

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nesyrgy 5 mg/5 mg potahované tablety  
Nesyrgy 5 mg/10 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta přípravku Nesyrgy 5 mg/5 mg potahované tablety obsahuje 5 mg nebivololu (ve formě 5,45 mg nebivolol-hydrochloridu) a 5 mg amlodipinu (ve formě 6,94 mg amlodipin-besilátu).

Jedna tableta přípravku Nesyrgy 5 mg/10 mg potahované tablety obsahuje 5 mg nebivololu (ve formě 5,45 mg nebivolol-hydrochloridu) a 10 mg amlodipinu (ve formě 13,9 mg amlodipin-besilátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Nesyrgy 5 mg/5 mg potahované tablety  
Žluté, oválné, potahované tablety (délka přibližně 12 mm, šířka přibližně 6 mm).

Nesyrgy 5 mg/10 mg potahované tablety  
Bílé, oválné, potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně (délka přibližně 12 mm, šířka přibližně 6 mm).

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze, jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných nebivololem a amlodipinem podávanými současně ve stejné dávce jako v kombinaci, ale jako samostatné tablety.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta denně, nejlépe ve stejnou denní dobu.

Fixní kombinace dávek není vhodná pro počáteční terapii. Je-li nutná změna dávkování, má být provedena titrace s jednotlivými složkami.

##### Zvláštní populace

*Starší pacienti*

Vzhledem k omezeným zkušenostem u pacientů starších 75 let je třeba postupovat opatrně a tyto pacienty pečlivě sledovat.

#### *Porucha funkce ledvin*

V případě lehké až středně těžké poruchy funkce ledvin má být úprava dávky u jednotlivých složek provedena před přechodem na fixní kombinaci. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nesouvisejí se stupněm poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce jater*

Přípravek Nesyrgy je u pacientů s jaterní insuficiencí nebo poruchou funkce jater kontraindikován.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Nesyrgy u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Proto se použití u dětí a dospívajících nedoporučuje.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky, deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- Jaterní nedostatečnost nebo porucha funkce jater
- Akutní srdeční selhání
- Šok (včetně kardiogenního šoku)
- Epizody dekompenzace srdečního selhání (také po akutním infarktu myokardu) vyžadující i.v. inotropní léčbu
- Sick sinus syndrom včetně sinoatriálního bloku
- Atrioventrikulární blok druhého a třetího stupně (bez kardiostimulátoru)
- Bronchospasmus a astma bronchiale v anamnéze
- Neléčený feochromocytom
- Metabolická acidóza
- Bradykardie (srdeční frekvence < 60 tepů za minutu před zahájením léčby)
- Hypotenze (systolický krevní tlak < 90 mmHg)
- Těžké poruchy periferní cirkulace
- Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. aortální stenóza vysokého stupně)

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Zvláštní upozornění a opatření uvedená níže a vztahující se ke každé ze složek přípravku se týkají také fixní kombinace přípravku Nesyrgy.

#### *Nebivolol*

##### *Anestézie*

Pokračování beta-blokády snižuje během indukce a intubace riziko arytmií. Pokud je beta-blokáda přerušena při přípravě k operaci, podávání beta-adrenergických antagonistů musí být přerušeno alespoň 24 hodin předem. Opatrnosti je třeba u některých anestetik, která způsobují útlum myokardu (viz bod 4.5). Pacienta lze chránit před vagovými reakcemi intravenózním podáním atropinu.

### *Kardiovaskulární*

Obecně platí, že beta-blokátory nesmí být podávány pacientům s neléčeným městnavým srdečním selháním (MSS), pokud nebyl jejich stav stabilizován.

U pacientů s ischemickou chorobou srdeční má být léčba beta-blokátory vysazována postupně, tj. během 1–2 týdnů. V případě potřeby má být současně zahájena náhradní léčba za účelem prevence exacerbace anginy pectoris.

Beta-blokátory mohou vyvolávat bradykardii: pokud tepová frekvence klesne pod 50–55 tepů/min v klidu a/nebo se u pacienta objeví symptomy naznačující bradykardii, dávka má být snížena.

Beta-blokátory je třeba používat s opatrností u pacientů:

- s poruchami periferního oběhu (Raynaudova nemoc nebo syndrom, intermitentní klaudikace), jelikož může dojít ke zhoršení těchto poruch;
- s atrioventrikulárním blokem prvního stupně, a to z důvodu negativního působení beta-blokátorů na dobu vedení;
- s Prinzmetalovou anginou pectoris z důvodu nekontrolované vazokonstrikce koronárních tepen zprostředkované alfa-receptory: beta-blokátory mohou zvyšovat počet a trvání záchvatů anginy pectoris.

Kombinace nebivololu s blokátory kalciových kanálů typu verapamilu a diltiazemu, s antiarytmiky třídy I a s centrálně působícími antihypertenzivy se obecně nedoporučuje, viz bod 4.5.

### *Metabolické/endokrinnologické*

Nebivolol neovlivňuje hladiny glukózy u diabetických pacientů. U pacientů s diabetem je však třeba opatrnosti, protože nebivolol může maskovat některé příznaky hypoglykémie (tachykardii, palpitace).

Beta-blokátory by při současném podávání s deriváty sulfonylurey mohly dále zvýšit riziko závažné hypoglykémie. Pacientům s diabetem je třeba doporučit pečlivé sledování glykémie (viz bod 4.5).

Beta-blokátory mohou maskovat příznaky tachykardie při hypertyreóze. Náhlé vysazení může příznaky zesílit.

### *Respirační*

Pacienti s chronickou obstrukční plicní nemocí mají beta-blokátory užívat s opatrností, protože může dojít ke zhoršení konstrikce dýchacích cest.

### *Ostatní:*

Pacientům s psoriázou v anamnéze mají být beta-blokátory podávány pouze po pečlivém uvážení.

Beta-blokátory mohou zvyšovat citlivost na alergie a závažnost anafylaktických reakcí.

### *Amlodipine*

#### *Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie*

Stejně jako u jiných vazodilatancií, je vzhledem k amlodipinové složce v přípravku Nesyrgy, nutná zvláštní opatrnost u pacientů s aortální nebo mitrální stenózou nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

#### *Srdeční selhání*

Pacienti se srdečním selháním mají být léčeni s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii s amlodipinem u pacientů se závažným srdečním selháním (NYHA III a IV) byla hlášena vyšší incidence plicního edému ve skupině s amlodipinem než ve skupině s placebem (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, mají být používány s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním, protože mohou zvýšit riziko budoucích kardiovaskulárních příhod a mortalitu.

### *Ostatní*

Stejně jako u jiných antihypertenziv může nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo ischemickým cerebrovaskulárním onemocněním vést k infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě.

#### *Selhání ledvin*

Amlodipin může být u těchto pacientů použit v normálních dávkách. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Klinická studie hodnotící lékové interakce nebyla s přípravkem Nesyrgy provedena. U přípravku Nesyrgy se mohou objevit interakce, které byly identifikovány ve studiích s jednotlivými složkami přípravku Nesyrgy (neбиволol nebo amlodipin). Na základě známých charakteristik neбиволolu a amlodipinu se neočekává žádná klinicky relevantní farmakokinetická interakce mezi jednotlivými složkami v přípravku Nesyrgy.

#### Farmakokinetické interakce

##### *Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Nesyrgy*

Jelikož se metabolismu neбиволolu účastní isoenzym CYP2D6, může současné užívání léčiv inhibujících tento enzym, zvláště paroxetinu, fluoxetinu, thioridazinu a chinidinu, vést ke zvýšení hladiny neбиволolu v plasmě spojenému se zvýšeným rizikem nadměrné bradykardie a nežádoucích účinků.

Současné podávání cimetidinu zvýšilo plazmatické hladiny neбиволolu bez změny klinického účinku.

Současné podávání s ranitidinem neovlivnilo farmakokinetiku neбиволolu. Je-li neбиволol podáván s jídlem a antacidum je užíváno mezi jídly, je možné obě léčby předepsat společně.

Kombinace neбиволolu s nikardipinem mírně zvýšila plazmatické hladiny obou léků bez změny v klinickém účinku. Současné podávání alkoholu, furosemidu nebo hydrochlorothiazidu neovlivnilo farmakokinetiku neбиволolu.

##### *Inhibitory CYP3A4:*

Současné užívání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může vést k významnému zvýšení expozice amlodipinu. Klinický dopad těchto farmakokinetických změn může být výraznější u starších osob. Existuje zvýšené riziko hypotenze. Doporučuje se pečlivé sledování pacientů, a může být nutná úprava dávky.

##### *Induktory CYP3A4:*

Při současném podávání známých induktorů CYP3A4 se plazmatická koncentrace amlodipinu může měnit. Proto má být monitorován krevní tlak a má být zvažena regulace dávky během a po souběžné léčbě, zejména se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná).

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovým džusem se nedoporučuje, protože se u některých pacientů může zvýšit biologická dostupnost, což vede ke zvýšení účinků na snížení krevního tlaku.

##### *Účinky přípravku Nesyrgy na jiné léčivé přípravky*

Nebivolol neovlivňuje farmakokinetiku warfarinu.

V klinických studiích interakcí amlodipin neovlivnil farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu nebo warfarinu.

*Simvastatin*: Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77% zvýšení expozice simvastatinu ve srovnání se samotným simvastatinem. U pacientů užívajících amlodipin je třeba snížit dávku simvastatinu na 20 mg denně.

*Takrolimus*: Při současném podávání s amlodipinem existuje riziko zvýšených hladin takrolimu v krvi. Aby se zabránilo toxicitě takrolimu, vyžaduje podávání amlodipinu pacientům léčeným takrolimem monitorování hladin takrolimu v krvi a případně úpravu dávky takrolimu.

*Inhibitory savčího cíle rapamycinu (mTOR)*: Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabý inhibitor CYP3A. Při současném užívání inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorů mTOR.

*Cyklosporin*: V prospektivní studii u pacientů po transplantaci ledviny bylo pozorováno průměrné 40% zvýšení spodních hladin cyklosporinu, když byl podáván současně s amlodipinem. Současné podávání přípravku Nesyrgy s cyklosporinem může zvýšit expozici cyklosporinu. Během současného užívání je třeba monitorovat spodní hladiny cyklosporinu a podle potřeby je třeba snížit dávku cyklosporinu.

#### Farmakodynamické interakce

Účinek amlodipinu a nebivololu na snížení krevního tlaku se přidává k účinkům jiných antihypertenziv na snížení krevního tlaku.

Následující interakce se vztahují na beta-blokátory obecně.

- Nedoporučované kombinace:

*Antiarytmika I třídy (chinidin, hydrochinidin, cibenzolin, flekainid, disopyramid, lidokain, mexiletin, propafenon)*: Účinek na dobu atrioventrikulárního vedení může být zesílen a negativně inotropní účinek zvýšen (viz bod 4.4).

*Blokátory kalciových kanálů typu verapamil/diltiazem*: negativní vliv na kontraktilitu a atrioventrikulární vedení. Intravenózní podání verapamilu pacientům léčeným beta-blokátory může vést k hluboké hypotenzi a atrioventrikulárnímu bloku (viz. bod 4.4).

*Centrálně působící antihypertenziva (klonidin, guanfacin, moxonidin, methyldopa, rilmenidin)*: Současné užívání centrálně působících antihypertenziv může zhoršit srdeční selhání snížením tonu centrálního sympatického systému (snížení srdeční frekvence a srdečního výdeje, vazodilatace) (viz. bod 4.4). Rychlé vysazení, a to zejména před vysazením beta-blokátoru, může zvyšovat riziko „rebound hypertenze“.

-Kombinace, které vyžadují opatrnost:

*Antiarytmika III třídy (amiodaron)*: Účinek na dobu atrioventrikulárního vedení může být zesílen.

*Anestetika – těkavé halogenidy*: Současné použití beta-blokátorů a anestetik může tlumit reflexní tachykardii a zvýšit riziko hypotenze (viz bod 4.4). Obecně platí, že léčba beta-blokátorem nesmí být náhle ukončena. Pokud pacient užívá přípravek nebivolol, anesteziolog o tom musí být informován.

*Inzulin a perorální antidiabetika*: I když nebivolol neovlivňuje hladinu glukózy, současné podávání může maskovat některé příznaky hypoglykémie (palpitace, tachykardie). Současné podávání beta-blokátorů s deriváty sulfonylurey může zvýšit riziko závažné hypoglykémie (viz bod 4.4).

*Baklofen (spasmolytikum), amifostin (doplněk cytostatik)*: souběžné užívání s antihypertenzivy pravděpodobně zvyšuje pokles krevního tlaku, a proto má být dávkování antihypertenziva patřičně upraveno.

- Kombinace, které je třeba zvážit

*Srdeční glykosidy*: současné užívání může prodlužovat dobu atrioventrikulárního vedení. V klinických studiích s nebivololem nebyly prokázány klinické známky interakce. Nebivolol nemá vliv na kinetiku digoxinu.

*Blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin)*: současné podávání může zvyšovat riziko hypotenze a nelze vyloučit ani zvýšení rizika dalšího zhoršení přečerpávací funkce komor u pacientů se srdečním selháním.

*Antipsychotika, antidepressiva (tricyklická, barbituráty a fenothiaziny)*: současné užívání může zvyšovat hypotenzní účinek beta-blokátorů (aditivní účinek).

*Nesteroidní antirevmatika (NSA)*: Nemají žádný vliv na hypotenzivní účinek nebivololu.

*Sympatomimetika*: Současné užívání může působit proti účinku beta-blokátorů. Beta-blokátory mohou způsobit nekontrolovanou alfa-adrenergní aktivitu sympatomimetik s alfa- i beta-adrenergními účinky (riziko hypertenze, závažné bradykardie a srdečního bloku).

Nebivolol neovlivňuje farmakodynamiku warfarinu.

*Dantrolen (infuze)*: U zvířat je po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorována letální fibrilace komor a kardiovaskulární kolaps ve spojení s hyperkalémií. Vzhledem k riziku hyperkalémie se doporučuje vyhnout se současnému podávání blokátorů kalciových kanálů, jako je amlodipin, u pacientů náchylných k maligní hypertermii a při léčbě maligní hypertermie.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání přípravku Nesyrgy těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie provedené na zvířatech s ohledem na reprodukční toxicitu přípravku Nesyrgy jsou nedostatečné (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Nesyrgy v těhotenství se nedoporučuje.

### Nebivolol

Beta-blokátory mají farmakologické účinky, které mohou mít škodlivý vliv na těhotenství a/nebo plod/novorozence. Beta-blokátory obecně snižují prokrvení placenty, což bývá spojeno s růstovou retardací, nitroděložním úmrtím, potratem nebo předčasným porodem. Nežádoucí účinky (např. hypoglykémie a bradykardie) se mohou objevit i u plodu a novorozenceho dítěte. Pokud je léčba beta-blokátory nutná, upřednostňují se beta1-selektivní blokátory jako nebivolol.

Nebivolol nemá být v těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. Je-li léčba nebivololem považována za nevyhnutelnou, má být sledován uteroplacentální průtok krve a růst plodu. Při škodlivém účinku na těhotenství nebo plod má být zvážena alternativní léčba. Novorozenec musí být pečlivě sledován. Příznaky hypoglykémie a bradykardie lze obvykle očekávat v prvních 3 dnech.

### Amlodipin

Bezpečnost podávání amlodipinu v těhotenství nebyla stanovena. Ve studiích na zvířatech byla při vysokých dávkách pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Podávání v těhotenství se doporučuje pouze v případě, když neexistuje žádná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě přináší větší riziko pro matku a plod.

## Kojení

Užívání přípravku Nesyrgy se během kojení nedoporučuje.

### Nebivolol

Studie na zvířatech prokázaly, že se nebivolol vylučuje do mateřského mléka. Zda se nebivolol vylučuje do lidského mateřského mléka, není známo. Většina beta-blokátorů, zejména lipofilních látek jako je nebivolol a jeho aktivní metabolity, prostupuje do mateřského mléka, i když v různém množství. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Proto matky užívající nebivolol nemají kojit.

### Amlodipin

Amlodipin se vylučuje do lidského mateřského mléka. Podíl dávky, kterou kojeneček dostal, byl odhadnut s interkvartilním rozmezím 3–7 %, maximálně 15 %. Účinek amlodipinu na kojence není znám.

## Fertilita

Neexistují žádné klinické údaje o fertilitě při užívání přípravku Nesyrgy.

### Nebivolol

Nebivolol neměl žádný vliv na fertilitu potkanů s výjimkou dávek několikanásobně vyšších, než je maximální doporučená dávka pro člověka, kdy byly pozorovány nežádoucí účinky na samčí a samičí reprodukční orgány u potkanů a myši (viz bod 5.3). Účinek nebivololu na lidskou fertilitu není znám.

### Amlodipin

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly hlášeny reverzibilní biochemické změny na hlavičce spermií. Klinické údaje týkající se potenciálního účinku amlodipinu na fertilitu jsou nedostatečné. V jedné studii na potkanech byly zjištěny nežádoucí účinky na samčí fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie zabývající se vlivem na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly s přípravkem Nesyrgy provedeny. Amlodipin může mít malý nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud pacienti trpí závratěmi, bolestmi hlavy, únavou nebo nauzeou, může být narušena reakční schopnost.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky jednotlivých složek nebivololu a amlodipinu v klinických studiích, poregistračních studiích bezpečnosti a spontánních hlášeních jsou shrnuty v níže uvedené tabulce.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Pro klasifikaci výskytu nežádoucích účinků byla použita následující terminologie:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

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

Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )

Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 1: Přehled nežádoucích účinků jednotlivých složek přípravku Nesyrgy

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Nebivolol	Amlodipin
Poruchy krve a lymfatického systému	Leukopenie	-	Velmi vzácné
	Trombocytopenie	-	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Léková hypersenzitivita	Není známo	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykémie	-	Velmi vzácné
Psychiatrické poruchy	Zmatenost	-	Vzácné
	Deprese	Méně časté	Méně časté
	Insomnie	-	Méně časté
	Změny nálad (včetně úzkosti)	-	Méně časté
	Noční můry	Méně časté	-
Poruchy nervového systému	Závrať	Časté	Časté
	Dysgeuzie	-	Méně časté
	Bolest hlavy	Časté	Časté (zejména na začátku léčby)
	Hypertonie	-	Velmi vzácné
	Hypoestezie	-	Méně časté
	Parestezie	Časté	Méně časté
	Periferní neuropatie	-	Velmi vzácné
	Somnolence	-	Časté
	Synkopa	Velmi vzácné	Méně časté
	Třes	-	Méně časté
Extrapyramidová porucha	-	Není známo	
Poruchy oka	Zhoršené vidění	Méně časté	-
	Porucha zraku (včetně diplopie)	-	Časté
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	-	Méně časté
Srdeční poruchy	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atrialní fibrilace)	-	Méně časté
	Bradykardie	Méně časté	-
	Srdeční selhání	Méně časté	-
	Infarkt myokardu	-	Velmi vzácné
	Palpitace	-	Časté
Cévní poruchy	Zpomalené AV vedení / AV-blok	Méně časté	-
	Hypotenze	Méně časté	Méně časté
	Zrudnutí	-	Časté
	(Zvýšení) Intermitentní klaudikace	Méně časté	-
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vaskulitida	-	Velmi vzácné
	Bronchospasmus	Méně časté	-
	Kašel	-	Méně časté
	Dyspnoe	Časté	Časté
Gastrointestinální poruchy	Rinitida	-	Méně časté
	Bolest břicha	-	Časté
	Změna způsobu vyprazdňování stolice (včetně průjmu a zácpy)	-	Časté
	Zácpa	Časté	-

	Průjem	Časté	-
	Sucho v ústech	-	Méně časté
	Dyspepsie	Méně časté	Časté
	Flatulence	Méně časté	-
	Gastritida	-	Velmi vzácné
	Hyperplazie dásně	-	Velmi vzácné
	Nauzea	Časté	Časté
	Pankreatitida	-	Velmi vzácné
	Zvracení	Méně časté	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené hodnoty jaterních enzymů	-	Velmi vzácné (většinou v souvislosti s cholestázou)
	Hepatitida	-	Velmi vzácné
	Žloutenka	-	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie	-	Méně časté
	Angioedém	Není známo	Velmi vzácné
	Erythema multiforme	-	Velmi vzácné
	Exantém	-	Méně časté
	Exfoliativní dermatitida	-	Velmi vzácné
	Hyperhidróza	-	Méně časté
	Fotosenzitivita	-	Velmi vzácné
	Pruritus	Méně časté	Méně časté
	Zhoršená psoriáza	Velmi vzácné	-
	Purpura	-	Méně časté
	Vyrážka	Méně časté	Méně časté
	Odlíšné zbarvení kůže	-	Méně časté
	Stevensův-Johnsonův syndrom	-	Velmi vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza	-	Není známo
	Kopřivka	Není známo	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Otok hlezna	-	Časté
	Artralgie	-	Méně časté
	Bolest zad	-	Méně časté
	Svalová křeč	-	Časté
	Myalgie	-	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha močení	-	Méně časté
	Nokturie	-	Méně časté
	Zvýšená frekvence močení	-	Méně časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektivní dysfunkce	Méně časté	Méně časté
	Gynekomastie	-	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	-	Časté
	Bolest na hrudi	-	Méně časté
	Únava	Časté	Časté
	Malátnost	-	Méně časté
	Edém	Časté	Velmi časté
	Bolest	-	Méně časté
Vyšetření	Snížení tělesné hmotnosti	-	Méně časté
	Zvýšení tělesné hmotnosti	-	Méně časté

U některých beta-blokátorů byly hlášeny také následující nežádoucí účinky: halucinace, psychózy, zmatenost, studené/cyanotické končetiny, Raynaudův fenomén, suché oči a okulomukokutánní toxicita praktolového typu.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

Neexistují žádné informace o předávkování přípravkem Nesyrgy u lidí.

### *Nebivolol*

#### *Příznaky*

Příznaky předávkování beta-blokátory jsou: bradykardie, hypotenze, bronchospasmus a akutní srdeční insuficience.

#### *Léčba*

V případě předávkování nebo hypersenzitivity má být pacient pod pečlivým dohledem a má být léčen na jednotce intenzivní péče. Má mu být zkontrolována hladina glukosy v krvi. Vstřebání případných reziduí léku, která mohou být ještě přítomna v zažívacím ústrojí, lze zabránit výplachem žaludku a podáním aktivního uhlí a laxativ. Může být nutné i umělé dýchání. Bradykardie nebo silné vagové reakce mají být léčeny podáním atropinu nebo methylatropinu. Hypotenze a šokový stav mají být léčeny podáním plasmy / náhražek plasmy a, je-li to nutné, také katecholaminy. Proti účinku beta-blokátorů lze působit pomalým intravenózním podáváním isoprenalin hydrochloridu, počínaje dávkou přibližně 5 µg/min, nebo dobutaminu, počínaje dávkou 2,5 µg/min, dokud není dosaženo žádoucího účinku. V obtížných případech lze isoprenalin kombinovat s dopaminem. Pokud se ani tímto způsobem nedosáhne žádoucího účinku, je třeba zvážit intravenózní podání glukagonu 50–100 µg/kg i.v. Je-li to nutné, tato injekce se aplikuje znovu během jedné hodiny a poté následuje – je-li to nutné – i.v. infúze glukagonu 70 µg/kg/hod. V extrémních případech - rezistentní bradykardie lze aplikovat kardiostimulátor.

### *Amlodipin*

#### *Příznaky*

Lze očekávat, že předávkování amlodipinem povede k nadměrné periferní vazodilataci s výraznou hypotenzí a možnou reflexní tachykardií. Byla hlášena výrazná a potenciálně prolongovaná systémová hypotenze až po šok s fatálním koncem.

Jako důsledek předávkování amlodipinem byl vzácně hlášen nekardiogenní plicní edém, který se může projevit s opožděným nástupem (24–48 hodin po požití) a vyžaduje podpůrnou ventilaci.

Včasná resuscitační opatření (včetně zavodnění tekutinami) k udržení perfuze a srdeční činnosti mohou být podpůrné faktory.

#### *Léčba*

Pokud došlo k nedávnému užití, lze zvážit výplach žaludku. U zdravých subjektů bylo prokázáno, že podání aktivního uhlí okamžitě nebo do 2 hodin po požití amlodipinu podstatně snižuje absorpci amlodipinu.

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování vyžaduje aktivní podporu kardiovaskulárního systému, včetně pečlivého sledování funkce srdce a plic, elevace končetin a sledování objemu cirkulujících tekutin a výdeje moči. Vasokonstriktor může být nápomocný při obnově cévního tonu a krevního tlaku za předpokladu, že jeho použití není kontraindikováno. Intravenózní calcium-glukonát může být prospěšný při potlačení účinků blokády vápníkových kanálů.

Vzhledem k tomu, že se amlodipin silně váže na proteiny, není pravděpodobné, že by dialýza byla přínosná.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Betablokátory a blokátory kalciového kanálu, ATC kód: C07FB12

Nesyrgy je kombinací selektivního beta-blokátoru, nebivololu (jako nebivolol-hydrochloridu) a blokátoru kalciového kanálu, amlodipinu (jako amlodipin-besilátu). Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek, snižuje krevní tlak ve větší míře než každá z látek samostatně.

#### Nebivolol/amlodipin

##### Klinická účinnost a bezpečnost

Otevřená intervenční studie fáze IV (MEIN/21/AmNe-Hyp/001; studie BOTTICELLI) hodnotila účinnost a bezpečnost kombinace 5 mg nebivololu a 5 mg nebo 10 mg amlodipinu u pacientů s hypertenzí, jejichž krevní tlak nebyl kontrolován monoterapií betablokátozem nebo blokátorem kalciového kanálu. Po 8 týdnech léčby poskytla kombinace statisticky významné průměrné snížení o -15,2 mmHg ( $\pm 8,32$ ) a -24,2 mmHg ( $\pm 11,75$ ) diastolického a systolického krevního tlaku vsedě, v tomto pořadí, oproti výchozí hodnotě (tj. hodnoty naměřené po 4 týdnech monoterapie buď nebivololem 5 mg nebo amlodipinem 5 mg). Kombinace nebivololu 5 mg a amlodipinu 5 mg nebo 10 mg jednou denně byla bezpečná a dobře tolerovaná a byla v souladu s dobře známým bezpečnostním profilem obou monoterapií.

#### *Nebivolol*

Nebivolol je racemát dvou enantiomerů, SRRR-nebivololu (nebo d-nebivololu) a RSSS-nebivololu (nebo l-nebivololu). Kombinuje dva farmakologické účinky:

Je kompetitivním a vysoce selektivním beta-blokátorem: tento účinek je přičítán SRRR-enantiomeru (d-enantiomeru).

V důsledku interakce s metabolickou cestou L-argininu/oxidu dusnatého má vazodilatační vlastnosti.

Jednorázové a opakované podání nebivololu snižuje u normotenzních jedinců i hypertenzních pacientů srdeční frekvenci a krevní tlak v klidu i během námahy. Hypotenzivní účinek je zachován i při chronické léčbě.

Při podávání terapeutických dávek postrádá nebivolol alfa-adrenergní antagonismus.

Během akutní a chronické léčby nebivololem je u pacientů s hypertenzí systémová cévní rezistence snížena.

Navzdory snížení srdeční frekvence může být snížení srdečního výdeje v klidu a při námaze omezeno v důsledku zvýšení tepového objemu. Klinický význam těchto hemodynamických rozdílů ve srovnání s dalšími beta1-blokátory nebyl plně objasněn.

U pacientů s hypertenzí zvyšuje nebivolol vaskulární odpověď na acetylcholin (ACh) zprostředkovanou NO, která je u pacientů s endoteliální dysfunkcí snížena.

Experimenty *in vitro* a *in vivo* u zvířat ukázaly, že nebivolol nemá žádnou vnitřní sympatomimetickou aktivitu. Experimenty *in vitro* a *in vivo* u zvířat ukázaly, že farmakologické dávky nebivololu nemají žádný membránový stabilizující účinek.

U zdravých dobrovolníků nemá nebivolol žádný významný vliv na maximální výkonnost při námaze nebo na vytrvalost.

Dostupné klinické a preklinické údaje u hypertoniků neprokázaly škodlivý vliv nebivololu na erektilní funkci.

### Amlodipin

Amlodipinová složka přípravku Nesyrgy je blokátor kalciových kanálů, který inhibuje transmembránový tok vápníkových iontů přes potenciálně dependentní kanály typu L do srdce a hladkého svalstva. Experimentální údaje ukazují, že amlodipin se váže na dihydropyridinová i nedihydropyridinová vazebná místa. Amlodipin je relativně cévně selektivní, s větším účinkem na buňky hladkého svalstva cév než na buňky srdečního svalu. Antihypertenzní účinek amlodipinu je odvozen od přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo tepen, což vede ke snížení periferní rezistence a tím i krevního tlaku.

U pacientů s hypertenzí způsobuje amlodipin na dávce závislé, dlouhodobé snížení arteriálního krevního tlaku. Nebyla prokázána hypotenze po první dávce, tachyfylaxe během dlouhodobé léčby nebo rebound hypertenze po náhlém ukončení léčby.

Po podání terapeutických dávek pacientům s hypertenzí způsobuje amlodipin účinné snížení krevního tlaku v poloze na zádech, vsedě a ve stoje. Chronické podávání amlodipinu není spojeno s významnými změnami srdeční frekvence nebo plazmatických hladin katecholaminů. U pacientů s hypertenzí s normální funkcí ledvin snižují terapeutické dávky amlodipinu renální vaskulární rezistenci a zvyšují rychlost glomerulární filtrace a účinný průtok plazmy ledvinami, aniž by se změnila filtrační frakce nebo proteinurie.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Byla provedena jedna bioekvivalenční studie u zdravých dobrovolníků za účelem srovnání přípravku Nesyrgy 5mg/5mg a 5mg/10mg se dvěma samostatnými látkami, podávanými jako volná kombinace, což prokázalo bioekvivalenci z hlediska parametrů AUC a Cmax.

### Absorpce

Oba enantiomery nebivololu se po perorálním podání rychle vstřebávají. Vstřebávání nebivololu není ovlivněno potravou; nebivolol může být podáván s jídlem nebo nezávisle na jídle.

Biologická dostupnost nebivololu po perorálním podání je v průměru 12% u jedinců s rychlým metabolismem a je v podstatě úplná u jedinců s pomalým metabolismem. V ustáleném stavu a při stejných dávkách je maximální plasmatická koncentrace nezměněného nebivololu přibližně 23krát vyšší u jedinců s pomalým metabolismem než u jedinců s rychlým metabolismem.

Pokud vezmeme v úvahu nezměněné léčivo s účinnými metabolity, je rozdíl v maximální plasmatické koncentraci 1,3 až 1,4 násobný. S ohledem na variabilitu rychlosti metabolismu musí být dávkování nebivololu vždy upraveno podle individuálních požadavků každého pacienta: jedinci se pomalým metabolismem mohou proto potřebovat nižší dávky.

Po perorálním podání terapeutických dávek se amlodipin dobře vstřebával s maximálními hladinami v krvi mezi 6-12 hodinami po dávce. Absolutní biologická dostupnost se odhaduje na 64 až 80 %.

Absorpce amlodipinu není ovlivněna současným příjmem potravy.

### Distribuce

V plazmě jsou oba enantiomery nebivololu vázány převážně na albumin.

Vazba na plazmatické bílkoviny činí 98,1 % u SRRR-nebivololu a 97,9 % u RSSS-nebivololu.

Distribuční objem amlodipinu je přibližně 21 l/kg. Studie in vitro prokázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu se váže na plazmatické proteiny.

### Biotransformace

Nebivolol je rozsáhle metabolizován, a to z části na účinné hydroxymetabolity. Nebivolol je metabolizován cestou alicyklické a aromatické hydroxylace, N-dealkylace a glukuronidace; kromě toho vznikají také

glukuronidy hydroxymetabolitů. Metabolismus nebivololu skrze aromatickou hydroxylaci podléhá CYP2D6 geneticky závislému oxidativnímu polymorfismu.

Amlodipin je ve velké míře metabolizován v játrech na neaktivní metabolity, přičemž 10 % původní látky a 60 % metabolitů se vylučuje močí.

#### Eliminace

U jedinců s rychlým metabolismem je eliminační poločas enantiomerů nebivololu v průměru 10 hodin.

U jedinců s pomalým metabolismem je 3 - 5krát delší. U jedinců s rychlým metabolismem jsou plazmatické hladiny RSSS-enantiomeru mírně vyšší než hladiny SRRR-enantiomeru. U jedinců s pomalým metabolismem je tento rozdíl větší. U jedinců s rychlým metabolismem je eliminační poločas hydroxymetabolitů obou enantiomerů v průměru 24 hodin a je asi dvakrát delší než u jedinců s pomalým metabolismem.

Ustálených plazmatických hladin nebivololu je u většiny jedinců (s rychlým metabolismem) dosaženo do 24 hodin a u hydroxymetabolitů pak do několika dnů.

Jeden týden po podání se 38 % dávky vylučuje močí a 48 % stolicí. Množství nezměněného nebivololu vyloučené močí je nižší než 0,5 % dávky.

Terminální plazmatický eliminační poločas je u amlodipinu asi 35-50 hodin a odpovídá dávkování jednou denně.

#### Linearita

Plazmatické koncentrace nebivololu jsou úměrné dávce mezi 1 a 30 mg. Farmakokinetika nebivololu není ovlivněna věkem. Amlodipin vykazuje lineární farmakokinetické charakteristiky závislé na dávce a v ustáleném stavu dochází k relativně malým fluktuacím plazmatických koncentrací v průběhu dávkovacího intervalu.

#### Zvláštní populace

##### *Farmakokinetika u starších pacientů:*

Doba k dosažení maximálních plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších jedinců podobná. Clearance amlodipinu má tendenci se snižovat, což má za následek zvýšení AUC a eliminačního poločasu u starších lidí.

##### *Farmakokinetika u renální dysfunkce:*

Změny plazmatické koncentrace amlodipinu nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin. Těmto pacientům může být amlodipin podáván v normální dávce. Amlodipin není dialyzovatelný.

##### *Farmakokinetika u jaterní dysfunkce:*

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater jsou k dispozici velmi omezené klinické údaje. Pacienti s jaterní insuficiencí mají sníženou clearance amlodipinu, což má za následek delší poločas a zvýšení AUC přibližně o 40-60 %.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech s kombinací nebivolol/amlodipin.

#### Nebivolol

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií genotoxicity, kancerogenního potenciálu, reprodukční toxicity a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Nežádoucí účinky na reprodukční funkci byly zaznamenány pouze při vysokých dávkách, několikanásobně překračujících maximální doporučenou dávku pro člověka (viz bod 4.6).

#### Amlodipin

### *Reprodukční toxikologie*

Reprodukční studie na potkanech a myších prokázaly opoždění data porodu, prodloužené trvání porodu a snížené přežití mláďat při dávkách přibližně 50krát vyšších, než je maximální doporučená dávka pro člověka v mg/kg.

### *Porucha fertility*

Neprokázal se žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci 64 dní a samice 14 dní před pářením) v dávkách až 10 mg/kg/den (8násobek\* maximální doporučené dávky pro člověka 10 mg na základě mg /m<sup>2</sup>). V jiné studii na potkanech, ve které byli samci potkanů léčeni amlodipin-besilátem po dobu 30 dnů v dávce srovnatelné s dávkou u člověka založenou na mg/kg, bylo zjištěno snížení plazmatického folikuly stimulujícího hormonu a testosteronu, stejně jako snížení hustoty spermií a počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

### *Kancerogeneze, mutogeneze*

Neexistují žádné důkazy pro genotoxický a karcinogenní účinek amlodipinu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

- Mikrokrytalická celulóza, typ 101
- Sodná sůl kroskarmelózy
- Kukuřičný škrob
- Hypromelóza, typ 2910
- Polysorbát 80
- Koloidní bezvodý oxid křemičitý
- Magnesium-stearát

#### Potah tablety:

OPADRY 02B220019 žlutá, u Nesyrgy 5 mg/5 mg, složená z:

- Hypromelózy
- Oxidu titaničitého (E 171)
- Makrogolu 400
- Žlutého oxidu železitého (E 172)

OPADRY Y-1-7000 bílá, u Nesyrgy 5 mg/10 mg, složená z:

- Hypromelózy
- Oxidu titaničitého
- Makrogolu 400

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Tablety jsou dodávány v blistrech (PVC/PVDC-Al blistr nebo OPA/Al/PVC-Al blistr, zkráceně Al-Al blistr).  
Velikosti balení: 14, 28, 30, 56, 84, 90 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku <a pro zacházení s ním>**

Žádné zvláštní požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Menarini International Operations Luxembourg S.A., Avenue de la Gare 1, 1611 Luxembourg, Lucembursko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Nesyrgy 5 mg/5 mg potahované tablety: 41/413/23-C  
Nesyrgy 5 mg/10 mg potahované tablety : 41/414/23-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 28. 11. 2024

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

19. 6. 2025