

# პროდუქტის ზოგადი დახასიათება

## 1. სამკურნალო საშუალების დასახელება

ნებილეტი® პლუსი

5 მგ/12.5 მგ, აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები

## 2. თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

პრეპარატ ნებილეტი® პლუსის ერთი ტაბლეტი შეიცავს 5 მგ ნებივოლოლს (ნებივოლოლის ჰიდროქლორიდის სახით: 2.5 მგ SRRR-ნებივოლოლი ან d-ნებივოლოლი და 2.5 მგ RSSS-ნებივოლოლი ან l-ნებივოლოლი) და 12.5 მგ ჰიდროქლორთიაზიდს.

დამხმარე ნივთიერება ცნობილი მოქმედებით

ერთი ტაბლეტი შეიცავს 129.25 მგ ლაქტოზას (იხ. ნაწილი 4.4).

დამხმარე ნივთიერებების სრული ჩამონათვალი იხილეთ ნაწილში 6.1.

## 3. სამკურნალო წამლო ფორმა

აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები.

ნებილეტი® პლუსი: თითქმის ვარდისფერი, მრგვალი, ოდნავ ორმხრივამოზნექილი აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები, გრავირებით „5/12.5“ ერთ მხარეს და გამყოფი ხაზით მეორე მხარეს.

გამყოფი ხაზი გამიზნულია მხოლოდ ტაბლეტის გასატეხად ყლაპვის გაადვილების მიზნით და არა თანაბარი დოზირების ნაწილებად გასაყოფად.

## 4. კლინიკური მონაცემები

### 4.1 გამოყენების ჩვენება

ესენციური არტერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობა.

კომბინირებული პრეპარატი ნებილეტი® პლუსი ფიქსირებული დოზებით ინიშნება იმ პაციენტებში, რომლებშიც არტერიული წნევა სათანადოდ კონტროლირდება 5 მგ ნებივოლოლისა და 12.5 მგ ჰიდროქლორთიაზიდის ერთდროულად მიღებისას.

### 4.2 დოზირება და გამოყენების წესი

დოზირება

მოზრდილები

პრეპარატი ნებილეტი® პლუსი ინიშნება იმ პაციენტებში, რომლებშიც არტერიული წნევა სათანადოდ კონტროლირდება 5 მგ ნებივოლოლისა და 12.5 მგ ჰიდროქლორთიაზიდის ერთდროულად მიღებისას.

დოზა შეადგენს ერთ ტაბლეტს (5 მგ/12.5 მგ) დღე-ღამეში, სასურველია ერთსა და იმავე დროს.

პაციენტები თირკმელების უკმარისობით

პრეპარატი ნებილეტი® პლუსი არ უნდა მიიღონ თირკმელების მძიმე ხარისხის უკმარისობის მქონე პაციენტებმა (ასევე, იხ. ნაწილები 4.3 და 4.4).

პაციენტები ღვიძლის უკმარისობით

ცნობები ღვიძლის უკმარისობის ან ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებთან დაკავშირებით შეზღუდულია. ამიტომ, აღნიშნული ჯგუფის პაციენტებისთვის პრეპარატ ნებილეტი® პლუსის გამოყენება უკუნაჩვენებია.

ხანდაზმული პაციენტები

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

პედიატრიული პროფილის პაციენტები

ბავშვებსა და 18 წლამდე ასაკის მოზარდებში პრეპარატ ნებილეტი® პლუსის უსაფრთხოება და ეფექტიანობა დადგენილი არ არის. მონაცემები არ არსებობს. ამიტომ, ბავშვებსა და მოზარდებში პრეპარატის გამოყენება რეკომენდებული არ არის.

გამოყენების წესი

შიგნით მისაღებად.

ტაბლეტების მიღება შეიძლება ჭამის დროს.

### **4.3 უკუჩვენება**

- ჰიპერმგრძნობელობა მოქმედი ნივთიერების ან ნებისმიერი დამხმარე ნივთიერების მიმართ, რომელიც მითითებულია ნაწილში 6.1.
- ჰიპერმგრძნობელობა სულფონამიდის წარმოებულების მიმართ (ვინაიდან ჰიდროქლორთიაზიდი არის სამკურნალო საშუალება, რომელიც წარმოადგენს სულფონამიდის წარმოებულს).
- ღვიძლის უკმარისობა ან ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა.
- ანურია, თირკმლის მძიმე უკმარისობა (კრეატინინის კლირენსი <30 მლ/წთ).
- გულის მწვავე უკმარისობა, კარდიოგენური შოკი ან გულის უკმარისობის დეკომპენსაციის ეპიზოდები, რომლებიც საჭიროებს ინოტროპული ეფექტის მქონე პრეპარატების ინტრავენურ შეყვანას.
- სინუსური კვანძის სისუსტის სინდრომი, სინოაურიკული ბლოკადის ჩათვლით.
- ატრიოვენტრიკულური ბლოკადის მეორე და მესამე ხარისხი (კარდიოსტიმულატორის გარეშე).
- ბრადიკარდია (გულის შეკუმშვათა სიხშირე <60/წთ თერაპიის დაწყებამდე).
- არტერიული ჰიპოტენზია (სისტოლური არტერიული წნევა <90 მმ ვწყ. სვ.).

- პერიფერიული სისხლის მიმოქცევის მძიმე დარღვევები.
- ბრონქოსპაზმი და ბრონქული ასთმა ანამნეზში.
- არანამკურნალები ფეოქრომოციტომა.
- მეტაბოლური აციდოზი.
- რეფრაქტერული ჰიპოკალიემია, ჰიპერკალციემია, ჰიპონატრიემია, ასევე სიმპტომური ჰიპერურიკემია.

#### **4.4 განსაკუთრებული მითითება და სიფრთხილის ზომები გამოყენებისას**

ყველა მითითება ცალ-ცალკე თითოეულ კომპონენტთან დაკავშირებით, როგორც მითითებულია ქვემოთ, უნდა იქნას გამოყენებული კომბინირებული პრეპარატ ნებილეტი® პლუსის მიმართაც. ასევე, იხ. ნაწილი 4.8.

#### ნებივლოლოლი

ქვემოთ წარმოდგენილი მითითებები და სიფრთხილის ზომები ეხება ზოგადად ბეტა-ადრენერგულ ანტაგონისტებს.

- ანესთეზია: ბეტა-ადრენერგული რეცეპტორების ბლოკადის გაგრძელება ამცირებს არითმიის რისკს შესავალი ნარკოზის და ინტუბაციის დროს. თუ ქირურგიული ოპერაციის მომზადებისას საჭიროა ბეტა-ადრენერგული რეცეპტორების ბლოკადის შეწყვეტა, ბეტა-ადრენერგული რეცეპტორების ანტაგონისტები უნდა მოიხსნას ოპერაციამდე არანაკლებ 24 საათით ადრე.

საჭიროა სიფრთხილის ზომების დაცვა გარკვეული საანესთეზიო საშუალებების გამოყენებისას, რომლებიც იწვევს მიოკარდიუმის ფუნქციის დათრგუნვას. პაციენტის დაცვა ვაგალური რეაქციებისგან შეიძლება ატროპინის ინტრავენური შეყვანის გზით.

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

გულის იშემიური დაავადების მქონე პაციენტებში ბეტა-ადრენერგული ანტაგონისტებით მკურნალობა უნდა შეწყდეს თანდათანობით, ანუ 1-2 კვირის განმავლობაში. თუ საჭიროა სტენოკარდიის გამწვავების თავიდან აცილება, ამავე დროს უნდა იქნას დაწყებული ჩანაცვლებითი თერაპია.

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

ბეტა-ადრენერგული რეცეპტორების ანტაგონისტები სიფრთხილით გამოიყენება:

პაციენტებში პერიფერიული სისხლის მიმოქცევის დარღვევებით (რეინოს დაავადება ან სინდრომი, ხანგამოშვებითი კოჭლობა), ამ დარღვევების შესაძლო გამწვავების გამო;

პაციენტებში პირველი ხარისხის ატრიოვენტრიკულური ბლოკადით აგზნების გატარების დროზე ბეტა-ბლოკერების უარყოფითი ზემოქმედების გამო;

პაციენტებში პრინციპალის სტენოკარდიით კორონარული არტერიების შევიწროების გამო, რომელიც განპირობებულია ალფა-ადრენორეცეპტორების არაკონტროლირებული აქტივიზაციით: ბეტა-ადრენერგული რეცეპტორების ანტაგონისტებს შეუძლია გაზარდოს სტენოკარდიის შეტევების სიხშირე და ხანგრძლივობა.

ვერაპამილისა და დილთიაზემის ტიპის კალციუმის ანტაგონისტებთან, I კლასის ანტიარითმულ პრეპარატებთან და ცენტრალური მოქმედების ჰიპოტენზიურ პრეპარატებთან ნებივლოლის კომბინირება ჩვეულებრივ რეკომენდებული არ არის, დეტალურად იხილეთ ნაწილში 4.5.

- ნივთიერებათა ცვლის დარღვევები/ენდოკრინული დარღვევები: ნებივლოლი არ ახდენს გავლენას გლუკოზის დონეზე დიაბეტთან პაციენტებში. მაგრამ, დიაბეტის მქონე პაციენტებში პრეპარატის დანიშნისას საჭიროა სიფრთხილის ზომების დაცვა, რადგან ნებივლოლს შეუძლია შენიღბოს ჰიპოგლიკემიის გარკვეული სიმპტომები (ტაქიკარდია, გულისცემის შეგრძნება). სულფონილმარდოვანას წარმოებულებთან ერთად გამოყენებისას ბეტა-ადრენობლოკერების გავლენით შეიძლება კიდევ უფრო მეტად გაიზარდოს მძიმე ჰიპოგლიკემიის რისკის ხარისხი. შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებისთვის რეკომენდებულია სისხლში გლუკოზის დონის გულდასმით კონტროლი (იხ. ნაწილი 4.5).

ჰიპერთირეოზის დროს ბეტა-ადრენობლოკერებს შეუძლია შენიღბოს დაავადების ისეთი სიმპტომი, როგორცაა ტაქიკარდია. მკურნალობის მოულოდნელად შეწყვეტისას ეს სიმპტომები შეიძლება გაძლიერდეს.

- რესპირაციული დაავადებები: სასუნთქი სისტემის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებების მქონე პაციენტებში ბეტა-ადრენერგული რეცეპტორების ანტაგონისტები გამოიყენება სიფრთხილის ზომების დაცვით სასუნთქი გზების შევიწროების შესაძლო გაძლიერების გამო.

- სხვა: ანამნეზში ფსორიაზის მქონე პაციენტებში ბეტა-ადრენერგული რეცეპტორების ანტაგონისტები უნდა დაინიშნოს მხოლოდ მდგომარეობის გულდასმით შეფასების შემდეგ.

ბეტა-ადრენერგული რეცეპტორების ანტაგონისტების გავლენით შეიძლება გაიზარდოს მგრძობელობა ალერგენების მიმართ და ანაფილაქსიური რეაქციების სიმძიმის ხარისხი.

### ჰიდროქლორთიაზიდი

- თირკმელების ფუნქციის დარღვევა: თიაზიდური დიურეზულეების გამოყენების მაქსიმალური ეფექტის მიღება შეიძლება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ თირკმელების ფუნქცია არ არის შეცვლილი. თირკმელების დაავადების მქონე პაციენტებში თიაზიდების მიღებამ შეიძლება გააძლიეროს აზოტემია. თირკმელების ფუნქციის დარღვევისას შეიძლება გამოვლინდეს მოქმედი ნივთიერების კუმულაციური ეფექტები. თუ თირკმლის პროგრესირებადი უკმარისობა აშკარაა (არაცილოვანი აზოტის ფრაქციის მომატება), საჭიროა დანიშნული თერაპიის გულდასმით გადახედვა და, საჭიროების შემთხვევაში, დიურეზულეებით თერაპიის მოხსნა.
- მეტაბოლური და ენდოკრინული ეფექტები: თიაზიდების წარმოებულებით მკურნალობისას შეიძლება შემცირდეს ტოლერანტობა გლუკოზის მიმართ. შეიძლება საჭირო გახდეს ინსულინის ან პერორალური ჰიპოგლიკემიური პრეპარატების დოზის შეცვლა (იხ. ნაწილი 4.5). თიაზიდების გამოყენება შეიძლება ხელს უწყობდეს ლატენტური შაქრიანი დიაბეტის გამოვლენას. თიაზიდური რიგის დიურეზულეებით თერაპიასთან დაკავშირებით შეიძლება გაიზარდოს სისხლში ქოლესტერინისა და ტრიგლიცერიდების დონე. ზოგიერთ პაციენტში თიაზიდური დიურეზულეების მიღების ფონზე შეიძლება განვითარდეს ჰიპერურიკემია ან/და პოდაგრა.
- ელექტროლიტური დარღვევები: როგორც ნებისმიერი დიურეზულით მკურნალობის შემთხვევაში, საჭიროა სისხლის შრატში ელექტროლიტების დონის განსაზღვრა, დროის გარკვეული ინტერვალების დაცვით. თიაზიდურ დიურეზულეებს, მათ შორის ჰიდროქლორთიაზიდს, შეუძლია გამოიწვიოს წყალ-ელექტროლიტური ბალანსის დარღვევები (ჰიპოკალიემია, ჰიპონატრიემია და ჰიპოქლორემიული ალკალოზი). წყალ-ელექტროლიტური დისბალანსის ნიშნებს წარმოადგენს პირის სიმშრალე, წყურვილი, სისუსტე, ძილიანობა, უხალისობა, მოუსვენრობა, კუნთების ტკივილი ან კრუნჩხვა, კუნთების სისუსტე, არტერიული ჰიპოტენზია, ოლიგურია, ტაქიკარდია და დარღვევები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ, როგორცაა გულისრევა ან ღებინება. ჰიპოკალიემიის რისკი უფრო მაღალია ღვიძლის ციროზის, მკვეთრად გაძლიერებული დიურეზის, პერორალური ელექტროლიტების არასათანადოდ მიღების შემთხვევაში, ასევე თანმხლები პრეპარატების სახით კორტიკოსტეროიდების ან აკტ3-ის მიღების შემთხვევაში (იხ. ნაწილი 4.5). QT გახანგრძლივებული ინტერვალის სინდრომის (მემკვიდრეობითი ან იატროგენური) მქონე პაციენტებში განსაკუთრებით მაღალია ჰიპოკალიემიის განვითარების რისკი. ჰიპოკალიემია აძლიერებს სათითურას გლიკოზიდების კარდიოტოქსიკურობას და გულის არითმიის რისკს. თერაპიის დაწყების პირველი კვირიდან ჰიპოკალიემიის

რისკის მქონე პაციენტებისთვის რეკომენდებულია სისხლის პლაზმაში კალიუმის უფრო ხშირი კონტროლი.

პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ შემუპება ცხელ ამინდში, შეიძლება გამოვლინდეს ჰიპერვოლემიური ჰიპონატრიემია. ქლორიდების დეფიციტი ჩვეულებრივ ზომიერად გამოხატულია და არ საჭიროებს მკურნალობას.

თიაზიდურ დიურეზულებს შეუძლია შეამციროს კალციუმის გამოყოფა შარდით და გამოიწვიოს შრატში კალციუმის დონის გარდამავალი და მსუბუქი მომატება კალციუმის მეტაბოლიზმზე გავლენის მქონე გარკვეული დაავადებების არარსებობისას. ჰიპერკალციემია შეიძლება იყოს ფარული ჰიპერპარათირეოზის ნიშანი. თიაზიდური დიურეზულები უნდა მოიხსნას პარაფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის გამოკვლევის ჩატარებამდე.

დამტკიცებულია, რომ თიაზიდები ზრდის მაგნიუმის გამოყოფას შარდით, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ჰიპომაგნიემია.

- წითელი მგლურა: ცნობილია, რომ თიაზიდურ დიურეზულებს შეუძლია გამოიწვიოს სისტემური წითელი მგლურას გამწვავება ან აქტივიზაცია.
- ანტიდოპინგური ტესტი: მოცემული პრეპარატის შემადგენლობაში შემავალ ჰიდროქლორთიაზიდს შეუძლია მოგვეცეს ანტიდოპინგური ტესტის ცრუ-დადებითი შედეგი.
- სხვა დაავადებები: ალერგიული რეაქციები შეიძლება გამოვლინდეს ანამნეზში ალერგიის ან ბრონქული ასთმის მქონე პაციენტებში, ასევე პაციენტებში, რომლებსაც არ აქვთ მითითებული დაავადებები.  
იშვიათ შემთხვევებში ცნობილია თიაზიდურ დიურეზულებზე ფოტომგრძობელობის რეაქციების განვითარების შესახებ (იხ. ნაწილი 4.8). თუ ფოტომგრძობელობის რეაქციები თერაპიის დროს ვლინდება, რეკომენდებულია პრეპარატის მიღების შეწყვეტა. თერაპიის განახლების აუცილებლობის შემთხვევაში რეკომენდებულია კანის ღია უბნების დაცვა მზისგან ან ხელოვნური ულტრაიისფერი გამოსხივებისგან.
- ცილასთან დაკავშირებული იოდის: თიაზიდებს შეუძლია შეამციროს ცილასთან დაკავშირებული შრატისმიერი იოდის დონე, ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის დარღვევების ნიშნების განვითარების გარეშე.
- კანის არამელანომური კიბო  
კანის არამელანომური კიბოს (კამკ) [ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა და ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა] განვითარების რისკის მომატება აღინიშნა ჰიდროქლორთიაზიდის ჯამური დოზის გაზრდისას ორ ეპიდემიოლოგიურ კვლევაში, რომლებიც ჩატარდა დანიის ონკოლოგიური ავადმყოფების რეგისტრაციის ეროვნული

სისტემის მონაცემთა საფუძველზე. კანის არამელანომური კიბოს განვითარების შესაძლო მექანიზმი შეიძლება იყოს ჰიდროქლოროთიაზიდის ფოტოსენსიბილიზაციის მოქმედება.

პაციენტები, რომლებიც იღებენ ჰიდროქლოროთიაზიდს, უნდა იყვნენ ინფორმირებულნი კანის არამელანომური კიბოს განვითარების რისკის არსებობის შესახებ, ასევე აღნიშნულმა პაციენტებმა რეგულარულად უნდა შეამოწმონ კანი ახალი დაზიანებების გამოვლენის თვალსაზრისით და დროულად შეატყობინონ კანის პათოლოგიური ცვლილებების ნებისმიერი საექვო კერების შესახებ. კანის კიბოს გამოვლენის რისკის მინიმუმამდე შესამცირებლად პაციენტებს უნდა მიეცეთ რეკომენდაცია ისეთი შესაძლო პროფილაქტიკური ზომების შესახებ, როგორცაა მზის სხივის ზემოქმედების და ულტრაიისფერი გამოსხივების ზემოქმედების შეზღუდვა, ასევე სათანადო დაცვის გამოყენების შესახებ ასეთი ზემოქმედების შემთხვევაში. კანის ცვლილებების საექვო კერები დაუყოვნებლივ უნდა იქნას გამოკვლეული, მათ შორის ბიოფსიით მიღებული მასალის ჰისტოლოგიური კვლევების გამოყენებით. ასევე, შეიძლება საჭიროა ჰიდროქლოროთიაზიდის გამოყენების პრაქტიკის გადახედვა პაციენტებში, რომლებსაც გადატანილი აქვთ კანის არამელანომური კიბო (ასევე, იხ. ნაწილი 4.8).

- ქორიოიდური ექსუდატი, მწვავე მიოპია და მეორადი დახურულკუთხოვანი გლაუკომა:

სულფანილამიდს ან სულფანილამიდის წარმოებულებს შეუძლია გამოიწვიოს იდიოსინკრაზული რეაქცია, რომელიც იწვევს ქორიოიდულ ექსუდატს მხედველობის ველების დეფექტით, გარდამავალ მიოპიას და მწვავე დახურულკუთხოვან გლაუკომას. სიმპტომები ითვალისწინებს მხედველობის სიმკვეთრის უეცარ დაქვეითებას ან თვალის ტკივილს, რაც, როგორც წესი, ვლინდება მკურნალობის დაწყებიდან რამდენიმე საათის ან კვირის შუალედში. მწვავე დახურულკუთხოვანი გლაუკომის არაკუპირებული შეტევა შეიძლება იწვევდეს მხედველობის ხანგრძლივ დაკარგვას. პირველადი ზომის სახით რაც შეიძლება სწრაფად უნდა შეწყდეს სამკურნალო საშუალების მიღება. თუ თვალშიდა წნევის კონტროლი არ ხდება, შეიძლება საჭირო გახდეს სასწრაფო თერაპიული ან ქირურგიული მკურნალობა. მწვავე დახურულკუთხოვანი გლაუკომის განვითარების რისკის ფაქტორი შეიძლება იყოს ანამნეზში ალერგიის არსებობა სულფონამიდების ან პენიცილინების მიმართ.

- მწვავე რესპირატორული ტოქსიკურობა

ჰიდროქლოროთიაზიდის მიღების შემდეგ ცნობილია მწვავე რესპირატორული ტოქსიკურობის ძალიან იშვიათი მძიმე შემთხვევების, მათ შორის მწვავე რესპირატორული დისტრეს-სინდრომის (მრდს) შესახებ. ფილტვების შეშუპება ჩვეულებრივ ვითარდება ჰიდროქლოროთიაზიდის მიღებიდან რამდენიმე წუთის ან საათის განმავლობაში. დაავადების საწყისი სიმპტომებია ქოშინი, ცხელება, ფილტვების მდგომარეობის გაუარესება და არტერიული ჰიპოტენზია. მწვავე რესპირატორულ დისტრეს-სინდრომზე ექვის არსებობისას პრეპარატი ნებილეტი® პლუსი უნდა

მოიხსნას და ჩატარდეს შესაბამისი მკურნალობა. ჰიდროქლორთიაზიდის არ უნდა დაენიშნოს პაციენტებს, რომლებმაც ადრე გადაიტანეს მწვავე რესპირატორული დისტრეს-სინდრომი ჰიდროქლორთიაზიდის მიღების შემდეგ.

#### ნებივლოლოლის/ჰიდროქლორთიაზიდის კომბინაცია

ცალკეულ კომპონენტებთან დაკავშირებულ მითითებებთან ერთად ქვემოთ მითითებული გაფრთხილებები უშუალოდ ეხება პრეპარატ ნებილეტი® პლუსს:

- გალაქტოზის აუტანლობა, ლაპპ-ლაქტაზის უკმარისობა და გლუკოზა-გალაქტოზის მალაბსორბციის სინდრომი: მოცემული პრეპარატი შეიცავს ლაქტოზას. გალაქტოზის იშვიათი მემკვიდრეობითი დაავადებების, ლაქტაზის უკმარისობის ან გლუკოზა-გალაქტოზის შეწოვის დარღვევის მქონე პაციენტებში მოცემული პრეპარატის მიღება არ შეიძლება.
- მოცემული სამკურნალო საშუალების აპკიანი გარსით დაფარული ერთი ტაბლეტი შეიცავს 1 მმოლზე (23 მგ) ნაკლებ ნატრიუმს, ე.ი. შეიძლება ჩავთვალოთ, რომ „პრაქტიკულად არ შეიცავს ნატრიუმს“.

#### **4.5 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები**

ფარმაკოდინამიკური ურთიერთქმედება:

##### ნებივლოლოლი

ზოგადად, ბეტა-ადრენერგული ანტაგონისტების მიმართ მოქმედებს ქვემოთ წარმოდგენილი ურთიერთქმედებები.

- რეკომენდებული არ არის ერთდროულად მიღება შემდეგ პრეპარატებთან

I კლასის ანტიარითმული პრეპარატები (ქინიდინი, ჰიდროქინიდინი, ციბენზოლინი, ფლეკანიდი, დიზოპირამიდი, ლიდოკაინი, მექსილითინი, პროპაფენონი): შესაძლებელია მოქმედების გაძლიერება ატრიოვენტრიკულურ გამტარობაზე და უარყოფითი ინოტროპული ეფექტის გაძლიერება (იხ. ნაწილი 4.4).

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

ცენტრალური მოქმედების ჰიპოტენზიური პრეპარატები (კლონიდინი, გუანფაცინი, მოქსონიდინი, მეთილდოპა, რილმენიდინი): ამ პრეპარატების ერთდროულად გამოყენებამ შეიძლება გააღრმავოს გულის უკმარისობა ცენტრალური სიმპათიკური

ტონუსის დაქვეითების გამო (გულის შეკუმშვათა სიხშირის და გულის წუთმოცულობის შემცირება, ვაზოდიალტაცია) (იხ. ნაწილი 4.4). მიღების მკვეთრად შეწყვეტამ, განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში, თუ მანამდე შეწყდა თერაპია ბეტა-ბლოკერებით, შეიძლება გაზარდოს „რიკომეტული არტერიული ჰიპერტენზიის“ განვითარების რისკი (მოხსნის სინდრომი).

- სიფრთხილით გამოსაყენებელი კომბინაციები

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

აქროლადი ჰალოგენიზებული საანესთეზიო საშუალებები: ბეტა-ადრენორეცეპტორების ანტაგონისტების და საანესთეზიო საშუალებების ერთდროულად მიღებამ შეიძლება შეასუსტოს რეფლექტორული ტაქიკარდია და გაზარდოს არტერიული ჰიპოტენზიის რისკი (იხ. ნაწილი 4.4). ზოგადი წესი: თავი შეიკავეთ ბეტა-ბლოკერებით თერაპიის მკვეთრად შეწყვეტისგან. ექიმი-ანესთეზიოლოგი უნდა იყოს ინფორმირებული, რომ პაციენტი იღებს ნებილექტი® პლუსს.

ინსულინი და დიაბეტის საწინააღმდეგო პერორალური პრეპარატები: მიუხედავად იმისა, რომ ნებივოლოლი არ მოქმედებს სისხლში გლუკოზის დონეზე, ერთობლივად გამოყენებამ შეიძლება შენიღბოს ჰიპოგლიკემიის ზოგიერთი სიმპტომი (გულისცემის შეგრძნება, ტაქიკარდია). სულფონილმარდოვანას პრეპარატებთან ერთად ბეტა-ადრენობლოკერების ერთდროულად გამოყენებისას შეიძლება გაიზარდოს მძიმე ხარისხის ჰიპოგლიკემიის განვითარების რისკი (იხ. ნაწილი 4.4).

ბაკლოფენი (ანტისპასტიური პრეპარატი), ამიფოსტინი (დამხმარე საშუალება სიმსივნეების სამკურნალოდ): ჰიპოტენზიურ საშუალებებთან ერთდროულად გამოყენებამ შეიძლება გააძლიეროს არტერიული წნევის დაქვეითება, ამიტომ საჭიროა ჰიპოტენზიური პრეპარატის დოზის შესაბამისად კორექტირება.

- გასათვალისწინებელი კომბინაციები:

სათითურას გლიკოზიდები: ერთდროულად მიღებამ შეიძლება გაზარდოს ატრიოვენტრიკულური გამტარობის დრო. ნებივოლოლის გამოყენებით ჩატარებულმა კლინიკურმა კვლევებმა არ გამოავლინა ამ ურთიერთქმედების ნიშნები. ნებივოლოლი არ მოქმედებს დიგოქსინის კინეტიკაზე.

დიჰიდროპირიდინის ჯგუფის კალციუმის არხების ანტაგონისტები (ამლოდიპინი, ფელოდიპინი, ლიცედიპინი, ნიფედიპინი, ნიკარდიპინი, ნიმოდიპინი, ნიტრენდიპინი): ერთდროულად გამოყენებამ შეიძლება გაზარდოს არტერიული ჰიპოტენზიის განვითარების რისკი, ასევე არ შეიძლება გამოირიცხოს პარკუჭების შეკუმშვის

ფუნქციის შემდგომი შემცირების რისკის გაზრდა გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში.

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

არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები (აასს): არ აქვს ეფექტი ნებვილოლის ჰიპოტენზიურ მოქმედებაზე.

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

### ჰიდროქლორთიაზიდი

ჰიდროქლორთიაზიდთან დაკავშირებული პოტენციური ურთიერთქმედება:

#### - რეკომენდებული არ არის ერთდროულად გამოყენება შემდეგ პრეპარატებთან

ლითიუმის პრეპარატები: თიაზიდები ამცირებს ლითიუმის თირკმლისმიერ კლირენსს, აღნიშნულის შედეგად ჰიდროქლორთიაზიდთან ერთდროულად გამოყენება იწვევს ლითიუმით ინტოქსიკაციის რისკის გაზრდას. ამიტომ, პრეპარატ ნებილეტი® პლუსის მიღება ლითიუმთან კომბინაციაში რეკომენდებული არ არის. თუ ამ კომბინაციების გამოყენება საჭიროა, რეკომენდებულია პლაზმაში ლითიუმის შემცველობის გულდასმით მონიტორინგი.

სამკურნალო საშუალებები, რომლებიც გავლენას ახდენს კალიუმის დონეზე: ჰიდროქლორთიაზიდის ჰიპოკალიემიური მოქმედება (იხ. ნაწილი 4.4) შეიძლება გაძლიერდეს კალიუმის დაკარგვის და ჰიპოკალიემიის გამომწვევ სხვა სამკურნალო საშუალებებთან ერთდროულად გამოყენებისას (მაგალითად, კალიურეზულ დიურეზულებთან, საფადარათო საშუალებებთან, კორტიკოსტეროიდებთან, აკტჰ-თან, ამფოტერიცინთან, კარბენოქსოლონთან, პენიცილინი G-ს ნატრიუმის მარილთან და სალიცილის მჟავას წარმოებულებთან). ამიტომ, ამ პრეპარატებთან ერთდროულად გამოყენება რეკომენდებული არ არის.

#### - პრეპარატები, რომლებიც საჭიროებს სიფრთხილის ზომების დაცვას ერთდროულად გამოყენებისას

არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები (აასს): აასს-ს (მაგალითად, აცეტილსალიცილის მჟავას (>3 გ/დღე-ღამეში), ცოგ-2-ის ინჰიბიტორებს და არასელექციურ აასს-ს) შეუძლია შეამციროს თიაზიდური დიურეზულეების ჰიპოტენზიური ეფექტი.

კალციუმის მარილები: კალციუმის გამოყოფის შემცირების ხარჯზე თიაზიდურ დიურეზულეებს შეუძლია გაზარდოს შრატში მისი შემცველობა. კალციუმის პრეპარატების მიღებისას საჭიროა შრატში მისი კონცენტრაციის კონტროლი და კალციუმის შესაბამისი დოზის კორექტირება.

სათითურას გლიკოზიდები: თიაზიდებით მკურნალობის ფონზე განვითარებული ჰიპოკალიემია ან ჰიპომაგნიემია შეიძლება ხელს უწყობდეს სათითურას პრეპარატებით გამოწვეული გულის არითმიების განვითარებას.

სამკურნალო საშუალებები, რომელთა მოქმედებაზე გავლენას ახდენს შრატში კალიუმის შემცველობის ცვლილებები: შრატში კალიუმის კონცენტრაციის რეგულარული კონტროლი და ეკგ რეკომენდებულია პრეპარატ ნებილექტი® პლუსის და ისეთი პრეპარატების ერთდროულად გამოყენებისას, რომელთა ეფექტიანობაზე გავლენას ახდენს შრატში კალიუმის კონცენტრაციის ცვლილება (მაგალითად, სათითურას გლიკოზიდები და ანტიარითმული პრეპარატები), ასევე პირუეტული ტაქიკარდიის (პარკუჭოვანი ტაქიკარდიის) გამომწვევ პრეპარატებთან, მათ შორის ზოგიერთ ანტიარითმულ პრეპარატთან ერთდროულად გამოყენებისას. ჰიპოკალიემია წარმოადგენს პირუეტული ტაქიკარდიის (პარკუჭოვანი ტაქიკარდიის) განვითარების გამომწვევ ფაქტორს:

- Ia კლასის ანტიარითმული პრეპარატები (მაგალითად, ქინიდინი, ჰიდროქინიდინი, დიზოპირამიდი).
- III კლასის ანტიარითმული პრეპარატები (მაგალითად, ამიოდარონი, სოტალოლი, დოფეტილიდი, იბუტილიდი).
- ზოგიერთი ანტიფსიქოზური საშუალება (მაგალითად, თიორიდაზინი, ქლორპრომაზინი, ლევომეპრომაზინი, ტრიფლუოპერაზინი, ციმემაზინი, სულპირიდი, სულტოპრიდი, ამისულპრიდი, თიაპრიდი, პიმოზიდი, გალოპერიდოლი, დროპერიდოლი).
- სხვა პრეპარატები (მაგალითად, ბეპრიდილი, ციზაპრიდი, დიფემანილი, ინტრავენური ერითრომიცინი, გალოფანტრინი, მიზოლასტინი, პენტამიდინი, სპარფლოქსაცინი, ტერფენადინი, ინტრავენური ვინკამინი).

ჩონჩხის კუნთების არადეპოლარიზებული მიორელაქსანტები (მაგალითად, ტუბოკურარინი): ჰიდროქლორთიაზიდმა შეიძლება გააძლიეროს ჩონჩხის კუნთების არადეპოლარიზებული მიორელაქსანტების მოქმედება.

დიაბეტის საწინააღმდეგო სამკურნალო საშუალებები (პერორალური პრეპარატები და ინსულინი): თიაზიდური რიგის დიურეზულით მკურნალობისას შეიძლება გავლენას ახდენდეს ტოლერანტობაზე გლუკოზის მიმართ. შეიძლება საჭირო იყოს დიაბეტის საწინააღმდეგო პრეპარატის დოზის კორექცია (იხ. ნაწილი 4.4).

მეტფორმინი: მეტფორმინი სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული თირკმელების ფუნქციური უკმარისობით გამოწვეული ლაქტატაციდოზის განვითარების რისკის გამო, რომელიც ზოგჯერ ვლინდება ჰიდროქლორთიაზიდის მიღებისას.

ბეტა-ბლოკერები და დიაზოქსიდი: ბეტა-ბლოკერების, გარდა ნებივოლოლისა და დიაზოქსიდისა, ჰიპერგლიკემიური მოქმედება შეიძლება გაძლიერდეს თიაზიდების მიღებით.

პრესორული ამინები (მაგალითად, ნორადრენალინი): პრესორული ამინების ეფექტი შეიძლება დაქვეითდეს.

პრეპარატები, რომლებიც გამოიყენება პოდაგრის სამკურნალოდ (პრობენეციდი, სულფინპირაზონი და ალოპურინოლი): ვინაიდან ჰიდროქლორთიაზიდს შეუძლია გაზარდოს სისხლის შრატში შარდმჟავას დონე, შეიძლება საჭირო გახდეს ურიკოზურიული პრეპარატების დოზის შეცვლა. შეიძლება საჭირო გახდეს პრობენეციდის ან სულფინპირაზონის დოზის გაზრდა. ალოპურინოლის თიაზიდური რიგის დიურეზულითან ერთდროულად გამოყენების შემთხვევაში შეიძლება გახშირდეს ჰიპერმგრძობელობის რეაქციები ალოპურინოლზე.

ამანტადინი: თიაზიდური რიგის პრეპარატების გამოყენებისას შეიძლება გაიზარდოს ამანტადინით გამოწვეული გვერდითი მოქმედების განვითარების რისკი.

სალიცილატები: სალიცილატების დიდი დოზების მიღების შემთხვევაში ჰიდროქლორთიაზიდმა შეიძლება გააძლიეროს მათი ტოქსიკური მოქმედება ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე.

ციკლოსპორინი: ციკლოსპორინის ერთდროულად გამოყენებისას შეიძლება გაიზარდოს ჰიპერურემიის და პოდაგრის მსგავსი გართულებების რისკი.

იოდის შემცველი რენტგენოკონტრასტული ნივთიერებები: დიურეზულით გამოწვეული დეჰიდრატაციის შემთხვევაში არსებობს თირკმელების მწვავე უკმარისობის განვითარების მომატებული რისკი, განსაკუთრებით, თუ გამოიყენება იოდის პრეპარატების დიდი დოზები. მათი გამოყენების წინ საჭიროა რეჰიდრატაციის ჩატარება.

პოტენციური ურთიერთქმედება, დაკავშირებული როგორც ნეივოლოლოთან, ასევე ჰიდროქლორთიაზიდთან:

- საყურადღებო კომბინაციები:

სხვა ჰიპოტენზიური პრეპარატები: სხვა ჰიპოტენზიურ პრეპარატებთან კომბინაციაში გამოყენებისას არსებობს დამატებითი ჰიპოტენზიური ეფექტების განვითარების რისკი.

ანტიფსიქოზური საშუალებები, ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები, ბარბიტურატები, სანარკოზე საშუალებები და ალკოჰოლი: პრეპარატ ნებილეტი® პლუსის და ამ სამკურნალო საშუალებების ერთობულად გამოყენებამ შეიძლება გააძლიეროს ჰიპოტენზიური ეფექტი ან/და მიგვიყვანოს პოსტურალურ ჰიპოტენზიამდე.

ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება:

ნეივოლოლი

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

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

ნეივოლოლის ნიკარდიპინთან ერთად გამოყენება უმნიშვნელოდ ზრდიდა პლაზმაში ორივე სამკურნალოწამლო ნივთიერების შემცველობას და არ ახდენდა გავლენას კლინიკურ ეფექტზე. ერთდროულად გამოყენება ალკოჰოლთან, ფუროსემიდთან ან ჰიდროქლორთიაზიდთან არ ახდენს გავლენას ნეივოლოლის ფარმაკოკინეტიკაზე. ნეივოლოლი არ ახდენს გავლენას ვარფარინის ფარმაკოკინეტიკასა და ფარმაკოდინამიკაზე.

ჰიდროქლორთიაზიდი

ჰიდროქლორთიაზიდის შეწოვა იონგაცვლითი ფისების არსებობისას (მაგალითად, ქოლესტირამინის და კოლესტიპოლის ფისები) ირღვევა.

ციტოტოქსიური პრეპარატები: ჰიდროქლორთიაზიდის ციტოტოქსიურ პრეპარატებთან (მაგალითად, ციკლოფოსფამიდთან, ფტორურაცილთან, მეტოტრექსატთან) ერთად გამოყენებისას შეიძლება გაძლიერდეს ტოქსიკური მოქმედება ძვლის ტვინზე (განსაკუთრებით, გრანულოციტოპენიის განვითარება).

## **4.6 ფერტილობა, ორსულობა და ლაქტაცია**

### ორსულობა

ორსულებში პრეპარატ ნებილეტი® პლუსის გამოყენების შესახებ საკმარისი მონაცემები არ არსებობს. მისი ორი ცალკეული კომპონენტის მოქმედების კვლევები ცხოველებში რეპროდუქციულ ფუნქციაზე ნებივოლოლისა და ჰიდროქლორთიაზის კომბინაციის გავლენასთან დაკავშირებით არასაკმარისია (იხ. ნაწილი 5.3).

### ნებივოლოლი

ადამიანებში ორსულობის დროს ნებივოლოლის გამოყენების ცნობები არასაკმარისია იმისათვის, რომ განვსაზღვროთ მისი პოტენციური უარყოფითი ეფექტები. თუმცა ცნობილია, რომ ნებივოლოლს გააჩნია ფარმაკოლოგიური ეფექტები, რომლებსაც შეუძლია უარყოფითი გავლენა იქონიოს ორსულობის მიმდინარეობაზე ან/და 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 მოვლენები (მაგალითად, ჰიპოგლიკემია და ბრადიკარდია). ბეტა-ადრენობლოკერების გამოყენების აუცილებლობის შემთხვევაში უპირატესობა ენიჭება ბეტა<sub>1</sub>-ადრენორეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტების გამოყენებას.

ნებივოლოლი არ უნდა იქნას გამოყენებული ორსულობის დროს, გარდა უკიდურესი აუცილებლობის შემთხვევებისა. თუ ნებივოლოლის გამოყენება აუცილებელია, რეკომენდებულია საშიშროებისა და პლაცენტის სისხლის მიმოქცევის და ნაყოფის ზრდის რეგულარული კონტროლი. ორსულობის მიმდინარეობაზე ან ნაყოფზე არასასიკეთო ზემოქმედების არსებობისას საჭიროა მკურნალობის ალტერნატიული ვარიანტების განხილვა. საჭიროა ახალშობილზე მკაცრი დაკვირვება. პირველი 3 დღის განმავლობაში სავარაუდოა ჰიპოგლიკემიის და ბრადიკარდიის სიმპტომების გამოვლენა.

### ჰიდროქლორთიაზიდი

ორსულობის დროს, განსაკუთრებით პირველ ტრიმესტრში, ჰიდროქლორთიაზიდის გამოყენების გამოცდილება შეზღუდულია. ცხოველებზე ჩატარებული კვლევების შედეგების მიხედვით მიღებული ცნობები არასაკმარისია.

ჰიდროქლორთიაზიდი გადის პლაცენტურ ბარიერს. ჰიდროქლორთიაზიდის მოქმედების მექანიზმის გათვალისწინებით ორსულობის მეორე და მესამე ტრიმესტრებში მან შეიძლება დაარღვიოს ფეტოპლაცენტური სისხლის მიმოქცევა და მოახდინოს არასასიკეთო ზემოქმედება ნაყოფზე და შემდგომში ახალშობილზე, სიყვითლის, ელექტროლიტური დარღვევებისა და თრომბოციტოპენიის გამოწვევით.

ჰიდროქლორთიაზიდი არ გამოიყენება ორსულებში შემუშავების, ორსულთა არტერიული ჰიპერტენზიის ან პრეეკლამპსიის სამკურნალოდ, პლაზმის მოცულობის შემცირების და

პლაცენტის ჰიპოპერფუზიის რისკთან დაკავშირებით, ამ დაავადებების მიმართ დადებითი ეფექტის არ არსებობისას.

ჰიდროქლორთიაზიდი არ გამოიყენება ორსულებში ესენციური არტერიული ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ, გარდა იმ იშვიათი შემთხვევებისა, როდესაც არ შეიძლება სხვა პრეპარატების გამოყენება.

ძუძუთი კვების პერიოდი

ცნობილი არ არის, გამოიყოფა თუ არა ნებივოლოლი დედის რძეში. ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ნებივოლოლი გამოიყოფა დედის რძეში. ბეტა-ადრენობლოკერების უმრავლესობა, კერძოდ ისეთი ლიპოფილური ნაერთები, როგორცაა ნებივოლოლი და მისი აქტიური მეტაბოლიტები, სხვადასხვა ხარისხით ხვდება დედის რძეში.

ჰიდროქლორთიაზიდი მცირე რაოდენობით გამოიყოფა დედის რძეში. თიაზიდების ინტენსიური დიურეზის გამომწვევი მაღალი დოზები შეიძლება თრგუნავდეს რძის გამომუშავებას. ძუძუთი კვების პერიოდში პრეპარატ ნებილეტი® პლუსის გამოყენება რეკომენდებული არ არის. ძუძუთი კვების პერიოდში პრეპარატ ნებილეტი® პლუსის მიღებისას საჭიროა შეძლებისდაგვარად მინიმალური დოზის გამოყენება.

**4.7 ზემოქმედება სატრანსპორტო საშუალებების მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე**

სატრანსპორტო საშუალებების მართვისა და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე პრეპარატის გავლენის კვლევები არ ჩატარებულა. თუმცა, სატრანსპორტო საშუალების მართვის ან მექანიზმებთან მუშაობის დროს გასათვალისწინებელია, რომ ანტიჰიპერტენზიული თერაპიის გამოყენებისას იშვიათად შეიძლება გამოვლინდეს თავბრუსხვევა და დაღლილობა.

**4.8 არასასურველი რეაქციები**

არასასურველი მოვლენები ჩამოთვლილია ცალ-ცალკე თითოეული მოქმედი ნივთიერებისთვის.

ნებივოლოლი

ცნობილი არასასურველი რეაქციები ნებივოლოლით მონოთერაპიის შემდეგ უმრავლეს შემთხვევაში იყო სუსტი ან საშუალო ხარისხის ინტენსივობის. ისინი მოყვანილია ქვემოთ წარმოდგენილ ცხრილში ორგანოებისა და ორგანოთა სისტემების მიხედვით კლასიფიკაციით და მათი გამოვლენის სიხშირის შემცირებით:

ორგანოები და ორგანოთა სისტემები	ხშირად ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	ზოგჯერ ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )	ძალიან იშვიათად ( $< 1/10000$ )	უცნობია
დარღვევები				ანგიონევროზული

იმუნური სისტემის მხრივ				შემუპყება, ჰიპერმგრძობელობა
ფსიქიკური დარღვევები		ღამის კოშმარები; დეპრესია		
დარღვევები ნერვული სისტემის მხრივ	თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა, პარესთეზია		გულის წასვლა	
დარღვევები მხედველობის ორგანოს მხრივ		მხედველობის დარღვევა		
დარღვევები გულის მხრივ		ბრადიკარდია, გულის უკმარისობა, ავ-გამტარობის დაქვეითება/ავ-ბლოკადა		
დარღვევები სისხლძარღვების მხრივ		არტერიული ჰიპოტენზია, გარდამავალი კოჭლობა (გაძლიერება)		
დარღვევები სასუნთქი სისტემის, გულ-მკერდისა და შუასაყარის ორგანოების მხრივ	დისპნოე	ბრონქოსპაზმი		
დარღვევები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ	შეკრულობა, გულისრევა, დიარეა	დისპეფსია, მეტეორიზმი, ლებინება		
დარღვევები კანისა და კანქვეშა უჯრედისის მხრივ		ქავილი, ერითემატოზური გამონაყარი	ფსორიაზის გამწვავება	ჭინჭრის ციება
დარღვევები რეპროდუქციული სისტემისა და სარძევე		იმპოტენცია		

ჯირკვლების მხრივ				
ზოგადი დარღვევები და რეაქციები პრეპარატის შეყვანის ადგილზე	დაღლილობის შეგრძნება, შეშუპება			

ცნობილია ასევე, შემდეგი არასასურველი მოვლენების შესახებ, რომლებიც ვლინდება ზოგიერთი ბეტა-ადრენერგული ანტაგონისტის მიღებისას: ჰალუცინაცია; ფსიქოზი; ცნობიერების არევა; ცივი/ციანოზური კიდურები; რეინოს სინდრომი; თვალების სიმშრალე; ტოქსიკური მოქმედება თვალების ლორწოვან გარსზე, რომელიც პრაქტიკოლოლით გამოწვეულის მსგავსია.

ჰიდროქლორთიაზიდი

ჰიდროქლორთიაზიდის მიღებისას აღწერილი არასასურველი მოვლენები ითვალისწინებს შემდეგ პუნქტებს:

კეთილთვისებიანი, ავთვისებიანი და არაიდენტიფიცირებული ახალწარმონაქმნები (კისტებისა და პოლიპების ჩათვლით)

სიხშირე „უცნობია“: კანის არამელანომური კიბო (ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა და ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა).

ეპიდემიოლოგიური კვლევების არსებული მონაცემების საფუძველზე ნაჩვენებია, რომ აღინიშნება ჯამურ დოზაზე დამოკიდებული კავშირი ჰიდროქლორთიაზიდის მიღებასა და კანის არამელანომური კიბოს განვითარების რისკს შორის (ასევე, იხ. ნაწილები 4.4 და 5.1).

დარღვევები სისხლის და ლიმფური სისტემების მხრივ: ლეიკოპენია, ნეიტროპენია, აგრანულოციტოზი, თრომბოციტოპენია, აპლასტიური ანემია, ჰემოლიზური ანემია და ძვლის ტვინის უკმარისობა.

დარღვევები იმუნური სისტემის მხრივ: ანაფილაქსიური რეაქცია.

დარღვევები ნივთიერებათა ცვლის და კვების მხრივ: ანორექსია, დეჰიდრატაცია, პოდაგრა, შაქრიანი დიაბეტი, მეტაბოლური ალკალოზი, ჰიპერურიკემია, ელექტროლიტების დისბალანსი (მათ შორის, ჰიპონატრიემია, ჰიპოკალიემია, ჰიპომაგნიემია, ჰიპოქლორემია, ჰიპერკალციემია), ჰიპერგლიკემია, ჰიპერამილაზემია.

ფისიქიკური დარღვევები: აპათია, ცნობიერების არევის მდგომარეობა, დეპრესია, ნერვოზულობა, მოუსვენრობა, ძილის დარღვევა.

დარღვევები ნერვული სისტემის მხრივ: კრუნჩხვა, ცნობიერების დონის დაქვეითება, კომა, თავის ტკივილი, გაბრუების შეგრძნება, პარესთეზია, პარეზი.

დარღვევები მხედველობის ორგანოს მხრივ:

სიხშირე უცნობია: ქორიოიდული ექსუდატი, მწვავე მიოპია, დახურულკუთხოვანი გლაუკომის მწვავე შეტევა.

ქსანტოფსია, არამკვეთრი მხედველობა, მიოპია (გაღრმავება), ცრემლდენის შემცირება.

დარღვევები სმენის ორგანოს და ლაბირინთის მხრივ: ვერტიგო.

დარღვევები გულის მხრივ: გულის არითმია, გულისცემის შეგრძნება.

დარღვევები სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ: ორთოსტატული ჰიპოტენზია, თრომბოზი, ემბოლია, შოკი

დარღვევები სასუნთქი სისტემის, გულ-მკერდისა და შუასაყარის ორგანოების მხრივ: რესპირატორული დისტრესი, პნევმონიტი, ფილტვების ინტერსტიციული დაავადება, ფილტვების შეშუპება.

სიხშირე „ძალიან იშვიათად“: მწვავე რესპირატორული დისტრეს-სინდრომი (იხ. ნაწილი 4.4).

დარღვევები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ: პირის სიმშრალე, გულისრევა, ღებინება, დისკომფორტი კუჭის არეში, დიარეა, შეკრულობა, მუცლის ტკივილი, პარალიზური ნაწლავური გაუვალობა, მეტეორიზმი, სიალოადენიტი, პანკრეატიტი.

დარღვევები ღვიძლისა და ნაღვლგამომყოფი გზების მხრივ: ქოლესტაზური სიყვითლე, ქოლეცისტიტი.

დარღვევები კანისა და კანქვეშა-ცხიმოვანი ქსოვილის მხრივ: ქავილი, პურპურა, ჭინჭრის ციება, სინათლის მიმართ მგრძნობელობის რეაქცია, გამონაყარი, წითელი მგლურას კანის ფორმა, ნეკროზული ვასკულიტი, ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზი.

დარღვევები ჩონჩხის კუნთების, შემაერთებელი და ძვლის ქსოვილის მხრივ: კუნთების კრუნჩხვა, მიალგია.

დარღვევები თირკმელებისა და საშარდე სისტემის მხრივ: თირკმელების ფუნქციის დარღვევა, თირკმელების მწვავე უკმარისობა, ინტერსტიციული ნეფრიტი, გლუკოზურია.

დარღვევები რეპროდუქციული სისტემისა და სარძევე ჯირკვლების მხრივ: ერექტიული დისფუნქცია.

ზოგადი დარღვევები და რეაქციები პრეპარატის შეყვანის ადგილზე: ასთენია, პირექსია, დაღლილობა, წყურვილი.

ლაბორატორიული კვლევები: ცვლილებები ეკგ-ზე, სისხლში ქოლესტერინისა და ტრიგლიცერიდების დონის მომატება.

### შეტყობინება საექვო არასასურველი რეაქციების შესახებ

პრეპარატის რეგისტრაციის შემდეგ საექვო არასასურველი რეაქციების შესახებ შეტყობინება ასრულებს მნიშვნელოვან როლს. ეს გვაძლევს შესაძლებლობას, გავაგრძელოთ დაკვირვება „სარგებელი/რისკის“ თანაფარდობაზე ამ სამკურნალო საშუალებასთან დაკავშირებით. ჯანდაცვის მუშაკებმა უნდა შეატყობინონ ნებისმიერი საექვო არასასურველი რეაქციის შესახებ შეტყობინების ეროვნული სისტემის საშუალებით.

## 4.9 დოზის გადაჭარბება

სიმპტომები

ცნობები ნეზივლოლოლის დოზის გადაჭარბების შესახებ არ არსებობს. ბეტა-ადრენოგლოკორების დოზის გადაჭარბებისას აღინიშნება შემდეგი სიმპტომები: ბრადიკარდია, არტერიული ჰიპოტენზია, ბრონქოსპაზმი და გულის მწვავე უკმარისობა.

ჰიდროქლორთიაზიდის დოზის გადაჭარბება იწვევს ელექტროლიტების დონის დაქვეითებას (ჰიპოკალიემია, ჰიპოქლორემია, ჰიპონატრიემია) და დეჰიდრატაციას, რომელიც ვლინდება ჭარბი დიურეზის შედეგად. ჰიდროქლორთიაზიდის დოზის გადაჭარბების ყველაზე ხშირ ნიშნებსა და სიმპტომებს წარმოადგენს გულისრევა და ძილიანობა. ჰიპოკალიემიამ შეიძლება გამოიწვიოს კუნთების კრუნჩხვა ან/და გააძლიეროს არითმია, რომელიც გამოწვეულია თანმხლები პრეპარატების (სათითურას გლიკოზიდები ან ზოგიერთი ანტიარითმული საშუალება) მიღებით.

მკურნალობა

დოზის გადაჭარბების ან ჰიპერმგრძობელობის შემთხვევაში პაციენტი უნდა იმყოფებოდეს გულდასმითი დაკვირვების ქვეშ და უტარდებოდეს მკურნალობა ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში/პალატაში. რეკომენდებულია სისხლში გლუკოზის დონის კონტროლი. ხშირად უნდა შემოწმდეს სისხლის შრატში ელექტროლიტებისა და კრეატინინის დონე. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში არსებული პრეპარატის ნებისმიერი ნარჩენის შეწოვის თავიდან აცილება შეიძლება კუჭის ამორეცხვით და აქტივირებული ნახშირისა და საფადართო საშუალებების მიღებით. შეიძლება საჭირო იყოს ფილტვების ხელოვნური ვენტილაციის ჩატარება. ბრადიკარდიის ან გამოხატული ვაგალური რეაქციების დროს რეკომენდებულია ატროპინის ან მეთილატროპინის შეყვანა. ჰიპოტენზიის და შოკის დროს საჭიროა პლაზმის ან პლაზმის შემცვლელების გადასხმა, და თუ საჭიროა, კატექოლამინების შეყვანა. საჭიროა ელექტროლიტების დისბალანსის კორექტირება. ბეტა-ადრენორეცეპტორების ბლოკადის ეფექტის ნეიტრალიზება შეიძლება იზოპრენალინის ჰიდროქლორიდის ნელი ინტრავენური შეყვანით, დაახლოებით 5 მკგ/წთ დოზით დაწყებით, ან დოზუტამინის შეყვანით, 2.5 მკგ/წთ დოზით დაწყებით, საჭირო ეფექტის მიღწევამდე. თერაპიის მიმართ 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. თერაპიის მიმართ მდგრადი ბრადიკარდიის ძალიან მძიმე შემთხვევებში შეიძლება რიტმის ხელოვნური მატარებლის გამოყენება.

## 5. ფარმაკოლოგიური თვისებები

## 5.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

ფარმაკოთერაპიული ჯგუფი: სელექციური ბეტა-ადრენობლოკერები და თიაზიდები  
ათქ კოდი: C07BB12

ნებილეტი® პლუსი წარმოადგენს ბეტა-რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტის ნებოვოლოლისა და თიაზიდური დიურეზულის ჰიდროქლორთიაზიდის კომბინაციას. ამ კომპონენტების კომბინაციას აქვს ადიტიური ჰიპოტენზიური მოქმედება, არტერიული წნევის უფრო მეტი ხარისხით დაქვეითებით, ვიდრე ცალ-ცალკე თითოეული კომპონენტის გამოყენებისას.

ნებივოლოლი წარმოადგენს ორი ენანთიომერის - SRRR-ნებივოლოლის (ან d-ნებივოლოლის) და RSSS-ნებივოლოლის (ან l-ნებივოლოლის) რაცემიულ ნარევს. მისი ფარმაკოლოგიური მოქმედება დაფუძნებულია ორ პრინციპზე:

- ის წარმოადგენს ბეტა-ადრენორეცეპტორების კონკურენტულ და სელექციურ ანტაგონისტს: ითვლება, რომ აღნიშნული მოქმედება გააჩნია SRRR-ენანთიომერს (D-ენანთიომერი).
- მას გააჩნია ზომიერი ვაზოდilatაციური მოქმედება L-არგინინთან და აზოტის ოქსიდთან ურთიერთქმედებაში შესვლის შედეგად.

ნებივოლოლის ერთჯერადი და მრავალჯერადი დოზების მიღება ამცირებს გულის შეკუმშვათა სიხშირეს და არტერიულ წნევას მოსვენების მდგომარეობაში და ფიზიკური დატვირთვის დროს როგორც ნორმალური არტერიული წნევის მქონე პირებში, ასევე არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში. ხანგრძლივი თერაპიის დროს ჰიპოტენზიური მოქმედება ნარჩუნდება.

თერაპიული დოზით ნებივოლოლი არ ავლენს ანტაგონიზმს ალფა-ადრენერგული რეცეპტორების მიმართ.

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

არტერიული 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 ნეზივოლოლი არ ახდენს მემბრანის მასტაბილიზებელ მოქმედებას.

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

ჰიდროქლორთიაზიდი წარმოადგენს თიაზიდური რიგის დიურეზულს. თიაზიდები გავლენას ახდენს თირკმლის არხებით ელექტროლიტების რეაბსორბციაზე, შედეგად ზრდის ნატრიუმისა და ქლორიდების გამოყოფას (დაახლოებით თანაბარი რაოდენობით). ჰიდროქლორთიაზიდის დიურეზული მოქმედება იწვევს პლაზმის მოცულობის შემცირებას, რის შედეგადაც იზრდება პლაზმის რენინის აქტივობა და ალდოსტერონის სეკრეცია, შარდით კალიუმისა და ბიკარბონატების დაკარგვა და მცირდება შრატში მათი კონცენტრაცია. ჰიდროქლორთიაზიდის გამოყენებისას დიურეზის დადგომა ხდება მიღებიდან დაახლოებით 2 საათში, მაქსიმალური ეფექტი მიიღწევა დაახლოებით 4 საათში, ხოლო მოქმედება ნარჩუნდება 6-12 საათის განმავლობაში.

კანის არამელანომური კიბო: ეპიდემიოლოგიური კვლევების არსებული მონაცემების საფუძველზე დადგენილია კავშირი ჰიდროქლორთიაზიდის ჯამურ დოზასა და კანის არამელანომური კიბოს განვითარების რისკს შორის. ერთ კვლევაში ჩართული იყვნენ ჯგუფები, რომლებშიც შედიოდა 71 533 პაციენტი ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომით და 8 629 პაციენტი ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომით, რომლებსაც შეესაბამებოდა 1 430 833 და 172 462 მონაწილე საკონტროლო ჯგუფებიდან. მნიშვნელოვანი რაოდენობით ჰიდროქლორთიაზიდის მიღება (ჯამში  $\geq 50\ 000$  მგ) შეესაბამებოდა შანსების თანაფარდობის დაკორექტირებულ მნიშვნელობებს 1,29 (95% ნდობის ინტერვალი: 1.23-1.35) ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომისთვის და 3,98 (95% ნდობის ინტერვალი: 3.68-4.31) ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომისთვის. აშკარა ურთიერთკავშირი ჯამურ დოზასა და შესაბამისი რეაქციის შორის აღინიშნებოდა როგორც ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის, ასევე ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის შემთხვევაში. მეორე კვლევაში ნაჩვენებია იყო შესაძლო კავშირი ტუჩის კიბოსა (ბრტყელუჯრედოვანი კიბო) და ჰიდროქლორთიაზიდის ზემოქმედების შორის: ტუჩის კიბოს მქონე 633 პაციენტი შედარებული იქნა 63 067 მონაწილესთან საკონტროლო ჯგუფიდან რისკის გათვალისწინებით შერჩევის სტრატეგიის გამოყენებით.

ნაჩვენებია იყო კუმულაციური დოზის დამოკიდებულება, ამასთან შანსების თანაფარდობის დაკორექტირებული მნიშვნელობა შეადგენდა 2,1 (95% ნდობის ინტერვალი: 1.7-2.6), გაიზარდა შანსების თანაფარდობამდე 3.9 (3.0-4.9) მნიშვნელოვანი რაოდენობით (~25 000 მგ) მიღებისას და შანსების თანაფარდობამდე 7.7 (5.7-10.5) ყველაზე მაღალი კუმულაციური დოზის (~100 000 მგ) მიღებისას (ასევე, იხ. ნაწილი 4.4).

## 5.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

ნებივოლოლისა და ჰიდროქლორთიაზიდის თანმხლები გამოყენება არ ახდენს გავლენას თითოეული მოქმედი ნივთიერების ბიოშელწევადობაზე. კომბინირებული ტაბლეტი ცალ-ცალკე კომპონენტების თანმხლები მიღების ბიოეკვივალენტურია.

### ნებივოლოლი

#### შეწოვა

ნებივოლოლის ორივე ენანთიომერი სწრაფად შეიწოვება პერორალური მიღებისას. ნებივოლოლის აბსორბცია არ არის დამოკიდებული საკვებზე; ნებივოლოლის მიღება შეიძლება საკვებთან ერთად ან საკვების მიღებებს შორის ინტერვალში.

ნებივოლოლის პერორალური ბიოშელწევადობა საშუალოდ შეადგენს 12%-ს სწრაფ მეტაბოლიზატორებში და არის პრაქტიკულად სრული ნელ მეტაბოლიზატორებში. წონასწორულ მდგომარეობაში და დოზის ერთსა და იმავე მნიშვნელობისას უცვლელი ნებივოლოლის მაქსიმალური პლაზმური კონცენტრაცია დაახლოებით 23-ჯერ უფრო მაღალია სუსტ მეტაბოლიზატორებში, სწრაფ მეტაბოლიზატორებთან შედარებით. უცვლელი სამკურნალწამლო ნივთიერების და მისი აქტიური მეტაბოლიტების ჯამის ანალიზის დროს, პლაზმაში მაქსიმალური კონცენტრაციის სხვაობა შეადგენს 1.3-დან 1.4-ჯერამდე. ნივთიერებათა ცვლის სიჩქარის განსხვავებების გამო ნებივოლოლის დოზა ყოველთვის უნდა შეირჩეს პაციენტის ინდივიდუალური თავისებურებების მიხედვით: ნელ მეტაბოლიზატორებში შეიძლება საჭირო გახდეს უფრო ნაკლები დოზა. 1-დან 30 მგ-მდე დოზების დიაპაზონში პლაზმური კონცენტრაცია დოზის პროპორციულია. ნებივოლოლის ფარმაკოკინეტიკა არ არის დამოკიდებული ასაკზე.

#### განაწილება

პლაზმაში ნებივოლოლის ორივე ენანთიომერი უკავშირდება ძირითადად ალბუმინს. პლაზმის ცილებთან შეკავშირების დონე შეადგენს 98.1%-ს SRRR-ნებივოლოლისთვის და 97,9%-ს RSSS-ნებივოლოლისთვის.

#### 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.

#### გამოყოფა

სწრაფ მეტაბოლიზატორებში ნებივოლოლის ენანთიომერის ნახევარგამოყოფის პერიოდი საშუალოდ შეადგენს 10 საათს. ნელ მეტაბოლიზატორებში ეს პერიოდი 3-5-ჯერ უფრო ხანგრძლივია. სწრაფ მეტაბოლიზატორებში RSSS-ენანთიომერის პლაზმური

კონცენტრაცია ოდნავ მაღალია, ვიდრე SRRR-ენანთიომერის. ნელ მეტაბოლიზატორებში ეს სხვაობა უფრო მაღალია. სწრაფ მეტაბოლიზატორებში ორივე ენანთიომერის ჰიდროქსიმეტაბოლიტების ნახევარგამოყოფის პერიოდი საშუალოდ შეადგენს 24 საათს, ეს პერიოდი დაახლოებით ორჯერ უფრო ხანგრძლივია ნელ მეტაბოლიზატორებში.

პაციენტების უმრავლესობაში (სწრაფ მეტაბოლიზატორებში) პლაზმაში წონასწორული მდგომარეობები მიიღწევა 24 საათში ნეზივოლოლისთვის და რამდენიმე დღის განმავლობაში ჰიდროქსიმეტაბოლიტებისთვის.

მიღებიდან ერთ კვირაში მიღებული პრეპარატის 38% გამოიყოფა შარდით და 48% - განავალით. უცვლელი ნეზივოლოლის შარდით გამოიყოფა შეადგენს მიღებული პრეპარატის 0,5%-ზე ნაკლებს.

### ჰიდროქლორთიაზიდი

#### შეწოვა

პერორალური მიღების შემდეგ ჰიდროქლორთიაზიდი კარგად შეიწოვება (65-75%). პლაზმური კონცენტრაციები ხაზოვნად დაკავშირებულია მიღებულ დოზასთან. ჰიდროქლორთიაზიდის შეწოვა დამოკიდებულია ნაწლავში გავლის დროზე და იზრდება ნაწლავში ნელი პასაჟის შემთხვევაში, მაგალითად საკვებთან ერთად მიღებისას. არანაკლებ 24 საათის განმავლობაში პლაზმურ კონცენტრაციებზე დაკვირვებისას პლაზმიდან ნახევარგამოყოფის პერიოდი ვარირებს 5.6-დან 14.8 საათამდე, ხოლო პლაზმაში პიკური კონცენტრაციები მიიღწევა პრეპარატის მიღებიდან 1-5 საათში.

#### განაწილება

ჰიდროქლორთიაზიდი 68%-ით უკავშირდება პლაზმის ცილებს, მისი განაწილების მოჩვენებითი მოცულობა შეადგენს 0.83-1.14 ლ/კგ-ზე. ჰიდროქლორთიაზიდი გადის პლაცენტურ ბარიერს, მაგრამ არ გადის ჰემატოენცეფალურ ბარიერს.

#### ბიოტრანსფორმაცია

ჰიდროქლორთიაზიდი პრაქტიკულად არ ექვემდებარება მეტაბოლიზმს. ჰიდროქლორთიაზიდი თითქმის სრულად გამოიყოფა შარდით უცვლელი სახით.

#### გამოყოფა

ჰიდროქლორთიაზიდი უპირატესად გამოიყოფა თირკმელებით. ჰიდროქლორთიაზიდის 95%-ზე მეტი უცვლელი სახით აღმოჩენილია შარდში პრეპარატის პერორალური მიღებიდან 3-6 საათში. თირკმელების დაავადებების მქონე პაციენტებში ჰიდროქლორთიაზიდის პლაზმური კონცენტრაცია მომატებულია, ხოლო პლაზმიდან ნახევარგამოყოფის პერიოდი ხანგრძლივდება.

### **5.3 უსაფრთხოების წინაკლინიკური მონაცემები**

ნებივლოლისა და ჰიდროქლოროთიაზიდის კომბინაციის უსაფრთხოების წინაკლინიკური მონაცემებით არ არის გამოვლენილი განსაზღვრული საშიშროება ადამიანისთვის. ეს დადგენილია ფარმაკოლოგიური უსაფრთხოების ტრადიციული კვლევების, მრავალჯერადი მიღების ტოქსიკურობის კვლევების, ცალკეული კომპონენტების გენოტოქსიურობისა და კანცეროგენულობის პოტენციალის კვლევების საფუძველზე.

## **6. ფარმაცევტული მახასიათებლები**

### **6.1 დამხმარე ნივთიერებების ჩამონათვალი**

#### ტაბლეტის ბირთვი

პოლისორბატი 80 (E433)

ჰიპრომელოზა (E464)

ლაქტოზის მონოჰიდრატი

სიმინდის სახამებელი

კროსკარმელოზის ნატრიუმის მარილი (E468)

მიკროკრისტალური ცელულოზა (E460(i))

სილიციუმის დიოქსიდი კოლოიდური უწყლო (E551)

მაგნიუმის სტეარატი (E470b)

#### გარსი

ჰიპრომელოზა (E464)

მიკროკრისტალური ცელულოზა (E460(i))

მაკროგოლი-40 სტეარატი, ტიპი I (E431)

ტიტანის დიოქსიდი (E171)

კარმინი (კარმინის მჟავას ალუმინის ლაქი, E120)

### **6.2 შეუთავსებლობა**

ხელმისაწვდომი არ არის.

### **6.3 ვარგისობის ვადა**

3 წელი.

### **6.4 სიფრთხილის განსაკუთრებული ზომები შენახვისას**

მოცემული სამკურნალო საშუალების შენახვისას სიფრთხილის განსაკუთრებული ზომების დაცვა საჭირო არ არის.

### **6.5 შეფუთვის აღწერა და შიგთავსი**

ტაბლეტები გამოდის ბლისტერებში (33/ცოს/33/ალუმინი).

შეფუთვის ზომები: აკვიანი გარსით დაფარული 7, 14, 28, 30, 56 და 90 ტაბლეტი.

შესაძლოა, გაყიდვაში ყველა ზომის შეფუთვა არ იყოს წარმოდგენილი.

**6.6** სიფრთხილის სპეციალური ზომები პრეპარატის უტილიზაციისას და სხვა მითითებები გამოყენებასთან დაკავშირებით  
სპეციალური მოთხოვნები არ არსებობს.

**გაცემის პირობები**

ფარმაცევტული პროდუქტის ჯგუფი -II , გაიცემა ფორმა №3 რეცეპტით

**7. სარეგისტრაციო მოწმობის მფლობელი**

მენარინი ინტერნეშნლ ოპერეიშნზ ლუქსემბურგი ს.ა.

დე ლა გარეს გამზირი 1

1611 ლუქსემბურგი, ლუქსემბურგი

**8. სარეგისტრაციო მოწმობის ნომერი (ნომრები)**

**9. პირველი რეგისტრაციის /ხელახალი რეგისტრაციის თარიღი**

**10. ტექსტის რედაქტირების თარიღი**

09.2025