

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nesyrgy 5 mg/5 mg comprimate filmate

Nesyrgy 5 mg/10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat de Nesyrgy 5 mg/5 mg conține nebivolol 5 mg (sub formă de clorhidrat de nebivolol 5,45 mg) și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină 6,94 mg).

Fiecare comprimat de Nesyrgy 5 mg/10 mg conține nebivolol 5 mg (sub formă de clorhidrat de nebivolol 5,45 mg) și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină 13,9 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Nesyrgy 5 mg/5 mg comprimate filmate:

Comprimate filmate ovale, de culoare galbenă, cu o linie de rupere pe o singură parte (de aproximativ 12 mm lungime și 6 mm lățime).

Nesyrgy 5 mg/10 mg comprimate filmate:

Comprimate filmate ovale, de culoare albă, cu o linie de rupere pe o singură parte (de aproximativ 12 mm lungime și 6 mm lățime).

Linia de rupere are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit mai ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale ca terapie de substituție la pacienții adulți controlați în mod adecvat cu nebivolol și amlodipină administrate concomitent în aceeași doză ca cea din comprimate separate, dar în combinație cu doză fixă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este un comprimat pe zi în doză unică, de preferat la aceeași oră a zilei. Combinația în doză fixă nu este adecvată pentru terapia inițială. Dacă se impune schimbarea modului de administrare, stabilirea dozei trebuie efectuată cu componentele individuale.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Având în vedere experiența limitată, la pacienții cu vârsta peste 75 ani trebuie avută grijă, iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție.

Insuficiență renală

În cazul insuficienței renale ușoare până la moderate ajustarea dozei trebuie efectuată pentru fiecare componentă înainte de a trece la combinația cu doză fixă. Modificarea concentrațiilor plasmaticice de amlodipină nu este corelată cu gradul de insuficiență renală. Amlodipina nu este dializabilă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nesyrgy este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică sau funcție hepatică afectată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Nesyrgy la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile. Prin urmare, administrarea la copii și adolescenți nu este recomandată.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, derivați dihidropiridinici sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

- Insuficiență hepatică sau afectare a funcției hepatice
- Insuficiență cardiacă acută
- Șoc (include șocul cardiogenic)
- Episoade de insuficiență cardiacă decompensată (și infarct miocardic acut) care necesită terapie inotropă i.v.
- Sindrom de sinus bolnav, incluzând blocul sinoatrial
- Bloc atrioventricular de grad II și III (fără stimulator cardiac)
- Antecedente de bronhospasm și astm bronșic
- Feocromocitom în absența tratamentului
- Acidoză metabolică
- Bradicardie (frecvența cardiacă < 60 bpm înainte de inițierea tratamentului)
- Hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolică < 90 mmHg)
- Tulburări grave ale circulației periferice
- Obstrucție a tractului de ejecție al ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad înalt)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționările și precauțiile speciale pentru fiecare componentă, enumerate mai jos, se aplică combinației fixe Nesyrgy.

Nebivolol

Anestezie

Prelungirea acțiunii beta-blocante scade riscul apariției aritmiilor în timpul fazei de inducție și intubație. Dacă acțiunea beta-blocantă urmează să fie întreruptă în timpul pregătirilor preoperatorii, cu cel puțin 24 ore mai înainte trebuie întreruptă administrarea antagonistului beta-adrenergic. Este necesară supravegherea cu atenție a anumitor anestezice care provoacă deprimare a funcției miocardice (vezi pct. 4.5). Prevenirea apariției reacțiilor vagale la pacient se poate face prin administrarea intravenoasă de atropină.

Efecte cardiovasculare

În general, antagoniștii beta-adrenergici nu trebuie utilizați la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă în absența tratamentului (ICC), cu excepția cazului în care afecțiunea a fost stabilizată. La pacienții cu boală cardiacă ischemică, tratamentul cu un antagonist beta-adrenergic trebuie întrerupt treptat, de exemplu, de-a lungul a 1-2 săptămâni. Dacă este necesar, terapia de substituție trebuie inițiată simultan pentru a preveni exacerbarea anginei pectorale.

Antagoniștii beta-adrenergici pot induce bradicardie: în cazul în care pulsul scade sub 50-55 bpm în repaus și/sau pacientul prezintă simptome care sunt sugestive pentru bradicardie, doza trebuie redusă.

Antagoniștii beta-adrenergici trebuie utilizați cu precauție:

- la pacienții cu tulburări grave ale circulației periferice (boala sau sindrom Raynaud, claudicație intermitentă), deoarece poate apărea o agravare a acestor tulburări;
- la pacienții cu bloc atrioventricular de grad I, din cauza efectului negativ al beta-blocantelor asupra timpului de conducere al impulsului electric;
- la pacienți cu angină Prinzmetal, datorită vasoconstricției coronariene mediate de lipsa blocării receptorilor alfa: antagoniștii beta-adrenergici pot crește numărul și durata crizelor de angină pectorală.

În general, asocierea de nebivolol cu antagoniști ai canalelor de calciu de tip verapamil și diltiazem, cu medicamente antiaritmice din clasa I și cu medicamente antihipertensive cu acțiune asupra sistemului nervos central nu este recomandată (pentru detalii, vezi pct. 4.5).

Efecte metabolice/endocrine

Nebivolol nu influențează glicemia la pacienții diabetici. Totuși, se recomandă prudență la pacienții diabetici, deoarece nebivolol poate masca anumite simptome de hipoglicemie (tahicardie, palpitații). Blocantele beta-adrenergice pot masca simptomele de tahicardie în hipertiroidism. Întreruperea bruscă a administrării poate să determine exacerbarea simptomelor.

Efecte respiratorii

La pacienții cu boli pulmonare obstructive cronice, antagoniștii beta-adrenergici trebuie utilizați cu precauție, deoarece constricția căilor respiratorii se poate agrava.

Altele

Pacienții cu antecedente de psoriazis trebuie să utilizeze antagoniștii beta-adrenergici numai după o evaluare atentă.

Antagoniștii beta-adrenergici pot crește sensibilitatea la alergeni și severitatea reacțiilor anafilactice.

Amlodipina

Stenoza de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca și în cazul altor vasodilatatoare, din cauza componentei amlodipină din Nesyrge, se recomandă precauție deosebită la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală, sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Insuficiență cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție. Într-un studiu controlat cu placebo, de lungă durată, cu amlodipină, efectuat la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasificarea NYHA clasa III și IV), incidența raportată a edemului pulmonar a fost mai mare în grupul tratat cu amlodipină decât în grupul cu placebo. Blocantele canalelor de calciu, care includ amlodipina, trebuie utilizate cu prudență la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece pot crește riscul unor viitoare evenimente cardiovasculare și a mortalității.

Altele

Ca în cazul oricărui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu afecțiune cardiacă ischemică sau afecțiune cerebrovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Insuficiență renală

La acești pacienți, amlodipina poate fi administrată în doze normale. Modificarea concentrației plasmatice de amlodipină nu este corelată cu gradul de insuficiență renală. Amlodipina nu este dializabilă.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii clinice de evaluare a interacțiunilor medicamentoase cu Nesyrgy. Interacțiunile identificate în studiile cu componentele individuale ale Nesyrgy (nebivolol sau amlodipină) pot apărea și în cazul administrării Nesyrgy. Având în vedere caracteristicile cunoscute ale nebivolol și amlodipină, nu se estimează interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic între componentele individuale din Nesyrgy.

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele altor medicamente asupra Nesyrgy

Deoarece metabolizarea nebivolol implică izoenzima CYP2D6, administrarea concomitentă cu substanțe care inhibă această enzimă, în special paroxetină, fluoxetină, tioridazină și chinidină, poate duce la niveluri plasmatiche crescute de nebivolol asociate cu un risc crescut de bradicardie excesivă și evenimente adverse.

Administrarea concomitentă de cimetidină a crescut concentrația plasmatică de nebivolol fără a modifica efectul clinic al acestuia. Administrarea concomitentă de ranitidină nu a afectat farmacocinetica nebivolol. Cele două medicamente pot fi prescrise concomitent, numai dacă nebivolol este administrat în timpul meselor și un antiacid între mese.

Asocierea dintre nebivolol și nicardipină a crescut ușor niveluri plasmatiche ale ambelor medicamente, fără a modifica efectul clinic al acestora. Administrarea concomitentă de furosemid sau hidroclorotiazidă sau consumul de alcool nu au afectat farmacocinetica nebivolol.

Inhibitori ai CYP3A4:

Administrarea concomitentă de amlodipină cu inhibitori ai CYP3A4 puternici sau moderați (inhibitori de protează, antifungice azolice, macrolide precum eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații FC poate fi mai evidentă la vârstnici. Există un risc crescut de hipotensiune arterială. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților și prin urmare poate fi necesară ajustarea dozei.

Inductori ai CYP3A:

La administrarea concomitentă cu inductori cunoscuți ai CYP3A4, concentrația plasmatică de amlodipină poate să varieze. Din acest motiv, monitorizați tensiunea arterială și ajustați doza, atât în timpul cât și după administrarea medicației concomitent cu inductori (mai ales puternici) ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină, hypericum perforatum).

Administrarea de amlodipină cu grepfrut sau suc de grepfrut nu este recomandată deoarece la unii pacienți biodisponibilitatea poate fi crescută accentuând efectul de scădere a tensiunii arteriale.

Efecte ale Nesyrgy asupra altor medicamente

Nebivolol nu influențează farmacocinetica warfarinei.

În studiile clinice de interacțiune, amlodipina nu a influențat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinului sau warfarinei.

Simvastatina: Administrarea concomitentă a unor doze multiple de 10 mg amlodipină împreună cu 80 mg simvastatină a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu simvastatina administrată în monoterapie. Doza de simvastatină trebuie limitată la 20 mg pe zi la pacienți tratați cu amlodipină.

Tacrolimus: Există un risc de creștere a nivelurilor serice de tacrolimus în cazul administrării concomitente cu amlodipină. Pentru a evita toxicitatea tacrolimus, administrarea de amlodipină la un pacient tratat cu tacrolimus impune monitorizarea nivelurilor serice de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus la nevoie.

Inhibitorii mTOR (inhibitorii țintei mecanice a rapamicinei): Inhibitorii mTOR, cum sunt sirolimus, temsirolimus și everolimus sunt substraturi ale CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. La administrarea concomitentă cu inhibitori mTOR, amlodipina poate crește expunerea inhibitorilor mTOR.

Ciclosporina: Într-un studiu clinic prospectiv efectuat la pacienți cu transplant renal, a fost observată o creștere medie de 40% a concentrației plasmatice minime de ciclosporină atunci când a fost administrată concomitent cu amlodipină. Administrarea concomitentă de Nesyrge și ciclosporină poate crește expunerea la ciclosporină. Trebuie luată în considerare monitorizarea concentrației minime de ciclosporină, în timpul administrării concomitente cu amlodipină, iar doza de ciclosporină trebuie redusă dacă este necesar.

Interacțiuni farmacodinamice

Efectul de scădere a tensiunii arteriale al amlodipină și al nebivolol se adaugă la efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor agenți antihipertensivi.

Următoarele interacțiuni se aplică antagoniștilor beta-adrenergici în general.

- Nu se recomandă administrarea concomitentă cu:

Antiaritmice de clasa I (chinidină, hidrochinidină, cibenzolină, flecainidă, disopiramidă, lidocaină, mexiletină, propafenonă): efectul asupra timpului de conducere atrioventriculară poate fi potențat iar efectul inotrop negativ crește (vezi pct. 4.4).

Antagoniști ai canalelor de calciu de tip verapamil / diltiazem: influențează negativ contractilitatea și conducerea atrioventriculară. Administrarea intravenoasă de verapamil la pacienți tratați cu beta-blocant poate duce la hipotensiune arterială marcată și bloc atrioventricular (vezi pct. 4.4).

Antihipertensive cu acțiune centrală (clonidină, guanfacină, moxonidină, metildopa, rilmenidină): utilizarea concomitentă de medicamente antihipertensive cu acțiune centrală poate agrava insuficiența cardiacă prin scăderea tonusului simpatic central (scăderea frecvenței și debitului cardiac, vasodilatație) (vezi pct. 4.4). Oprirea bruscă a administrării medicamentului, în special înaintea opririi tratamentului cu beta-blocant, poate crește riscul de „hipertensiune arterială de rebound”.

- Se recomandă prudență la administrarea concomitentă cu:

Medicamente antiaritmice din clasa III (amiodaronă): efectul asupra timpului de conducere atrioventriculară poate fi potențat.

Anestezice - volatile halogenate: utilizarea concomitentă de antagoniști beta-adrenergici și anestezice poate atenua tahicardia reflexă și poate crește riscul de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4). Ca regulă generală, trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului cu beta-blocant. Medicul anestezist trebuie informat dacă pacientul utilizează nebivolol.

Insulină și medicamente antidiabetice orale: deși nebivolol nu influențează valoarea glicemiei, utilizarea concomitentă poate masca anumite simptome de hipoglicemie (palpitații, tahicardie).

Baclofen (medicament antispastic), amifostină (adjuvant antineoplazic): utilizarea concomitentă cu antihipertensive poate accentua scăderea bruscă a tensiunii arteriale, în consecință doza de medicament antihipertensiv trebuie ajustată corespunzător.

- Administrare concomitentă care trebuie luată în considerare:

Glicozide digitalice: utilizarea concomitentă poate crește timpul de conducere atrioventriculară. Studiile clinice cu nebivolol nu au prezentat nicio dovadă clinică pentru o astfel de interacțiune. Nebivolol nu influențează farmacocinetica digoxinului.

Antagoniști ai canalelor de calciu de tipul dihidropiridinei (amlodipină, felodipină, lacidipină, nifedipină, nicardipină, nimodipină, nitrendipină): utilizarea concomitentă poate crește riscul de hipotensiune arterială, fără excluderea unui risc crescut de afectare suplimentară a funcției ventriculare la pacienți cu insuficiență cardiacă.

Antipsihotice, antidepresive (triciclice, barbiturice și fenotiazine): utilizarea concomitentă poate accentua efectul hipotensiv al beta-blocantelor (efect aditiv).

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS): nu influențează efectul de scădere a tensiunii arteriale al nebivolol.

Medicamente simpatomimetice: utilizarea concomitentă poate contracara efectul antagoniștilor beta-adrenergici. Medicamentele beta-adrenergice nu intervin asupra efectelor alfa și beta-adrenergice ale simpatomimeticelelor (risc de hipertensiune arterială, bradicardie severă și stop cardiac).

Nebivolol nu influențează farmacodinamica warfarinei.

Dantrolen (în perfuzie): La animale, după administrarea intravenoasă de verapamil și dantrolen a fost observată fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie este recomandată evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, precum amlodipină, la pacienți susceptibili de hipertermie malignă și la cei în tratament pentru hipertermie malignă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date disponibile privind utilizarea Nesyrgy la femeile gravide.

Studiile la animale privind toxicitatea Nesyrgy asupra funcției de reproducere sunt insuficiente (vezi pct. 5.3).

Nesyrgy nu este recomandat în timpul sarcinii.

Nebivolol

Blocantele beta-adrenergice au efecte farmacologice care pot afecta negativ sarcina și/sau fătul/nou-născutul. În general, blocantele beta-adrenergice reduc circulația placentară, fapt asociat cu creștere întârziată, moarte intrauterină, avort sau naștere prematură. Reacțiile adverse (de exemplu, hipoglicemia și bradicardia) pot apărea la făt și nou-născut. Dacă este necesar tratamentul cu blocante beta-adrenergice, sunt de preferat blocantele selective beta₁-adrenergice, cum este nebivolol. Nebivolol nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Dacă tratamentul cu nebivolol este considerat necesar, circulația uteroplacentară și dezvoltarea fătului trebuie monitorizate. În cazul unor efecte nocive asupra sarcinii sau a fătului, trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Nou-născutul trebuie monitorizat cu atenție. În general, simptomele de hipoglicemie și de bradicardie apar în primele 3 zile de la naștere.

Amlodipina

Siguranța utilizării de amlodipină la femeia gravidă nu a fost stabilită. Studiile la animale au evidențiat, la doze mari, toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Utilizarea în timpul sarcinii este recomandată numai în cazul în care nu există altă alternativă terapeutică mai sigură și când boala în sine reprezintă un risc major pentru mamă și făt.

Alăptarea

Nesyrgy nu este recomandat în timpul alăptării.

Nebivolol

Studiile la animale au demonstrat că nebivolol este excretat în laptele matern. Nu se cunoaște dacă acest medicament este excretat în laptele matern uman. Majoritatea beta-blocantelor, în special compușii lipofili precum nebivolol și metabolii săi activi, trec în laptele matern în cantități variabile. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Prin urmare, mamele care primesc nebivolol nu trebuie să alăpteze.

Amlodipina

Amlodipina este excretată în laptele uman. Proporția din doza maternă primită de sugar a fost estimată într-un interval intercuartilic de 3-7%, cu o valoare maximă de 15%. Nu se cunoaște efectul amlodipinei asupra sugarilor.

Fertilitatea

Nu există date clinice disponibile privind efectul utilizării Nesyrgy asupra fertilității.

Nebivolol

Nebivolol nu a avut efect asupra fertilității la șobolan, cu excepția dozelor de câteva ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, când au fost observate efecte adverse asupra organelor de reproducere la șobolani și șoareci, masculi și femele (vezi pct. 5.3). Efectul nebivolol asupra fertilității umane nu este cunoscut.

Amlodipina

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice sunt insuficiente în ceea ce privește efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității. Într-un studiu efectuat la șobolani, s-au constatat efecte adverse asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele Nesyrgy asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Amlodipina poate avea o influență minoră până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Capacitatea de reacție poate fi afectată dacă pacienții prezintă amețeală, cefalee, fatigabilitate sau senzație de rău (greață).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse, ale componentelor individuale nebivolol și amlodipină, provenind din studii clinice, studii de siguranță post-autorizare și raportări spontane sunt rezumate în tabelul de mai jos.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Pentru a clasifica incidența reacțiilor adverse, s-a utilizat următoarea terminologie:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente (între $\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente (între $\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$)

Rare (între $\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$)

Foarte rare ($< 1/10\,000$)

Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tabelul 1: Prezentare generală a reacțiilor adverse determinate de componentele individuale ale Nesyrgy

Aparate, sisteme și organe MedDRA	Reacții adverse	Frecvență	
		Nebivolol	Amlodipină
Tulburări hematologice și limfatice	Leucopenie	-	Foarte rare
	Trombocitopenie	-	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate la medicament	Necunoscută	Foarte rare

Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperglicemie	-	Foarte rare
Tulburări psihice	Stare de confuzie	-	Rare
	Depresie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Insomnie	-	Mai puțin frecvente
	Modificări de dispoziție (care includ anxietate)	-	Mai puțin frecvente
	Coșmaruri	Mai puțin frecvente	-
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală	Frecvente	Frecvente
	Disgeuzie	-	Mai puțin frecvente
	Cefalee	Frecvente	Frecvente (în special la începutul tratamentului)
	Hipertonie	-	Foarte rare
	Hipoestezie	-	Mai puțin frecvente
	Parestezie	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Neuropatie periferică	-	Foarte rare
	Somnolență	-	Frecvente
	Sincopă	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Tremor	-	Mai puțin frecvente
	Tulburare extrapiramidală	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Dificultăți de vedere	Mai puțin frecvente	-
	Tulburări de vedere (incluzând diplopie)	-	Frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus	-	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Aritmie (include bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	-	Mai puțin frecvente
	Bradicardie	Mai puțin frecvente	-
	Insuficiență cardiacă	Mai puțin frecvente	-
	Infarct miocardic	-	Foarte rare
	Palpitații	-	Frecvente
	Conducere AV lentă / bloc AV	Mai puțin frecvente	-
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Eritem facial	-	Frecvente
	Claudicație intermitentă (agravare)	Mai puțin frecvente	-
	Vasculită	-	Foarte rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Bronhospasm	Mai puțin frecvente	-
	Tuse	-	Mai puțin frecvente
	Dispnee	Frecvente	Frecvente
	Rinită	-	Mai puțin frecvente
Tulburări gastrointestinale	Durere abdominală	-	Frecvente
	Modificări ale tranzitului intestinal (care includ diaree și constipație)	-	Frecvente
	Constipație	Frecvente	-
	Diaree	Frecvente	-
	Xerostomie	-	Mai puțin frecvente

	Dispepsie	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Flatulență	Mai puțin frecvente	-
	Gastrită	-	Foarte rare
	Hiperplazie gingivală	-	Foarte rare
	Greață	Frecvente	Frecvente
	Pancreatită	-	Foarte rare
	Vărsături	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	-	Foarte rare (mai ales corespunzătoare unei colestaze)
	Hepatită	-	Foarte rare
	Icter	-	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	-	Mai puțin frecvente
	Angioedem	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare
	Eritem multiform	-	Foarte rare
	Exantem	-	Mai puțin frecvente
	Dermatită exfoliativă	-	Foarte rare
	Hiperhidroză	-	Mai puțin frecvente
	Fotosensibilitate	-	Foarte rare
	Prurit	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Psoriazis agravat	Foarte rare	-
	Purpură	-	Mai puțin frecvente
	Erupție cutanată	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Modificare a culorii pielii	-	Mai puțin frecvente
	Sindrom Stevens-Johnson	-	Foarte rare
	Necroliză epidermică toxică	-	Necunoscută
	Urticarie	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletale și ale țesutului conjunctiv	Edem la nivelul gleznelor	-	Frecvente
	Artralgie	-	Mai puțin frecvente
	Dorsalgie	-	Mai puțin frecvente
	Crampe musculare	-	Frecvente
	Mialgie	-	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Tulburări de micțiune	-	Mai puțin frecvente
	Nicturie	-	Mai puțin frecvente
	Poliurie	-	Mai puțin frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânilor	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Ginecomastie	-	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	-	Frecvente
	Durere toracică	-	Mai puțin frecvente
	Fatigabilitate	Frecvente	Frecvente
	Stare generală de rău	-	Mai puțin frecvente
	Edem	Frecvente	Foarte frecvente
	Durere	-	Mai puțin frecvente
Investigații	Scădere în greutate	-	Mai puțin frecvente
	Creștere în greutate	-	Mai puțin frecvente

De asemenea, au fost raportate și următoarele reacții adverse pentru unii dintre antagoniștii beta-adrenergici: halucinații, psihoze, stare de confuzie, extremități reci/cianotice, fenomen Raynaud, xeroftalmie și toxicitate oculo-muco-cutanată de tip practolol.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest fapt permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există informații privind supradozajul cu Nesyrgy la om.

Nebivolol

Simptome

Simptomele supradozajului cu beta-blocante sunt: bradicardie, hipotensiune arterială, bronhospasm și insuficiență cardiacă acută.

Tratament

În caz de supradozaj sau hipersensibilitate, pacientul trebuie atent supravegheat și tratat în secția de terapie intensivă. Valoarea glicemiei trebuie verificată. Absorbția oricăror reziduuri de medicament încă prezente în tractul gastro-intestinal poate fi prevenită prin lavaj gastric, administrare de cărbune activ și laxativ. Poate fi necesară ventilația artificială. Bradicardia sau reacțiile vagale prelungite trebuie tratate prin administrare de atropină sau metilatropină. Hipotensiunea arterială și șocul trebuie tratate cu plasmă/înlocuitori de plasmă și, dacă este necesar, catecolamine. Efectul beta-blocant poate fi contracarat prin administrarea intravenoasă lentă de clorhidrat de izoprenalină, începând cu o doză de aproximativ 5 μg/minut, sau dobutamină, începând cu o doză de 2,5 μg/minut, până la obținerea efectului necesar. În cazurile refractare, izoprenalina poate fi asociată cu dopamina. Dacă nici această asocieră nu produce efectul dorit, se poate lua în considerare administrarea intravenoasă de glucagon 50 - 100 μg/kg. Dacă este necesar, administrarea va fi repetată la interval de o oră, pentru a fi urmată – dacă este cazul – de o perfuzie i.v. de glucagon 70 μg/kg și oră. În cazuri extreme de bradicardie rezistentă la tratament poate fi implantat un stimulator cardiac.

Amlodipina

Simptome

Supradozajul cu amlodipină poate provoca vasodilatație periferică excesivă, hipotensiune arterială marcată și posibil tahicardie reflexă. Au fost raportate cazuri de hipotensiune sistemică marcată și potențial prelungită până la șoc, care include evoluția letală.

Edemul pulmonar non-cardiogenic a fost raportat rar, ca o consecință a supradozajului cu amlodipină, care se poate manifesta cu un debut întârziat (la 24-48 ore după ingestie) și necesită suport ventilator. Măsurile de resuscitare precoce (care includ supraîncărcarea volemică) pentru a menține perfuzia și debitul cardiac pot fi factori precipitanți.

Tratament

Dacă ingestia este recentă lavajul gastric poate fi luat în considerare. La subiecții sănătoși s-a demonstrat că administrarea de cărbune activ, imediat sau până la 2 ore după ingestia de amlodipină, scade semnificativ absorbția acesteia.

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic din cauza unei doze crescute necesită măsuri de susținere activă a sistemului cardiovascular, care includ monitorizare atentă cardiacă și respiratorie, ridicarea extremităților și monitorizarea volumului circulant și diurezei. Un medicament vasoconstrictor poate fi util în refacerea tonusului vascular și a tensiunii arteriale, cu condiția să nu existe contraindicații privind utilizarea acestuia. Gluconatul de calciu administrat intravenos poate fi benefic pentru a contracara efectele determinate de blocarea canalelor de calciu.

Deoarece amlodipina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche, dializa are utilitate scăzută.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Beta-blocante și blocante ale canalelor de calciu, cod ATC: C07FB12

Nesyrgy este o combinație între un beta-blocant selectiv, nebivolol (sub formă de clorhidrat de nebivolol), și un blocant al canalelor de calciu, amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină). Combinația acestor substanțe are un efect antihipertensiv aditiv, scăzând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare componentă în parte.

Nebivolol/ Amlodipină

Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu deschis, intervențional, de fază IV (MEIN/21/AmNe-Hyp/001; studiul BOTTICELLI) a evaluat eficacitatea și siguranța combinației extemporanee de nebivolol 5 mg și amlodipină 5 mg sau 10 mg la pacienții hipertensivi a căror tensiune arterială nu a fost ținută sub control prin monoterapie cu un beta-blocant sau un blocant al canalelor de calciu. După 8 săptămâni de tratament, combinația extemporanee a determinat o scădere medie semnificativă statistic de 15,2 mmHg ($\pm 8,32$) și, respectiv, -24,2 mmHg ($\pm 11,75$) a tensiunii arteriale diastolice și sistolice în poziție șezândă, comparativ cu valorile inițiale (adică valorile măsurate după 4 săptămâni de monoterapie cu nebivolol 5 mg sau amlodipină 5 mg). Asocierea de nebivolol 5 mg și amlodipină 5 mg sau 10 mg o dată pe zi în momentul administrării, a fost sigură și bine tolerată și a respectat profilul de siguranță recunoscut al celor două monoterapii.

Nebivolol

Nebivolol este un amestec racemic de doi enantiomeri, SRRR-nebivolol (sau d-nebivolol) și RSSS-nebivolol (sau l-nebivolol). Acesta combină două activități farmacologice:

Este un antagonist competitiv și foarte selectiv al beta-receptorilor: acest efect este atribuit enantiomerului SRRR (d-enantiomer). Are proprietăți vasodilatatoare datorită interacțiunii cu calea L-arginină/oxid nitric.

Dozele unice precum și dozele repetate de nebivolol scad frecvența cardiacă și tensiunea arterială în repaus și la efort, atât la subiecții normotensivi, cât și la pacienții hipertensivi. Efectul antihipertensiv se menține în timpul tratamentului cronic.

În doze terapeutice, nebivololul prezintă antagonism alfa-adrenergic.

În timpul tratamentului acut și cronic cu nebivolol la pacienții hipertensivi, rezistența vasculară sistemică este redusă. Deși scade frecvența cardiacă, scăderea debitului cardiac în repaus și la efort poate fi limitată datorită unei creșteri a volumului de ejeție. Semnificația clinică a acestor diferențe hemodinamice comparativ cu alți antagoniști ai receptorilor beta1 nu a fost pe deplin stabilită.

La pacienți hipertensivi nebivolol crește răspunsul vascular la acetilcolină (ACh) mediat de NO care este scăzut la pacienții cu disfuncție endotelială.

Experimentele *in vitro* și *in vivo* la animale au arătat că nebivolol nu are o activitate simpatomimetică intrinsecă.

Experimentele *in vitro* și *in vivo* la animale au arătat că în doze farmacologice nebivolol nu are acțiune de stabilizare a membranei.

La voluntarii sănătoși, nebivolol nu are un efect semnificativ asupra capacității maxime de exercițiu sau de rezistență.

Datele preclinice și clinice disponibile privind pacienții hipertensivi nu au arătat că nebivolol are un efect negativ asupra funcției erectile.

Amlodipina

Componenta amlodipină din Nesyrgy este un blocant al canalelor de calciu care inhibă influxul transmembranar de ioni de calciu prin canalele de tip L voltaj-dependente de la nivelul cordului și al mușchilor netezi. Datele experimentale indică faptul că amlodipina se leagă atât de situsurile de legare

dihidropiridinice, cât și de cele non-dihidropiridinice. Amlodipina este relativ vasoselectivă, cu un efect mai mare asupra celulelor musculare netede vasculare decât asupra celulelor musculare cardiace. Efectul antihipertensiv al amlodipină derivă din efectul relaxant direct asupra mușchilor netezi arteriali, fapt care duce la scăderea rezistenței periferice și, astfel, a tensiunii arteriale.

La pacienții hipertensivi, amlodipina determină o scădere a tensiunii arteriale, dependentă de doză, de lungă durată. Nu există nicio dovadă de hipotensiune arterială după administrarea primei doze, de tahifilaxie în timpul tratamentului de lungă durată sau de hipertensiune de rebound după întreruperea bruscă a tratamentului.

După administrarea de doze terapeutice la pacienții cu hipertensiune arterială, amlodipina produce o scădere eficace a tensiunii arteriale în decubit dorsal, în poziție șezândă și ortostatism. Utilizarea de lungă durată a amlodipinei nu este asociată cu modificări semnificative ale frecvenței cardiace sau concentrațiilor plasmatice ale catecolaminelor. La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină scad rezistența vasculară renală, cresc rata de filtrare glomerulară și fluxul plasmatic renal efectiv, fără modificarea fracției de filtrare sau proteinuriei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Un studiu clinic de bioechivalență a fost efectuat la voluntarii sănătoși pentru a compara Nesyrgy 5 mg/5 mg și Nesyrgy 5 mg/10 mg comprimate filmate, cu cele două componente ale medicamentului administrate individual asociate în momentul administrării, pentru a demonstra bioechivalența parametrilor ASC și C_{max} .

Absorbție

Ambii enantiomeri ai nebivolol sunt absorbiți rapid după administrarea orală. Absorbția nebivolol nu este influențată de alimente; nebivolol poate fi luat în timpul sau în afara meselor. Biodisponibilitatea orală a nebivolol atinge în medie 12% la metabolizatorii rapizi și este aproape integrală la metabolizatorii lenți. La starea de echilibru și pentru același nivel de doze, concentrația plasmatică maximă de nebivolol nemetabolizat este de aproape 23 ori mai mare la metabolizatorii lenți decât la metabolizatorii rapizi. Când este evaluat medicamentul nemetabolizat împreună cu metaboliții săi activi, se observă o diferență de 1,3 până la 1,4 ori între concentrațiile plasmatice maxime. Din cauza diferenței între ratele de metabolizare, doza de nebivolol trebuie întotdeauna ajustată la nevoile individuale ale pacientului: în consecință, metabolizatorii lenți pot necesita doze mai mici. După administrarea orală a dozelor terapeutice amlodipina este bine absorbită, cu niveluri maxime în sânge la 6-12 ore după doză. Biodisponibilitatea absolută este evaluată la 64 - 80%. Absorbția amlodipinei nu este influențată de administrarea concomitentă de alimente.

Distribuție

În plasmă, ambii enantiomeri ai nebivolol sunt majoritar legați de albumină. Legarea de proteine plasmatice este 98,1% pentru enantiomerul SRRR-nebivolol și 97,9% pentru enantiomerul RSSS-nebivolol. Volumul de distribuție este aproximativ 21 l/kg pentru amlodipină. Studiile *in vitro* au arătat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Nebivolol este metabolizat extensiv, parțial la hidroxi-metaboliți activi. Nebivolol este metabolizat prin hidroxilare aliciclică și aromatică, N-dealchilare și glucuronoconjugare; în completare, se formează glucuronide ai hidroxi-metaboliților. Metabolizarea nebivolol prin hidroxilare aromatică depinde de polimorfismul genetic oxidativ al citocromului CYP2D6. Amlodipina este metabolizată majoritar hepatic în metaboliți inactivi, și se excretă urinar nemodificată 10% și ca metaboliți 60%.

Eliminare

La metabolizatorii rapizi, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al enantiomerilor de nebivolol este în medie de 10 ore. La metabolizatorii lenți, eliminarea este de 3-5 ori mai lungă. La metabolizatorii rapizi, nivelurile plasmatice ale enantiomerului RSSS sunt ușor mai ridicate decât cele ale enantiomerului SRRR. La metabolizatorii lenți, diferența este mai mare. La metabolizatorii rapizi,

timpul de înjumătățire prin eliminare al hidroxi-metaboliților ambilor enantiomeri este în medie de 24 ore, și de aproximativ două ori mai mare la metabolizatorii lenți.

Nivelurile plasmatice la starea de echilibru pentru majoritatea subiecților (metabolizatori rapizi) sunt atinse în interval de 24 ore pentru nebivolol și în câteva zile pentru hidroxi-metaboliți.

La o săptămână după administrare, 38% din doză este excretată în urină și 48% în fecale. Excreția urinară de nebivolol nemodificat este sub 0,5% din doză.

Timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 ore pentru amlodipină și este în concordanță cu administrarea unei doze zilnice.

Linearitate

Concentrațiile plasmatice de nebivolol sunt proporționale cu doza între 1 și 30 mg. Farmacocinetica nebivolol nu este influențată de vârstă. Amlodipina prezintă caracteristici farmacocinetice liniare legate de doză și la starea de echilibru există variații relativ mici ale concentrațiilor plasmatice de-a lungul intervalului de dozare.

Grupe speciale de pacienți

Farmacocinetica la vârstnici:

Durata de timp până la atingerea concentrației plasmatice maxime de amlodipină este similară la subiecții vârstnici și la cei tineri. Clearance-ul amlodipinei tinde să scadă, determinând creșteri ale ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la persoanele vârstnice.

Farmacocinetica în disfuncția renală:

Modificările concentrației plasmatice pentru amlodipină nu sunt corelate cu gradul de insuficiență renală. La acești pacienți, amlodipina poate fi administrată în doze normale. Amlodipina nu este dializabilă.

Farmacocinetica în disfuncția hepatică:

Datele clinice disponibile privind administrarea de amlodipină la pacienții cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică au clearance-ul amlodipinei scăzut, rezultând un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai mare și o creștere a ASC de aproximativ 40-60%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii la animale privind combinația nebivolol/amlodipină.

Nebivolol

Datele non-clinice bazate pe studii convenționale privind genotoxicitatea, potențialul carcinogenic, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltare nu au evidențiat un risc special pentru om. Efectele adverse asupra funcției de reproducere au fost observate numai la doze mari, depășind de câteva ori doza maximă recomandată la om (vezi pct. 4.6).

Amlodipina

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea momentului nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Scăderea fertilității

La șobolanii cărora li s-a administrat amlodipină (timp de 64 zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de până la 10 mg/kg/zi (de 8 ori* doza maximă de 10 mg recomandată la om, exprimată în mg/m²). Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în care masculii au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-a constatat o scădere a concentrațiilor plasmatice ale hormonului

foliculostimulant și testosteronului, precum și o scădere a numărului total de spermatozoizi precum și a numărului de spermatozoizi maturi și celule Sertoli.

Carcinogeneză, mutageneză

Nu există nicio dovadă privind efectul genotoxic și carcinogenic al amlodipinei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

- Celuloză microcristalină, tip 101
- Croscarmeloză sodică
- Amidon de porumb
- Hipromeloză, tip 2910
- Polisorbat 80
- Siliciu coloidal anhidru
- Dioxid de siliciu coloidal anhidru
- Stearat de magneziu

Filmul comprimatului:

OPADRY® 02B220019 galben, pentru Nesyrgy 5 mg/5 mg, compus din:

- Hipromeloză
- Dioxid de titan (E171)
- Macrogol 400
- Oxid galben de fer (E172)

OPADRY® Y-1-7000 alb, pentru Nesyrgy 5 mg/10 mg, compus din:

- Hipromeloză
- Dioxid de titan
- Macrogol 400

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni

6.4 Precauții speciale de păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt disponibile în blistere din PVC/PVDC-Al.

Cutii cu blistere cu 7, 14, 28, 30, 90 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15816/2025/01-05
15817/2025/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: februarie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2025