

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nesyrgy 5 mg/5 mg filmsko obložene tablete
Nesyrgy 5 mg/10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta zdravila Nesyrgy 5 mg/5 mg filmsko obložene tablete vsebuje 5 mg nebivolola (v obliki 5,45 mg nebivololijskega klorida) in 5 mg amlodipina (v obliki 6,94 mg amlodipinijskega besilata).

Ena tableta zdravila Nesyrgy 5 mg/10 mg filmsko obložene tablete vsebuje 5 mg nebivolola (v obliki 5,45 mg nebivololijskega klorida) in 10 mg amlodipina (v obliki 13,9 mg amlodipinijskega besilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Nesyrgy 5 mg/5 mg filmsko obložene tablete:

Rumene, ovalne, filmsko obložene tablete (dolžina pribl. 12 mm, širina pribl. 6 mm).

Nesyrgy 5 mg/10 mg filmsko obložene tablete:

Bele, ovalne, filmsko obložene tablete, ki imajo na eni strani zarezo (dolžina pribl. 12 mm, širina pribl. 6 mm).

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Kot nadomestna terapija za zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih bolnikih, katerih stanje je že ustrezno nadzorovano s sočasno uporabo nebivolola in amlodipina v odmerkih, ki so enaki kot v kombinaciji, vendar v ločenih zdravilih.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena tableta na dan kot enkratni odmerek; po možnosti naj se ga vzame vsak dan ob istem času. Fiksna kombinacija odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje. Če je treba spremeniti odmerek, je treba opraviti titracijo posameznih učinkovin.

Posebne populacije

Starejši

Pri bolnikih, starejših od 75 let, sta zaradi pomanjkljivih izkušenj potrebna previdnost in natančen nadzor bolnikov.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je potrebna prilagoditev odmerka posameznih učinkovin pred prehodom na fiksno kombinacijo. Spremembe v plazemskih koncentracijah amlodipina niso v povezavi s stopnjo ledvične okvare. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Pri bolnikih z insuficienco jeter ali okvarjenim delovanjem jeter je zdravilo Nesyrgy kontraindicirano.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Nesyrgy pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Zato uporaba pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Tablete se lahko vzame s hrano ali brez nje.

4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

- Insuficienca jeter ali okvarjeno delovanje jeter,
- akutno srčno popuščanje,
- šok (vključno s kardiogenim šokom),
- obdobja dekompenziranega srčnega popuščanja (tudi po miokardnem infarktu), ki zahtevajo intravensko inotropno zdravljenje,
- bolezen sinusnega vozla, vključno s sinoatrijskim blokom,
- srčni blok druge ali tretje stopnje (brez spodbujevalnika),
- anamneza bronhospazma in bronhialne astme,
- nezdravljen feokromocitom,
- metabolična acidoza,
- bradikardija (srčni utrip < 60 utripov/min pred začetkom zdravljenja),
- hipotenzija (sistolični krvni tlak < 90 mmHg),
- hude motnje perifernega krvnega obtoka,
- zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. močno izražena aortna stenoza).

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vsa spodaj navedena opozorila in previdnostni ukrepi za vsako posamezno učinkovino veljajo tudi za fiksno kombinacijo zdravila Nesyrgy.

Nebivolol

Anestezija

Vzdrževanje beta-blokade zmanjšuje tveganje za motnje srčnega ritma med indukcijo in intubacijo. Če se beta-blokado med pripravo na kirurški poseg prekine, je treba antagonist adrenergičnih receptorjev beta opustiti vsaj 24 ur prej.

Previdnost je potrebna pri določenih anestetikih, ki povzročajo depresijo miokarda (glejte poglavje 4.5). Bolnika je mogoče z intravensko uporabo atropina zaščititi pred vagalno reakcijo.

Srčnožilne bolezni

Na splošno antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ni dovoljeno uporabljati pri bolnikih z nezdravljenim kongestivnim srčnim popuščanjem, če bolnikovo stanje ni stabilizirano.

Pri bolnikih z ishemično boleznijo srca je treba zdravljenje z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta opustiti postopoma, tj. v 1 do 2 tednih. Če je potrebno, morate hkrati uvesti nadomestno zdravljenje za preprečitev poslabšanja angine pectoris.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko izzovejo bradikardijo: če srčna frekvenca v mirovanju pade pod 50 do 55 utripov/min in/ali ima bolnik simptome, ki nakazujejo bradikardijo, je treba odmerik zmanjšati.

Antagoniste adrenergičnih receptorjev beta je treba uporabljati previdno:

- pri bolnikih z motnjami perifernega krvnega obtoka (Raynaudova bolezen ali sindrom, intermitentna klavdikacija), ker se te bolezni lahko poslabšajo;
- pri bolnikih s srčnim blokom prve stopnje, ker antagonisti adrenergičnih receptorjev beta podaljšajo čas prevajanja;
- pri bolnikih s Prinzmetalovo angino pectoris zaradi neoponirane vazokonstrikcije koronarnih arterij prek receptorjev alfa: antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo število in trajanje napadov angine pectoris.

Na splošno nebivolola ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji z antagonistami kalcijevih kanalčkov verapamilskega in diltiazemskega tipa, antiaritmiki skupine I in centralno delujočimi antihipertenzivi. Za podrobnosti glejte poglavje 4.5.

Metabolične/endokrinološke bolezni

Nebivolol ne vpliva na raven glukoze pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Vendar je pri bolnikih s sladkorno boleznijo potrebna previdnost, saj lahko nebivolol prikrije nekatere simptome hipoglikemije (tahikardijo, palpitacije).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko dodatno povečajo tveganje za hudo hipoglikemijo, če se uporabljajo sočasno s sulfonilsečninami. Bolnikom s sladkorno boleznijo je treba svetovati, naj skrbno spremljajo raven glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo tahikardne simptome pri hipertiroidizmu. Nenadna odtegnitev lahko simptome stopnjuje.

Bolezni dihal

Pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo je treba antagoniste adrenergičnih receptorjev beta uporabljati previdno, ker lahko poslabšajo konstrikcijo dihalnih poti.

Drugo

Bolniki z anamnezo luskavice naj jemljejo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta le po tehtnem razmisleku.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo občutljivost za alergene in izrazitost anafilaktičnih reakcij.

Amlodipin

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Ker zdravilo Nesyrgy vsebuje amlodipin, je tako kot pri vseh vazodilatatorjih, potrebna posebna previdnost pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Srčno popuščanje

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno. V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji amlodipina pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po klasifikaciji NYHA) so poročali o večji pogostnosti pojavljanja pljučnega edema v skupini, ki je prejela amlodipin, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za nadaljnje srčno-žilne zaplete in umrljivost.

Drugo

Čezmerno znižanje krvnega tlaka lahko pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali ishemično cerebrovaskularno boleznijo izzove miokardni infarkt ali možgansko kap, tako kot velja za vsa antihipertenzivna zdravila.

Ledvična okvara

Amlodipin se lahko pri teh bolnikih uporablja v običajnih odmerkih. Spremembe v plazemskih koncentracijah amlodipina niso povezane s stopnjo ledvične okvare. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Z zdravilom Nesyrgy niso izvedli kliničnih študij, ki bi ocenjevala medsebojno delovanje zdravil. Interakcije, ki so bile ugotovljene v študijah s posameznimi učinkovinami zdravila Nesyrgy (nebivolol ali amlodipin), se lahko pojavijo pri zdravilu Nesyrgy. Na podlagi poznanih lastnosti nebivolola in amlodipina ni pričakovati klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med posameznima učinkovinama zdravila Nesyrgy.

Farmakokinetične interakcije

Učinki drugih zdravil na zdravilo Nesyrgy

V presnovi nebivolola sodeluje izoenzim CYP2D6. Sočasna uporaba učinkovin, ki zavirajo ta encim, zlasti uporaba paroksetina, fluoksetina, tioridazina in kinidina, lahko zato zviša koncentracijo nebivolola v plazmi, kar je povezano z večjim tveganjem za čezmerno bradikardijo in neželene učinke. Sočasna uporaba cimetidina je povečala koncentracijo nebivolola v plazmi, ne da bi spremenila njegov klinični učinek. Sočasna uporaba ranitidina ni vplivala na farmakokinetiko nebivolola. Če je zdravilo, ki vsebuje nebivolol, uporabljeno s hrano, antacid pa med enim in drugim obrokom, je zdravilo mogoče uporabljati sočasno.

Med kombinirano uporabo nebivolola in nikardipina se je koncentracija obeh zdravil v plazmi rahlo povečala, klinični učinek pa se ni spremenil. Sočasna uporaba z alkoholom, furosemidom ali hidroklorotiazidom ni vplivala na farmakokinetiko nebivolola.

Zaviralci CYP3A4:

Sočasna uporaba amlodipina in močnega ali zmernega zaviralca CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolni antimikotiki, makrolidi kot je eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh FK sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Obstaja povečano tveganje za hipotenzijo. Priporočljivo je natančno spremljanje bolnikov in prilagajanje odmerkov.

Induktorji CYP3A4:

Ob sočasnem jemanju znanih induktorjev CYP3A4, se lahko plazemska koncentracija amlodipina spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Jemanje amlodipina skupaj z grenivko ali grenivkinim sokom ni priporočljivo, ker je lahko pri nekaterih bolnikih biološka razpoložljivost povečana, kar se kaže s povečanim učinkom na nižanje krvnega tlaka.

Učinki zdravila Nesyrgy na druga zdravila

Nebivolol ne vpliva na farmakokinetiko varfarina.

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina ali varfarina.

Simvastatin: Po sočasni uporabi mnogokratnega odmerka amlodipina po 10 mg in 80 mg simvastatina je sledilo 77 % povečanje izpostavljenosti simvastatinu v primerjavi s samim simvastatinom. Dnevni odmerek simvastatina je potrebno pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, omejiti na 20 mg.

Takrolimus: Pri sočasnem jemanju takrolimusa in amlodipina obstaja tveganje za povečanje vrednosti takrolimusa v krvi. Da bi se izognili toksičnemu učinku takrolimusa, je potrebno bolnikom, ki se zdravijo s takrolimusom in amlodipinom, spremljati vrednosti takrolimusa v krvi, in če je potrebno, prilagajati odmerek takrolimusa.

Zaviralci mehanistične tarče rapamicina (mTOR - Mechanistic Target of Rapamycin): zaviralci mTOR kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibak zaviralec CYP3A. Pri sočasni uporabi zaviralcev mTOR lahko amlodipin poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

Ciklosporin: V prospektivni študiji bolnikov s presajenimi ledvicami, ki so sočasno jemali amlodipin in ciklosporin, so zasledili v povprečju 40 % povečanje najnižje koncentracije ciklosporina. Sočasno jemanje zdravila Nesyrgy s ciklosporinom lahko poveča izpostavljenost ciklosporinu. Med sočasnim jemanjem je potrebno spremljati najnižje vrednosti ciklosporina in odmerek ciklosporina po potrebi zmanjšati.

Farmakodinamične interakcije

Sočasna uporaba drugih antihipertenzivnih zdravil lahko poveča učinek amlodipina in nebivolola na znižanje krvnega tlaka.

Naslednje interakcije veljajo za antagonist adrenergičnih receptorjev beta na splošno.

- Nepriporočljive kombinacije

Antiarritmiki skupine I (kinidin, hidrokinidin, cibenzolin, flekainid, dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon): lahko dodatno podaljšajo čas atrioventrikularnega prevajanja in povečajo negativni inotropni učinek (glejte poglavje 4.4).

Antagonisti kalcijevih kanalčkov verapamilskega/diltiazemskega tipa: poslabšanje kontraktilnosti in upočasnitev atrioventrikularnega prevajanja. Bolnikom, ki dobivajo antagonist adrenergičnih receptorjev beta, lahko intravensko dajanje verapamila povzroči hudo hipotenzijo in atrioventrikularni blok (glejte poglavje 4.4).

Centralno delujoči antihipertenzivi (klonidin, guanfacin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): sočasna uporaba centralno delujočih antihipertenzivov lahko poslabša srčno popuščanje z zmanjšanjem centralnega simpatičnega tonusa (zmanjšanje srčne frekvence in minutnega volumna srca, vazodilatacija) (glejte poglavje 4.4). Nenadna odtegnitev, zlasti pred prekinitvijo antagonist adrenergičnih receptorjev beta, lahko poveča tveganje za "preobratno hipertenzijo" (rebound hypertension).

- Kombinacije, ki jih je treba uporabljati previdno

Antiarritmiki skupine III (amiodaron): stopnjujejo lahko učinek na čas atrioventrikularnega prevajanja.

Anestetiki – hlapni halogenirani: sočasna uporaba antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in anestetikov lahko priduši refleksno tahikardijo in poveča tveganje za hipotenzijo (glejte poglavje 4.4). Splošno pravilo je, da se izogibajte nenadni odtegnitvi zdravljenja z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta. Anestezilog mora biti seznanjen, da bolnik dobiva nebivolol.

Insulin in peroralni antidiabetiki: čeprav nebivolol ne vpliva na raven glukoze, lahko sočasna uporaba prikrije nekatere simptome hipoglikemije (palpitacije, tahikardijo). Sočasna uporaba antagonistov adrenergičnih receptorjev beta s sulfonilsečninami lahko poveča tveganje za hudo hipoglikemijo (glejte poglavje 4.4).

Baklofen (antispastična učinkovina), amifostin (dodatek pri antineoplastičnem zdravljenju): zelo mogoče je, da lahko sočasna uporaba z antihipertenzivi poveča padec krvnega tlaka, zato je potrebno odmerke antihipertenzivov ustrezno prilagoditi.

- Kombinacije, na katere je treba paziti

Digitalisovi glikozidi: sočasna uporaba lahko podaljša čas atrioventrikularnega prevajanja. Klinična preskušanja z nebivololom niso pokazala kliničnih znakov interakcije. Nebivolol ne vpliva na kinetiko digoksina.

Kalcijevi antagonisti dihidropiridinskega tipa (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin): sočasna uporaba lahko poveča tveganje za hipotenzijo; ni mogoče izključiti večjega tveganja za nadaljnje poslabšanje črpalnega delovanja prekatov pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

Antipsihotiki, antidepresivi (triciklični antidepresivi, barbiturati in fenotiazini): sočasna uporaba lahko poveča hipotenzivni učinek antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (aditivni učinek).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSPVZ): ne vplivajo na znižanje krvnega tlaka z nebivololom.

Simpatomimetiki: sočasna uporaba lahko nasprotuje učinku antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Beta-adrenergična zdravila lahko povzročijo neoponirano alfa-adrenergično delovanje simpatomimetikov z alfa- in beta-adrenergičnimi učinki (tveganje za hipertenzijo, hudo bradikardijo in srčni blok).

Nebivolol ne vpliva na farmakodinamiko varfarina.

Dantrolen (infuzija): Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčno-žilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je pri bolnikih, ki so dovzetni za maligno hipertermijo in pri zdravljenju maligne hipertermije priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Nesyrgy pri nosečnicah.

Raziskave zdravila Nesyrgy na živalih so nezadostne, kar zadeva škodljive učinke na reprodukcijo (glejte poglavje 5.3).

Uporaba zdravila Nesyrgy med nosečnostjo ni priporočljiva.

Nebivolol

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta imajo farmakološke učinke, ki lahko škodljivo vplivajo na nosečnost in/ali plod oz. novorojenca. Na splošno antagonisti adrenergičnih receptorjev beta zmanjšajo perfuzijo placente, kar so povezali z zastojem rasti ploda, intrauterino smrtjo ploda, splavom ali prezgodnjim porodom. Pri plodu in novorojencu se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. hipoglikemija in bradikardija). Če je zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta potrebno, je bolje uporabiti selektivne antagoniste adrenergičnih receptorjev beta₁, kot je nebivolol.

Nebivolola ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Če ocenite, da je zdravljenje z nebivololom potrebno, morate nadzorovati uteroplacentarni pretok krvi in rast ploda. V primeru škodljivih učinkov na nosečnost ali plod pride v poštev drugačno zdravljenje. Novorojenca morate skrbno nadzirati. Pojav simptomov hipoglikemije in bradikardije lahko pričakujemo v prvih treh dneh po rojstvu.

Amlodipin

Varnost uporabe amlodipina med nosečnostjo pri ljudeh ni bila potrjena.

V študijah na živalih so opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja pri visokih odmerkih (glejte poglavje 5.3). Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva samo kadar ni na voljo nobenega drugega varnejšega zdravila in kadar bolezen sama za mater in plod predstavlja večje tveganje.

Dojenje

Uporaba zdravila Nesyrgy med dojenjem ni priporočljiva.

Nebivolol

Študije na živalih so pokazale, da se nebivolol izloča v mleku. Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materinem mleku tudi pri človeku. Večina antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, zlasti lipofilnih spojin, kakršne so nebivolol in njegovi aktivni presnovki, prehaja v mleko, čeprav v različni meri. Tveganje za novorojence/dojene otroke ne moremo izključiti. Zato ni priporočljivo, da ženska med zdravljenjem z nebivololom doji.

Amlodipin

Amlodipin se izloča v materinem mleku pri človeku. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3 – 7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan.

Plodnost

Ni zadostnih kliničnih podatkov o uporabi zdravila Nesyrgy na plodnost.

Nebivolol

Nebivolol ni imel učinka na plodnost podgan, razen v odmerkih, ki so bili nekajkrat višji od največjega priporočenega odmerka pri ljudeh, kjer so ugotovili neželene učinke na reproduktivne organe samcev in samic pri podganah in miših (glejte poglavje 5.3). Vpliv nebivolola na plodnost človeka ni znan.

Amlodipin

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavi semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev z zdravilom Nesyrgy niso bile izvedene. Amlodipin ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če bolniki, ki jemljejo amlodipin, občutijo omotico, glavobol, utrujenost ali navzeo, je sposobnost reagiranja lahko zmanjšana.

4.8. Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki nebivolola in amlodipina iz kliničnih preskušanj, študij o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet in spontanah poročil so povzeti v spodnji preglednici.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Za razvrstitev pojavljanja neželenih učinkov so uporabljeni naslednji izrazi:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10\,000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Preglednica 1: Pregled neželenih učinkov posameznih učinkovin zdravila Nesyrgy.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	pogostnost	
		Nebivolol	Amlodipin
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkopenija	-	zelo redki
	trombocitopenija	-	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost za zdravilo	neznana	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija	-	zelo redki
Psihiatrične motnje	zmedenost	-	redki
	depresija	občasni	občasni
	nespečnost	-	občasni
	spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo)	-	občasni
	nočne more	občasni	-
Bolezni živčevja	omotica	pogosti	pogosti
	disgevizija	-	občasni
	glavobol	pogosti	pogosti (še posebno na začetku zdravljenja)
	hipertonija	-	zelo redki
	hipoastezija	-	občasni
	parestezije	pogosti	občasni
	periferna nevropatija	-	zelo redki
	somnolenca	-	pogosti
	sinkopa	zelo redki	občasni
	tremor	-	občasni
	ekstrapiramidna motnja	-	neznana
Očesne bolezni	okvara vida	občasni	-
	motnje vida (vključno z diplopijo)	-	pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	-	občasni
Srčne bolezni	aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	-	občasni
	bradikardija	občasni	-
	srčno popuščanje	občasni	-
	miokardni infarkt	-	zelo redki
	palpitacije	-	pogosti
	upočasnjeno AV prevajanje/AV-blok	občasni	-
Žilne bolezni	hipotenzija	občasni	občasni
	vročinski oblivi	-	pogosti
	(izrazitejša) intermitentna klavdikacija	občasni	-
	vaskulitis	-	zelo redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bronhospazem	občasni	-
	kašelj	-	občasni
	dispneja	pogosti	pogosti
	rinitis	-	občasni
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	-	pogosti

	spremembe v odvajanju blata (vključno z diarejo in zaprtje)	-	pogosti
	zaprtje	pogosti	-
	diareja	pogosti	-
	suha usta	-	občasni
	dispepsija	občasni	pogosti
	flatulenca	občasni	-
	gastritis	-	zelo redki
	hiperplazija dlesni	-	zelo redki
	navzea	pogosti	pogosti
	pankreatitis	-	zelo redki
	bruhanje	občasni	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povečanje jetrnih encimov	-	zelo redki (večinoma skupaj s holestazo)
	hepatitis	-	zelo redki
	zlatenica	-	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	alopecija	-	občasni
	angioedem	neznana	zelo redki
	multiformni eritem	-	zelo redki
	eksantem	-	občasni
	eksfoliativni dermatitis	-	zelo redki
	hiperhidroza	-	občasni
	fotosenzibilnost	-	zelo redki
	srbenje	občasni	občasni
	poslabšanje psoriaze	zelo redki	-
	purpura	-	občasni
	izpuščaj	občasni	občasni
	sprememba barve kože	-	občasni
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	zelo redki
	toksična epidermalna nekroliza	-	neznana
	urtikarija	neznana	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	otekanje gležnjev	-	pogosti
	artralgija	-	občasni
	bolečine v hrbtu	-	občasni
	spazem mišic	-	pogosti
	mialgija	-	občasni
	motnja mikcije	-	občasni
Bolezni sečil	nikturija	-	občasni
	povečana pogostnost uriniranja	-	občasni
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	občasni	občasni
	ginekomastija	-	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	-	pogosti
	bolečina v prsnem košu	-	občasni
	utrujenost	pogosti	pogosti
	slabo počutje	-	občasni
	edemi	pogosti	zelo pogosti
	bolečina	-	občasni
Preiskave	zmanjšanje telesne mase	-	občasni
	povečanje telesne mase	-	občasni

Pri nekaterih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta so bili poročani tudi naslednji neželeni učinki: halucinacije, psihoze, zmedenost, hladne/cianotične okončine, Raynaudov fenomen, suhe oči in okulomukokutana toksičnost praktololskega tipa.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9. Preveliko odmerjanje

Pri ljudeh ni podatkov o prevelikem odmerjanju zdravila Nesyrgy.

Nebivolol

Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja antagonistov adrenergičnih receptorjev beta so: bradikardija, hipotenzija, bronhospazem in akutna srčna insuficienca.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja ali preobčutljivosti je treba bolnika natančno nadzirati in zdraviti na oddelku za intenzivno nego. Kontrolirati je treba raven glukoze v krvi. Absorpcijo morebitnih ostankov zdravila, ki so še v prebavilih, je mogoče preprečiti z izpiranjem želodca, uporabo aktivnega oglja in odvajala. Lahko je potrebno umetno dihanje. Bradikardijo ali izrazite vagalne reakcije je treba zdraviti z atropinom ali metilatropinom. Hipotenzijo in šok je treba zdraviti s plazmo ali nadomestki plazme ter, če je treba, s kateholamini. Proti učinku beta-blokade je mogoče uporabiti počasno intravensko aplikacijo izoprenalinijevega klorida (z začetnim odmerkom približno 5 µg/minuto) ali dobutamina (z začetnim odmerkom 2,5 µg/minuto), dokler ni dosežen želeni učinek. V refraktarnih primerih je mogoče izoprenalin kombinirati z dopaminom. Če tudi to ne povzroči želenega učinka, pride v poštev intravenska uporaba glukagona v odmerku 50 – 100 µg/kg. Po potrebi se injekcijo v teku ene ure ponovi in – v kolikor je potrebno – nadaljuje z intravensko infuzijo glukagona v odmerku 70 µg/kg/uro. V izjemnih primerih bradikardije, ki se ne odzove na zdravljenje, je mogoče vstaviti srčni spodbujevalnik.

Amlodipin

Simptomi

Pričakovati je mogoče, da bo preveliko odmerjanje amlodipina povzročilo čezmerno periferno vazodilatacijo z izrazito hipotenzijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in potencialno dolgotrajni sistemski hipotenziji, vse do šoka s smrtnim izidom.

Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi kasneje (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

Zdravljenje

Če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, pride v poštev izpiranje želodca. Uporaba aktivnega oglja pri zdravih preiskovancih tik po zaužitju ali do 2 uri po zaužitju amlodipina je bistveno zmanjšala absorpcijo amlodipina.

Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja zahteva aktivno srčno-žilno podporo, vključno s skrbnim nadziranjem delovanja srca in pljuč, dvig udov ter kontrolo volumna tekočine v obtoku in izločanja urina. Za obnovitev žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko koristi vazokonstriktor,

če ni kontraindiciran. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov zaviranja kalcijevih kanalčkov.

Ker je amlodipin v veliki meri vezan na beljakovine, ni verjetno, da bi dializa koristila.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci kalcijevih kanalčkov, oznaka ATC: C07FB12

Zdravilo Nesyrgy je kombinacija nebivolola (v obliki nebivololijevega klorida), ki je selektiven antagonist adrenergičnih receptorjev beta, in zaviralca kalcijevih kanalčkov amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata). Kombinacija teh dveh učinkovin ima aditiven antihipertenziven učinek in znižuje krvni tlak bolj kot vsaka učinkovina zase.

Nebivolol / amlodipin

Klinična učinkovitost in varnost

V odprti, intervencijski študiji IV. faze (MEIN/21/AmNe-Hyp/001; BOTTICELLI study) so preučevali učinkovitost in varnost *ex tempore* kombinacije nebivolola 5 mg in amlodipina 5 mg ali 10 mg pri hipertenzivnih bolnikih, ki so imeli nenadzorovan tlak po jemanju monoterapije z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta ali zaviralcem kalcijevih kanalčkov. Po 8 tednih zdravljenja je *ex tempore* kombinacija zagotovila statistično signifikantno povprečno zmanjšanje za -15,2 mmHg ($\pm 8,32$) in -24,2 mmHg ($\pm 11,75$) diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka v sedečem položaju glede na izhodišče (tj. vrednosti, izmerjene po 4 tednih monoterapije z nebivololom 5 mg ali amlodipinom 5 mg). *Ex tempore* kombinacije nebivolola 5 mg in amlodipina 5 mg ali 10 mg enkrat na dan so bile varne in dobro prenašane ter v skladu z dobro znanim varnostnim profilom obeh monoterapij.

Nebivolol

Nebivolol je racemat dveh enantiomerov, SRRR-nebivolola (ali d-nebivolola) in RSSS-nebivolola (ali l-nebivolola). Združuje dva farmakološka učinka:

Je kompetitiven in zelo selektiven antagonist adrenergičnih receptorjev beta: ta učinek pripisujejo SRRR-enantiomeru (d-enantiomeru).

Zaradi interakcije s potjo L-arginina/dušikovega oksida deluje vazodilacijsko.

Posamični in večkratni odmerki nebivolola znižajo srčno frekvenco in krvni tlak v mirovanju in med telesno obremenitvijo, tako pri normotenzivnih osebah kot pri bolnikih s hipertenzijo. Antihipertenzivni učinek se med kroničnim zdravljenjem ohrani.

Nebivolol v terapevtskih odmerkih ne deluje kot alfa-adrenergičen antagonist.

Med akutnim in kroničnim zdravljenjem z nebivololom se sistemska žilna upornost pri hipertenzivnih bolnikih zmanjša. Kljub zmanjšanju srčne frekvence je zmanjšanje minutnega volumna srca v mirovanju lahko omejeno, ker se poveča utripni volumen. Klinični pomen teh hemodinamskih razlik v primerjavi z drugimi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta₁ ni povsem ugotovljen.

Pri hipertenzivnih bolnikih nebivolol poveča z NO posredovani žilni odziv na acetilholin (ACh), ki je pri bolnikih z endotelijsko disfunkcijo zmanjšan.

Poskusi na živalih *in vitro* in *in vivo* so pokazali, da nebivolol nima intrinzične simpatomimetične aktivnosti.

Poskusi na živalih *in vitro* in *in vivo* so pokazali, da nebivolol v farmakoloških odmerkih ne stabilizira membrane.

Pri zdravih prostovoljcih nebivolol ni pomembno vplival na maksimalno zmogljivost za telesno obremenitev in na vzdržljivost.

Razpoložljivi predklinični in klinični dokazi pri hipertenzivnih bolnikih niso pokazali, da bi imel nebivolol škodljiv učinek na erektilno funkcijo.

Amlodipin

Amlodipin v zdravilu Nesyrgy je zaviralec kalcijevih kanalčkov; zavira transmembranski pritok kalcijevih ionov skozi napetostno odvisne kanalčke tipa L v srce in gladke mišice. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Amlodipin je razmeroma selektiven za žile in bolj učinkuje na gladke mišične celice v žilah kot na srčne mišične celice. Antihipertenzivni učinek amlodipina je posledica neposredne sprostitve arterijskih gladkih mišic, ki zmanjša periferni upor in tako zniža krvni tlak.

Pri hipertenzivnih bolnikih povzroči amlodipin od odmerka odvisno, dolgotrajno znižanje arterijskega krvnega tlaka. Ni ugotovitev o hipotenziji po prvem odmerku, tahifilaksiji med dolgotrajnim zdravljenjem ali preobratni hipertenziji (rebound hypertension) po nenadnem prenehanju terapije. Pri bolnikih s hipertenzijo amlodipin v terapevtskih odmerkih učinkovito zniža krvni tlak leže, sede in stoje. Kronične uporabe amlodipina ne spremljajo pomembne spremembe srčne frekvence ali koncentracije kateholaminov v plazmi. Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerulne filtracije in efektivni ledvični pretok plazme, brez spremembe filtracijske frakcije ali proteinurije.

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Izvedena je bila ena bioekvivalenčna študija na zdravih prostovoljcih, kjer so primerjali Nesyrgy 5 mg/5 mg in 5 mg/10 mg filmsko obložene tablete z dvema posameznima učinkovinama danima v kombinaciji *ex tempore*, s čimer so dokazovali bioekvivalentnost glede na parametra AUC in C_{max}.

Absorpcija

Oba enantiomera nebivolola se po peroralni uporabi hitro absorbirata. Hrana ne vpliva na absorpcijo nebivolola; nebivolol je mogoče vzeti s hrano ali brez nje.

Peroralna biološka uporabnost nebivolola je pri hitrih metabolizatorjih v povprečju 12 %, pri počasnih metabolizatorjih pa je skoraj popolna. V stanju dinamičnega ravnovesja in ob isti odmerni ravni je največja koncentracija nespremenjenega nebivolola v plazmi približno 23-krat večja pri slabih metabolizatorjih kot pri močnih metabolizatorjih. Če upoštevamo nespremenjeno zdravilo in aktivne presnovke, je razlika v največji koncentraciji v plazmi 1,3- do 1,4-kratna. Zaradi variabilnosti v hitrosti presnove je treba odmerek nebivolola vedno prilagoditi individualnim bolnikovim potrebam: slabi metabolizatorji utegnejo zato potrebovati manjše odmerke.

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže najvišje ravni v krvi 6-12 ur po uporabi. Ocenjuje se, da je absolutna biološka razpoložljivost med 64 in 80 %.

Na absorpcijo amlodipina ne vpliva sočasno uživanje hrane.

Porazdelitev

V plazmi sta oba enantiomera nebivolola pretežno vezana na albumin.

Na beljakovine v plazmi je vezanega 98,1 % SRRR-nebivolola in 97,9 % RSSS-nebivolola.

Volumen porazdelitve amlodipina je približno 21 l/kg. In vitro študije so pokazale, da je približno 97,5 % amlodipina v krvnem obtoku, vezanega na plazemske proteine.

Biotransformacija

Nebivolol se v veliki meri presnovi, delno v aktivne hidroksi-presnovke. Presnova nebivolola poteka z aliciklično in aromatsko hidroksilacijo, N-dealkilacijo in glukuronidacijo; poleg tega nastajajo tudi glukuronidi hidroksi-presnovkov. Presnova nebivolola z aromatsko hidroksilacijo je odvisna od genetskega polimorfizma oksidacije s CYP2D6.

Amlodipin se v jetrih v veliki meri presnovi v neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % osnovne učinkovine in 60 % presnovkov izloči v urinu.

Izločanje

Pri hitrih metabolizatorjih sta eliminacijska razpolovna časa enantiomerov nebivolola v povprečju 10 ur. Pri počasnih metabolizatorjih sta 3- do 5-krat daljša. Pri hitrih metabolizatorjih je koncentracija

RSSS-enantiomera v plazmi nekoliko višja kot koncentracija SRRR-enantiomera. Pri počasnih metabolizatorjih je razlika večja. Pri hitrih metabolizatorjih so eliminacijski razpolovni časi hidroksi-presnovkov obeh enantiomerov v povprečju 24 ur, pri počasnih metabolizatorjih pa so približno dvakrat daljši.

Pri večini oseb (hitrih metabolizatorjev) doseže nebivolol plazemsko koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja v 24 urah, hidroksi-presnovki pa v nekaj dneh.

En teden po uporabi se 38 % odmerka izloči v urinu in 48 % v blatu. V nespremenjeni obliki se v urinu izloči manj kot 0,5 % odmerka nebivolola.

Terminalni plazemski eliminacijski razpolovni čas za amlodipin je med 35 in 50 urami, kar je v skladu z odmerjanjem enkrat na dan.

Linearnost

Plazemska koncentracija nebivolola je sorazmerna z odmerkom med 1 in 30 mg. Starost ni vplivala na farmakokinetiko nebivolola. Amlodipin ima linearno farmakokinetiko v odvisnosti od odmerka in ima v stanju dinamičnega ravnovesja relativno majhno fluktuacijo plazemske koncentracije vzdolž intervala odmerka.

Posebne populacije

Farmakokinetika pri starejših:

Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših preiskovancih podoben. Pri starejših obstaja težnja k zmanjšanju očistka amlodipina; posledica je povečanje AUC in podaljšanje eliminacijskega razpolovnega časa.

Farmakokinetika pri okvari ledvic:

Spremembe koncentracije amlodipina v plazmi ne korelirajo s stopnjo okvare ledvic. Pri teh bolnikih je mogoče amlodipin uporabljati v normalnem odmerku. Amlodipin se ne dializira.

Farmakokinetika pri okvari jeter:

Na voljo so zelo omejeni klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z jetrno okvaro. Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter imajo zmanjšan očistek in podaljšan razpolovni čas amlodipina, zato je njegova AUC pri takšnih bolnikih za okrog 40 do 60 % večja.

5.3. Predklinični podatki o varnosti

Izvedena ni bila nobena študija na živalih s kombinacijo nebivolol/amlodipin.

Nebivolol

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Neželeni učinki na sposobnost za razmnoževanje so bili zabeleženi samo pri visokih odmerkih, ki so za nekajkrat presegali največji priporočen odmerek pri ljudeh (glejte poglavje 4.6).

Amlodipin

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zapoznele kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji kot je največji priporočen odmerek pri ljudeh, izražen v mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8 kratni* v mg/m² izraženega največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi), niso opazili nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinijev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so

opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter zmanjšanje gostote sperme in števila zrelih spermatoidov ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Ni dokazov o genotoksičnem in kancerogenem učinku amlodipina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

- mikrokristalna celuloza, tip 101
- premreženi natrijev karmelozat
- koruzni škrob
- hipromeloza, tip 2910
- polisorbat 80
- brezvodni koloidni silicijev dioksid
- magnezijev stearat

Filmska obloga

rumen OPADRY® 02B220019, za Nesyrgy 5 mg/5 mg, sestavljen iz:

- hipromeloza
- titanov dioksid (E171)
- makrogol 400
- rumen železov oksid (E172)

bel OPADRY® Y-1-7000, za Nesyrgy 5 mg/10 mg, sestavljen iz:

- hipromeloza
- titanov dioksid (E171)
- makrogol 400

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

24 mesecev

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so na voljo v pretisnih omotih (PVC/PVDC-aluminij pretisni omoti). Velikosti pakiranj s 14, 28, 30, 56, 84, 90 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Menarini International O.L.S.A.
1, Avenue de la Gare,
L-1611 Luksemburg
Luksemburg

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/25/03192/001,003-006,008-014

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. 3. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 4. 2025