

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Nesyrgy 5 mg/5 mg filmom obložene tablete

Nesyrgy 5 mg/10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta lijeka Nesyrgy 5 mg/5 mg filmom obložene tablete sadrži 5 mg nebivolola (5,45 mg u obliku nebivololklorida) i 5 mg amlodipina (6,94 mg u obliku amlodipinbesilata).

Jedna tableta lijeka Nesyrgy 5 mg/10 mg filmom obložene tablete sadrži 5 mg nebivolola (5,45 mg u obliku nebivololklorida) i 10 mg amlodipina (13,9 mg u obliku amlodipinbesilata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Nesyrgy 5 mg/5 mg filmom obložene tablete

Žute, ovalne, filmom obložene tablete (dužina oko 12 mm, širina oko 6 mm).

Nesyrgy 5 mg/10 mg filmom obložene tablete

Bijele, ovalne, filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani (dužina oko 12 mm, širina oko 6 mm).

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje radi lakšeg gutanja, a ne da bi se lijek podijelio na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije kao zamjenska terapija u odraslih bolesnika u kojih je postignuta kontrola bolesti istodobnom primjenom nebivolola i amlodipina, u istim dozama kao u kombinaciji, ali u zasebnim tabletama.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta dnevno kao pojedinačna doza, po mogućnosti u isto doba dana. Kombinacija fiksnih doza nije prikladna za inicijalnu terapiju. Ako je potrebno prilagođavanje doze, to se treba učiniti s pojedinačnim komponentama.

Posebne populacije

Starije osobe

S obzirom na ograničeno iskustvo u bolesnika starijih od 75 godina, nužan je oprez i pozorno praćenje tih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

U slučaju blagog do umjerenog oštećenja bubrega potrebno je prilagoditi dozu s pojedinačnim komponentama prije prelaska na fiksnu kombinaciju. Promjene koncentracije amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja bubrega. Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nesyrgy je kontraindiciran u bolesnika s insuficijencijom jetre ili oštećenom funkcijom jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Nesyrgy u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Stoga se ne preporučuje primjena u djece i adolescenata.

Način primjene

Kroz usta.

Tablete se mogu uzimati s ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, derivate dihidropiridina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

- insuficijencija jetre ili oštećenje funkcije jetre
- akutno zatajenje srca
- šok (uključujući kardiogeni šok)
- epizode dekompenzacije zatajenja srca (također nakon akutnog infarkta miokarda) koje zahtijevaju iv. inotropno liječenje
- sindrom bolesnog sinusnoga čvora, uključujući sinoatrijski blok
- srčani blok drugoga i trećeg stupnja (bez električnog stimulatora srca)
- bronhospazam i bronhalna astma u anamnezi
- neliječeni feokromocitom
- metabolička acidoza
- bradikardija (srčana frekvencija < 60 otkucaja u minuti prije početka terapije)
- hipotenzija (sistolički krvni tlak < 90 mmHg)
- teški poremećaji periferne cirkulacije
- opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke (npr. stenoza aorte visokog stupnja)

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebna upozorenja i mjere opreza koje se odnose na svaku monokomponentu, kako je navedeno u nastavku, odnose se na fiksnu kombinaciju lijeka Nesyrgy.

Nebivolol

Anestezija

Nastavak blokade beta receptora smanjuje rizik od aritmije za vrijeme indukcije i intubacije. Prekine li se blokada beta receptora kod pripreme za kirurški zahvat, beta-adrenergički antagonist treba prestati primjenjivati najmanje 24 sata ranije.

Nužan je oprez s određenim anestetima koji uzrokuju depresiju miokarda (vidjeti dio 4.5). Bolesnika se može zaštititi od vagusnih reakcija intravenskom primjenom atropina.

Kardiovaskularni poremećaji

Beta-adrenergički antagonisti se ne smiju primijeniti u bolesnika s neliječenim kongestivnim zatajenjem srca, sve dok se njihovo stanje ne stabilizira.

U bolesnika s ishemičnom bolesti srca liječenje beta-adrenergičkim antagonistom se mora prekinuti postupno, tj. tijekom 1 do 2 tjedna. Ako je neophodno, mora se istodobno započeti s nadomjesnom terapijom kako bi se spriječila egzacerbacija angine pectoris.

Beta-adrenergički antagonisti mogu izazvati bradikardiju: ako se brzina pulsa snizi ispod 50-55 otkucaja u minuti u stanju mirovanja i/ili ako bolesnik ima simptome koji upućuju na bradikardiju, dozu se mora sniziti.

Beta-adrenergičke antagoniste se mora primijeniti s oprezom:

- u bolesnika s poremećajima periferne cirkulacije (Raynaudova bolest ili sindrom, intermitentna klaudikacija), jer može doći do pogoršanja tih poremećaja;
- u bolesnika sa srčanim blokom prvog stupnja, zbog negativnog učinka beta-blokatora na vrijeme provođenja;
- u bolesnika s Prinzmetalovom anginom, zbog neoponirane vazokonstrikcije koronarnih arterija posredovane alfa-receptorom, beta-adrenergički antagonisti mogu povećati broj i trajanje napadaja angine.

Kombinacija nebivolola s antagonistima kalcijevih kanala verapamilskog i diltiazemskog tipa, s antiaritmicima klase I te s antihipertenzivnim lijekovima centralnog djelovanja općenito se ne preporučuje, za detalje vidjeti dio 4.5.

Metabolički/endokrini poremećaji

Nebivolol ne utječe na razinu glukoze u dijabetičkih bolesnika. Međutim, u dijabetičkih bolesnika je potreban oprez, s obzirom da nebivolol može prikriti određene simptome hipoglikemije (tahikardija, palpitacije). Beta-blokatori mogu dodatno povećati rizik od teške hipoglikemije kada se primjenjuju istodobno sa sulfonilurejama. Dijabetičkim bolesnicima potrebno je savjetovati da pažljivo prate razinu glukoze u krvi (vidjeti dio 4.5).

Beta-adrenergički blokatori mogu prikriti simptome tahikardije kod hipertireoze. Nagli prekid uzimanja lijeka može pojačati simptome.

Respiratorni poremećaji

Bolesnicima s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, beta-adrenergičke antagoniste se mora davati s oprezom, jer se može pogoršati konstrikcija dišnih puteva.

Ostali poremećaji

U bolesnika s psorijazom u anamnezi beta-adrenergički antagonisti se smiju primijeniti samo nakon pomne procjene.

Beta-adrenergički antagonisti mogu povećati osjetljivost na alergene i težinu anafilaktičkih reakcija.

Amlodipin

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Zbog amlodipinske komponente u lijeku Nesyrgy, kao i sa svim drugim vazodilatatorima, nužan je poseban oprez u bolesnika sa stenozom aorte ili mitralnom stenozom, ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Zatajivanje srca

Bolesnike sa zatajivanjem srca treba liječiti s oprezom. U dugotrajnom, placebo-kontroliranom ispitivanju amlodipina u bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA stupanj III i IV), prijavljena incidencija plućnog edema je bila veća u skupini koja je primala amlodipin nego u skupini koja je primala placebo. Blokatore kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, treba koristiti s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, jer mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

Ostalo

Kao i kod svakog antihipertenzivnog lijeka, pretjerano snižavanje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom bolesti srca ili ishemijskom cerebrovaskularnom bolešću može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

Zatajenje bubrega

Amlodipin se u takvih bolesnika može koristiti u uobičajenim dozama. Promjene koncentracije amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stupnjem oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nije provedeno kliničko ispitivanje interakcije lijeka Nesyrgy s drugim lijekovima. Interakcije koje su utvrđene u ispitivanjima s pojedinačnim komponentama lijeka Nesyrgy (nebivolol ili amlodipin) se mogu pojaviti s lijekom Nesyrgy. Na temelju poznatih karakteristika nebivolola i amlodipina, ne očekuju se klinički značajne farmakokinetičke interakcije između pojedinačnih komponenti u lijeku Nesyrgy.

Farmakokinetičke interakcije

Učinci drugih lijekova na Nesyrgy

Budući da metabolizam nebivolola uključuje izoenzim CYP2D6, zbog istodobne primjene inhibitora tog enzima, osobito paroksetina, fluoksetina, tioridazina i kinidina, može se povisiti razina nebivolola u plazmi, što je povezano s povećanim rizikom od pretjerane bradikardije i štetnih događaja.

Istodobna primjena cimetidina povećava razinu nebivolola u plazmi, bez promjene kliničkog učinka. Istodobna primjena ranitidina nije utjecala na farmakokinetiku nebivolola. Ako se nebivolol uzima s hranom, a antacid između obroka, oba lijeka se mogu istodobno propisati.

Kombinacija nebivolola i nikardipina blago je povećala razinu oba lijeka u plazmi, bez promjene kliničkog učinka. Istodobna primjena alkohola, furosemda ili hidroklorotiazida nije utjecala na farmakokinetiku nebivolola.

CYP3A4 inhibitori

Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim CYP3A4 inhibitorima (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi kao što su eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može značajno povisiti izloženost amlodipinu. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih promjena može biti izraženiji u starijih osoba. Postoji povećan rizik od hipotenzije. Preporučuje se pažljivo promatranje bolesnika i prema potrebi prilagođavanje doze.

CYP3A4 induktori

Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi se može razlikovati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, *Hypericum perforatum*).

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer u nekih bolesnika može doći do povećanja bioraspoloživosti, što može rezultirati pojačanim učinkom na snižavanje krvnog tlaka.

Učinci lijeka Nesyrgy na druge lijekove

Nebivolol ne utječe na farmakokinetiku varfarina.

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije utjecao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

Simvastatin: Istodobna primjena višestrukih doza od 10 mg amlodipina i 80 mg simvastatina rezultirala je povećanjem izloženost simvastatinu za 77 % u usporedbi sa samim simvastatinom. Ograničiti dozu simvastatina na 20 mg dnevno u bolesnika na amlodipinu.

Takrolimus: Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istodobno s amlodipinom. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika liječenih takrolimusom zahtijeva paćenje razine takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa kada je potrebno.

Inhibitori ciljne molekule rapamicina u sisavaca (engl. mechanistic target of rapamycin, mTOR): Inhibitori mTOR-a kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus supstrati su CYP3A. Amlodipin je slabi inhibitor CYP3A. Uz istodobnu primjenu mTOR inhibitora, amlodipin može povećati izloženost mTOR inhibitorima.

Ciklosporin: U prospektivnom ispitivanju u bolesnika s transplantiranim bubregom primijećeno je povećanje najniže razine ciklosporina od prosječno 40 % kada se primjenjivao istodobno s amlodipinom. Istodobna primjena lijeka Nesyrgy sa ciklosporinom može povećati izloženost ciklosporinu. Potrebno je pratiti razine ciklosporina tijekom istodobne primjene i po potrebi smanjiti dozu ciklosporina.

Farmakodinamičke interakcije

Učinci amlodipina i nebivolola na snižavanje krvnog tlaka dodatno povećavaju učinak drugih antihipertenzivnih lijekova na snižavanje krvnog tlaka.

Sljedeće interakcije odnose se općenito na beta-adrenergičke antagoniste.

- Kombinacije koje se ne preporučuju:

Antiaritmici klase I (kinidin, hidrokinidin, cibenzolin, flekainid, dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon): može se usporiti atrioventrikularno provođenje i povećati negativni inotropni učinak (vidjeti dio 4.4.).

Antagonisti kalcijevih kanala verapamilskog/diltiazemskog tipa: negativni učinak na kontraktilnost i atrioventrikularno provođenje. Intravenska primjena verapamila u bolesnika koji se liječe beta-blokatorom može izazvati tešku hipotenziju i atrioventrikularni blok (vidjeti dio 4.4.).

Antihipertenzivi koji djeluju centralno (klonidin, guanfacin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): istodobna primjena antihipertenzivnih lijekova koji djeluju centralno može pogoršati zatajenje srca smanjenjem središnjeg simpatičkog tonusa (smanjenje srčane frekvencije i minutnog volumena srca, vazodilatacija) (vidjeti dio 4.4.). Nagli prekid uzimanja lijeka, osobito prije prekida uzimanja beta-blokatora, može povećati rizik od povratne ("rebound") hipertenzije.

- Kombinacije koje treba primijeniti s oprezom:

Antiaritmici klase III (amiodaron): može se pojačati učinak na atrioventrikularno provođenje.

Anestetici - halogenirani, hlapivi: istodobna primjena beta-adrenergičkih antagonista i anestetika može oslabiti refleksnu tahikardiju i povećati rizik od hipotenzije (vidjeti dio 4.4.). U pravilu treba izbjegavati nagli prekid liječenja beta-blokatorom. Anesteziologa se mora obavijestiti da bolesnik prima nebivolol.

Inzulin i oralni antidijabetici: iako nebivolol ne utječe na razinu glukoze, istodobna primjena može prikriti određene simptome hipoglikemije (palpitacije, tahikardiju). Istodobna primjena beta-blokatora sa sulfonilurejama može povećati rizik od teške hipoglikemije (vidjeti dio 4.4.).

Baklofen (mišićni relaksans), amifostin (dopuna antineoplastičkoj terapiji): istodobna primjena s antihipertenzivima može pojačati pad krvnog tlaka, pa je nužna prilagodba doze antihipertenziva.

- Kombinacije koje treba razmotriti:

Glikozidi digitalisa: istodobna primjena može produljiti vrijeme atrioventrikularne provodljivosti. Klinička ispitivanja s nebivololom nisu pokazala bilo kakve kliničke znakove interakcije. Nebivolol ne utječe na kinetiku digoksina.

Kalcijevi antagonisti dihidropiridinskog tipa (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin): istodobna primjena može povećati rizik od hipotenzije te se ne može isključiti povećanje rizika od daljnjeg pogoršanja funkcije ventrikularne pumpe u bolesnika sa zatajenjem srca.

Antipsihotici, antidepresivi (triciklički, barbiturati i fenotiazini): istodobna primjena može pojačati hipotenzivni učinak beta-blokatora (aditivni učinak).

Nestereoidni protuupalni lijekovi (NSAIL): ne utječu na učinak nebivolola u snižavanju krvnog tlaka.

Simpatikomimetici: istodobna primjena može djelovati protivno učinku beta-adrenergičkih antagonista. Beta-adrenergički lijekovi mogu dovesti do neoponirane alfa-adrenergične aktivnosti simpatikomimetika s alfa-adrenergičnim i beta-adrenergičnim učinkom (rizik od hipertenzije, teške bradikardije i srčanog bloka).

Nebivolol ne utječe na farmakodinamiku varfarina.

Dantrolen (infuzija): U životinja su opaženi letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalemije preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin u bolesnika podložnih malignoj hipertermiji i u zbrinjavanju maligne hipertermije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Nesyrgy u trudnica.

Ispitivanja na životinjama su nedostatna u pogledu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek Nesyrgy tijekom trudnoće.

Nebivolol

Beta-blokatori imaju farmakološke učinke koji mogu prouzročiti štetne učinke na trudnoću i/ili na fetus/novorođenče. Općenito, beta-blokatori smanjuju placentarnu perfuziju što se povezuje sa zastojem u razvoju, intrauterinom smrću, pobačajem ili preranim porođajem. Štetni se učinci (npr. hipoglikemija i bradikardija) mogu pojaviti kod fetusa i novorođenčeta. Ako je neophodno liječenje beta-blokatorima, preporučuje se liječenje selektivnim blokatorima beta-1 receptora, kao što je nebivolol.

Nebivolol se ne smije uzimati u trudnoći ako to nije izrazito neophodno. Ako je liječenje nebivololom neophodno, mora se kontrolirati uteroplacentarni protok krvi i rast fetusa. U slučaju štetnog učinka na trudnoću ili fetus mora se razmotriti zamjensko liječenje. Novorođenče se mora pažljivo pratiti. Simptomi hipoglikemije i bradikardije se, općenito, očekuju tijekom prva 3 dana.

Amlodipin

Sigurnost primjene amlodipina u trudnoći kod ljudi nije utvrđena. U ispitivanjima na životinjama zabilježena je reproduktivna toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3). Primjena amlodipina u trudnoći se preporučuje samo ako nema sigurnijeg zamjenskog lijeka i ako sama bolest predstavlja veći rizik za majku i fetus.

Dojenje

Nesyrgy se ne preporučuje tijekom dojenja.

Nebivolol

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se nebivolol izlučuje u mlijeko ženki. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Većina beta-blokatora, osobito lipofilnih spojeva poput nebivolola i njegovih aktivnih metabolita, prelaze u majčino mlijeko, iako u različitom opsegu. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Stoga, majke koje uzimaju nebivolol ne smiju dojiti.

Amlodipin

Amlodipin se izlučuje u majčino mlijeko. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon je iznosio od 3 – 7 %, uz maksimum od 15 %. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o utjecaju lijeka Nesyrgy na plodnost.

Nebivolol

Nebivolol nije utjecao na plodnost štakora, osim u dozama koje su nekoliko puta veće od najviše preporučene doze za ljude, kada su uočeni štetni učinci na muške i ženske reproduktivne organe u štakora i miševa (vidjeti dio 5.3). Učinak nebivolola na plodnost u ljudi nije poznat.

Amlodipin

Reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija su zabilježene u nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala. Klinički podaci nisu dovoljni za utvrđivanje potencijalnog učinka amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju na štakorima, zabilježeni su štetni učinci na plodnost mužjaka (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja lijeka Nesyrgy na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Amlodipin može malo ili umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako bolesnici pate od omaglice, glavobolje, umora ili mučnine, sposobnost reagiranja može biti smanjena.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave opažene kod pojedinačnih komponenti nebivolola i amlodipina u kliničkim ispitivanjima, ispitivanjima sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i spontanim prijavama sažete su u tablici u nastavku.

Tablični prikaz nuspojava

Za klasifikaciju učestalosti pojave nuspojava korištena je sljedeća terminologija:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Pregled nuspojava prema pojedinim komponentama lijeka Nesyrgy

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost	
		Nebivolol	Amplodipin
Poremećaji krvi i limfnog sustava	leukopenija	-	vrlo rijetko
	trombocitopenija	-	vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost na lijek	nepoznato	vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperglikemija	-	vrlo rijetko
Psihijatrijski poremećaji	konfuzija	-	rijetko
	depresija	manje često	manje često
	nesanica	-	manje često
	promjene raspoloženja (uključujući anksioznost)	-	manje često
	noćne more	manje često	-
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	često	često
	disgeuzija	-	manje često
	glavobolja	često	često (naročito na početku liječenja)
	hipertonija	-	vrlo rijetko
	hipoestezija	-	manje često
	parestezija	često	manje često
	periferna neuropatija	-	vrlo rijetko
	somnolencija	-	često
	sinkopa	vrlo rijetko	manje često
	tremor	-	manje često
	ekstrapiramidalni poremećaj	-	nepoznato
Poremećaji oka	oslabljeni vid	manje često	-
	smetnje vida (uključujući diplopiju)	-	često
Poremećaji uha i labirinta	tinitus	-	manje često
Srčani poremećaji	aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijsku fibrilaciju)	-	manje često
	bradikardija	manje često	-
	zatajenje srca	manje često	-

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost	
		Nebivolol	Amplodipin
	infarkt miokarda	-	vrlo rijetko
	palpitacije	-	često
	usporeno AV provođenje/AV blok	manje često	-
Krvožilni poremećaji	hipotenzija	manje često	manje često
	navale crvenila	-	često
	(pogoršanje) intermitentne klaudikacije	manje često	-
	vaskulitis	-	vrlo rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	bronhospazam	manje često	-
	kašalj	-	manje često
	dispneja	često	često
	rinitis	-	manje često
Poremećaji probavnog sustava	abdominalna bol	-	često
	poremećaj u radu crijeva (uključujući proljev i konstipaciju)	-	često
	konstipacija	često	-
	proljev	često	-
	suha usta	-	manje često
	dispepsija	manje često	često
	flatulencija	manje često	-
	gastritis	-	vrlo rijetko
	hiperplazija gingive	-	vrlo rijetko
	mučnina	često	često
	pankreatitis	-	vrlo rijetko
	povraćanje	manje često	manje često
Poremećaji jetre i žuči	porast vrijednosti jetrenih enzima	-	vrlo rijetko (najčešće povezano s kolestazom)
	hepatitis	-	vrlo rijetko
	žutica	-	vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija	-	manje često
	angioedem	nepoznato	vrlo rijetko
	multiformni eritem	-	vrlo rijetko
	egzantem	-	manje često
	eksfolijativni dermatitis	-	vrlo rijetko
	hiperhidroza	-	manje često
	fotoosjetljivost	-	vrlo rijetko
	pruritus	manje često	manje često
	pogoršanje psorijaze	vrlo rijetko	-

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost	
		Nebivolol	Amplodipin
	purpura	-	manje često
	osip	manje često	manje često
	promjena boje kože	-	manje često
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	vrlo rijetko
	toksična epidermalna nekroliza	-	nepoznato
	urtikarija	nepoznato	manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	oticanje gležnjeva	-	često
	artralgija	-	manje često
	bol u leđima	-	manje često
	grčevi mišića	-	često
	mijalgija	-	manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	poremećaji mokrenja	-	manje često
	nikturiya	-	manje često
	često mokrenje	-	manje često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	erektilna disfunkcija	manje često	manje često
	ginekomastija	-	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija	-	često
	bol u prsištu	-	manje često
	umor	često	često
	malaksalost	-	manje često
	edem	često	vrlo često
	bol	-	manje često
Pretrage	smanjenje tjelesne težine	-	manje često
	povećanje tjelesne težine	-	manje često

Sljedeće nuspojave zabilježene su pri uzimanju nekih beta-adrenergičkih antagonista: halucinacije, psihoze, konfuzija, hladni/cijanotični udovi, Raynaudov fenomen, suhe oči te okulo-mukokutana toksičnost kao kod praktolola.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nema podataka o predoziranju lijekom Nesyrgy kod ljudi.

Nebivolol

Simptomi

Simptomi predoziranja beta-blokatorima su: bradikardija, hipotenzija, bronhospazam i akutna insuficijencija srca.

Liječenje

U slučaju predoziranja ili preosjetljivosti, bolesnika se mora pomno nadzirati i liječiti na odjelu za intenzivnu skrb. Mora se kontrolirati razinu glukoze u krvi. Apsorpcija ostataka lijeka, kojega još ima u probavnom traktu, može se spriječiti ispiranjem želuca i davanjem aktivnog ugljena i laksativa. Možda će biti potrebno umjetno disanje. Bradikardiju i ekstenzivne reakcije vagusa se mora liječiti davanjem atropina ili metilatropina. Hipotenziju i šok se mora liječiti primjenom plazme / nadomjescima plazme te, ako treba, kateholaminima. Učinak beta-blokatora se može suzbiti polaganom intravenskom primjenom izoprenalinklorida s početnom dozom od oko 5 µg/min, ili dobutaminom s početnom dozom od 2,5 µg/min, sve dok se ne postigne potrebni učinak. U refraktornim slučajevima izoprenalin se može kombinirati s dopaminom. Ako se ni time ne postigne željeni učinak, može se razmotriti intravenska primjena glukagona 50-100 µg/kg. Ako je potrebno, injekciju se mora ponoviti u roku od jednog sata i nastaviti - ako je potrebno - intravenskom infuzijom glukagona od 70 µg/kg/h. U ekstremnim slučajevima bradikardije, rezistentne na liječenje, može se postaviti elektrostimulator srca.

Amlodipin

Simptomi

Predoziiranje amlodipinom može dovesti do izrazite periferne vazodilatacije s izraženom hipotenzijom te moguće refleksne tahikardije. Prijavljena je izražena i potencijalno produljena sustavna hipotenzija, uključujući šok sa smrtnim ishodom.

Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući čimbenici.

Liječenje

Ako je lijek uzet nedavno, može se razmotriti ispiranje želuca. U zdravih osoba primjena aktivnog ugljena odmah ili do 2 sata nakon uzimanja amlodipina je značajno smanjila apsorpciju amlodipina.

Kod klinički značajne hipotenzije uzrokovane predoziranjem potrebno je pristupiti aktivnoj kardiovaskularnoj potpori uključujući pažljivo praćenje srčane i plućne funkcije, podizanju udova i praćenju cirkulirajućeg volumena tekućine i diureze. Vazokonstriktor može biti od koristi u vraćanju vaskularnog tonusa i krvnog tlaka ukoliko nema kontraindikacije za njegovu primjenu. Intravenski primijenjen kalcijev glukonat može biti koristan u poništavanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

Budući da se amlodipin u velikoj mjeri veže za proteine plazme, nije vjerojatno da bi dijaliza bila od koristi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Blokatori beta-receptora i blokatori kalcijevih kanala, ATK oznaka: C07FB12

Nesyrgy je kombinacija selektivnog beta-blokatora, nebivolola (u obliku nebivololklorida) i blokatora kalcijevih kanala, amlodipina (u obliku amlodipinbesilata). Kombinacija ovih komponenti ima dodatni antihipertenzivni učinak, čime u većoj mjeri snižava krvni tlak nego svaka od pojedinih komponenti zasebno.

Nebivolol/amlodipin

Klinička djelotvornost i sigurnost

Otvorenim, intervencijskim ispitivanjem faze IV (MEIN/21/AmNe-Hyp/001; ispitivanje BOTTICELLI) procijenjena je djelotvornost i sigurnost kombinacije pojedinačnih doza od 5 mg nebivolola i 5 mg ili 10 mg amlodipina u bolesnika s hipertenzijom kod kojih nije postignuta kontrola krvnog tlaka monoterapijom beta blokatorom ili blokatorom kalcijevih kanala. Nakon 8 tjedana liječenja kombinacijom pojedinačnih doza postignuto je statistički značajno sniženje dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju od -15,2 mmHg ($\pm$ 8,32), odnosno -24,2 mmHg ($\pm$ 11,75) u odnosu na početne vrijednosti (tj. vrijednosti izmjerene nakon 4 tjedna monoterapije sa 5 mg nebivolola, odnosno 5 mg amlodipina). Kombinacija odvojenih 5 mg nebivolola i 5 mg ili 10 mg amlodipina jednom dnevno bila je sigurna i dobro podnošljiva te u skladu s dobro poznatim sigurnosnim profilom dviju monoterapija.

Nebivolol

Nebivolol je racemat dvaju enantiomera, SRRR-nebivolola (ili d-nebivolola) i RSSS-nebivolola (ili l-nebivolola). On kombinira dvije farmakološke aktivnosti:

Kompetitivan je i selektivan antagonist beta-receptora: taj učinak pripisuje se SRRR-enantiomeru (d-enantiomeru).

Ima vazodilatacijska svojstva, zbog interakcije s putem L-arginin/dušikov oksid.

Jednokratne i ponovljene doze nebivolola usporavaju srčanu frekvenciju i snižavaju krvni tlak u mirovanju i za vrijeme tjelesne aktivnosti u osoba s normalnim krvnim tlakom i u hipertoničara.

Antihipertenzivni učinak je održan tijekom kroničnog liječenja.

U terapijskim dozama nebivolol nema alfa-adrenergičnog antagonizma.

Tijekom akutnog i kroničnog liječenja hipertoničara nebivololom smanjen je sistemski vaskularni otpor.

Usprkos usporenju srčane frekvencije, smanjenje minutnog volumena srca za vrijeme mirovanja ili tjelesne aktivnosti može biti ograničeno zbog povećanja udarnog volumena srca. Klinička važnost tih hemodinamičkih razlika u odnosu na ostale antagoniste beta 1 receptora nije još sasvim utvrđena.

U bolesnika s hipertenzijom, nebivolol povećava dušikovim oksidom posredovan vaskularni odgovor na acetilkolin (ACh) koji je smanjen u bolesnika s disfunkcijom endotela.

In vitro i *in vivo* pokusi na životinjama su pokazali da nebivolol nema intrinzičnu simpatomimetičku aktivnost.

In vitro i *in vivo* pokusi na životinjama su pokazali da u farmakološkim dozama nebivolol ne djeluje stabilizirajuće na membrane.

U zdravih dobrovoljaca nebivolol nema značajan učinak na maksimalnu sposobnost ili izdržljivost pri tjelesnoj aktivnosti.

Dostupni neklinički i klinički podaci u bolesnika s hipertenzijom nisu pokazali nepovoljan učinak nebivolola na erektilnu funkciju.

Amlodipin

Amlodipinska komponenta u lijeku Nesyrgy je blokator kalcijevih kanala koji inhibira transmembranski dotok kalcijevih iona u srčani mišić i glatke mišiće kroz kanale L-tipa ovisne o naponu. Eksperimentalni podaci pokazuju da se amlodipin veže i na dihidropiridinska i na nedihidropiridinska vezna mjesta. Amlodipin je relativno selektivan za krvne žile, s većim učinkom na stanice glatkih mišića krvnih žila nego na stanice srčanog mišića. Antihipertenzivni učinak amlodipina rezultat je izravnog djelovanja na opuštanje glatkih mišića krvnih žila, što dovodi do sniženja perifernog otpora, a time i krvnog tlaka.

U hipertenzivnih bolesnika amlodipin uzrokuje dugotrajno sniženje arterijskog krvnog tlaka ovisno o dozi. Nije bilo dokaza hipotenzije nakon prve doze, tahifilaksije tijekom dugotrajnog liječenja ili povratne hipertenzije nakon naglog prekida terapije.

Nakon primjene terapijskih doza u bolesnika s hipertenzijom, amlodipin učinkovito snižava krvni tlak u ležećem, sjedećem i stojećem položaju. Kronična primjena amlodipina nije povezana sa značajnim promjenama srčane frekvencije ili razina katecholamina u plazmi. U hipertenzivnih bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom, terapijske doze amlodipina smanjuju bubrežnu vaskularnu rezistenciju i povećavaju brzinu glomerularne filtracije te učinkovit protok plazme kroz bubrege, bez promjene u filtracijskom udjelu ili proteinurije.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Jedna studija bioekvivalencije je provedena na zdravim dobrovoljcima kako bi se usporedile Nesyrgy 5 mg/5 mg i 5 mg/10 mg filmom obložene tablete u odnosu na dva lijeka primjenjena kao kombinacija pojedinačnih doza, uzimajući u obzir parametre AUC i C_{max} .

Apsorpcija

Oba enantiomera nebivolola se brzo apsorbiraju nakon peroralne primjene. Hrana ne utječe na apsorpciju nebivolola; nebivolol se može davati uz obrok ili bez njega.

Bioraspoloživost pri peroralnom uzimanju nebivolola iznosi prosječno 12 % kod brzih metabolizatora, a gotovo je potpuna kod sporih metabolizatora. U stanju dinamičke ravnoteže i pri istoj razini doze, vršna koncentracija nepromijenjenoga nebivolola u plazmi je otprilike 23 puta veća u sporih metabolizatora nego kod brzih metabolizatora. Kad se uzmu u obzir nepromijenjeni lijek zajedno s aktivnim metabolitima, razlika u vršnim koncentracijama u plazmi iznosi 1,3 do 1,4 puta. Zbog varijacija u brzinama metabolizma, dozu nebivolola se mora uvijek prilagoditi individualnim potrebama bolesnika: stoga će za spore metabolizatore možda biti potrebne niže doze.

Nakon oralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira i postiže vršne razine u krvi za 6 - 12 sati nakon primijenjene doze. Procijenjena apsolutna bioraspoloživost je između 64 i 80 %. Istodobni unos hrane ne utječe na apsorpciju amlodipina.

Distribucija

U plazmi se oba enantiomera nebivolola pretežito vežu za albumin.

S proteinima u plazmi se veže 98,1 % SRRR-nebivolola i 97,9 % RSSS-nebivolola.

Volumen distribucije za amlodipin je otprilike 21 l/kg. *In vitro* ispitivanja pokazala su da se otprilike 97,5 % cirkulirajućeg amlodipina veže na proteine plazme.

Biotransformacija

Nebivolol se opsežno metabolizira, dijelom u aktivne hidroksimetabolite. Nebivolol se metabolizira alicikličkom i aromatskom hidroksilacijom, N-dealkilacijom i glukuronidacijom; osim toga stvaraju se glukuronidi hidroksimetabolita. Metabolizam nebivolola aromatskom hidroksilacijom se odvija putem CYP2D6, koji je podložan genetskom oksidacijskom polimorfizmu.

Amlodipin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri do inaktivnih metabolita, pri čemu se 10 % ishodišnog spoja i 60 % metabolita izlučuje urinom.

Eliminacija

U brzih metabolizatora poluvijek eliminacije enantiomera nebivolola iznosi prosječno 10 sati. U sporih metabolizatora je 3 - 5 puta dulji. U brzih metabolizatora, razine RSSS-enantiomera u plazmi neznatno su više nego razine SRRR-enantiomera. U sporih metabolizatora ta je razlika veća. U brzih metabolizatora, poluvijek eliminacije hidroksimetabolita obaju enantiomera iznosi u prosjeku 24 sata, a otprilike dvaput je dulji u sporih metabolizatora.

Dinamička ravnoteža nebivolola u plazmi kod većine ispitanika (brzi metabolizatori) se uspostavlja u roku od 24 sata, a hidroksimetabolita unutar nekoliko dana.

Tjedan dana nakon primjene, 38 % doze se izlučuje urinom, a 48 % stolicom. Urinarno izlučivanje nepromijenjenoga nebivolola je manje od 0,5 % doze.

Terminalni poluvijek eliminacije iz plazme za amlodipin je oko 35-50 sati i u skladu je s doziranjem jedanput na dan.

Linearnost

Koncentracije nebivolola u plazmi razmjerne su dozama u rasponu od 1 mg do 30 mg. Na farmakokinetiku nebivolola ne utječe dob. Amlodipin pokazuje linearne farmakokinetičke karakteristike ovisne o dozi i u stanju dinamičke ravnoteže javljaju se relativno male fluktuacije koncentracija u plazmi u rasponu doziranja.

Posebne populacije

Farmakokinetika u starijih osoba

Vrijeme za postizanje vršnih koncentracija amlodipina u plazmi u starijih i mlađih ispitanika je slično. Klirens amlodipina u starijih osoba pokazuje trend smanjenja što rezultira povećanjem AUC-a i produljenjem poluvijeka eliminacije.

Farmakokinetika kod poremećene funkcije bubrega

Promjene koncentracije amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stupnjem oštećenja bubrega. U ovih se bolesnika amlodipin može primijeniti u uobičajenoj dozi. Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom.

Farmakokinetika kod poremećene funkcije jetre

Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o primjeni amlodipina u bolesnika s oštećenjem jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjeni klirens amlodipina što rezultira produljenjem poluvijeka eliminacije i povećanjem AUC-a za otprilike 40-60 %.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja kombinacije nebivolol / amlodipin na životinjama.

Nebivolol

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja genotoksičnosti, kancerogenog potencijala te reproduktivne i razvojne toksičnosti. Štetni učinci na reproduktivnu funkciju zabilježeni su samo pri visokim dozama, koje su bile nekoliko puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude (vidjeti dio 4.6).

Amlodipin

Reproduktivna toksikologija

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na štakorima i miševima pokazala su odgađanje dana okota, produljeno trajanje koćenja i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama koje su otprilike 50 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/kg.

Poremećaj plodnosti

Nije bilo učinka na plodnost štakora koji su primali amlodipin (mužjaci u trajanju od 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta* više od najviše preporučene doze za ljude od 10 mg izražene u mg/m²). U drugom ispitivanju sa štakorima u kojemu su mužjaci 30 dana primali amlodipinbesilat u dozi usporedivoj s dozom za ljude izraženoj u mg/kg, nađeni su sniženi folikul stimulirajući hormon i testosteron u plazmi, kao i smanjenja gustoće sperme i smanjeni broj zrelih spermija i Sertolijevih stanica.

Karcinogeneza, mutageneza

Nema dokaza o genotoksičnom i kancerogenom učinku amlodipina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

- celuloza, mikrokristalična, tip 101
- karmelozanatrij, umrežena
- kukuruzni škrob
- hipromeloza, tip 2910
- polisorbat 80
- silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
- magnezijev stearat

Ovojnica tablete

OPADRY 02B220019 Yellow, za Nesyrgy 5 mg/5 mg, sastoji se od:

- hipromeloza
- titanijev dioksid (E171)
- makrogol 400
- željezov oksid, žuti (E172)

OPADRY Y-1-7000 White, za Nesyrgy 5 mg/10 mg, sastoji se od:

- hipromeloza
- titanijev dioksid (E171)
- makrogol 400

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

24 mjeseca

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete su dostupne u blisterima (PVC/PVDC/Al blister ili OPA/Al/PVC-Al blister, skraćeno Al-Al blister).

Veličine pakiranja od 14, 28, 30, 56, 84, 90 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg
Luksemburg

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Nesyrgy 5 mg/5 mg filmom obložene tablete: HR-H-594203980

Nesyrgy 5 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-886980947

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20.11.2024.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19.06.2025.