

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nesyrgy 5 mg/5 mg filmom obalené tablety

Nesyrgy 5 mg/10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta lieku Nesyrgy 5 mg/5 mg filmom obalené tablety obsahuje 5 mg nebivololu (ako 5,45 mg nebivolólium-chloridu) a 5 mg amlodipínu (ako 6,94 mg amlodipínium-bezylátu).

Jedna tableta lieku Nesyrgy 5 mg/10 mg filmom obalené tablety obsahuje 5 mg nebivololu (ako 5,45 mg nebivolólium-chloridu) a 10 mg amlodipínu (ako 13,9 mg amlodipínium-bezylátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Nesyrgy 5 mg/5 mg filmom obalené tablety:

Žlté, oválne, filmom obalené tablety (dĺžka približne 12 mm, šírka približne 6 mm).

Nesyrgy 5 mg/10 mg filmom obalené tablety:

Biele, oválne, filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane (dĺžka približne 12 mm, šírka približne 6 mm).

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť, a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie ako substitučná liečba u dospelých pacientov, ktorí sú adekvátne kontrolovaní súbežne podávaným nebivololom a amlodipínom v dávkach rovnakých ako je uvedené v kombinácii, ale v samostatných tabletách.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna tableta denne ako jednorazová dávka, ktorá sa užíva najlepšie v rovnakom čase počas dňa. Fixná kombinácia dávok nie je vhodná na začiatočnú liečbu. Ak je potrebná zmena dávkovania, titrácia sa má vykonať s použitím jednotlivých zložiek lieku.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Vzhľadom na obmedzené skúsenosti u pacientov starších ako 75 rokov je potrebné postupovať opatrne a týchto pacientov starostlivo sledovať.

Porucha funkcie obličiek

V prípade miernej až stredne závažnej poruchy funkcie obličiek sa má pred prechodom na fixnú kombináciu upraviť dávkovanie jednotlivých zložiek. Zmeny koncentrácie amlodipínu v plazme nesúvisia so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Nesyrgy je kontraindikovaný u pacientov s hepatálnou insuficienciou alebo poruchou funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Nesyrge u detí a dospelých vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa použitie u detí a dospelých neodporúča.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá, deriváty dihydropyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

- Hepatálna insuficiencia alebo porucha funkcie pečene
- Akútne srdcové zlyhávanie
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku)
- Epizódy dekompenzácie srdcového zlyhávania (aj po akútnom infarkte myokardu), ktoré si vyžadujú i.v. inotropnú liečbu
- Syndróm chorého sínusu vrátane sinoatriálnej blokády
- Srdcová blokáda druhého a tretieho stupňa (bez kardiostimulátora)
- Bronchospazmus a bronchiálna astma v anamnéze
- Neliečený feochromocytóm
- Metabolická acidóza
- Bradykardia (srdcová frekvencia < 60 úderov za minútu pred začatím liečby)
- Hypotenzia (systolický krvný tlak < 90 mmHg)
- Závažné poruchy periférneho krvného obehu
- Obštrukcia výtoky z ľavej srdcovej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Na fixnú kombináciu lieku Nesyrge sa vzťahujú nižšie uvedené osobitné upozornenia a opatrenia týkajúce sa každej zložky kombinácie.

Nebivolol

Anestézia

Pokračovanie betablokády znižuje riziko arytmií počas uvedenia do anestézie a intubácie. Ak sa počas prípravy na chirurgický zákrok preruší betablokáda, musí sa podávanie betablokátorov prerušiť aspoň 24 hodín vopred.

Opatrnosť je nutná pri podávaní určitých anestetík, ktoré spôsobujú útlm činnosti myokardu (pozri časť 4.5). Pacienta možno chrániť pred vágovými reakciami intravenóznym podaním atropínu.

Kardiovaskulárne poruchy

Vo všeobecnosti sa betablokátory nemajú používať u pacientov s neliečeným kongestívnym srdcovým zlyhávaním (*congestive heart failure*, CHF), pokiaľ ich stav nie je stabilizovaný.

U pacientov s ischemickou chorobou srdca sa má liečba betablokátorom ukončovať postupne, t. j. v priebehu 1 – 2 týždňov. Ak je to potrebné, s náhradnou liečbou sa má začať v rovnakom čase, aby sa predišlo exacerbácii anginy pectoris.

Betablokátory môžu indukovať bradykardiu: ak srdcová frekvencia v pokoji klesne pod 50 – 55 úderov za minútu a/alebo pacient pociťuje symptómy naznačujúce bradykardiu, dávka sa má znížiť.

Betablokátory sa majú používať s opatrnosťou u pacientov:

- s poruchami periférneho krvného obehu (Raynaudova choroba alebo syndróm, intermitentné klaudikácie), keďže môže dôjsť k zhoršeniu týchto porúch,
- so srdcovou bloádou prvého stupňa z dôvodu negatívneho vplyvu betablokátorov na čas vedenia vzruchu,
- s Prinzmetalovou anginou z dôvodu vazokonstrikcie koronárnych artérií sprostredkovanú neblokovanými alfa-receptormi: betablokátory môžu zvýšiť frekvenciu a predĺžiť trvanie anginózných záchvatov.

Kombinácia nebivololu s blokátormi kalciových kanálov typu verapamilu a diltiazemu, s antiarytmikami triedy I a centrálnymi pôsobiacimi antihypertenzívami sa vo všeobecnosti neodporúča.

Podrobné informácie sú uvedené v časti 4.5.

Metabolické/endokrinné poruchy

Nebivolol neovplyvňuje hladinu glukózy u pacientov s cukrovkou. U týchto pacientov je však potrebné postupovať s opatrnosťou, lebo nebivolol môže maskovať niektoré symptómy hypoglykémie (tachykardia, palpitácie).

Beta-blokátory by mohli ďalej zvýšiť riziko závažnej hypoglykémie, ak sa používajú súbežne so sulfonylureou. Diabetickým pacientom je potrebné odporučiť, aby si starostlivo sledovali hladinu glukózy v krvi (pozri časť 4.5).

Betablokátory môžu pri hypertyreóze maskovať symptómy tachykardie. Náhle ukončenie liečby môže tieto symptómy zintenzívniť.

Poruchy dýchacej sústavy

Opatrnosť je nutná pri užívaní betablokátorov u pacientov s chronickými obštrukčnými poruchami pľúc, pretože tieto lieky môžu zhoršiť konstrikciu dýchacích ciest.

Iné poruchy

Pacienti so psoriázou v anamnéze majú užívať betablokátory len po dôkladnom zvážení.

Betablokátory môžu zvýšiť citlivosť na alergény a zhoršiť závažnosť anafylaktických reakcií.

Amlodipín

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Vzhľadom na amlodipínovú zložku lieku Nesyrgy sa podobne ako pri iných vazodilatátoroch vyžaduje osobitná opatrnosť u pacientov so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

Srdcové zlyhávanie

Pacienti so srdcovým zlyhávaním sa majú liečiť opatrne. V dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii amlodipínu u pacientov so závažným srdcovým zlyhávaním (trieda NYHA III a IV) bola v skupine s amlodipínom hlásená vyššia incidencia pľúcneho edému než v skupine s placebom. Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu sa majú u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním podávať s opatrnosťou, keďže môžu zvyšovať riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortality.

Iné poruchy

Tak ako pri iných antihypertenzívach, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením môže viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

Zlyhanie obličiek

Amlodipín sa môže u takýchto pacientov používať v normálnych dávkach. Zmeny koncentrácie amlodipínu v plazme nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnila sa žiadna klinická štúdia hodnotiaca liekové interakcie s použitím lieku Nesyrgy. Pri užívaní lieku Nesyrgy sa môžu vyskytnúť interakcie, ktoré sa identifikovali v štúdiách s jednotlivými zložkami lieku Nesyrgy (nebivolol alebo amlodipín). Na základe známych vlastností nebivololu a amlodipínu sa neočakávajú žiadne klinicky relevantné farmakokinetické interakcie medzi jednotlivými zložkami v lieku Nesyrgy.

Farmakokinetické interakcie

Účinky iných liekov na Nesyrgy

Keďže nebivolol je metabolizovaný izoenzýmom CYP2D6, súbežné podávanie liečiv inhibujúcich tento enzým, najmä paroxetínu, fluoxetínu, tioridazínu a chinidínu, môže viesť k zvýšeniu koncentrácií nebivololu v plazme spojených so zvýšeným rizikom nadmernej bradykardie a nežiaducich udalostí.

Súbežné podávanie s cimetidínom zvýšilo koncentrácie nebivololu v plazme bez zmeny klinického účinku. Súbežné podávanie s ranitidínom neovplyvnilo farmakokinetiku nebivololu. Súbežné užívanie s antacidami je možné za predpokladu, že nebivolol sa užíva s jedlom a antacidum medzi jedlami. Kombinácia nebivololu a nikardipínu mierne zvyšuje koncentrácie oboch liečiv v plazme bez zmeny klinického účinku. Súbežné podávanie alkoholu, furosemidu alebo hydrochlórtiazidu neovplyvňuje farmakokinetiku nebivololu.

Inhibitory CYP3A4:

Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolové antimykotiká, makrolidy ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže viesť k výraznému zvýšeniu expozície amlodipínu. Klinický dopad týchto farmakokinetických zmien môže byť výraznejší u starších pacientov. Existuje zvýšené riziko hypotenzie. Odporúča sa dôkladné sledovanie pacientov a môže byť preto potrebná úprava dávky.

Induktory CYP3A4:

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť koncentrácia amlodipínu v plazme. Preto je potrebné počas súbežnej liečby a po nej, najmä pri silných induktoroch CYP3A4 (napr. rifampicín, *Hypericum perforatum*), sledovať krvný tlak a zvážiť reguláciu dávky.

Užívanie amlodipínu s grepom alebo grepovou šťavou sa neodporúča, keďže u niektorých pacientov môže dôjsť k zvýšeniu biologickej dostupnosti amlodipínu, čo vedie k zosilneniu jeho účinkov na zníženie krvného tlaku.

Účinky lieku Nesyrgy na iné lieky

Nebivolol neovplyvňuje farmakokinetiku warfarínu.

V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu ani warfarínu.

Simvastatin: Súbežné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu viedlo k 77 % zvýšeniu expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov užívajúcich amlodipín sa má dávka simvastatínu obmedziť na 20 mg denne.

Takrolimus: Ak sa podáva súbežne s amlodipínom, existuje riziko zvýšenia hladiny takrolimu v krvi. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, pri podávaní amlodipínu pacientom liečeným takrolimom je potrebné sledovať hladinu takrolimu v krvi a v prípade potreby upraviť dávky takrolimu.

Inhibítory mechanistického cieľa rapamycínu (mechanistic target of rapamycin, mTOR): Inhibítory mTOR ako sú sirolimus, temsirolimus a everolimus sú substrátmi CYP3A. Amlodipín je slabý inhibítor CYP3A. Pri súbežnom užívaní inhibítorov mTOR môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorov mTOR.

Cyklosporín: V prospektívnej štúdii u pacientov po transplantácii obličky sa pri súbežnom užívaní s amlodipínom pozorovalo priemerné 40 % zvýšenie minimálnych hladín cyklosporínu v krvi. Súbežné podávanie lieku Nesyrge s cyklosporínom môže zvýšiť expozíciu cyklosporínu. Počas súbežného užívania sledujte minimálne hladiny cyklosporínu a v prípade potreby znížte dávku cyklosporínu.

Farmakodynamické interakcie

Účinky amlodipínu a nebivololu na zníženie krvného tlaku sa pridávajú k účinkom iných antihypertenzív na zníženie krvného tlaku.

Nasledujúce interakcie sa všeobecne vzťahujú na betablokátory.

- Súbežné užívanie, ktoré sa neodporúča:

Antiarytmiká I. triedy (chinidín, hydrochinidín, cibenzolín, flekainid, dizopyramid, lidokaín, mexiletín, propafenón): účinok na čas atrio-ventrikulárneho vedenia môže byť zosilnený a negatívny inotropný účinok môže byť zvýšený (pozri časť 4.4.).

Blokátory kalciových kanálov typu verapamil/diltiazem: negatívny účinok na kontraktilitu a atrio-ventrikulárne vedenie. Intravenózne podanie verapamilu pacientom liečeným betablokátormi môže viesť k prehĺbeniu hypotenzie a atrio-ventrikulárnej blokády (pozri časť 4.4.).

Centrálne pôsobiace antihypertenzíva (klonidín, guanfacín, moxonidín, metyldopa, rilmenidín): súbežné užívanie centrálne pôsobiacich antihypertenzív môže zhoršiť zlyhávanie srdca znížením centrálneho sympatikového tonusu (spomalenie srdcového rytmu a zníženie srdcového výdaja, vazodilatácia) (pozri časť 4.4). Náhle ukončenie liečby, najmä ak predchádza ukončeniu podávania betablokátorov, môže zvýšiť riziko „rebound“ hypertenzie.

- Súbežné užívanie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť:

Antiarytmiká III. triedy (amiodarón): môžu zosilniť účinok na čas atrio-ventrikulárneho vedenia.

Anestetiká – prchavé halogénové: súbežné užívanie betablokátorov a anestetík môže oslabiť reflexnú tachykardiu a zvýšiť riziko hypotenzie (pozri časť 4.4). Vo všeobecnosti platí, že sa treba vyhnúť náhlemu ukončeniu liečby betablokátorom. Anestéziológ musí byť informovaný o tom, že pacient užíva nebivolol.

Inzulín a perorálne antidiabetiká: hoci nebivolol neovplyvňuje hladinu glukózy, súbežné užívanie môže maskovať niektoré symptómy hypoglykémie (palpitácie, tachykardiu). Súbežné používanie betablokátorov so sulfonylureou by mohlo zvýšiť riziko závažnej hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Baklofén (spazmolytikum), amifostín (doplnok cytostatík): súbežné užívanie s antihypertenzivami pravdepodobne zosilňuje pokles krvného tlaku, preto sa má dávkovanie antihypertenzív primerane upraviť.

- Súbežné užívanie, ktoré sa má zvážiť:

Náprstníkové glykozidy: súbežné užívanie môže predĺžiť čas atrio-ventrikulárneho vedenia. V klinických skúšaníach s nebivololom sa nepreukázal žiadny klinický význam tejto interakcie. Nebivolol neovplyvňuje kinetiku digoxínu.

Blokátory kalciových kanálov dihydropyridínového typu (amlodipín, felodipín, lacidipín, nifedipín, nikardipín, nimodipín, nitrendipín): súbežné užívanie môže zvýšiť riziko hypotenzie a u pacientov so zlyhávaním srdca nie je vylúčené riziko ďalšieho zhoršenia funkcie ventrikulárnej pumpy.

Antipsychotiká, antidepresíva (tricyklické, barbituráty a fenotiazíny): súbežné užívanie môže zvýšiť hypotenzný účinok betablokátorov (aditívny účinok).

Nesteroidové protizápalové lieky (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID): nemajú žiadny vplyv na hypotenzný účinok nebivololu.

Sympatomimetiká: súbežné užívanie môže pôsobiť proti účinku betablokátorov. Betablokátory môžu vyvolať alfa-adrenergnú aktivitu sympatomimetík s alfa- aj beta-adrenergnými účinkami (riziko hypertenzie, závažnej bradykardie a srdcovej blokády).

Nebivolol neovplyvňuje farmakodynamiku warfarínu.

Dantrolén (infúzia): U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozorovala smrteľná fibrilácia komôr a kardiovaskulárny kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča vyhnúť sa súbežnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín, u pacientov náchylných na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití lieku Nesyrgy u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity lieku Nesyrgy (pozri časť 5.3). Nesyrgy sa neodporúča užívať počas gravidity.

Nebivolol

Betablokátory majú farmakologické účinky, ktoré môžu mať škodlivé účinky na graviditu a/alebo plod/novorodenca. Betablokátory vo všeobecnosti znižujú perfúziu placenty, čo sa spája s retardáciou rastu, vnútromaternicovou smrťou plodu, potratom alebo predčasným pôrodom. U plodu a novorodenca sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. hypoglykémia a bradykardia). Ak je liečba betablokátormi nutná, uprednostňujú sa beta₁-selektívne blokátory ako nebivolol.

Nebivolol sa nemá užívať počas gravidity, ak to nie je nevyhnutné. Ak sa liečba nebivololom považuje za nevyhnutnú, má sa monitorovať uteroplacentárny prietok krvi a rast plodu. V prípade škodlivých účinkov na graviditu alebo plod sa má zvážiť alternatívna liečba. Novorodenec sa musí dôkladne sledovať. Symptómy hypoglykémie a bradykardie sa zvyčajne očakávajú počas prvých 3 dní.

Amlodipín

Bezpečnosť podávania amlodipínu u žien počas gravidity nebola stanovená. V štúdiách na zvieratách bola pri vysokých dávkach pozorovaná reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3). Užívanie počas gravidity sa odporúča len vtedy, ak neexistuje žiadna bezpečnejšia alternatíva a ak samotné ochorenie predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

Dojčenie

Užívanie Nesyrgy počas laktácie sa neodporúča.

Nebivolol

Štúdie na zvieratách preukázali, že sa nebivolol vylučuje do materského mlieka. Nie je známe, či sa toto liečivo vylučuje do ľudského mlieka. Väčšina betablokátorov, najmä lipofilné látky ako nebivolol a jeho aktívne metabolity, prechádza do materského mlieka, i keď v rôznom množstve. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Preto matky, ktoré užívajú nebivolol, nemajú dojčiť.

Amlodipín

Amlodipín sa vylučuje do ľudského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na dojčatá nie je známy.

Fertilita

Neexistujú žiadne klinické údaje o fertilitate pri užívaní lieku Nesyrgy.

Nebivolol

Nebivolol nemal žiadny vplyv na fertilitu potkanov s výnimkou dávok niekoľkonásobne vyšších ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí, kedy sa zaznamenali nežiaduce účinky na reprodukčné orgány samíc a samcov potkanov a myši (pozri časť 5.3). Účinok nebivololu na fertilitu ľudí nie je známy.

Amlodipín

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermií. Klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu sú nedostatočné. V jednej štúdii na potkanoch boli zistené nežiaduce účinky na fertilitu samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch lieku Nesyrgy na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti trpia závratmi, bolesťou hlavy, únavou alebo nevoľnosťou, schopnosť reagovať môže byť zhoršená.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie jednotlivých zložiek nebivololu a amlodipínu v klinických skúšaniach, štúdiách bezpečnosti po uvedení na trh a spontánných hláseniach sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Na klasifikáciu výskytu nežiaducich účinkov sa použila nasledujúca terminológia:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

Tabuľka 1: Prehľad nežiaducich reakcií pri jednotlivých zložkách lieku Nesyrgy

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce reakcie	Frekvencia	
		Nebivolol	Amlodipín
Poruchy krvi a lymfatického systému	Leukopénia	-	Veľmi zriedkavé
	Trombocytopénia	-	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť na liečivo	Neznáme	Veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperglykémia	-	Veľmi zriedkavé
Psychické poruchy	Zmätenosť	-	Zriedkavé
	Depresia	Menej časté	Menej časté
	Insomnia	-	Menej časté
	Zmeny nálad (vrátane úzkosti)	-	Menej časté
	Nočné mory	Menej časté	-
Poruchy nervového systému	Závraty	Časté	Časté
	Dysgeúzia	-	Menej časté
	Bolesť hlavy	Časté	Časté (najmä na začiatku liečby)
	Hypertónia	-	Veľmi zriedkavé
	Hypoestézia	-	Menej časté
	Parestézia	Časté	Menej časté
	Periférna neuropatia	-	Veľmi zriedkavé
	Somnolencia	-	Časté
	Synkopa	Veľmi zriedkavé	Menej časté
	Tremor	-	Menej časté
	Extrapyramídová porucha	-	Neznáme
Poruchy oka	Zhoršenie zraku	Menej časté	-
	Porucha videnia (vrátane diplopie)	-	Časté
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	-	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie a atriálnej fibrilácie)	-	Menej časté
	Bradykardia	Menej časté	-
	Srdcové zlyhávanie	Menej časté	-
	Infarkt myokardu	-	Veľmi zriedkavé
	Palpitácie	-	Časté
	Spomalené AV vedenie/AV blokáda	Menej časté	-
Poruchy ciev	Hypotenzia	Menej časté	Menej časté
	Začervenanie	-	Časté
	Intermitentná klaudikácia (zhoršenie)	Menej časté	-
	Vaskulitída	-	Veľmi zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Bronchospazmus	Menej časté	-
	Kašeľ	-	Menej časté
	Dyspnoe	Časté	Časté

	Rinitída	-	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha	-	Časté
	Zmeny pri vyprázdňovaní čriev (vrátane hnačky a zápchy)	-	Časté
	Zápcha	Časté	-
	Hnačka	Časté	-
	Sucho v ústach	-	Menej časté
	Dyspepsia	Menej časté	Časté
	Flatulencia	Menej časté	-
	Gastritída	-	Veľmi zriedkavé
	Gingiválna hyperplázia	-	Veľmi zriedkavé
	Nauzea	Časté	Časté
	Pankreatitída	-	Veľmi zriedkavé
	Vracanie	Menej časté	Menej časté
Poruchy pečene a žľových ciest	Zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov	-	Veľmi zriedkavé (väčšinou v súlade s cholestázou)
	Hepatitída	-	Veľmi zriedkavé
	Žltáčka	-	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia	-	Menej časté
	Angioedém	Neznáme	Veľmi zriedkavé
	Multiformný erytém	-	Veľmi zriedkavé
	Exantém	-	Menej časté
	Exfoliatívna dermatitída	-	Veľmi zriedkavé
	Hyperhidróza	-	Menej časté
	Fotosenzitivita	-	Veľmi zriedkavé
	Pruritus	Menej časté	Menej časté
	Zhoršenie psoriázy	Veľmi zriedkavé	-
	Purpura	-	Menej časté
	Vyrážka	Menej časté	Menej časté
	Zmeny sfarbenia kože	-	Menej časté
	Stevensov-Johnsonov syndróm	-	Veľmi zriedkavé
	Toxická epidermálna nekrolýza	-	Neznáme
	Urtikária	Neznáme	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Opuch členkov	-	Časté
	Artralgia	-	Menej časté
	Bolesť chrbta	-	Menej časté
	Svalové kŕče	-	Časté
	Myalgia	-	Menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Porucha močenia	-	Menej časté
	Noktúria	-	Menej časté
	Zvýšená frekvencia močenia	-	Menej časté
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erektílne dysfunkcia	Menej časté	Menej časté
	Gynekomastia	-	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	-	Časté
	Bolesť na hrudi	-	Menej časté
	Únava	Časté	Časté
	Malátnosť	-	Menej časté

	Edém	Časté	Veľmi časté
	Bolesť	-	Menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Úbytok hmotnosti	-	Menej časté
	Prírastok hmotnosti	-	Menej časté

Pri niektorých betablokátoroch boli hlásené aj tieto nežiaduce reakcie: halucinácie, psychózy, zmätenosť, chladné/cyanotické končatiny, Raynaudov fenomén, suché oči a okulo-mukokutánná toxicita praktololového typu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o predávkovaní liekom Nesyrge u ľudí.

Nebivolol

Symptómy

Medzi symptómy predávkovania betablokátormi patria: bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus a akútna srdcová insuficiencia.

Liečba

V prípade predávkovania alebo precitlivosti je nutné pacienta dôsledne sledovať a liečiť na jednotke intenzívnej starostlivosti. Odporúča sa kontrolovať hladinu glukózy v krvi. Absorpcii akéhokoľvek zvyšku liečiva z gastrointestinálneho traktu sa dá zabrániť výplachom žalúdka a podaním aktívneho uhlia a preháňadiel. Niekedy môže byť potrebná umelá pľúcna ventilácia. Bradykardia alebo rozsiahle vágové reakcie sa majú liečiť podávaním atropínu alebo metylatropínu. Pri hypotenzii a šoku sa má podávať plazma/náhrady plazmy, v prípade potreby aj katecholamíny. Betablokujúci účinok možno zrušiť pomalým intravenóznym podaním izoprenalínium-chloridu v začiatkovej dávke 5 µg/min alebo dobutamínu v začiatkovej dávke 2,5 µg/min, kým sa nedosiahne požadovaný účinok. V prípade nedostatočného účinku sa môže izoprenalín kombinovať s dopamínom. Pokiaľ sa ani takto nedosiahne požadovaný účinok, môže sa zvážiť intravenózne podanie glukagónu 50 – 100 µg/kg. Ak je to nutné, podanie injekcie sa má zopakovať v priebehu jednej hodiny, po ktorom môže nasledovať, v prípade potreby, i.v. infúzia glukagónu v dávke 70 µg/kg/h. V mimoriadnych prípadoch bradykardie rezistentnej voči liečbe je vhodné zaviesť kardiostimulátor.

Amlodipín

Symptómy

Predávkovanie amlodipínom môže viesť k nadmernej periférnej vazodilatácii s výraznou hypotenziou a prípadne s reflexnou tachykardiou. Bola hlásená výrazná a potenciálne dlhotrvajúca systémová hypotenzia až šok s fatálnym koncom.

Zriedkavo bol hlásený nekardiogénny pľúcny edém ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorého nástup môže byť oneskorený (24 – 48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Spúšťacími faktormi môžu byť včasné resuscitačné opatrenia (vrátane preťaženia tekutinami) na udržanie perfúzie a srdcovej činnosti.

Liečba

V prípade nedávneho užitia sa môže zvážiť výplach žalúdka. U zdravých osôb sa preukázalo, že podanie aktívneho uhlia okamžite alebo do 2 hodín po užití amlodipínu podstatne znižuje absorpciu amlodipínu.

Klinicky významná hypotenzia, ktorá je dôsledkom predávkovania amlodipínom, vyžaduje aktívnu podporu kardiovaskulárneho systému vrátane dôsledného monitorovania funkcií srdca a pľúc, zdvihnutie končatín a monitorovania objemu cirkulujúcich tekutín a výdaja moču. Na obnovenie cievného tonusu a krvného tlaku môže byť vhodné použitie lieku s vazokonstrikčným účinkom, ak jeho použitie nie je kontraindikované. Na zvrátenie blokujúceho účinku na kalciové kanály môže byť prospešné intravenózne podanie glukonátu vápenatého.

Keďže sa amlodipín vo veľkej miere viaže na proteíny, dialýza pravdepodobne nebude účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Betablokátory a blokátory kalciových kanálov, ATC kód: C07FB12

Nesyrgy je kombinácia selektívneho betablokátora nebivololu (ako nebivolólium-chloridu) a blokátora kalciových kanálov amlodipínu (ako amlodipínium-bezylátu). Kombinácia týchto zložiek má aditívny antihypertenzný účinok, ktorý znižuje krvný tlak vo väčšej miere ako každá zložka samostatne.

Nebivolol/amlodipín

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Otvorená intervenčná štúdia fázy IV (MEIN/21/AmNe-Hyp/001; štúdia BOTTICELLI) hodnotila účinnosť a bezpečnosť pripravenej kombinácie nebivololu 5 mg a amlodipínu 5 mg alebo 10 mg u pacientov s hypertenziou, ktorých krvný tlak nebol pri monoterapii betablokátorom alebo blokátorom kalciových kanálov kontrolovaný. Po 8 týždňoch liečby viedla pripravená kombinácia k štatisticky významnému priemernému zníženiu diastolického tlaku v sede o -15,2 mmHg ($\pm 8,32$) a systolického tlaku v sede o -24,2 mmHg ($\pm 11,75$) oproti východiskovým hodnotám (t. j. hodnotám nameraným po 4 týždňoch monoterapie nebivololom 5 mg alebo amlodipínom 5 mg). Pripravená kombinácia nebivololu 5 mg a amlodipínu 5 mg alebo 10 mg raz denne bola bezpečná a dobre znášaná a bola v súlade so známym bezpečnostným profilom oboch monoterapií.

Nebivolol

Nebivolol je racemát dvoch enantiomérov, SRRR-nebivololu (alebo d-nebivololu) a RSSS-nebivololu (alebo l-nebivololu). Má dva farmakologické účinky:

Je to kompetitívny a vysokoselektívny antagonist beta-receptorov: tento účinok je pripisovaný SRRR-enantioméru (d-enantioméru).

Má vazodilatačné vlastnosti, ktoré sú dôsledkom interakcie s metabolickou dráhou L-arginínu/oxidu dusnatého.

Jednorazové aj opakované dávky nebivololu znižujú srdcovú frekvenciu a krvný tlak v pokoji aj pri záťaži u pacientov s normotenziou aj hypertenziou. Antihypertenzný účinok sa udržiava počas dlhodobej liečby.

Nebivolol pri terapeutických dávkach nevykazuje alfa-adrenergný antagonizmus.

Počas akútnej a dlhodobej liečby nebivololom sa u pacientov s hypertenziou znižuje systémová vaskulárna rezistencia. Napriek zníženiu srdcovej frekvencie môže byť zníženie srdcového výdaja v pokoji aj pri záťaži obmedzené v dôsledku zvýšenia tepového (systolického) objemu. Klinický význam týchto hemodynamických rozdielov v porovnaní s inými antagonistami beta-1-receptorov nie je úplne objasnený.

U pacientov s hypertenziou zvyšuje nebivolol NO-mediovanú vaskulárnu odpoveď na acetylcholín (ACh), ktorá je u pacientov s endotelovou dysfunkciou znížená.

Z *in vitro* aj *in vivo* pokusov na zvieratách vyplynulo, že nebivolol nemá vnútornú sympatomimetickú aktivitu.

Z *in vitro* aj *in vivo* pokusov na zvieratách vyplynulo, že pri farmakologických dávkach nemá nebivolol stabilizujúci účinok na membrány.

U zdravých dobrovoľníkov nemá nebivolol významný vplyv na maximálnu záťaž a výdrž.

Dostupné predklinické a klinické údaje u pacientov s hypertenziou nepreukázali, že by mal nebivolol škodlivý účinok na erektilnú funkciu.

Amlodipín

Amlodipínová zložka lieku Nesyrgy je blokátor kalciových kanálov, ktorý inhibuje transmembránový influx vápnikových iónov cez potenciál-dependentné kanály typu L do srdca a hladkého svalstva. Experimentálne údaje naznačujú, že sa amlodipín viaže na dihydropyridínové aj nedihydropyridínové väzobné miesta. Amlodipín je relatívne selektívny pre cievy, pričom má väčší účinok na bunky hladkého svalu ciev ako na bunky srdcového svalu. Antihypertenzný účinok amlodipínu vyplýva z priameho relaxačného účinku na hladkú svalovinu tepien, čo vedie k zníženiu periférneho odporu, a tým aj krvného tlaku.

U pacientov s hypertenziou spôsobuje amlodipín v závislosti od dávky dlhodobé zníženie artériového krvného tlaku. Neboli zaznamenané žiadne dôkazy o hypotenzii po prvej dávke, o tachyfylaxii počas dlhodobej liečby ani „rebound“ hypertenzii po náhlom ukončení liečby.

Po podaní terapeutických dávok pacientom s hypertenziou spôsobuje amlodipín účinné zníženie krvného tlaku v ľahu, sede a stojí. Dlhodobé užívanie amlodipínu nie je spojené s významnými zmenami srdcovej frekvencie alebo plazmatických hladín katecholamínov. U pacientov s hypertenziou s normálnou funkciou obličiek terapeutické dávky amlodipínu znižujú renálnu vaskulárnu rezistenciu a zvyšujú rýchlosť glomerulárnej filtrácie a efektívny prietok plazmy obličkami bez zmeny filtračnej frakcie alebo proteinúrie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Uskutočnila sa jedna štúdia bioekvivalencie na zdravých dobrovoľníkoch s cieľom porovnať Nesyrgy 5 mg/5 mg a 5 mg/10 mg filmom obalené tablety v porovnaní s oboma jednotlivými látkami podávanými ako pripravená kombinácia, pričom v tejto štúdii sa preukázala bioekvivalencia z hľadiska parametrov AUC a C_{max} .

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa obidva enantioméry nebivololu rýchlo absorbujú. Absorpciu nebivololu jedlo neovplyvňuje, preto sa nebivolol môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Biologická dostupnosť nebivololu po perorálnom podaní je v priemere 12 % u osôb s rýchlym metabolizmom a prakticky úplná u osôb s pomalým metabolizmom. V rovnovážnom stave a pri rovnakej hladine dávky je maximálna koncentrácia nezmeneného nebivololu v plazme u osôb s pomalým metabolizmom asi 23-krát vyššia než u osôb s rýchlym metabolizmom. Ak sa vezme do úvahy nezmenené liečivo spolu s aktívnymi metabolitmi, rozdiel v maximálnych koncentráciách v plazme je 1,3- až 1,4-násobný. Vzhľadom na variabilitu rýchlosti metabolizmu sa má dávka nebivololu vždy stanoviť individuálne podľa potreby pacienta: pacientom s pomalým metabolizmom môžu postačovať nižšie dávky.

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva, pričom maximálna hladina v krvi sa dosiahne za 6 – 12 hodín po užití dávky. Absolútna biologická dostupnosť sa odhaduje na 64 – 80 %.

Absorpcia amlodipínu nie je ovplyvnená súbežným príjmom potravy.

Distribúcia

Obidva enantioméry nebivololu sa v plazme viažu prednostne na albumín.

Väzba na plazmatické proteíny je 98,1 % pre SRRR-nebivolol a 97,9 % pre RSSS-nebivolol.

Distribučný objem amlodipínu je približne 21 l/kg. *In vitro* štúdie preukázali, že väzba cirkulujúceho amlodipínu na plazmatické proteíny je približne 97,5 %.

Biotransformácia

Nebivolol sa vo veľkom rozsahu metabolizuje, čiastočne na aktívne hydroxy-metabolity. Nebivolol sa metabolizuje alicyklickou a aromatickou hydroxyláciou, N-dealkyláciou a glukuronidáciou. Okrem toho sa tvoria glukuronidy hydroxy-metabolitov. Metabolizmus nebivololu aromatickou hydroxyláciou podlieha genetickému oxidačnému polymorfizmu závislému od CYP2D6. Amlodipín sa v pečeni vo veľkom rozsahu metabolizuje na neúčinné metabolity, pričom 10 % materskej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje močom.

Eliminácia

U osôb s rýchlym metabolizmom sú eliminačné polčasy enantiomérov nebivololu v priemere 10 hodín. U osôb s pomalým metabolizmom sú 3- až 5-krát dlhšie. Hladina RSSS-enantioméru v plazme je u osôb s rýchlym metabolizmom o niečo vyššia ako hladina SRRR-enantioméru. U osôb s pomalým metabolizmom je tento rozdiel väčší. U osôb s rýchlym metabolizmom sú polčasy eliminácie hydroxy-metabolitov oboch enantiomérov v priemere 24 hodín a u osôb s pomalým metabolizmom sú asi dvojnásobne dlhšie.

Rovnovážna hladina v plazme sa u väčšiny osôb (s rýchlym metabolizmom) dosahuje do 24 hodín pre nebivolol a do niekoľkých dní pre hydroxy-metabolity.

Týždeň po podaní nebivololu sa 38 % dávky vylučuje močom a 48 % stolicou. Vylučovanie nezmeneného nebivololu močom je menej ako 0,5 % dávky.

Terminálny polčas eliminácie amlodipínu v plazme je približne 35 – 50 hodín a zodpovedá dávkovaniu raz denne.

Linearita

Koncentrácie nebivololu v plazme sú úmerné dávke v rozmedzí 1 – 30 mg. Farmakokinetiku nebivololu vek neovplyvňuje. Amlodipín vykazuje lineárne farmakokinetické charakteristiky závislé od dávky a v rovnovážnom stave sú relatívne malé výkyvy koncentrácií v plazme v rámci dávkovacieho intervalu.

Osobitné skupiny osôb

Farmakokinetika u starších osôb:

Čas potrebný na dosiahnutie maximálnych koncentrácií amlodipínu v plazme u starších pacientov je rovnaký ako u mladších pacientov. Klírens amlodipínu má sklon klesať, čo u starších pacientov vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou (*area under the curve*, AUC) a zvýšeniu polčasu eliminácie.

Farmakokinetika pri poruche funkcie obličiek:

Zmeny koncentrácie amlodipínu v plazme nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek. U týchto pacientov sa amlodipín môže podávať v bežnej dávke. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Farmakokinetika pri poruche funkcie pečene:

O podávaní amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii veľmi obmedzené klinické údaje. Pacienti s hepatálnou insuficienciou majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok predĺženie biologického polčasu a zväčšenie AUC o približne 40 – 60 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neuskutočnili sa žiadne štúdie kombinácie nebivololu/amlodipínu na zvieratách.

Nebivolol

Predklinické údaje získané na základe konvenčných štúdií genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej a vývojovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Nežiaduce účinky na reprodukčnú funkciu sa zaznamenali len pri vysokých dávkach, niekoľkonásobne prekračujúcich maximálnu odporúčanú dávku pre ľudí (pozri časť 4.6).

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myší preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na základe mg/kg.

Zhoršenie fertility

U potkanov liečených amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní mg/m²) sa nezaznamenal žiadny účinok na fertilitu. V inej štúdii s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené amlodipíniom-bezylátom počas 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou pre ľudí, na základe mg/kg, sa zistilo zníženie hladín folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu v plazme, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zrelých spermatíd a Sertoliho buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

Neexistujú dôkazy o genotoxickom a karcinogénnom účinku amlodipínu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

- mikrokryštalická celulóza, typ 101
- sodná soľ kroskarmelózy
- kukuričný škrob
- hypromelóza, typ 2910
- polysorbát 80
- koloidný oxid kremičitý bezvodý
- stearát horečnatý

Filmový obal:

OPADRY® 02B220019 žltá, pre Nesyrgy 5 mg/5 mg filmom obalené tablety, pozostávajúci z:

- hypromelóza
- oxid titaničitý (E171)
- makrogol 400
- žltý oxid železitý (E172)

OPADRY® Y-1-7000 biela, pre Nesyrgy 5 mg/10 mg filmom obalené tablety, pozostávajúci z:

- hypromelóza
- oxid titaničitý
- makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sú balené v blistroch (PVC/PVDC-Al blistroch).
Veľkosti balenia sú 14, 28, 30, 56, 84, 90 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxemburg
Luxembursko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Nesyrgy 5 mg/5 mg filmom obalené tablety: 58/0105/25-S
Nesyrgy 5 mg/10 mg filmom obalené tablety: 58/0106/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. marca 2025
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2025