediena būtiska paaugstināšanās. Izvairieties strauji pārtraukt ārstēšanu ar centrālas darbības antihipertensīvajiem līdzekļiem. Šādu zāļu lietošanas pēkšņa pārtraukšana, it īpaši pirms bēta blokatora lietošanas pārtraukšanas, var palielināt “atsitiena hipertensijas” risku.
* Vienlaicīga klonidīna un neselektīvā bēta blokatora un, iespējams, arī selektīvā bēta blokatora lietošana palielina “atsitiena hipertensijas” risku. Ja vienlaikus lieto klonidīnu, tas jāturpina lietot vēl kādu laiku pēc bēta blokatoru terapijas pārtraukšanas.
* 1. klases antiaritmiskie līdzekļi (piem., hinidīns, tokainīds, prokaīnamīds, aimalīns, amiodarons, flekainīds un dizopiramīds).

Bēta blokatori var pastiprināt antiaritmisko zāļu negatīvo inotropo iedarbību un to ietekmi uz vadīšanas laiku priekškambaros.It īpaši pacientiem, kam jau ir sinusa mezgla disfunkcija, vienlaicīga amiodarona lietošana var izraisīt papildu elektrofizioloģisku ietekmi, arī bradikardiju, sinusa darbības apstāšanos un atrioventrikulāro blokādi.Amiodaronam ir ārkārtīgi ilgs pusperiods (aptuveni 50 dienu), kas nozīmē, ka mijiedarbība var rasties arī ilgu laiku pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas.Antiaritmiskie līdzekļi, piemēram, hinidīns, tokainīds, prokaīnamīds, aimalīns, amiodarons, flekainīds un dizopiramīds, var pastiprināt metoprolola ietekmi uz sirdsdarbības ātrumu un atrioventrikulāro vadīšanu.

*Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība*

Saistībā ar ivabradīnu

* Kālija līmeni pazeminošie diurētiskie līdzekļi (tiazīdu diurētiskie līdzekļi un cilpas diurētiskie līdzekļi): hipokaliēmija var palielināt aritmijas risku. Tā kā ivabradīns var izraisīt bradikardiju, rezultātā radies hipokaliēmijas un bradikardijas apvienojums ir faktors, kas nosaka predispozīciju uz smagu aritmiju sākšanos, it īpaši pacientiem ar gara QT intervāla sindromu, neatkarīgi no tā, vai tas ir iedzimts vai zāļu izraisīts.
* Vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori: ivabradīna lietošanu vienlaikus ar citiem vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piem., flukonazols) var apsvērt, ja sākumdeva ir 2,5 mg divas reizes dienā un pulss miera stāvoklī ir ātrāks par 70 sitieniem minūtē, un ja tiek nodrošināta sirdsdarbības ātruma monitorēšana.
* CYP3A4 inducētāji: CYP3A4 inducētāji (piem., rifampicīns, barbiturāti, fenitoīns, *Hypericum perforatum* [divšķautņu asinszāle]) var samazināt ivabradīna iedarbību un aktivitāti. Ja vienlaikus tiek lietotas CYP3A4 inducējošas zāles, var būt nepieciešams pielāgot ivabradīna devu. Pierādīts, ka, lietojot ivabradīna (10 mg divas reizes dienā) un divšķautņu asinszāles kombināciju, ivabradīna zemlīknes laukums (*area under curve*, AUC) samazinās uz pusi. Ivabradīna terapijas laikā jāierobežo divšķautņu asinszāles lietošana.

Saistībā ar metoprololu

Metoprolols darbojas kā P 450 izoenzīma CYP2D6 substrāts.

Enzīmus inducējošas un enzīmus inhibējošas vielas var ietekmēt metoprolola koncentrāciju plazmā.

- Rifampicīns samazina metoprolola koncentrāciju plazmā.

- Cimetidīns, alkohols un hidralazīns var palielināt metoprolola koncentrāciju plazmā. Metoprololu galvenokārt metabolizē aknu enzīms citohroms CYP 2D6, bet ne tikai (skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

- CYP 2D6 inhibējošas vielas, piemēram, selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori, piem., paroksetīns, fluoksetīns un sertralīns, kā arī difenhidramīns, hidroksihlorohīns, celekoksibs, terbinafīns, neiroleptiskie līdzekļi (piem., hlorpromazīns, triflupromazīns, hlorprotiksēns) un, iespējams, propafenons, var palielināt metoprolola koncentrāciju plazmā.

Ziņots, ka CYP 2D6 inhibē arī amiodarons un hinidīns (antiaritmiskie līdzekļi).

Metoprolols var samazināt citu zāļu (piem., lidokaīna) elimināciju.

Pacientiem, kas lieto bēta receptoru blokatorus, inhalējamie anestēzijas līdzekļi pastiprina bradikardijas efektu.

Ja pacientiem, kas lieto metoprololu, tiek sākta terapija ar šādām zālēm, var būt nepieciešams samazināt metoprolola devu.

* Nitrāti var pastiprināt metoprolola asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.
* *Digitalis* glikozīdi (digoksīns)

*Digitalis* glikozīdi kombinācijā ar bēta receptoru blokatoriem var paildzināt atrioventrikulārās vadīšanas laiku un inducēt bradikardiju.

* Bēta receptoru blokatori (piem., acu pilieni) vai MAO inhibitori

Pacienti, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar metoprololu un citiem bēta receptoru blokatoriem (piem., acu pilieniem) vai MAO inhibitoriem, rūpīgi jānovēro. Lietošana vienlaikus ar citiem bēta blokatoriem var izraisīt bradikardiju un pastiprinātu asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.

* Adrenalīns: ja pacientiem, kas lieto bēta receptoru blokatorus, noteiktos apstākļos ievada adrenalīnu, kardioselektīvajiem bēta receptoru blokatoriem ir būtiski mazāka ietekme uz asinsspiediena regulāciju nekā neselektīvajiem bēta blokatoriem (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).
* Parasimpatomimētiskas zāles

Vienlaicīga parasimpatomimētisko zāļu lietošana var izraisīt ilgstošu bradikardiju.

* Nesteroīdie pretiekaisuma/ pretreimatisma līdzekļi (NPL)

Vienlaicīga nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu, piemēram, indometacīna, lietošana var samazināt metoprolola asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.

* Insulīns un iekšķīgi lietojamie pretdiabēta līdzekļi

Metoprolols var pastiprināt to hipoglikemizējošo iedarbību un maskēt hipoglikēmijas simptomus. Tādā gadījumā jāpielāgo iekšķīgi lietojamo zāļu, kas samazina glikozes līmeni asinīs, deva.

*Kombinācijas, kurām jāpievērš uzmanība*

Saistībā ar ivabradīnu

Šādām zālēm specifiskos zāļu mijiedarbības pētījumos nav pierādīta klīniski nozīmīga ietekme uz ivabradīna farmakokinētiku un farmakodinamiku: protonu sūkņa inhibitori (omeprazols, lansoprazols), sildenafils, HMG CoA reduktāzes inhibitori (simvastatīns), dihidropiridīnu grupas kalcija kanālu blokatori (amlodipīns, lacidipīns), digoksīns un varfarīns. Turklāt ivabradīnam nebija konstatējama klīniski nozīmīga ietekme uz simvastatīna, amlodipīna, lacidipīna farmakokinētiku, uz digoksīna un varfarīna farmakokinētiku un farmakodinamiku un uz aspirīna farmakodinamiku.

Pivotālos III fāzes klīniskajos pētījumos kombinācijā ar ivabradīnu rutīnas veidā lietotas šādas zāles, nenovērojot ar drošumu saistītas problēmas: angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori, angiotensīna II antagonisti, bēta blokatori, diurētiskie līdzekļi, pretaldosterona līdzekļi, īsas un ilgstošas darbības nitrāti, HMG CoA reduktāzes inhibitori, fibrāti, protonu sūkņa inhibitori, iekšķīgi lietojamie pretdiabēta līdzekļi, aspirīns un citi antiagreganti.

Citohroms P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradīnu metabolizē tikai CYP3A4, un tas ir ļoti vājš šī citohroma inhibitors. Ivabradīnam nav pierādīta spēja ietekmēt citu CYP3A4 substrātu (vāju, vidēji spēcīgu un spēcīgu inhibitoru) metabolismu un koncentrāciju plazmā. CYP3A4 inhibitori un inducētāji var klīniski nozīmīgā apmērā mijiedarboties ar ivabradīnu un ietekmēt tā metabolismu un farmakokinētiku. Zāļu mijiedarbības pētījumos pierādīts, ka CYP3A4 inhibitori palielina ivabradīna koncentrāciju plazmā, savukārt inducētāji to samazina. Palielināta ivabradīna koncentrācija plazmā var būt saistīta ar pārmērīgas bradikardijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Saistībā ar metoprololu

Tricikliskie antidepresanti un neiroleptiskie līdzekļi: pastiprināta antihipertensīvā darbība un palielināts ortostatiskas hipotensijas risks (darbības summēšanās).

Meflohīns: pārmērīgas bradikardijas risks (bradikardiju izraisošās darbības summēšanās).

Dipiridamols (i/v): pastiprināta antihipertensīvā darbība.

Uroloģijā lietoti alfa blokatori (alfuzosīns, doksazosīns, prazosīns, tamsulosīns, terazosīns): pastiprināta asinsspiedienu pazeminošā darbība. Palielināts ortostatiskas hipotensijas risks.

Ergotamīns: pastiprināta asinsvadus sašaurinošā iedarbība.

Skeleta muskuļus atslābinoši līdzekļi: kurāres tipa miorelaksanti (izteiktāka neiromuskulārā blokāde).

Floktafenīns: bēta blokatori var kavēt kompensējošas kardiovaskulāras reakcijas, kas saistītas ar hipotensiju vai šoku, ko var inducēt floktafenīns.

Antacīdi: lietojot šīs zāles vienlaikus ar antacīdu, novērota augstāka metoprolola koncentrācija plazmā.

*Pediatriskā populācija*

Saistībā ar ivabradīnu

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Reproduktīvā vecuma sievietes

Reproduktīvā vecuma sievietēm ārstēšanas laikā jāizmanto atbilstošas kontracepcijas metodes (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Pamatojoties uz pieejamajiem datiem par atsevišķi lietotām sastāvdaļām, Implicor lietošana ir kontrindicēta grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Klīniskie dati par ivabradīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami vai ir ierobežoti.

Ivabradīna pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta reproduktīvā toksicitāte. Šajos pētījumos konstatēta embriotoksiska un teratogēna iedarbība (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Tādēļ grūtniecības laikā ivabradīns ir kontrindicēts.

Dati par metoprolola lietošanu grūtniecēm nav pieejami vai ir ierobežoti (mazāk nekā 300 grūtniecības iznākumu). Metoprolola pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi, saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Metoprolols grūtniecības laikā lietojams tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā. Bēta blokatori samazina placentas perfūziju, kā rezultātā var iestāties augļa nāve vai notikt spontānais aborts, vai priekšlaicīgas dzemdības. Turklāt augli un jaundzimušo var ietekmēt tādas blakusparādības kā hipoglikēmija, bradikardija, hipotensija un elpošanas traucējumi. Lielāks kardioloģisku un pulmonoloģisku komplikāciju risks ir postnatālajā periodā. Ja grūtniecības laikā veikta šāda ārstēšana, jānodrošina augļa rūpīga uzraudzība, un bērns jāturpina novērot arī vairākas dienas pēc dzemdībām.

Barošana ar krūti

Implicor ir kontrindicēts laikā, kamēr sieviete baro bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka ivabradīns izdalās pienā. Sievietēm, kurām nepieciešama ārstēšana ar ivabradīnu, jāpārtrauc barošana ar krūti vai jāizvēlas cits bērna barošanas veids. Metoprolola koncentrācija pienā ir trīs reizes augstāka nekā tā koncentrācija mātes plazmā.

Fertilitāte

Nav klīnisko datu par fertilitāti saistībā ar Implicor lietošanu.

Ivabradīna un metoprolola pētījumos ar žurkām nav pierādīta ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pamatojoties uz esošajiem datiem par atsevišķi lietotām sastāvdaļām, Implicor var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ivabradīns var ietekmēt pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus. Pacienti jābrīdina, ka ivabradīns var izraisīt pārejošus gaismas fenomenus (galvenokārt fotopsiju veidā). Gaismas fenomeni var rasties situācijās, kad strauji mainās gaismas intensitāte, it īpaši vadot transportlīdzekli diennakts tumšajā laikā. Ivabradīns neietekmē spēju apkalpot mehānismus. Tomēr pēcreģistrācijas pieredzē ir ziņots par gadījumiem, kad ar redzi saistītu simptomu dēļ ir bijusi traucēta spēja vadīt transportlīdzekļus.

Metoprolols var ietekmēt pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina, ka var rasties galvassāpes, reibonis vai nogurums. Šie efekti var būt spēcīgāk izteikti, ja vienlaikus tiek lietots alkohols vai pēc citu zāļu lietošanas uzsākšanas.

* 1. **Nevēlamās blakusparādības**

Tālāk aprakstītais Implicor drošuma profils ir balstīts uz zāļu atsevišķo sastāvdaļu zināmo drošuma profilu.

Kopsavilkums par zāļu drošumu

Visbiežāk novērojamās ivabradīna blakusparādības, proti, gaismas fenomeni (fotopsijas) un bradikardija, ir atkarīgas no zāļu devas un saistītas ar šo zāļu farmakoloģisko darbību. Visbiežāk novērojamās metoprolola blakusparādības ir bradikardija, nakts murgi, galvassāpes, miegainība, bezmiegs, reibonis, sirdsklauves, ortostatiska hipotensija, perifēra salšanas sajūta, Reino slimība, elpas trūkums slodzes laikā, slikta dūša, aizcietējums, caureja, sāpes vēderā, vemšana, nogurums un libido traucējumi.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk minētās nevēlamās blakusparādības novērotas, lietojot atsevišķi ivabradīnu un metoprololu, un tās sakārtotas atbilstoši MedDRA klasifikācijai, ņemot vērā orgānu sistēmu klasifikāciju un biežuma iedalījumu:

ļoti bieži (≥1/10); bieži (≥1/100 līdz <1/10); retāk (≥1/1 000 līdz <1/100); reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000); ļoti reti (<1/10 000); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA**  **Orgānu sistēmu klasifikācija** | **Nevēlamās blakusparādības** | **Biežums** | |
| **Ivabradīns** | **Metoprolols** |
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** | Eozinofīlija | Retāk | - |
| Trombocitopēnija | - | Reti |
| Leikopēnija | - | Ļoti reti |
| **Imūnās sistēmas traucējumi** | Psoriāzes paasinājums | - | Retāk |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi** | Hiperurikēmija | Retāk | - |
| Hipoglikēmija |  | Retāk |
| **Psihiskie traucējumi** | Nakts murgi, patoloģiski sapņi | - | Bieži |
| Depresija | - | Retāk |
| Apmulsums | - | Retāk |
| Halucinācijas | - | Retāk |
| Nervozitāte | - | Reti |
| Trauksmainība | - | Reti |
| Depersonalizācija | - | Ļoti reti |
| **Nervu sistēmas traucējumi** | Galvassāpes | Bieži | Bieži |
| Miegainība | - | Bieži |
| Bezmiegs | - | Bieži |
| Reibonis | Bieži | Bieži |
| Ģībonis | Retāk\* | Reti |
| Parestēzija | - | Retāk |
| Stupors | - | Retāk |
| Samazināta modrība, apziņa | - | Retāk |
| Amnēzija | - | Ļoti reti |
| **Acu bojājumi** | Gaismas fenomeni (fotopsijas) | Ļoti bieži | - |
| Neskaidra redze | Bieži | - |
| Redzes traucējumi | Retāk\* | Reti |
| Acu sausums | - | Retāk |
| Acu kairinājums | - | Retāk |
| Diplopija | Retāk\* | - |
| Konjunktivīts | - | Reti |
| Samazināta asaru veidošanās | - | Reti |
| Kseroftalmija | - | Ļoti reti |
| **Ausu un labirinta bojājumi** | Vertigo | Retāk | - |
| Troksnis ausīs | - | Reti |
| Dzirdes traucējumi, pavājināta dzirde | - | Ļoti reti |
| Kurlums | - | Ļoti reti |
| **Sirds funkcijas traucējumi** | Bradikardija | Bieži | Bieži |
| 1. pakāpes AV blokāde (EKG pagarināts PQ intervāls) | Bieži | - |
| Ventrikulāras ekstrasistoles | Bieži | - |
| Priekškambaru fibrilācija | Bieži | - |
| Sirdsklauves | Retāk | Bieži |
| Supraventrikulāras ekstrasistoles | Retāk | - |
| Sirds mazspēja | - | Retāk |
| Kardiogēns šoks | - | Retāk |
| Sāpes krūškurvī | - | Retāk |
| 1. pakāpes AV blokāde | - | Retāk |
| Aritmija | - | Reti |
| Sirds vadīšanas traucējumi | - | Reti |
| 2. pakāpes AV blokāde | Ļoti reti | - |
| 3. pakāpes AV blokāde | Ļoti reti | - |
| Sinusa mezgla vājuma sindroms | Ļoti reti | - |
| Lēkmju paasināšanās pacientiem ar stenokardiju | - | Ļoti reti |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** | Nekontrolēts asinsspiediens | Bieži | - |
| Ortostatiska hipotensija (ar sinkopi) | - | Bieži |
| Perifēra salšanas sajūta | - | Bieži |
| Reino slimība | - | Bieži |
| Hipotensija (iespējams, saistīta ar bradikardiju) | Retāk\* | - |
| Mijklibošana | - | Retāk |
| Pazemināts asinsspiediens | - | Retāk |
| Sausā gangrēna (pacientiem, kam jau iepriekš ir smagi perifērās asinsrites traucējumi) | - | Ļoti reti |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** | Elpas trūkums slodzes laikā | - | Bieži |
| Elpas trūkums | Retāk | - |
| Bronhospazma (arī pacientiem bez obstruktīvas plaušu slimības) | - | Retāk |
| Rinīts | - | Reti |
| **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi** | Slikta dūša | Retāk | Bieži |
| Aizcietējums | Retāk | Bieži |
| Caureja | Retāk | Bieži |
| Sāpes vēderā | Retāk\* | Bieži |
| Vemšana | - | Bieži |
| Sausuma sajūta mutē | - | Reti |
| Disgēzija (garšas sajūtas traucējumi) | - | Reti |
| Retroperitoneāla fibroze | - | Ļoti reti |
| **Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi** | Aknu funkcionālo rādītāju novirzes | - | Reti |
| Aknu darbības traucējumi | - | Reti |
| Hepatīts | - | Ļoti reti |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** | Angioedēma | Retāk\* | - |
| Izsitumi | Retāk\* | Retāk |
| Psoriāze, psoriāzes veida izsitumi | - | Retāk |
| Distrofiska āda | - | Retāk |
| Nātrene | Reti\* | Retāk |
| Hiperhidroze | - | Retāk |
| Alopēcija | - | Reti |
| Eritēma | Reti\* | - |
| Nieze | Reti\* | - |
| Fotosensitivitātes reakcija | - | Ļoti reti |
| **Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** | Muskuļu spazmas | Retāk | Retāk |
| Muskuļu vājums | - | Reti |
| Artralģija | - | Ļoti reti |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** | Nespēks | Retāk\* | Ļoti bieži |
| Astēnija (iespējams, saistīta ar bradikardiju) | Retāk\* | - |
| Tūska | - | Retāk |
| Ķermeņa masas palielināšanās | - | Retāk |
| Slikta pašsajūta (iespējams, saistīta ar bradikardiju) | Reti\* | - |
| **Izmeklējumi** | Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs | Retāk | - |
| EKG pagarināts QT intervāls | Retāk | - |
| Paaugstināts transamināžu līmenis | - | Reti |
| **Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības** | Dzimumtieksmes traucējumi | - | Bieži |
| Seksuāla disfunkcija/ impotence |  | Reti |
| Peirona slimība | - | Ļoti reti |

\* Spontāni ziņoto nevēlamo blakusparādību biežums aprēķināts pēc klīnisko pētījumu datiem

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Par gaismas fenomeniem (fotopsijām) ziņojuši 14,5 % pacientu, un tie raksturoti kā pārejošs pastiprināts spilgtums ierobežotā redzes lauka daļā. Parasti tos ierosinājušas pēkšņas gaismas intensitātes izmaiņas. Fotopsijas var raksturot arī kā oreolu saskatīšanu, skata dekompozīciju (stroboskopisks vai kaleidoskopisks efekts), spilgtas, krāsainas gaismas vai multiplicētu skatu (tīklenes persistence). Fotopsijas galvenokārt rodas pirmo divu ārstēšanas mēnešu laikā, un pēc tam tās var rasties atkārtoti. Fotopsiju intensitāte parasti bija no vieglas līdz vidējai. Visos gadījumos fotopsijas izzuda ārstēšanas laikā vai pēc tās, un lielākajā daļā (77,5 %) gadījumu tās izzuda ārstēšanas laikā. Mazāk nekā 1 % pacientu fotopsiju dēļ mainīja savu dienaskārtību vai pārtrauca ārstēšanu.

Bradikardija novērota 3,3 % pacientu, it īpaši pirmajos 2 līdz 3 mēnešos pēc ārstēšanas uzsākšanas. 0,5 % pacientu pieredzēja smagu bradikardiju, kad pulss bija 40 sitienu minūtē vai lēnāks.

Priekškambaru fibrilāciju pētījumā SIGNIFY novēroja 5,3 % pacientu, kuri lietoja ivabradīnu, salīdzinot ar 3,8 % pacientu placebo grupā. Apkopotā analīzē par visiem dubultmaskētajiem, kontrolētajiem II/III fāzes klīniskajiem pētījumiem, kuru ilgums bija vismaz 3 mēneši un kuros kopā piedalījušies vairāk nekā 40 000 pacientu, priekškambaru fibrilācijas sastopamība ar ivabradīnu ārstēto pacientu grupās bija 4,86 %, bet kontroles grupās — 4,08 %, kas atbilst riska koeficientam 1,26, 95 % TI [1,15-1,39].

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

**4.9. Pārdozēšana**

Informācija par Implicor pārdozēšanu cilvēkiem nav pieejama.

*Simptomi*

Saistībā ar ivabradīnu

Pārdozēšana var izraisīt smagu un ilgstošu bradikardiju.

Saistībā ar metoprololu

Ja notiek saindēšanās, pārdozējot metoprololu, var rasties smaga hipotensija, sinusa bradikardija, atrioventrikulāra blokāde, sirds mazspēja, kardiogēns šoks, sirdsdarbības apstāšanās, bronhospazma, apziņas traucējumi, koma, slikta dūša, vemšana un cianoze.

Simptomi var pastiprināties, ja vienlaikus tiek lietots alkohols, asinsspiedienu regulējošas zāles, hinidīni vai barbiturāti.

Pirmās izpausmes parasti parādās 20 minūtes līdz divas stundas pēc zāļu lietošanas.

*Ārstēšana*Papildus vispārējiem pasākumiem (piem., kuņģa skalošana, ko var apsvērt 4 stundu laikā pēc zāļu lietošanas un smagas intoksikācijas gadījumā, aktivētās ogles lietošana) pacienti jāpārvieto uz intensīvās terapijas nodaļu, kur iespējams uzraudzīt, un, ja nepieciešams, koriģēt, organisma stāvokļa galvenos raksturlielumus.

Smaga bradikardija jāārstē simptomātiski. Bradikardijas gadījumā, kad ir slikti hemodinamiskās tolerances rādītāji, var apsvērt simptomātisku ārstēšanu, ietverot bēta receptorus stimulējošu zāļu, piemēram, izoprenalīna, intravenozu ievadīšanu. Ja nepieciešams, īslaicīgi var izmantot sirds elektrokardiostimulatoru.  
Iespējamie metoprolola antidoti ir orciprenalīns (0,5–1 mg) i/v, atropīns 0,5 līdz 2 mg i/v un — sākotnēji — glikagons 1–5 mg (maks. 10 mg) i/v. Papildus var lietot bēta simpatomimētiskos līdzekļus, kuru precīza deva ir atkarīga no ķermeņa masas un iedarbības (piem., dobutamīns, izoprenalīns, orciprenalīns un adrenalīns). Var būt nepieciešamas par terapeitiskajām lielākas devas.

Krampju gadījumā ieteicama lēna intravenoza diazepāma ievadīšana.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Bēta blokatori, citas kombinācijas, ATĶ kods: C07FX05.

Ivabradīns

Darbības mehānisms

Ivabradīns ir tīrs sirds ritmu samazinošs līdzeklis, kas darbojas selektīvi un specifiski inhibējot sirds ritma vadīšanas sistēmas *If* impulsu, kas kontrolē spontānu diastolisku depolarizāciju sinusa mezglā un regulē sirds ritmu. Kardiālā iedarbība ir specifiska sinusa mezglam un tā neietekmē ne intra-atriālo, atrioventrikulāro vai intraventrikulāro vadīšanas laiku, ne miokarda kontraktilitāti vai ventrikulāro repolarizāciju.

Ivabradīns var iedarboties uz retinālo *Ih* impulsu, kas ir ļoti līdzīgs *If* kardiālajam impulsam. Tas iedarbojas uz redzes sistēmas īslaicīgo izšķirtspēju, samazinot tīklenes atbildi uz spilgtas gaismas stimulu. Pie veicinošiem apstākļiem (piemēram, ātras gaismas intensitātes izmaiņas) notiek *Ih* inhibīcija ar ivabradīnu, kas rada gaismas fenomenus, kurus dažreiz izjūt pacienti. Gaismas fenomeni (fotopsijas) ir aprakstīti kā pārejoši gaismas uzplaiksnījumi ierobežotā redzes lauka rajonā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem galvenā ivabradīna farmakodinamiskā iedarbība ir specifiska, no devas atkarīga sirds ritma samazināšana. Analizējot sirds ritma samazināšanos ar devām līdz 20 mg divas reizes dienā, novēroja tendenci uz plato efektu vienlaicīgi ar samazinātu smagas bradikardijas zem 40 sitieniem minūtē risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lietojot parastās ieteicamās devas, sirdsdarbības ātrums samazinās apmēram par 10 sitieniem minūtē miera stāvoklī un slodzes laikā. Tam seko sirds darba slodzes un miokarda skābekļa patēriņa samazināšanās. Ivabradīns neietekmē intrakardiālo vadīšanu, kontraktilitāti (nav negatīva inotropā efekta) vai ventrikulāro repolarizāciju:

* klīniskajos elektrofizioloģijas pētījumos ivabradīns neuzrādīja ietekmi uz atrioventrikulāro vai intraventrikulāro vadīšanas laiku vai koriģētu QT intervālu;
* pacientiem ar kreisā kambara disfunkciju (kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF) starp 30 un 45%) ivabradīns neizraisīja negatīvu ietekmi uz KKIF.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ivabradīna antianginālā un antišēmiskā efektivitāte pētīta piecos dubultmaskētos randomizētos pētījumos (trijos salīdzinot ar placebo, vienā salīdzinot ar atenololu un vienā salīdzinot ar amlodipīnu). Šajos pētījumos kopumā piedalījās 4111 pacienti ar hronisku stabilu stenokardiju, un 2617 no tiem saņēma ivabradīnu.

Terapijas 3. līdz 4. nedēļā ivabradīns, lietojot 5 mg divas reizes dienā, uzrādīja efektivitāti uz visiem slodzes testa parametriem. Efektivitāte apstiprinājās ar devu 7,5 mg divas reizes dienā. Īpaši papildu ieguvums, salīdzinot ar devu 5 mg divas reizes, tika pierādīts ar salīdzināmām zālēm (atenololu) kontrolētā pētījumā: kopējais minimālās slodzes ilgums pēc viena terapijas mēneša ar 5 mg divas reizes dienā palielinājās apmēram par 1 minūti un turpmāk uzlabojās gandrīz par 25 sekundēm pēc papildu 3-mēnešu perioda ar forsētu titrēšanu līdz 7,5 mg divas reizes dienā. Šajā pētījumā ivabradīna antiangināls un antiišēmisks ieguvums tika pierādīts 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem. Krusteniskos pētījumos apstiprinājās efektivitāte ar 5 un 7,5 mg divas reizes dienā uz visiem slodzes testa parametriem (kopējais slodzes ilgums, laiks līdz ierobežojošai stenokardijai, laiks līdz stenokardijas sākumam un laiks līdz 1 mm ST segmenta depresijai) un izraisīja stenokardijas lēkmju biežuma samazināšanos apmēram par 70%. Ivabradīna dozēšanas režīms divas reizes dienā nodrošināja vienādu efektivitāti 24 stundu laikā.

Randomizētā, ar placebo kontrolētā pētījumā ar 899 pacientiem ivabradīns, ko lietoja kopā ar 50 mg atenolola vienu reizi dienā, demonstrēja papildus efektivitāti attiecībā uz visiem ETT parametriem visā zāļu aktivitātes periodā (12 stundas pēc iekšķīgas lietošanas).

Randomizētā, ar placebo kontrolētā pētījumā ar 725 pacientiem papildu efektivitāte netika novērota, ivabradīnu lietojot kopā ar amplodipīna terapiju 10 mg vienu reizi dienā tā iedarbības beigās (12 stundas pēc iekšķīgas lietošanas), taču papildu efektivitāti novēroja pie maksimālās iedarbības (3–4 stundas pēc iekšķīgas lietošanas).

Randomizētā, ar placebo kontrolētā pētījumā ar 1277 pacientiem visā 6 nedēļas ilgajā ārstēšanas periodā ivabradīnam tika konstatēta statistiski nozīmīga papildus efektivitāte, vērtējot atbildes reakciju uz ārstēšanu (kas bija definēta kā stenokardijas lēkmju skaita samazināšanās vismaz par 3 lēkmēm nedēļā un/vai laika līdz 1 mm ST segmenta depresijai pagarināšanās vismaz par 60 sekundēm fiziskās slodzes (tredmila) testa laikā) šo zāļu iedarbības laika beigās (12 stundas pēc iekšķīgas ivabradīna lietošanas), ja to lietoja papildus amlodipīnam devā 5 mg vienu reizi dienā vai nifedipīnam GITS devā 30 mg vienu reizi dienā (OR = 1,3; 95% TI [1,0–1,7]; p=0,012). Ivabradīnam netika konstatēta papildus efektivitāte, vērtējot EET raksturlielumu sekundāros mērķa kritērijus zāļu iedarbības laika beigās, taču papildus efektivitāte bija konstatējama iedarbības maksimuma laikā (3–4 stundas pēc iekšķīgas ivabradīna lietošanas).

Efektivitātes pētījumos ivabradīna iedarbība saglabājās 3 vai 4 mēnešu terapijas periodu laikā. Netika novērota ne farmakoloģiskās tolerances (efektivitātes zuduma) attīstība, ne atsitiena efekts pēc pēkšņas terapijas atcelšanas. Ivabradīna antiangināla un antiišēmiska efektivitāte izpaudās ar devas atkarīgu sirds ritma samazināšanos un ar ievērojamu sirds ritma-spiediena dubultreizinājuma *(rate pressure product*) samazinājumu ( sirds ritms x sistoliskais asinsspiediens) miera stāvoklī un slodzes laikā. Tika novērota neliela ietekme uz asinsspiedienu un perifēro vazokonstrikciju, un tā nebija klīniski nozīmīga.

Ilgstošu sirdsdarbības frekvences samazināšanos novēroja pacientiem, kas ivabradīnu lietoja vismaz vienu gadu (n=713). Netika novērota ietekme uz glikozes vai lipīdu metabolismu.

Ivabradīna antiangināla un antiišēmiska iedarbība saglabājās pacientiem ar diabētu (n = 457), drošuma profils bija salīdzināms ar vidējās populācijas rādītājiem.

Tika veikts plašs iznākuma pētījums BEAUTIFUL ar 10 917 pacientiem ar koronāro sirds slimību un kreisā kambara disfunkciju (KKIF < 40%) papildus optimālai fona terapijai (86,9% pacientu saņēma bēta blokatorus). Galvenais efektivitātes kritērijs bija kopējā kardiovaskulāras nāves gadījumu un ar akūtu MI vai jaunu/saasinātu sirds mazspēju saistītas stacionēšanas sastopamība. Salīdzinot ar placebo grupu, ivabradīna grupā pētījuma rezultāti neuzrādīja primārā apvienotā rezultāta sastopamības atšķirību (relatīvā riska attiecība ivabradīnam pret placebo ir 1,00, p = 0,945).

*Post hoc* analizējot pacientu apakšgrupu ar simptomātisku stenokardiju randomizācijas laikā (n = 1507), netika konstatēti drošības signāli attiecībā uz kardiovaskulāru nāvi vai stacionēšanu sakarā ar akūtu MI vai sirds mazspēju (12,0% ivabradīna grupā, salīdzinot ar 15,5% placebo grupā, p = 0,05).

Tika veikts plašs iznākuma pētījums SIGNIFY ar 19 102 pacientiem, kuriem bija koronārā artēriju slimība bez sirds mazspējas klīniskiem simptomiem (KKIF > 40%), uz optimālas terapijas fona. Tika izmantota terapijas shēma ar lielākām devām par apstiprinātajām (sākuma deva 7,5 mg divas reizes dienā (5 mg divas reizes dienā, ja vecums bija ≥75 gadi) un titrēšana līdz 10 mg divas reizes dienā). Galvenais efektivitātes kritērijs bija kopējais kardiovaskulāras nāves vai neletāla infarkta gadījumu skaits. Pētījumā netika konstatētas primārā kombinētā mērķa kritērija (PKMK) biežuma atšķirības, salīdzinot ivabradīna grupu ar placebo grupu (relatīvais risks, lietojot ivabradīnu/placebo: 1,08, p=0,197). Bradikardiju novēroja 17,9% pacientu ivabradīna grupā (2,1% placebo grupā). Pētījuma laikā 7,1% pacientu lietoja verapamilu, diltiazēmu vai spēcīgus CYP 3A4 inhibitorus.

Iepriekš noteiktā pacientu apakšgrupā, kuriem pētījuma sākumā bija II vai augstākas pakāpes stenokardija pēc CCS klasifikācijas (n=12049), tika novērots neliels, bet statistiski nozīmīgs PKMK biežuma pieaugums (biežums gadā 3,4% salīdzinājumā ar 2,9%, relatīvais risks, lietojot ivabradīnu/placebo, 1,18, p=0,018), bet tāds netika novērots vispārējā stenokardijas pacientu populācijā (≥ I pakāpe pēc CCS klasifikācijas; n=14286; relatīvais risks, lietojot ivabradīnu/placebo 1,11, p=0,110).

Šos iegūtos datus nebija iespējams pilnībā izskaidrot ar devu, kas bija lielāka par apstiprināto.

Randomizētā, ar placebo kontrolētā pētījumā ar 97 pacientiem, specifisko oftalmoloģisko izmeklējumu apkopotie dati, kuru mērķis bija dokumentēt nūjiņu un vālīšu sistēmas un augšupejošā redzes signālceļa darbību (t.i., elektroretinogrammā un statiskā un kinētiskā redzes lauka, krāsu redzes un redzes asuma noteikšanā), neliecināja ne par kādu toksisku iedarbību uz tīkleni pacientiem, kuri 3 gadu garumā lietoja ivabradīnu hroniskas stabilas stenokardijas ārstēšanai.

Metoprolols

Darbības mehānisms

Metoprolols ir kardioselektīvs bēta blokators; tas bloķē bēta1 adrenerģiskos receptorus (kuri galvenokārt atrodas sirdī) mazākā devā par to, kāda nepieciešama bēta2 receptoru (kuri galvenokārt atrodas bronhos un perifērajos asinsvados) bloķēšanai. Tam nepiemīt ne membrānas stabilizējoša iedarbība, ne iekšēja simpatomimētiska aktivitāte (ISA).

Farmakodinamiskā iedarbība

Metoprolols samazina vai inhibē kateholamīnu iedarbību uz sirdi, kā rezultātā palēninās sirds ritms, kontraktilitāte un sirds izsviede. Metoprololam piemīt antihipertensīva iedarbība, pacientam atrodoties gan otrostatiskā, gan guļus stāvoklī. Tas arī samazina asinsspiediena paaugstināšanos slodzes dēļ.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pacientiem ar stenokardiju metoprolols samazina išēmijas epizožu biežumu un smagumu un uzlabo slodzes toleranci. Šādu pozitīvu ietekmi, iespējams, rada samazināta miokarda nepieciešamība pēc skābekļa palēnināta sirds ritma un samazinātas miokarda kontraktilitātes rezultātā.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Implicor išēmiskas koronāro artēriju slimības ārstēšanu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Ar Implicor uzņemta ivabradīna un metoprolola uzsūkšanās ātrums un apmērs būtiski neatšķiras no to uzsūkšanās ātruma un apmēra, ja ivabradīns un metoprolols lietoti atsevišķi monoterapijas veidā.

Ivabradīns  
Fizioloģiskos apstākļos ivabradīns ātri atbrīvojas no tabletēm, un tas ļoti labi šķīst ūdenī (>10 mg/ml). Ivabradīns ir S-enantiomērs bez novērotas biokonversijas *in vivo*. Cilvēkiem par galveno aktīvo metabolītu identificēts ivabradīna N-desmetilētais atvasinājums.

*Uzsūkšanās un biopieejamība*

Ivabradīns pēc iekšķīgas lietošanas ātri un gandrīz pilnībā uzsūcas, un, lietojot to tukšā dūšā, maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 1 stundas laikā. Apvalkoto tablešu absolūtā biopieejamība ir aptuveni 40% — to nosaka pirmā loka efekts zarnu traktā un aknās.

Pārtikas uzņemšana aizkavēja uzsūkšanos aptuveni par 1 stundu un palielināja koncentrāciju plazmā par 20 līdz 30%. Tabletes lietošana ēdienreižu laikā ir ieteicama, lai samazinātu iedarbības individuālās atšķirības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Izkliede*  
Pacienta organismā aptuveni 70% ivabradīna saistās ar plazmas olbaltumvielām, un izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir tuvu 100 l. Ilgstoši lietojot ieteicamo devu, proti, 5 mg divas reizes dienā, maksimālā koncentrācija plazmā ir 22 ng/ml (CV=29%). Vidējā koncentrācija plazmā līdzsvara koncentrācijā ir 10 ng/ml (CV=38%).

*Biotransformācija*  
Ivabradīns plaši metabolizējas aknās un zarnās, oksidējoties tikai citohroma P450 3A4 (CYP3A4) darbības ietekmē. Galvenais aktīvais metabolīts ir N-desmetilētais atvasinājums (S 18982), un tā koncentrācija atbilst aptuveni 40% no sākotnējā savienojuma koncentrācijas. Šī aktīvā metabolīta metabolismā arī ir iesaistīts CYP3A4. Ivabradīnam ir zema afinitāte pret CYP3A4, tas neuzrāda klīniski nozīmīgu CYP3A4 indukciju vai inhibīciju, un tāpēc ir maz ticams, ka tas varētu izmainīt CYP3A4 substrātu metabolismu vai koncentrāciju plazmā. Turpretī ivabradīna koncentrāciju var būtiski ietekmēt spēcīgi šī enzīma inhibitori vai inducētāji (skatīt 4.5. apakšpunktu).

*Eliminācija*  
Ivabradīna vidējais eliminācijas pusperiods plazmā ir 2 stundas (70–75% no AUC), un tā efektīvais pusperiods ir 11 stundas. Kopējais klīrenss ir aptuveni 400 ml/min, un renālais klīrenss ir aptuveni 70 ml/min. Metabolīti vienlīdz lielā apmērā tiek izvadīti ar fēcēm un urīnu. Aptuveni 4 % no iekšķīgi lietotas devas tiek izvadīta neizmainītā veidā ar urīnu.

*Linearitāte/nelinearitāte*

Ivabradīna kinētika ir lineāra iekšķīgi lietotu devu diapazonā no 0,5 līdz 24 mg.

*Īpašas pacientu grupas*

* Gados vecāki cilvēki: nav novērotas farmakoloģiskas atšķirības (AUC un Cmax) starp vecākiem (≥65gadi) vai krietni vecākiem (≥75gadi) pacientiem un vidējo populāciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).
* Nieru darbības traucējumi: nieru darbības traucējumu (kreatinīna klīrenss no 15 līdz 60 ml/min) ietekme uz ivabradīna farmakokinētiku ir neliela, un tas saistīts ar zemo nieru klīrensa ieguldījumu (apmēram 20%) ivabradīna un tā galvenā metabolīta S 18982 kopējā eliminācijā (skatīt 4.2. apakšpunktu).
* Aknu darbības traucējumi: pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (punktu skaits pēc *Child-Pugh* skalas līdz 7) nesaistītā ivabradīna AUC un galvenā aktīvā metabolīta līmenis bija līdz par 20% augstāks kā cilvēkiem ar normāliem aknu darbības rādītājiem. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem secinājumu izdarīšanai nav pietiekami. Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

*Farmakokinētiskā/ farmakodinamiskā (FK/FD) attiecība*

FK/FD attiecības analīze liecina, ka, lietojot līdz 15–20 mg lielas devas divas reizes dienā, sirds ritms palēninās gandrīz lineāri attiecībā pret ivabradīna un S 18982 koncentrācijas plazmā palielināšanos. Lietojot lielākas devas, sirds ritma palēnināšanās vairs nav proporcionāla ivabradīna koncentrācijai plazmā, un tam ir tendence sasniegt plato. Augsts ivabradīna līmenis, kas var rasties, ja ivabradīnu lieto kombinācijā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, var izraisīt pārmērīgu sirds ritma palēnināšanos, savukārt vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanas gadījumā šis risks ir mazāks (skatīt 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Metoprolols

*Uzsūkšanās un izkliede*

Pēc iekšķīgas lietošanas metoprolols pilnībā uzsūcas, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1,5–2 stundas pēc zāļu lietošanas. Metoprolola izteiktā pirmā loka metabolisma dēļ vienreizējas devas biopieejamība ir aptuveni 50%. Vienlaicīga pārtikas uzņemšana palielina biopieejamību aptuveni par 30–40%. Tikai neliela daļa metoprolola (aptuveni 5–10%) saistās pie plazmas olbaltumvielām.

*Biotransforācija*  
Metoprolols tiek metabolizēts oksidācijas ceļā aknās. Pierādīts, ka trim svarīgākajiem metabolītiem nepiemīt klīniski nozīmīga bēta blokatoru iedarbība.

Metoprololu pamatā metabolizē aknu enzīms citohroms (CYP) 2D6, bet ne tikai. CYP 2D6 gēna polimorfisma dēļ metabolisma ātrums individuāli atšķiras. Cilvēkiem ar vāju metabolizēšanas spēju (aptuveni 7–8%) metoprolola koncentrācija plazmā ir augstāka, un tā eliminācija ir lēnāka nekā cilvēkiem ar labu metabolizēšanas spēju.

*Eliminācija*  
Koncentrācija plazmā ir individuāli stabila un atkārtojama, taču vairāk nekā 95% no iekšķīgi lietotas devas izvadās ar urīnu. Aptuveni 5% devas tiek izvadīti neizmainītā veidā; atsevišķos gadījumos tā var tikt izvadīta pat līdz 30%. Metoprolola eliminācijas pusperiods plazmā ir vidēji 3,5 stundas (intervāls 1–9 stundas). Kopējais klīrenss ir aptuveni 1 l/min.

*Īpašas pacientu grupas*

* Gados vecāki cilvēki: metoprolola farmakokinētika gados vecākiem cilvēkiem būtiski neatšķiras no farmakokinētikas jaunākiem cilvēkiem.
* Aknu darbības traucējumi: palielināta biopieejamība un samazināts kopējais klīrenss.
* Grūtniecība: metoprolols šķērso placentāro barjeru. Vidējā attiecība starp metoprolola koncentrāciju nabassaites asinīs un mātes asinīs ir 1.
* Barošana ar krūti: metoprolols izdalās pienā; vidējā attiecība starp metoprolola koncentrāciju mātes pienā un mātes asinīs ir 3,7.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Ivabradīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Reproduktīvās toksicitātes pētījumi neuzrādīja ivabradīna ietekmi uz žurku tēviņiem vai žurku mātītēm. Ja grūsns dzīvnieks organoģenēzes laikā tika pakļauts iedarbībai, kas tuva terapeitiskām devām, novēroja lielāku embriju ar sirds defektiem biežumu žurkām un nelielu skaitu embriju ar ektrodaktiliju trušiem.

Suņiem, kam ivabradīns (devā 2, 7 vai 24 mg/kg dienā) tika lietots vienu gadu, novēroja atgriezeniskas tīklenes darbības izmaiņas, taču tās nebija saistītas ne ar kādiem acu struktūru bojājumiem. Šie dati atbilst ivabradīna farmakoloģiskajai darbībai, kas attiecas uz tā mijiedarbību ar hiperpolarizācijas-aktivētu *Ih* impulsu tīklenē, kam piemīt izteikta līdzība ar sirds vadītājsistēmas *If* impulsu.  
Citos ilgtermiņa atkārtotu devu un kancerogenitātes pētījumos klīniski nozīmīgas pārmaiņas nav atklātas.

Metoprolols

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Trīs mēnešus ilgā pētījumā ar suņiem novērota QT intervāla pagarināšanās.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

*Tablete*

Preželatinēta ciete (kukurūzas)

Mikrokristāliskā celuloze

Maltodekstrīns

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds (E551)

Magnija stearāts (E470b)

*Apvalks*

Glicerīns (E422)

Hipromeloze (E464)

Makrogols 6000

Magnija stearāts (E470b)

Titāna dioksīds (E 171)

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

PVH/PVDH/alumīnija blisters, kas ievietots kartona kastītēs:

30 mēneši

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PVDH/alumīnija blisters, kas ievietots kartona kastītēs:

kalendāra iepakojumi pa 14, 28, 56, 98 vai 112 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Francija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

15-0124

15-0125

15-0126

15-0127

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 12.06.2015

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

07/2022

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Zāļu valsts aģentūras tīmekļa vietnē www.zva.gov.lv.