

პროდუქტის ზოგადი დახასიათება

1. სამკურნალო საშუალების დასახელება

ნეზირჯი® 5 მგ/5 მგ აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები

ნეზირჯი® 5 მგ/10 მგ აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები

2. თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

ნეზირჯი® 5 მგ/5 მგ აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტების თითოეული ტაბლეტი შეიცავს 5 მგ ნეზივოლოლს (5.45 მგ ნეზივოლოლის ჰიდროქლორიდის სახით) და 5 მგ ამლოდიპინს (6.94 მგ ამლოდიპინის ჰესილატის სახით).

ნეზირჯი® 5 მგ/10 მგ აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტების თითოეული ტაბლეტი შეიცავს 5 მგ ნეზივოლოლს (5.45 მგ ნეზივოლოლის ჰიდროქლორიდის სახით) და 10 მგ ამლოდიპინს (13.9 მგ ამლოდიპინის ჰესილატის სახით).

დამხმარე ნივთიერებების სრული ჩამონათვალი იხ. ნაწილში 6.1.

3. სამკურნალოწამლო ფორმა

აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები

ნეზირჯი® 5 მგ/5 მგ აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები:

ყვითელი ფერის, ოვალური, აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები (სიგრძე დაახლოებით 12 მმ, სიგანე დაახლოებით 6 მმ).

ნეზირჯი® 5 მგ/10 მგ აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები:

თეთრი ფერის, ოვალური, აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები, ერთ მხარეს გამყოფი ნაჭდევი (სიგრძე დაახლოებით 12 მმ, სიგანე დაახლოებით 6 მმ).

გამყოფი ხაზი განკუთვნილია მხოლოდ ტაბლეტის გასატეხად ყლაპვის გაადვილების მიზნით, და არა თანაბარ დოზებად გასაყოფად.

4. კლინიკური მახასიათებლები

4.1 თერაპიული ჩვენება

ესენციური ჰიპერტენზიის მკურნალობა ჩანაცვლებითი თერაპიის სახით მოზრდილ პაციენტებში, რომელთა მდგომარეობა სათანადოდ კონტროლდება ნეზივოლოლისა და ამლოდიპინის ერთროულად იგივე დოზების მიღებით, რაც კომბინირებულ პრეპარატშია, მაგრამ ცალ-ცალკე ტაბლეტების სახით.

4.2 დოზირება და გამოყენების წესი

დოზირება

რეკომენდებული დოზა შეადგენს ერთ ტაბლეტს დღე-ღამეში ერთჯერადი დოზის სახით, სასურველია ერთსა და იმავე დროს.

ფიქსირებული დოზების კომბინაცია არ გამოიყენება საწყისი თერაპიისთვის. თუ საჭიროა დოზის შეცვლა, ტიტრაცია უნდა განხორციელდეს ცალკეული კომპონენტების გამოყენებით.

სპეციალური პოპულაციები

ხანდაზმულები

75 წელზე უფროსი ასაკის პაციენტებში პრეპარატის გამოყენების შეზღუდული გამოცდილების გამო საჭიროა სიფრთხილის ზომების დაცვა და მათი მდგომარეობის გულდასმით კონტროლი.

თირკმელების ფუნქციის დარღვევა

თირკმელების ფუნქციის მსუბუქი და ზომიერი დარღვევის შემთხვევაში ფიქსირებულ კომბინაციაზე გადასვლამდე უნდა განხორციელდეს დოზის კორექტირება ინდივიდუალური კომპონენტების გამოყენებით. პლაზმაში ამლოდიპინის კონცენტრაციის ცვლილებები არ არის დაკავშირებული თირკმელების ფუნქციის დარღვევის ხარისხთან. ამლოდიპინი არ ექვემდებარება დიალიზს (იხ. ნაწილი 4.4).

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა

ნეზირჯი® უკუნაჩვენებია ღვიძლის უკმარისობის ან ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში.

პედიატრიული პოპულაცია

ბავშვებსა და 18 წლამდე ასაკის მოზარდებში ნეზირჯის® უსაფრთხოება და ეფექტიანობა არ არის დადგენილი. მონაცემები ხელმისაწვდომი არ არის. ამიტომ, ბავშვებსა და მოზარდებში გამოყენება რეკომენდებული არ არის.

მიღების წესი

პერორალური მიღება.

ტაბლეტების მიღება შეიძლება საკვებთან ერთად ან მის გარეშე.

4.3 უკუჩვენება

ჰიპერმგრძნობელობა მოქმედი ნივთიერებების, დიჰიდროპირიდინის წარმოებულების ან ნებისმიერი დამხმარე ნივთიერების მიმართ, რომელიც ჩამოთვლილია ნაწილში 6.1.

- ღვიძლის უკმარისობა ან ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა
- გულის მწვავე უკმარისობა
- შოკი (კარდიოგენური შოკის ჩათვლით)

- გულის დეკომპენსირებული უკმარისობის ეპიზოდები (ასევე, მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის შემდეგ), რაც საჭიროებს თერაპიას ინტრავენური ინოტროპული საშუალებებით
- სინუსური კვანძის სისუსტის სინდრომი, მათ შორის სინოატრიალური ბლოკადა
- გულის მეორე და მესამე ხარისხის ბლოკადა (რიტმის ხელოვნური წამყვანის გარეშე)
- ბრონქოსპაზმის ან ბრონქული ასთმის ანამნეზი
- არანამკურნალები ფეოქრომოციტომა
- მეტაბოლური აციდოზი
- ბრადიკარდია (გულისცემა წუთში 60-ზე ნაკლები თერაპიის დაწყებამდე)
- ჰიპოტენზია (სისტოლური არტერიული წნევა <90 მმ ვწყ.სვ.)
- პერიფერიული სისხლის მიმოქცევის მძიმე დარღვევები
- მარცხენა პარკუჭის გამავალი ტრაქტის ობსტრუქცია (მაგალითად, აორტის მაღალი ხარისხის სტენოზი)

4.4 განსაკუთრებული გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები გამოყენებისას

განსაკუთრებული გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები ცალკეულ კომპონენტთან დაკავშირებით, როგორც მითითებულია ქვემოთ, გამოიყენება ნეზირჯის® ფიქსირებული კომბინაციის მიმართაც.

ნეზირჯის

ანესთეზია

ბეტა-ბლოკადის გაგრძელება ამცირებს არითმიის რისკს ნარკოზში შეყვანისას და ინტუბაციის დროს. თუ ქირურგიული ჩარევისთვის მომზადებისას საჭიროა ბეტა-ბლოკადის შეწყვეტა, ბეტა-ადრენერგული ანტაგონისტი უნდა მოიხსნას ოპერაციამდე სულ მცირე 24 საათით ადრე.

საჭიროა სიფრთხილის ზომების დაცვა გარკვეული საანესთეზიო საშუალებების გამოყენებისას, რომლებიც იწვევს მიოკარდიუმის დათრგუნვას (იხ. ნაწილი 4.5). პაციენტის დაცვა ვაგალური რეაქციებისგან შეიძლება ატროპინის ინტრავენური შეყვანის გზით.

კარდიოვასკულური

ზოგადად, ბეტა-ადრენერგული ანტაგონისტების გამოყენება არ შეიძლება პაციენტებში გულის არანამკურნალები შეგუბებითი უკმარისობით, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც მათი მდგომარეობა სტაბილიზებულია.

გულის იშემიური დაავადების მქონე პაციენტებში ბეტა-ადრენერგული ანტაგონისტით მკურნალობა უნდა შეწყდეს თანდათანობით, ანუ 1-2 კვირის განმავლობაში. საჭიროების შემთხვევაში, ჩანაცვლებითი თერაპია უნდა დაიწყოს იმავე დროს, რათა თავიდან იქნეს აცილებული სტენოკარდიის გამწვავება.

ბეტა-ადრენერგულ ანტაგონისტებს შეუძლია გამოიწვიოს ბრადიკარდია. თუ პულსის სიხშირე ეცემა 50-55-ზე დაბლა წუთში მოსვენების მდგომარეობაში და/ან პაციენტი გრძნობს ბრადიკარდიის მსგავს სიმპტომებს, დოზა უნდა შემცირდეს

ბეტა-ადრენერგული ანტაგონისტები სიფრთხილით გამოიყენება პაციენტებში:

- პერიფერიული სისხლის მიმოქცევის დარღვევებით (რეინოს დაავადება ან სინდრომი, ხანგამოშვებითი კოჭლობა), ამ დარღვევების შესაძლო გამწვავების გამო;
- გულის პირველი ხარისხის ბლოკადით, გატარების დროზე ბეტა-ბლოკერების უარყოფითი ზემოქმედების გამო;
- პრინციპალის სტენოკარდიით კორონარული არტერიების შევიწროების გამო, რომელიც განპირობებულია ალფა-რეცეპტორების არაკონტროლირებული აქტივიზაციით: ბეტა-ადრენერგულ ანტაგონისტებს შეუძლია გაზარდოს სტენოკარდიის შეტევების სიხშირე და ხანგრძლივობა.

ვერაპამილისა და დილთიაზემის ტიპის კალციუმის არხების ანტაგონისტებთან, I კლასის ანტიარითმულ პრეპარატებთან და ცენტრალური მოქმედების ანტიჰიპერტენზიულ პრეპარატებთან ნეზივოლოლის კომბინირება ჩვეულებრივ რეკომენდებული არ არის, დეტალებისთვის იხილეთ ნაწილი 4.5.

მეტაბოლური/ენდოკრინული

ნეზივოლოლი არ ახდენს გავლენას გლუკოზის დონეზე დიაბეტიან პაციენტებში. მაგრამ, დიაბეტის მქონე პაციენტებში საჭიროა სიფრთხილის ზომების დაცვა, რადგან ნეზივოლოლს შეუძლია შენიღბოს ჰიპოგლიკემიის გარკვეული სიმპტომები (ტაქიკარდია, გულის ფრიალი).

სულფონილმარდოვანას წარმოებულებთან ერთად გამოყენებისას ბეტა-ბლოკერებს შეუძლია კიდევ უფრო მეტად გაზარდოს მძიმე ჰიპოგლიკემიის რისკი. დიაბეტის მქონე პაციენტებისთვის რეკომენდებულია სისხლში გლუკოზის დონის გულდასმით კონტროლი (იხ. ნაწილი 4.5).

ჰიპერთირეოზის დროს ბეტა-ადრენერგულ ბლოკერებს შეუძლია შენიღბოს ტაქიკარდიის სიმპტომები. მკურნალობის მოულოდნელად შეწყვეტისას ეს სიმპტომები შეიძლება გაძლიერდეს.

რესპირატორული

ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებების მქონე პაციენტებში ბეტა-ადრენერგული ანტაგონისტები გამოიყენება სიფრთხილის ზომების დაცვით სასუნთქი გზების შევიწროების შესაძლო გაძლიერების გამო.

სხვა

ანამნეზში ფსორიაზის მქონე პაციენტებმა ბეტა-ადრენერგული ანტაგონისტები უნდა მიიღონ მხოლოდ მდგომარეობის გულდასმით შეფასების შემდეგ.

ბეტა-ადრენერგულ ანტაგონისტებს შეუძლია გაზარდოს მგრძნობელობა ალერგენების მიმართ და ანაფილაქსიური რეაქციების სიმძიმის ხარისხი.

ამლოდიპინი

აორტული და მიტრალური სარქველის სტენოზი, ობსტრუქციული ჰიპერტროფული კარდიომიოპათია

ნეზირჯის® ამლოდიპინის კომპონენტის გამო, ისევე, როგორც სისხლძარღვების გამაფართოებელი სხვა პრეპარატების შემთხვევაში, სიფრთხილის განსაკუთრებული ზომების დაცვაა საჭირო პაციენტებში აორტული ან მიტრალური სტენოზით, ასევე, ობსტრუქციული ჰიპერტროფული კარდიომიოპათიით.

გულის უკმარისობა

გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში მკურნალობა უნდა ჩატარდეს სიფრთხილის ზომების დაცვით. გულის მძიმე უკმარისობის მქონე (III-IV კლასი NYHA-ს კლასიფიკაციით) პაციენტებში, ამლოდიპინის ხანგრძლივ პლაცებოკონტროლირებულ კვლევაში, ფილტვის შეშუპების განვითარების შესახებ შეტყობინებების სიხშირე უფრო მაღალი იყო ამლოდიპინის ჯგუფში, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით. კალციუმის არხების ბლოკერები, ამლოდიპინის ჩათვლით, სიფრთხილით უნდა დაენიშნოთ პაციენტებს გულის შეგუბებითი უკმარისობით, რადგან მომავალში მათ შეუძლია გაზარდოს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის გართულებების რისკი და სიკვდილობა.

სხვა

როგორც ნებისმიერი ანტიჰიპერტენზიული საშუალების გამოყენებისას, გულის იშემიური დაავადების ან იშემიური ცერებროვასკულური დაავადების მქონე პაციენტებში არტერიული წნევის ზედმეტად დაქვეითებამ შეიძლება მიგვიყვანოს მიოკარდიუმის ინფარქტამდე ან ინსულტამდე.

თირკმელების უკმარისობა

ასეთ პაციენტებში ამლოდიპინის გამოყენება შეიძლება ნორმალური დოზებით. პლაზმაში ამლოდიპინის კონცენტრაციების ცვლილებები არ არის დაკავშირებული თირკმელების უკმარისობის ხარისხთან. ამლოდიპინი არ ექვემდებარება დიალიზს.

დამხმარე ნივთიერებები

ეს პრეპარატი შეიცავს 1 მმოლზე (23 მგ) ნაკლებ ნატრიუმს დოზის ერთეულზე, ე.ი. შეიძლება ჩავთვალოთ, რომ პრაქტიკულად „არ შეიცავს ნატრიუმს“.

4.5 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

ნეზირჯის® გამოყენებით პრეპარატის ურთიერთქმედების შესაფასებელი კლინიკური კვლევა არ არის ჩატარებული. ნეზირჯის® ინდივიდუალური კომპონენტებით (ნეზივოლოლი ან ამლოდიპინი) ჩატარებულ კვლევებში გამოვლენილ ურთიერთქმედებას შეიძლება ადგილი ჰქონდეს ნეზირჯის® მიღებისას.

ნებივოლოლისა და ამლოდიპინის ცნობილი მახასიათებლებიდან გამომდინარე, ნეზირჯის® ინდივიდუალურ კომპონენტებს შორის კლინიკურად მნიშვნელოვანი ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება მოსალოდნელი არ არის.

ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედებები

სხვა სამკურნალო საშუალებების გავლენა ნეზირჯიზე®

ვინაიდან ნებივოლოლის მეტაბოლიზმში ჩართულია ციტოქრომ CYP2D6-ის იზოფერმენტი, ამ ფერმენტის დამთრგუნველ ნივთიერებებთან, განსაკუთრებით პაროქსეტინთან, ფლუოქსეტინთან, თიორიდაზინთან და ქინიდინთან, ერთდროულად გამოყენება შეიძლება იწვევდეს პლაზმაში ნებივოლოლის დონის გაზრდას, რაც უკავშირდება ჭარბი ბრადიკარდიის და გვერდითი მოვლენების მომატების რისკს.

ციმეტიდინთან ერთდროულად გამოყენება ზრდის ნებივოლოლის პლაზმურ დონეს კლინიკური ეფექტის შეცვლის გარეშე. რანიტიდინთან ერთდროულად გამოყენება არ ახდენს გავლენას ნებივოლოლის ფარმაკოკინეტიკაზე. თუ ნებივოლოლი ჭამის დროს მიიღება, ხოლო ანტაციდი - საკვების მიღებებს შორის, ორივე პრეპარატი შეიძლება დაინიშნოს ერთდროულად.

ნებივოლოლის ნიკარდიპინთან ერთად გამოყენება უმნიშვნელოდ ზრდიდა პლაზმაში ორივე პრეპარატის დონეს, კლინიკური ეფექტის შეცვლის გარეშე. ერთდროულად გამოყენება ალკოჰოლთან, ფუროსემიდთან ან ჰიდროქლორთიაზიდთან არ ახდენს გავლენას ნებივოლოლის ფარმაკოკინეტიკაზე.

CYP3A4-ის ინჰიბიტორები:

ამლოდიპინის და CYP3A4-ის ძლიერი ან საშუალო მოქმედების ინჰიბიტორების (პროტეაზას ინჰიბიტორები, აზოლური ჯგუფის სოკოს საწინააღმდეგო საშუალებები, ერიტრომიცინის ან კლარიტრომიცინის ტიპის მაკროლიდები, ვერაპამილი ან დილთიაზემი) ერთდროულად გამოყენებისას ამლოდიპინის ზემოქმედება შეიძლება მნიშვნელოვნად გაძლიერდეს. ფარმაკოკინეტიკის ასეთი ცვლილებების კლინიკური გამოვლინებები შეიძლება უფრო გამოხატული იყოს ხანდაზმულ პირებში. მომატებულია ჰიპოტენზიის განვითარების რისკი. რეკომენდებულია პაციენტებზე გულდასმით დაკვირვება, რადგან შეიძლება საჭირო გახდეს დოზის კორექტირება.

CYP3A4-ის ინდუქტორები:

CYP3A4-ის ცნობილი ინდუქტორების ერთდროულად დანიშვნისას პლაზმაში ამლოდიპინის კონცენტრაცია შეიძლება შეიცვალოს. შესაბამისად, საჭიროა არტერიული წნევის კონტროლი და დოზის კორექტირება, თანმხლები მკურნალობის დროს და მისი დასრულების შემდეგ, განსაკუთრებით, CYP3A4-ის ძლიერი ინდუქტორების (მაგალითად, რიფამპიცინი, მცენარე კრაზანას პრეპარატები) გამოყენებისას.

რეკომენდებული არ არის ამლოდიპინის მიღება გრეიფრუტთან ან გრეიფრუტის წვენთან ერთად, რადგან ზოგ პაციენტში შეიძლება გაიზარდოს ბიომეღწევადობა, რაც იწვევს არტერიული წნევის დაქვეითების ეფექტის გაძლიერებას.

ნეზირჯის® გავლენა სხვა სამკურნალო საშუალებებზე
ნეზირჯის® არ ახდენს გავლენას ვარფარინის ფარმაკოკინეტიკაზე.

ურთიერთქმედების კლინიკურ კვლევებში ამლოდიპინი არ ახდენდა გავლენას ატორვასტატინის, დოგოქსინის ან ვარფარინის ფარმაკოკინეტიკაზე.

სიმვასტატინი: 10 მგ დოზით ამლოდიპინის და 80 მგ სიმვასტატინის კომბინაციის მრავალჯერადი მიღება იწვევს სიმვასტატინის ზემოქმედების გაზრდას 77%-ით, მხოლოდ სიმვასტატინის მიღებასთან შედარებით. პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ამლოდიპინს, სიმვასტატინის დოზა უნდა შეიზღუდოს 20 მგ-მდე დღე-ღამეში.

ტაკროლიმუსი: არსებობს სისხლში ტაკროლიმუსის დონის მომატების რისკი ამლოდიპინთან ერთდროულად გამოყენებისას. პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ ტაკროლიმუსით, ამლოდიპინის გამოყენებისას ტაკროლიმუსის ტოქსიკური მოქმედების თავიდან აცილების მიზნით საჭიროა სისხლში მისი დონის კონტროლი, საჭიროების შემთხვევაში კი – ტაკროლიმუსის დოზის კორექცია.

რაპამიცილის მექანიკური სამიზნე ინჰიბიტორები (*mTOR*): mTOR ინჰიბიტორები – როგორცაა სიროლიმუსი, ტემსიროლიმუსი და ევეროლიმუსი წარმოადგენს CYP3A-ს სუბსტრატებს. ამლოდიპინი წარმოადგენს CYP3A-ს სუსტ ინჰიბიტორს. mTOR ინჰიბიტორებთან ერთდროულად გამოყენებისას ამლოდიპინს შეუძლია გაზარდოს mTOR ინჰიბიტორების მოქმედება.

ციკლოსპორინი: პროსპექტულ კვლევაში პაციენტების მონაწილეობით, რომლებსაც გადატანილი აქვთ თირკმლის ტრანსპლანტაცია, აღინიშნებოდა ციკლოსპორინის მინიმალური დონის საშუალოდ 40%-ით გაზრდა ამლოდიპინთან კომბინაციაში გამოყენებისას. ნეზირჯის® და ციკლოსპორინის ერთდროულად გამოყენებისას შეიძლება გაძლიერდეს ციკლოსპორინის მოქმედება. ერთდროულად გამოყენებისას საჭიროა სისხლში ციკლოსპორინის მინიმალური დონის კონტროლი და საჭიროების შემთხვევაში ციკლოსპორინის დოზა უნდა შემცირდეს.

ფარმაკოდინამიკური ურთიერთქმედებები

ამლოდიპინისა და ნეზირჯის® არტერიული წნევის დამაქვეითებელი ეფექტები აძლიერებს სხვა ანტიჰიპერტენზიული საშუალებების არტერიული წნევის დამაქვეითებელ ეფექტებს.

შემდეგი ურთიერთქმედებები ეხება ზოგადად ბეტა-ადრენერგულ ანტაგონისტებს.

- ერთდროულად მიღება რეკომენდებული არ არის:

I კლასის ანტიარითმული პრეპარატები (ქინიდინი, ჰიდროქინიდინი, ციბენზოლინი, ფლეკაინიდი, დიზოპირამიდი, ლიდოკაინი, მექსილეტინი, პროპაფენონი): შეიძლება გაძლიერდეს მოქმედება ატრიოვენტრიკულური გამტარობის დროზე და გაიზარდოს უარყოფითი ინოტროპული ეფექტი (იხ. ნაწილი 4.4).

ვერაპამილის/დილთიაზემის ტიპის კალციუმის არხების ანტაგონისტები: ნეგატიური გავლენა კუმშვადობაზე და ატრიოვენტრიკულურ გამტარობაზე. ვერაპამილის ინტრავენური შეყვანა პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ბეტა-ბლოკერებს, შეიძლება იწვევდეს გამოხატულ ჰიპოტენზიას და ატრიოვენტრიკულურ ბლოკადას (იხ. ნაწილი 4.4).

ცენტრალური მოქმედების ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატები (კლონიდინი, გუანფაცინი, მოქსონიდინი, მეთილდოპა, რილმენიდინი): ცენტრალური მოქმედების ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატების ერთდროულად გამოყენებამ შეიძლება გააღრმავოს გულის უკმარისობა ცენტრალური სიმპათიკური ტონუსის დაქვეითების გამო (გულის შეკუმშვათა სიხშირის და გულის წუთმოცულობის შემცირება, ვაზოდილატაცია) (იხ. ნაწილი 4.4). მიღების მკვეთრად შეწყვეტამ, განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში, თუ მანამდე შეწყდა თერაპია ბეტა-ბლოკერით, შეიძლება გაზარდოს „რიკოშეტული ჰიპერტენზიის“ განვითარების რისკი.

- ერთდროულად მიღება საჭიროებს სიფრთხილს:

III კლასის ანტიარითმული პრეპარატები (ამიოდარონი): შესაძლებელია მოქმედების გაძლიერება ატრიოვენტრიკულურ გამტარობის დროზე.

აქროლადი ჰალოგენიზებული საანესთეზიო საშუალებები: ბეტა-ადრენერგული ანტაგონისტების და საანესთეზიო საშუალებების ერთდროულად მიღებამ შეიძლება შეასუსტოს რეფლექტორული ტაქიკარდია და გაზარდოს ჰიპოტენზიის რისკი (იხ. ნაწილი 4.4). ზოგადი წესის სახით, თავი შეიკავეთ ბეტა-ბლოკერით მკურნალობის უეცარი შეწყვეტისგან. ანესთეზიოლოგი უნდა იყოს ინფორმირებული, რომ პაციენტი იღებს ნებივლოლს.

ინსულინი და დიაბეტის საწინააღმდეგო პერორალური პრეპარატები: მიუხედავად იმისა, რომ ნებივლოლი არ მოქმედებს გლუკოზის დონეზე, ერთობლივად გამოყენებამ შეიძლება შენიღბოს ჰიპოგლიკემიის ზოგიერთი სიმპტომი (გულის ფრიალი, ტაქიკარდია). სულფონილმარდოვანას პრეპარატებთან ერთად ბეტა-ბლოკერების გამოყენებისას შეიძლება გაიზარდოს მძიმე ჰიპოგლიკემიის განვითარების რისკი (იხ. ნაწილი 4.4).

ბაკლოფენი (ანტისპასტიური პრეპარატი), ამიფოსტინი (სიმსივნის საწინააღმდეგო დამხმარე საშუალება): ანტიჰიპერტენზიულ საშუალებებთან ერთდროულად გამოყენებამ შეიძლება გააძლიეროს არტერიული წნევის დაცემა, ამიტომ საჭიროა ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატის დოზის შესაბამისად კორექტირება.

- ერთდროულად მიღება უნდა იქნას გათვალისწინებული:

სათითურას გლიკოზიდები: ერთდროულად მიღებამ შეიძლება გაზარდოს ატრიოვენტრიკულური გამტარობის დრო. ნეზივოლოლის გამოყენებით ჩატარებულმა კლინიკურმა ცდებმა არ გამოავლინა ამ ურთიერთქმედების რაიმე კლინიკური ნიშანი. ნეზივოლოლი არ მოქმედებს დიგოქსინის კინეტიკაზე.

დიჰიდროპირიდინის ტიპის კალციუმის ანტაგონისტები (ამლოდიპინი, ფელოდიპინი, ლაციდიპინი, ნიფედიპინი, ნიკარდიპინი, ნიმოდიპინი, ნიტრენდიპინი): ერთდროულად გამოყენებამ შეიძლება გაზარდოს ჰიპოტენზიის განვითარების რისკი, ასევე არ შეიძლება გამოირიცხოს პარკუჭების ტუმბოს ფუნქციის შემდგომი დარღვევის რისკის გაზრდა გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში.

ანტიფსიქოზური საშუალებები, ანტიდეპრესანტები (ტრიციკლები, ბარბიტურატები და ფენოთიაზინები): ერთდროულად გამოყენებამ შეიძლება გააძლიეროს ბეტა-ბლოკერების ჰიპოტენზიური ეფექტი (ადიტიური ეფექტი).

არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები (აასს): არ აქვს ეფექტი ნეზივოლოლის არტერიული წნევის დამაქვეითებელ მოქმედებაზე.

სიმპათომიმეტიური საშუალებები: ერთდროულად მიღებამ შეიძლება გააძლიეროს ბეტა-ადრენერგული ანტაგონისტების მოქმედება. ბეტა-ადრენერგული საშუალებების მიღებამ შეიძლება გამოიწვიოს სიმპათომიმეტიკების არაკონტროლირებული ალფა-ადრენერგული მოქმედება, როგორც ბეტა-, ასევე ალფა-ადრენერგული ეფექტების (ჰიპერტენზიის, მძიმე ბრადიკარდიის და გულის ბლოკადის განვითარების რისკი) გამოვლენით.

ნეზივოლოლი არ ახდენს გავლენას ვარფარინის ფარმაცოდინამიკაზე.

დანტროლენი (ინფუზია): ცხოველებში ვერაპამილის მიღების და დანტროლენის ინტრავენური შეყვანის შემდეგ, ჰიპერკალიემიის განვითარებასთან დაკავშირებით, აღინიშნებოდა პარკუჭების ფიბრილაცია და გულ-სისხლძარღვთა კოლაფსი ლეტალური შედეგით. ჰიპერკალიემიის განვითარების რისკის გამო, ავთვისებიანი ჰიპერტენზიის განვითარების მიმართ მიდრეკილ პაციენტებში, ასევე ავთვისებიანი

ჰიპერთერმიის თერაპიის ფონზე, რეკომენდებულია კალციუმის არხების ბლოკერების, როგორიცაა ამლოდიპინი, ერთდროულად გამოყენებისგან თავის შეკავება.

4.6 ფერტილობა, ორსულობა და ლაქტაცია

ორსულობა

ორსულებში ნეზირჯის® გამოყენების შესახებ მონაცემები ხელმისაწვდომი არ არის.

ნეზირჯის® რეპროდუქციულ ტოქსიკურობასთან დაკავშირებით ცხოველებში ჩატარებული კვლევები არასაკმარისია (იხ. ნაწილი 5.3). ნეზირჯი® არ არის რეკომენდებული ორსულობის პერიოდში.

ნეზივოლოლი

ბეტა-ადრენორეცეპტორების ბლოკერებს გააჩნია ფარმაკოლოგიური ეფექტები, რომლებსაც შეუძლია უარყოფითი გავლენა იქონიოს ორსულობის მიმდინარეობაზე და/ან ნაყოფის/ახალშობილის მდგომარეობაზე. ზოგადად, ბეტა-ადრენორეცეპტორების ბლოკერები ამცირებს პლაცენტურ სისხლის მიმოქცევას, რაც შეიძლება იწვევდეს ნაყოფის განვითარების შეფერხებას, ნაყოფის სიკვდილს, მუცლის მოშლას და ნაადრევ მშობიარობას. ნაყოფსა და ახალშობილში შეიძლება განვითარდეს არასასურველი ეფექტები (მაგალითად, ჰიპოგლიკემია და ბრადიკარდია). ბეტა-ადრენორეცეპტორების ბლოკერებით მკურნალობის აუცილებლობის შემთხვევაში უპირატესობა ენიჭება ბეტა₁-ადრენორეცეპტორების სელექციურ ბლოკერებს, როგორიცაა ნეზივოლოლი.

ნეზივოლოლი არ უნდა იქნას გამოყენებული ორსულობის დროს, გარდა უკიდურესი აუცილებლობის შემთხვევებისა. თუ ნეზივოლოლით მკურნალობა აუცილებელია, რეკომენდებულია საშვილოსნოსა და პლაცენტის სისხლის მიმოქცევის და ნაყოფის ზრდის კონტროლი. ორსულობის მიმდინარეობაზე ან ნაყოფზე დამაზიანებელი ზემოქმედების არსებობისას საჭიროა მკურნალობის ალტერნატიული ვარიანტების განხილვა. საჭიროა ახალშობილზე მკაცრი დაკვირვება. პირველი 3 დღის განმავლობაში ზოგადად მოსალოდნელია ჰიპოგლიკემიის და ბრადიკარდიის სიმპტომების გამოვლენა.

ამლოდიპინი

ადამიანში ორსულობისას ამლოდიპინის უსაფრთხოება დადგენილი არ არის. ცხოველებში ჩატარებულ კვლევებში რეპროდუქციული ტოქსიკურობა აღინიშნა მაღალი დოზების მიღებისას (იხ. ნაწილი 5.3). ორსულობისას გამოყენება რეკომენდებულია მხოლოდ იმ შემთხვევაში, როდესაც არ არსებობს უფრო უსაფრთხო ალტერნატიული საშუალება და როდესაც თავად დაავადებას თან ახლავს უფრო მაღალი რისკი დედისთვის და ნაყოფისთვის.

ძუძუთი კვება

ნეზირჯი® არ არის რეკომენდებული ლაქტაციის პერიოდში.

ნებივოლოლი

ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ნებივოლოლი გამოიყოფა რძეში. ცნობილი არ არის, გამოიყოფა თუ არა ნებივოლოლი დედის რძეში. ბეტა-გლოკერების უმრავლესობა, კერძოდ ისეთი ლიპოფილური ნაერთები, როგორიცაა ნებივოლოლი და მისი აქტიური მეტაბოლიტები, სხვადასხვა რაოდენობით ხვდება დედის რძეში. რისკი ახალშობილებისთვის/ჩვილებისთვის არ შეიძლება გამოირიცხოს. ამიტომ, დედებმა, რომლებიც იღებენ ნებივოლოლს, არ უნდა კვებონ ძუძუთი.

ამლოდიპინი

ამლოდიპინი გამოიყოფა დედის რძეში. დედის მიერ მიღებული დოზიდან ჩვილის მიერ მიღებული წილის შეფასებით ნაჩვენებია ინტერკვარტილური დიაპაზონი 3-7%, მაქსიმალური მნიშვნელობით – 15%. ჩვილზე ამლოდიპინის ზემოქმედება უცნობია.

ფერტილობა

ნეზირჯის® გამოყენებისას ფერტილობასთან დაკავშირებით კლინიკური მონაცემები არ არის.

ნებივოლოლი

ნებივოლოლი არ ახდენდა გავლენას ვირთაგვების ფერტილობაზე, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც ის შეიყვანებოდა ადამიანისთვის მაქსიმალურ რეკომენდებულ დოზაზე რამდენჯერმე მაღალი დოზით, როდესაც ვირთაგვებსა და თაგვებში აღინიშნა გვერდითი ეფექტები მამრობით და მდედრობით რეპროდუქციულ ორგანოებზე (იხ. ნაწილი 5.3). ადამიანის ფერტილობაზე ნებივოლოლის ზემოქმედების შესახებ ცნობილი არ არის.

ამლოდიპინი

ზოგიერთ პაციენტში, რომლებიც მკურნალობდნენ კალციუმის არხების ბლოკერებით, დაფიქსირდა სპერმატოზოიდების თავში მიმდინარე შექცევადი ბიოქიმიური ცვლილებები. ფერტილობაზე ამლოდიპინის პოტენციურ ზემოქმედებასთან დაკავშირებით კლინიკური მონაცემები არასაკმარისია. ვირთაგვებზე ჩატარებულ ერთ კვლევაში გამოვლინდა გვერდითი ეფექტები მამრების ფერტილობაზე (იხ. ნაწილი 5.3).

4.7 ზემოქმედება სატრანსპორტო საშუალებების მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე

სატრანსპორტო საშუალებების მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე ნეზირჯის® ზემოქმედების კვლევები არ ჩატარებულა. ამლოდიპინს შეიძლება ჰქონდეს უმნიშვნელო ან ზომიერი ზემოქმედება სატრანსპორტო საშუალებების მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე. თუ პაციენტს აწუხებს თავბრუსხვევა, თავის ტკივილი, დაღლილობა ან გულისრევა, რეაქციის უნარი შეიძლება დაქვეითდეს.

4.8 არასასურველი ეფექტები

უსაფრთხოების პროფილის შეჯამება

ცხრილში ქვემოთ შეჯამებულია ინფორმაცია ინდივიდუალური კომპონენტების ნეზივოლოლისა და ამლოდიპინის გვერდითი რეაქციების შესახებ კლინიკურ ცდებში, უსაფრთხოების რეგისტრაციის შემდგომი კვლევებში და სპონტანური შეტყობინებების შედეგად.

გვერდითი რეაქციების ჩამონათვალი ცხრილის სახით

შემდეგი ტერმინები გამოყენებულია არასასურველი ეფექტების შემთხვევების კლასიფიკაციის მიზნით.

ძალიან ხშირი	($\geq 1/10$)
ხშირი	($\geq 1/100 - < 1/10$)
არახშირი	($\geq 1/1000 - < 1/100$)
იშვიათი	($\geq 1/10000 - < 1/1000$)
ძალიან იშვიათი	($< 1/10000$)
უცნობია	(არსებული მონაცემების საფუძველზე შეფასება შეუძლებელია).

ცხრილი 1: ნეზირჯის® ცალკეული კომპონენტების გვერდითი რეაქციების მოკლე დახასიათება

MedDra ორგანოთა სისტემების კლასი	გვერდითი რეაქციები	სიხშირე	
		ნეზივოლოლი	ამლოდიპინი
სისხლისა და ლიმფური სისტემის დარღვევები	ლეიკოპენია	-	ძალიან იშვიათი
	თრომბოციტოპენია	-	ძალიან იშვიათი
იმუნური სისტემის დარღვევები	სამკურნალობით პიპერმგრძნობელობა	უცნობია	ძალიან იშვიათი
მეტაბოლიზმისა და კვების დარღვევები	ჰიპერგლიკემია	-	ძალიან იშვიათი
ფსიქიატრიული დარღვევები	დაბნეულობა	-	იშვიათი
	დეპრესია	არახშირი	არახშირი
	უძილობა	-	არახშირი
	ხასიათის ცვლადობა (შფოთვის ჩათვლით)	-	არახშირი
	ლამის კოშმარები	არახშირი	-
ნერვული სისტემის დარღვევები	თავბრუსხვევა	ხშირი	ხშირი
	დისგეგზია	-	არახშირი
	თავის ტკივილი	ხშირი	ხშირი (განსაკუთრებით, მკურნალობის დასაწყისში)

	ჰიპერტონია	-	ძალიან იშვიათი
	ჰიპოესთეზია	-	არახშირი
	პარესთეზია	ხშირი	არახშირი
	პერიფერიული ნეიროპათია	-	ძალიან იშვიათი
	მილიანობა	-	ხშირი
	სინკოპე	ძალიან იშვიათი	არახშირი
	ტრემორი	-	არახშირი
	ექსტრაპირამიდული დარღვევა	-	უცნობია
დარღვევები თვალის მხრივ	მხედველობის დაქვეითება	არახშირი	-
	მხედველობის დარღვევა (დიპლოპიის ჩათვლით)	-	ხშირი
დარღვევები ყურისა და ლაბირინთის მხრივ	ტინიტუსი	-	არახშირი
დარღვევები გულის მხრივ	არითმია (ბრადიკარდიის, პარკუჭოვანი ტაქიკარდიის და წინაგულების ფიბრილაციის ჩათვლით)	-	არახშირი
	ბრადიკარდია	არახშირი	-
	გულის უკმარისობა	არახშირი	-
	მიოკარდიუმის ინფარქტი	-	ძალიან იშვიათი
	გულის ფრიალი	-	ხშირი
	შენელებული ავ გამტარობა/ავ-ბლოკადა	არახშირი	-
დარღვევები სისხლძარღვების მხრივ	ჰიპოტენზია	არახშირი	არახშირი
	წამოხურება	-	ხშირი
	ხანგამოშვებითი კოჭლობა (გამლიერება)	არახშირი	-
	ვასკულიტი	-	ძალიან იშვიათი
დარღვევები სასუნთქი სისტემის, გულ- მკერდისა და შუასაყარის ორგანოების მხრივ	ბრონქოსპაზმი	არახშირი	-
	ხველა	-	არახშირი
	დისპნოე	ხშირი	ხშირი
	რინიტი	-	არახშირი
დარღვევები კუჭ- ნაწლავის ტრაქტის მხრივ	აბდომინალური ტკივილი	-	ხშირი
	დეფეკაციის სიხშირის	-	ხშირი

	დარღვევა (დიარეისა და შეკრულობის ჩათვლით)		
	შეკრულობა	ხშირი	-
	დიარეა	ხშირი	-
	პირის სიმშრალე	-	არახშირი
	დისპეფსია	არახშირი	ხშირი
	აირების ჭარბი გამოყოფა	არახშირი	-
	გასტრიტი	-	ძალიან იშვიათი
	ღრძილების ჰიპერპლაზია	-	ძალიან იშვიათი
	გულისრევა	ხშირი	ხშირი
	პანკრეატიტი	-	ძალიან იშვიათი
	ღებინება	არახშირი	არახშირი
ჰეპატობილიარული დარღვევები	ღვიძლის ფერმენტების მომატება	-	ძალიან იშვიათი (უფრო ხშირად შეესაბამება ქოლესტაზს)
	ჰეპატიტი	-	ძალიან იშვიათი
	სიყვითლე	-	ძალიან იშვიათი
დარღვევები კანისა და კანქვეშა ქსოვილების მხრივ	ალოპეცია	-	არახშირი
	ანგიონევროზული შემუპება	უცნობია	ძალიან იშვიათი
	მულტიფორმული ერითემა	-	ძალიან იშვიათი
	ეგზანთემა	-	არახშირი
	ექსფოლიაციური დერმატიტი	-	ძალიან იშვიათი
	ჰიპერჰიდროზი	-	არახშირი
	ფოტომგრძნობელობა	-	ძალიან იშვიათი
	ქავილი	არახშირი	არახშირი
	ფსორიაზის გამწვავება	ძალიან იშვიათი	-
	პურპურა	-	არახშირი
	გამონაყარი	არახშირი	არახშირი
	კანის ფერის შეცვლა	-	არახშირი
	სტივენს-ჯონსონის სინდრომი	-	ძალიან იშვიათი
	ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზი	-	უცნობია
	ჭინჭრის ციება	უცნობია	არახშირი
დარღვევები ჩონჩხკუნთოვანი და	კოჭის შემუპება	-	ხშირი
	ართრალგია	-	არახშირი

შემაერთებელი ქსოვილის მხრივ	ზურგის ტკივილი	-	არახშირი
	კუნთების კრუნჩხვა	-	ხშირი
	მიალგია	-	არახშირი
დარღვევები თირკმელებისა და საშარდე გზების მხრივ	შარდვის დარღვევები	-	არახშირი
	ნიქტურია	-	არახშირი
	შარდვის გახშირება	-	არახშირი
დარღვევები რეპროდუქციული სისტემისა და სარძევე ჯირკვლების მხრივ	ერექციული დისფუნქცია	არახშირი	არახშირი
	გინეკომასტია	-	არახშირი
ზოგადი დარღვევები და მდგომარეობები შეყვანის ადგილზე	ასთენია	-	ხშირი
	ტკივილი გულ- მკერდის არეში	-	არახშირი
	დაღლილობა	ხშირი	ხშირი
	შეუძლოდ ყოფნა	-	არახშირი
	შეშუპება	ხშირი	ძალიან ხშირი
	ტკივილი	-	არახშირი
ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული მონაცემები	წონის დაკლება	-	არახშირი
	წონის მატება	-	არახშირი

ასევე, რეგისტრირებულია შემდეგი გვერდითი რეაქციები ზოგიერთი ბეტა-ადრენერგული ანტაგონისტის მიღებისას: ჰალუცინაცია, ფსიქოზები, დაბნეულობა, კიდურების გაციება/ციანოზი, რეინოს ფენომენი, თვალების სიმშრალე და პრაქტოლოლის ტიპის ტოქსიკური მოქმედება თვალების ლორწოვან გარსზე.

შეტყობინება საექვო გვერდითი რეაქციების შესახებ

სამკურნალო საშუალების რეგისტრაციის შემდეგ საექვო გვერდითი რეაქციების შესახებ შეტყობინების გაგზავნა მნიშვნელოვანია. ეს გვამღებს შესაძლებლობას, გავაგრძელოთ დაკვირვება სარგებელი/რისკის თანაფარდობაზე ამ სამკურნალო საშუალებასთან დაკავშირებით. ჯანდაცვის სპეციალისტებს მოეთხოვებათ შეტყობინების გაგზავნა ნებისმიერი საექვო გვერდითი რეაქციის შესახებ შეტყობინებათა ეროვნული სისტემის საშუალებით.

4.9 დოზის გადაჭარბება

ადამიანში ნეზირჯის® დოზის გადაჭარბების შესახებ ინფორმაცია არ არის.

ნებივლოლოლი

სიმპტომები

ბეტა-ბლოკერების დოზის გადაჭარბების სიმპტომებია: ბრადიკარდია, ჰიპოტენზია, ბრონქოსპაზმი და გულის მწვავე უკმარისობა.

მკურნალობა

დოზის გადაჭარბების ან ჰიპერმგრძნობელობის შემთხვევაში პაციენტი უნდა იმყოფებოდეს გულდასმითი დაკვირვების ქვეშ და უტარდებოდეს მკურნალობა ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში. უნდა ჩატარდეს სისხლში გლუკოზის დონის კონტროლი. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში არსებული პრეპარატის ნებისმიერი ნარჩენის შეწოვის თავიდან აცილება შეიძლება კუჭის ამორეცხვით და აქტივირებული ნახშირისა და საფაღარათო საშუალებების მიღებით. შეიძლება საჭირო იყოს ფილტვების ხელოვნური ვენტილაციის ჩატარება. ბრადიკარდიის ან გამოხატული ვაგალური რეაქციების მკურნალობა საჭიროა ატროპინის ან მეთილატროპინის შეყვანით. ჰიპოტენზიის და შოკის მკურნალობა საჭიროა პლაზმით/პლაზმის შემცვლელებით, და თუ საჭიროა, კატექოლამინებით. ბეტა-ბლოკადის ეფექტის ნეიტრალიზება შეიძლება იზოპრენალინის ჰიდროქლორიდის ნელი ინტრავენური შეყვანით, დაახლოებით 5 მკგ/წთ დოზით დაწყებით, ან დობუტამინის შეყვანით, 2.5 მკგ/წთ დოზით დაწყებით, საჭირო ეფექტის მიღწევამდე. რეზისტენტობის შემთხვევაში შეიძლება იზოპრენალინის კომბინირება დოპამინთან. თუ აღნიშნულს არ აქვს სასურველი ეფექტი, საჭიროა 50-100 მკგ/კგ გლუკაგონის ინტრავენური შეყვანის საკითხის განხილვა. საჭიროების შემთხვევაში, შეყვანა უნდა განმეორდეს ერთი საათის განმავლობაში, შემდგომში 70 მკგ/კგ/სთ გლუკაგონის ინტრავენური შეყვანით. მკურნალობის მიმართ მდგრადი ბრადიკარდიის ძალიან მძიმე შემთხვევებში შეიძლება რიტმის ხელოვნური მატარებლის გამოყენება.

ამლოდიპინი

სიმპტომები

მოსალოდნელია, რომ ამლოდიპინის დოზის გადაჭარბება გამოიწვევს პერიფერიული სისხლძარღვების ზედმეტად გაფართოებას გამოხატული ჰიპოტენზიით და შესაძლოა, რეფლექტორული ტაქიკარდიით. ცნობილია გამოხატული და პოტენციურად ხანგრძლივი სისტემური ჰიპოტენზიის შესახებ, სასიკვდილო შოკის განვითარებამდე.

იშვიათად რეგისტრირებულია ფილტვების არაკარდიოგენული შეშუპების შემთხვევები, როგორც ამლოდიპინის დოზის გადაჭარბების შედეგი, რომელიც შეიძლება განვითარდეს დაგვიანებით (მიღებიდან 24-48 საათში) და საჭიროებს ფილტვების ხელოვნურ ვენტილაციას. ადრეული რენიმაციური ღონისძიებები (მათ შორის, სითხის მოცულობის შევსება) პერფუზიის მხარდასაჭერად და გულის წუთმოცულობისთვის შეიძლება იყოს გამომწვევი ფაქტორები.

მკურნალობა

თუ პრეპარატი მიღებულია ცოტა ხნის წინ, შეიძლება განიხილებოდეს კუჭის ამორეცხვა. ჯანმრთელ პირებში აქტივირებული ნახშირის შეყვანა ამლოდიპინის პერორალურად მიღებისთანავე ან მიღებიდან 2 საათის განმავლობაში მნიშვნელოვნად ამცირებს ამლოდიპინის შეწოვას.

დოზის გადაჭარბების შედეგად კლინიკურად მნიშვნელოვანი ჰიპოტენზიის გამოვლენის შემთხვევაში საჭიროა გულ-სისხლძარღვთა სისტემის აქტიური

შენარჩუნება, გულისა და ფილტვების ფუნქციის გულდასმით კონტროლით, კიდურების მაღალ მდგომარეობაში მოთავსება, მოცირკულირე სითხის მოცულობის და შარდის გამოყოფის კონტროლი. სისხლძარღვოვანი ტონუსის და არტერიული წნევის აღსადგენად შეიძლება სასარგებლო იყოს სისხლძარღვების შემავიწროვებელი საშუალებები, უკუჩვენებების არარსებობისას. კალციუმის არხების ბლოკადის თავიდან აცილების მიზნით შეიძლება დადებითი ეფექტი მოახდინოს კალციუმის გლუკონატის ინტრავენურმა შეყვანამ.

ვინაიდან ამლოდიპინი ძალიან მაღალი ხარისხით უკავშირდება ცილებს, მისი გამოყოფა დიალიზის საშუალებით ნაკლებსავარაუდოა.

5. ფარმაკოლოგიური თვისებები

5.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

ფარმაკოთერაპიული ჯგუფი: ბეტა-ბლოკერები და კალციუმის არხების ბლოკერები, ათქ კოდი: C07FB12

ნეზირჯი® წარმოადგენს სელექციური ბეტა-ბლოკერის, ნებივოლოლის (ნებივოლოლის ჰიდროქლორიდის სახით) და კალციუმის არხების ბლოკერის, ამლოდიპინის (ამლოდიპინის ბესილატის სახით) კომბინაციას. ამ ინგრედიენტების კომბინაციას აქვს ადიტიური ანტიჰიპერტენზიული ეფექტი, არტერიულ წნევის უფრო მეტი ხარისხით შემცირებით, ვიდრე თითოეულ კომპონენტს ცალ-ცალკე.

ნებივოლოლი/ამლოდიპინი

კლინიკური ეფექტიანობა და უსაფრთხოება

IV ფაზის ღია, ინტერვენციული კვლევა (MEIN/21/AmNe-Hyp/001; BOTTICELLI კვლევა) აფასებდა 5 მგ ნებივოლოლისა და 5 მგ ან 10 მგ ამლოდიპინის ექსტემპორალური კომბინაციის ეფექტიანობასა და უსაფრთხოებას ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში, რომელთა არტერიული წნევა არ კონტროლდებოდა ბეტა-ბლოკერის ან კალციუმის არხების ბლოკერის მონოთერაპიის საშუალებით. 8 კვირიანი მკურნალობის შემდეგ ექსტემპორალური კომბინაცია უზრუნველყოფდა დიასტოლური და სისტოლური არტერიული წნევის სტატისტიკურად მნიშვნელოვან საშუალო დაქვეითებას მჯდომარე პოზიციაში შესაბამისად, -15.2 მმ ვწყ. სვ.-ით (± 8.32) და -24.2 მმ ვწყ. სვ.-ით (± 11.75), საწყის მაჩვენებელთან შედარებით (ანუ მნიშვნელობები, რომლებიც გაზომილი იყო 5 მგ ნებივოლოლის ან 5 მგ ამლოდიპინის მონოთერაპიიდან 4 კვირის შემდეგ). ერთხელ დღე-ღამეში 5 მგ ნებივოლოლის და 5 მგ ან 10 მგ ამლოდიპინის ექსტემპორალური კომბინაცია იყო უსაფრთხო და კარგად აიტანებოდა, ასევე შეესაბამებოდა ორი მონოთერაპიის კარგად ცნობილ უსაფრთხოების პროფილს.

ნებივოლოლი

ნებივოლოლი წარმოადგენს ორი ენანთიომერის, SRRR-ნებივოლოლის (ან d-ნებივოლოლის) და RSSS-ნებივოლოლის (ან l-ნებივოლოლის) რაცემატს. ის აერთიანებს ორ ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას:

ის წარმოადგენს ბეტა-რეცეპტორების კონკურენტულ და სელექციურ ანტაგონისტს: ეს მოქმედება გააჩნია SRRR-ენანთიომერს (D-ენანთიომერი).

მას გააჩნია ვაზოდილატაციური მოქმედება L-არგინინთან/აზოტის ოქსიდთან ურთიერთქმედებაში შესვლის შედეგად.

ნებივოლოლის ერთჯერადი და მრავალჯერადი დოზების მიღება ამცირებს გულის შეკუმშვას სიხშირეს და არტერიულ წნევას მოსვენების მდგომარეობაში და ფიზიკური დატვირთვის დროს როგორც ნორმალური არტერიული წნევის მქონე პირებში, ასევე ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში. ხანგრძლივი მკურნალობის დროს ანტიჰიპერტენზიული მოქმედება შენარჩუნებულია.

თერაპიული დოზით ნებივოლოლი არ ავლენს ალფა-ადრენერგულ ანტაგონიზმს.

ნებივოლოლით ხანმოკლე და ხანგრძლივი მკურნალობის დროს ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში მცირდება სისტემური სისხლძარღვოვანი წინააღმდეგობა. მიუხედავად გულის შეკუმშვას სიხშირის შემცირებისა, გულის წუთმოცულობის შემცირება მოსვენების მდგომარეობაში და დატვირთვის დროს შეიძლება იყოს საკმაოდ ზომიერი, რადგან იზრდება დარტყმითი მოცულობის მაჩვენებელი. ამ ჰემოდინამიკური სხვაობების კლინიკური მნიშვნელობა ბეტა1-რეცეპტორების სხვა ანტაგონისტებთან შედარებით ბოლომდე დადგენილი არ არის.

ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში ნებივოლოლი ზრდის აზოტის ოქსიდით განპირობებულ სისხლძარღვოვან რეაქციას აცეტილქოლინზე (ACh), რომელიც დაქვეითებულია ენდოთელიური დისფუნქციის მქონე პაციენტებში.

ცხოველებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტებში *in vitro* და *in vivo* ნაჩვენებია, რომ ნებივოლოლს არ გააჩნია საკუთარი სიმპათომიმეტიკური აქტივობა.

ცხოველებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტებში *in vitro* და *in vivo* ნაჩვენებია, რომ ფარმაკოლოგიური დოზით ნებივოლოლი არ ახდენს მემბრანის მასტაბილიზებელ მოქმედებას.

ჯანმრთელ მოხალისეებში ნებივოლოლი არ ახდენდა მნიშვნელოვან მოქმედებას მაქსიმალური ფიზიკური დატვირთვის ატანის უნარზე ან გამძლეობაზე.

არსებული წინაკლინიკური და კლინიკური მონაცემებით, რომლებიც მიღებულია ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში, არ არის ნაჩვენები, რომ ნებივოლოლს აქვს უარყოფითი ზემოქმედება ერექციულ ფუნქციაზე.

ამლოდიპინი

ნეზირჯის® ამლოდიპინის კომპონენტი წარმოადგენს კალციუმის არხების ბლოკერს, რომელიც თრგუნავს კალციუმის იონების ტრანსმემბრანულ გადატანას L-ტიპის პოტენციალ-დამოკიდებულ არხებზე გულში და გლუვ მუსკულატურაში. ექსპერიმენტული მონაცემები მოწმობს, რომ ამლოდიპინი უკავშირდება როგორც დიჰიდროპირიდინულ, ასევე არადიჰიდროპირიდინულ შეკავშირების უბნებს. ამლოდიპინს გააჩნია შედარებითი შერჩევითობა სისხლძარღვების მიმართ და სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურის უჯრედებზე უფრო მეტ ზემოქმედებას ახდენს, ვიდრე კარდიომიოციტებზე. ამლოდიპინის ანტიჰიპერტენზიული ეფექტი განპირობებულია არტერიების გლუვ მუსკულატურაზე პირდაპირი მომადუნებელი

მოქმედებით, რაც ხელს უწყობს მათი პერიფერიული წინააღმდეგობის შემცირებას, შედეგად კი, არტერიული წნევის დაქვეითებას.

ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში ამლოდიპინი იწვევს არტერიული წნევის დოზადამოკიდებულ ხანგრძლივ დაქვეითებას. პირველი დოზის მიღებისას ჰიპოტენზიის, ხანგრძლივი მკურნალობისას ტაქიფილასიის, ან მკურნალობის უეცრად შეწყვეტის შემდეგ ჰიპერტენზიის ნიშნები არ გამოვლენილა.

თერაპიული დოზების მიღების შემდეგ ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში ამლოდიპინი უზრუნველყოფს არტერიული წნევის ეფექტიან დაქვეითებას მწოლიარე, მჯდომარე და მდგომარე პოზიციაში. ამლოდიპინის ხანგრძლივი გამოყენება არ არის დაკავშირებული გულის შეკუმშვათა სიხშირის ან პლაზმაში კატექოლამინების დონის მნიშვნელოვან ცვლილებებთან. ჰიპერტენზიის და თირკმელების ნორმალური ფუნქციის მქონე პაციენტებში ამლოდიპინმა თერაპიულ დოზებში შეამცირა თირკმელების სისხლძარღვების წინააღმდეგობა და გაზარდა გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარე და თირკმელებში პლაზმის ნაკადის ეფექტიანი სიჩქარე, ფილტრაციული ფრაქციის შეცვლის ან პროტეინურიის განვითარების გარეშე.

5.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

ჩატარდა ბიოექვივალენტობის ერთი კვლევა ჯანმრთელ მოხალისეებში, ნეზირჯის® 5 მგ/5 მგ და 5 მგ/10 მგ აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტების შესადარებლად ორ ცალკეულ პრეპარატთან ექსტემპორალური კომბინაციის სახით, რომელმაც აჩვენა AUC და C_{max} პარამეტრების ბიოექვივალენტობა.

შეწოვა

ნეზირჯისის ორივე ენანთიომერი სწრაფად შეიწოვება პერორალური მიღებისას. ნეზირჯისის აბსორბცია არ არის დამოკიდებული საკვებზე; ნეზირჯისის მიღება შეიძლება საკვებთან ერთად ან საკვების მიღების გარეშე.

ნეზირჯისის პერორალური ბიოშეღწევადობა საშუალოდ 12%-ს შეადგენს სწრაფი მეტაბოლიზმის მქონე პირებში და არის პრაქტიკულად სრული ნელი მეტაბოლიზმის მქონე პირებში. წონასწორულ მდგომარეობაში და დოზის ერთსა და იმავე მნიშვნელობისას უცვლელი ნეზირჯისის მაქსიმალური პლაზმური კონცენტრაცია დაახლოებით 23-ჯერ უფრო მაღალია ნელი მეტაბოლიზმის მქონე პირებში, სწრაფთან შედარებით. უცვლელი სამკურნალწამლო ნივთიერების და მისი აქტიური მეტაბოლიტების გათვალისწინებით, პლაზმაში მაქსიმალური კონცენტრაციის სხვაობა შეადგენს 1.3-დან 1.4-ჯერამდე. ნივთიერებათა ცვლის სიჩქარის განსხვავებების გამო ნეზირჯისის დოზა ყოველთვის უნდა შეირჩეს პაციენტის ინდივიდუალური თავისებურებების მიხედვით: ნელი მეტაბოლიზმის მქონე პირებში შეიძლება საჭირო გახდეს უფრო ნაკლები დოზა.

თერაპიული დოზების პერორალური მიღების შემდეგ ამლოდიპინი კარგად შეიწოვება, სისხლში მაქსიმალური კონცენტრაციის მიღწევის დრო შეადგენს დოზის მიღებიდან 6-12 საათს. აბსოლუტური ბიოშეღწევადობა შეადგენს დაახლოებით 64-80%-ს.

ამლოდიპინის აბსორბცია არ იცვლება საკვების თანმხლები მიღებით.

განაწილება

პლაზმაში ნებივოლოლის ორივე ენანთიომერი უკავშირდება ძირითადად ალბუმინს. პლაზმის ცილებთან შეკავშირება შეადგენს 98.1%-ს SRRR-ნებივოლოლისთვის და 97.9%-ს RSSS-ნებივოლოლისთვის.

ამლოდიპინის განაწილების მოცულობა შეადგენს დაახლოებით 21 ლ/კგ-ს. *in vitro* კვლევებში ნაჩვენებია, რომ მოცირკულირე ამლოდიპინის დაახლოებით 97.5% დაკავშირებულია პლაზმის ცილებთან.

ბიოტრანსფორმაცია

ნებივოლოლი ინტენსიურად მეტაბოლიზდება, ნაწილობრივ აქტიური ჰიდროქსიმეტაბოლიტის წარმოქმნით. ნებივოლოლი მეტაბოლიზდება ალიციკლური და არომატული ჰიდროქსილირების, N-დეალკილირებისა და გლუკურონიზაციის გზით; გარდა ამისა, წარმოიქმნება ჰიდროქსიმეტაბოლიტების გლუკურონიდები. ნებივოლოლის მეტაბოლიზმი არომატული ჰიდროქსილირების გზით განიცდის გენეტიკურ ჟანგვით პოლიმორფიზმს, რომელიც დამოკიდებულია ციტოქრომ CYP2D6 - ზე.

ამლოდიპინი ინტენსიურად მეტაბოლიზდება ღვიძლში არააქტიური მეტაბოლიტების წარმოქმნით, საწყისი ნივთიერების 10% და მეტაბოლიტების 60% გამოიყოფა შარდთან ერთად.

გამოყოფა

სწრაფი მეტაბოლიზმის მქონე პირებში ნებივოლოლის ენანთიომერების ნახევარგამოყოფის პერიოდი საშუალოდ შეადგენს 10 საათს. ნელი მეტაბოლიზმის მქონე პირებში ეს პერიოდი 3-5-ჯერ უფრო ხანგრძლივია. სწრაფი მეტაბოლიზმის მქონე პირებში RSSS-ენანთიომერის პლაზმური დონე ოდნავ მაღალია, ვიდრე SRRR-ენანთიომერის. ნელი მეტაბოლიზმის მქონე პირებში ეს სხვაობა უფრო მაღალია. სწრაფი მეტაბოლიზმის მქონე პირებში ორივე ენანთიომერის ჰიდროქსიმეტაბოლიტების ნახევარგამოყოფის პერიოდი საშუალოდ შეადგენს 24 საათს, ეს პერიოდი დაახლოებით ორჯერ უფრო ხანგრძლივია ნელი მეტაბოლიზმის მქონე პირებში.

პაციენტების უმრავლესობაში (სწრაფი მეტაბოლიზმის მქონე პირები) პლაზმაში წონასწორული მდგომარეობა მიიღწევა 24 საათში ნებივოლოლისთვის და რამდენიმე დღის განმავლობაში ჰიდროქსიმეტაბოლიტებისთვის.

მიღებიდან ერთ კვირაში დოზის 38% გამოიყოფა შარდით და 48% - განავალით. უცვლელი ნებივოლოლის შარდით გამოიყოფა შეადგენს დოზის 0,5%-ზე ნაკლებს.

პლაზმაში ამლოდიპინის ნახევარგამოყოფის საბოლოო პერიოდი შეადგენს დაახლოებით 35-50 საათს და პრეპარატის დღე-ღამეში ერთხელ მიღების შესაბამისია.

ხაზოვნება

ნებივოლოლის პლაზმური კონცენტრაცია დოზის პროპორციულია 1-დან 30 მგ-მდე დოზების დიაპაზონში. ნებივოლოლის ფარმაკოკინეტიკა არ არის დამოკიდებული ასაკზე. ამლოდიპინმა აჩვენა დოზაზე დამოკიდებული ხაზოვანი ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები და წონასწორულ მდგომარეობაში სისხლის პლაზმაში აღინიშნება კონცენტრაციების შედარებით მცირე ცვალებადობა დოზირების ინტერვალის განმავლობაში.

განსაკუთრებული პოპულაციები

ფარმაკოკინეტიკა ხანდაზმულებში:

ხანდაზმულ და ახალგაზრდა პირებში ამლოდიპინის მაქსიმალური პლაზმური კონცენტრაციის მიღწევის დრო ერთნაირია. ხანდაზმულ პირებში აღინიშნება ამლოდიპინის კლირენსის შემცირების ტენდენცია, რაც იწვევს AUC მნიშვნელობის გაზრდას და ნახევარგამოყოფის პერიოდის გახანგრძლივებას.

ფარმაკოკინეტიკა თირკმელების ფუნქციის დარღვევისას:

სისხლის პლაზმაში ამლოდიპინის კონცენტრაციის ცვლილებები კორელაციაში არ არის თირკმელების ფუნქციის დარღვევის ხარისხთან. ამ პაციენტებში ამლოდიპინი შეიძლება დაინიშნოს ჩვეულებრივი დოზებით. ამლოდიპინი არ ექვემდებარება დიალიზს.

ფარმაკოკინეტიკა ღვიძლის ფუნქციის დარღვევისას:

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში ამლოდიპინის კლინიკური გამოყენების გამოცდილება ძალიან შეზღუდულია. ღვიძლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში აღინიშნება ამლოდიპინის კლირენსის შემცირება, რაც იწვევს ნახევარგამოყოფის პერიოდის გახანგრძლივებას და AUC მაჩვენებლის გაზრდას დაახლოებით 40-60%-ით.

5.3 უსაფრთხოების წინაკლინიკური მონაცემები

ცხოველებში ნებივოლოლის/ამლოდიპინის კომბინაციის კვლევები ჩატარებული არ არის.

ნებივოლოლი

გენოტოქსიკურობის, კანცეროგენული პოტენციალის, რეპროდუქციული სისტემის და განვითარების მიმართ ტოქსიკურობის სტანდარტული კვლევების შედეგად მიღებული არაკლინიკური მონაცემების თანახმად ადამიანისთვის რაიმე განსაკუთრებული საშიშროება გამოვლენილი არ არის. რეპროდუქციულ ფუნქციაზე გვერდითი ეფექტები დაფიქსირდა მხოლოდ მაღალი დოზების გამოყენებისას, რომლებიც რამდენჯერმე აღემატება ადამიანისთვის რეკომენდებულ მაქსიმალურ დოზას (იხ. ნაწილი 4.6).

ამლოდიპინი

ტოქსიკურობა რეპროდუქციული სისტემის მიმართ

ვირთაგვებსა და თაგვებში ჩატარებული რეპროდუქციული ფუნქციის კვლევებით გამოვლენილია მშობიარობის დაწყების დაყოვნება, მისი გახანგრძლივება და შთამომავლობის გადარჩენის მაჩვენებლის შემცირება დაახლოებით 50-ჯერ უფრო მაღალი დოზით გამოყენებისას, ვიდრე ადამიანისთვის რეკომენდებული მაქსიმალური დოზა, მგ/კგ-ზე გაანგარიშებით.

ფერტილობის დაქვეითება

არ აღინიშნა ზემოქმედება ვირთაგვების ფერტილობაზე, რომლებიც იღებდნენ ამლოდიპინს (ხვადი 64 დღის განმავლობაში, ძუ – შეჯვარებამდე 14 დღით ადრე) დოზით 10 მგ-მდე/კგ/დღე-ღამეში (8-ჯერ* აღმატება ადამიანისთვის რეკომენდებულ მაქსიმალურ დოზას, რომელიც 10 მგ-ის ტოლია მგ/მ²-ზე გადაანგარიშებით). ვირთაგვების მეორე კვლევის დროს, რომელშიც ხვადი ვირთაგვები იღებდნენ ამლოდიპინის ბესილატს 30 დღის განმავლობაში ადამიანის დოზასთან შესადარებელი დოზით მგ/კგ-ზე გაანგარიშებით, აღინიშნა პლაზმაში ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის და ტესტოსტერონის კონცენტრაციის მაჩვენებლების დაქვეითება, ასევე, სპერმის სისქის შემცირება, მწიფე სპერმატიდების და სერტოლის უჯრედების რაოდენობის შემცირება.

კანცეროგენეზი, მუტაგენეზი

ამლოდიპინის გენოტოქსიკური და კანცეროგენული ეფექტის მტკიცებულება არ არის.

6. ფარმაცევტული მახასიათებლები

6.1. დამხმარე ნივთიერებების ჩამონათვალი

ტაბლეტის ბირთვი:

- მიკროკრისტალური ცელულოზა, ტიპი 101
- ნატრიუმის კროსკარმელოზა
- სიმინდის სახამებელი
- ჰიპრომელოზა, ტიპი 2910
- პოლისორბატი 80
- უწყლო კოლოიდური სილიციუმი
- მაგნიუმის სტეარატი

აპკიანი გარსი:

ოპადრი® 02B220019 ყვითელი, 5 მგ/5 მგ ნეზირჯისთვის®, შემადგენლობა:

- ჰიპრომელოზა
- ტიტანის დიოქსიდი (E171)
- მაკროგოლი 400
- რკინის ყვითელი ოქსიდი (E172)

ოპადრი® Y-1-7000 თეთრი, 5 მგ/10 მგ ნეზირჯისთვის®, შემადგენლობა:

- ჰიპრომელოზა
- ტიტანის დიოქსიდი

- მაკროგოლი 400

6.2 შეუთავსებლობა

ხელმისაწვდომი არ არის.

6.3 ვარგისობის ვადა

24 თვე

6.4 შენახვისას სიფრთხილის განსაკუთრებული ზომები

ეს სამკურნალო საშუალება არ საჭიროებს შენახვის განსაკუთრებულ პირობებს.

6.5 შეფუთვის სახე და შიგთავსი

ტაბლეტები წარმოდგენილია ბლისტერებში (პვე/პვდე-ალუ ბლისტერი).

შეფუთვის ზომა: აპკიანი გარსით დაფარული 28 ტაბლეტი.

6.6 სიფრთხილის სპეციალური ზომები პრეპარატის უტილიზაციისას

განსაკუთრებული მოთხოვნები არ არის.

6.7 გაცემის პირობა

ფარმაცევტული პროდუქტის ჯგუფი II, გაიცემა ფორმა №3 რეცეპტით

7. სავაჭრო ლიცენზიის მფლობელი

მენარინი ინტერნეშნლ ოპერეიშნზ ლუქსემბურგი ს.ა.

დე ლა გარეს გამზირი 1, L-1611 ლუქსემბურგი

ლუქსემბურგი

8. სავაჭრო ლიცენზიის ნომერი(ნომრები)

9. პირველი რეგისტრაციის /ხელახალი რეგისტრაციის თარიღი

10. ტექსტის რედაქტირების თარიღი

05.2025