

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nesyrgy, 5 mg + 5 mg, tabletki powlekane
Nesyrgy, 5 mg + 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana produktu leczniczego Nesyrgy 5 mg + 5 mg zawiera 5 mg nebiwololu (w postaci 5,45 mg nebiwololu chlorowodorku) oraz 5 mg amlodypiny (w postaci 6,94 mg amlodypiny bezylanu).

Każda tabletki powlekana produktu leczniczego Nesyrgy 5 mg + 10 mg zawiera 5 mg nebiwololu (w postaci 5,45 mg nebiwololu chlorowodorku) oraz 10 mg amlodypiny (w postaci 13,9 mg amlodypiny bezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Nesyrgy, 5 mg + 5 mg, tabletki powlekane
Żółte, owalne tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie (długość około 12 mm, szerokość około 6 mm).

Nesyrgy, 5 mg + 10 mg, tabletki powlekane
Białe, owalne tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie (długość około 12 mm, szerokość około 6 mm).

Linia podziału na tabletkach ułatwia tylko rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego jako terapia substytucyjna u osób dorosłych, u których ciśnienie krwi jest właściwie kontrolowane za pomocą jednocześnie podawanych nebiwololu i amlodypiny w tych samych dawkach jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletki na dobę w postaci jednorazowej dawki, najlepiej przyjmowana codziennie o tej samej porze.

Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Jeśli wymagana jest zmiana dawkowania, należy dostosować dawkę poszczególnych substancji.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Z powodu ograniczonego doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, należy zachować ostrożność i ściśle kontrolować takich pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku łagodnych do umiarkowanych zaburzeń czynności nerek przed zmianą na lek złożony należy dostosować dawkę poszczególnych substancji. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie są związane ze stopniem niewydolności nerek. Amlodypina nie jest usuwana podczas dializy (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Nesyrgy jest przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością wątroby lub zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nesyrgy u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane na ten temat nie są dostępne. Dlatego nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Niewydolność wątroby lub zaburzenia czynności wątroby
- Ostra niewydolność serca
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny)
- Epizody dekompensacji niewydolności serca (również po ostrym zawale mięśnia sercowego) wymagające leczenia dożylnego lekami inotropowymi
- Zespół chorego węzła zatokowego, w tym blok zatokowo-przedsionkowy
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia (bez wszczepionego stymulatora)
- Stany skurczowe oskrzeli lub astma oskrzelowa w wywiadzie
- Nie leczony guz chromochłonny nadnerczy
- Kwasica metaboliczna
- Bradykardia (częstość akcji serca < 60 uderzeń / minutę przed rozpoczęciem leczenia)
- Niskie ciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg)
- Ciężkie zaburzenia krążenia obwodowego
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia dotyczące każdej z substancji czynnych produktu leczniczego, wymienione poniżej, mają zastosowanie także do produktu leczniczego złożonego Nesyrgy.

Nebiwołol

Znieczulenie ogólne

Utrzymanie blokady receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu w czasie wprowadzenia do znieczulenia oraz intubacji. W razie konieczności przerwania blokady receptorów beta-adrenergicznych w celu przygotowania pacjenta do zabiegu chirurgicznego, należy przerwać podawanie leków beta-adrenolitycznych co najmniej 24 godziny przed zabiegiem.

Zalecana jest ostrożność w przypadku stosowania niektórych środków znieczulających mających depresyjny wpływ na mięsień sercowy (patrz punkt 4.5). W celu przeciwdziałania wystąpieniu reakcji z nerwu błędnego można podać dożylnie atropinę.

Układ sercowo-naczyniowy

Zasadniczo, nie należy stosować leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z nie leczoną zastoinową niewydolnością serca, dopóki ich stan nie zostanie ustabilizowany.

U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca leczenie lekiem beta-adrenolitycznym należy przerywać stopniowo, zmniejszając dawkę w okresie np. 1-2 tygodni. W razie konieczności, zaleca się w tym czasie wprowadzenie odpowiedniego leczenia zapobiegającego zaostrzeniu objawów dławicy piersiowej.

Leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać bradykardię: w przypadku, gdy tętno spoczynkowe pacjenta wynosi poniżej 50-55 uderzeń na minutę i (lub) wystąpią objawy wskazujące na bradykardię, dawkę należy zmniejszyć.

Zalecana jest ostrożność w przypadku stosowania leków beta-adrenolitycznych u pacjentów:

- z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub zespół Raynaud'a, chromanie przestankowe) z uwagi na możliwość zaostrzenia objawów chorobowych;
- z blokiem serca pierwszego stopnia z powodu ujemnego wpływu leków beta-adrenolitycznych na czas przewodzenia;
- z dławicą piersiową typu Prinzmetala z uwagi na możliwość wystąpienia skurczu tętnic wieńcowych spowodowanego pobudzeniem receptorów alfa: leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać liczbę napadów dławicy piersiowej i wydłużać czas ich trwania.

Zasadniczo nie zaleca się jednoczesnego stosowania nebiwololu z antagonistami kanału wapniowego typu werapamilu i diltiazemu, jak również z lekami przeciwpłytkowymi klasy I oraz lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi ośrodkowo. Szczegółowe informacje, patrz punkt 4.5.

Metabolizm i układ hormonalny

Nebiwolol nie wpływa na stężenie glukozy u chorych na cukrzycę. Należy jednak zachować ostrożność u chorych na cukrzycę, ponieważ nebiwolol może maskować niektóre objawy hipoglikemii (tachykardia, kołatania serca).

Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy tachykardii w nadczynności tarczycy. Nagłe przerwanie stosowania nebiwololu może nasilić te objawy.

Układ oddechowy

Zaleca się ostrożne stosowanie leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z przewlekłymi obturacyjnymi chorobami układu oddechowego, ponieważ leki te mogą prowadzić do nasilenia skurczu dróg oddechowych.

Inne

Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie mogą być leczeni lekami beta-adrenolitycznymi jedynie po dokładnym rozważeniu.

Leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać wrażliwość na alergenów oraz nasilenie reakcje anafilaktycznych.

Amlodypina

Zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej; kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu

Ze względu na zawartość amlodypiny w produkcie leczniczym Nesyrgy, podobnie jak w przypadku wszystkich leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej albo z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Niewydolność serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo, dotyczącym podawania amlodypiny u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV wg skali NYHA) zanotowano większą częstość wystąpienia obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Należy zachować ostrożność podczas stosowania antagonistów wapnia, w tym amlodypiny, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu w przyszłości.

Inne

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami krążenia mózgowego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

Niewydolność nerek

U tych pacjentów amlodypina może być stosowana w normalnych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie są związane ze stopniem niewydolności nerek. Amlodypina nie jest usuwana w czasie dializy.

Substancje pomocnicze

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających interakcje leków z produktem leczniczym Nesyrgy. Podczas stosowania produktu leczniczego Nesyrgy mogą wystąpić interakcje zidentyfikowane w badaniach z poszczególnymi substancjami produktu leczniczego Nesyrgy (nebiwololem lub amlodypiną). Na podstawie znanych właściwości nebiwololu i amlodypiny nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy poszczególnymi substancjami leku Nesyrgy.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na Nesyrgy

Ze względu na to, że nebiwolol metabolizowany jest z udziałem izoenzymu CYP2D6, jednoczesne podawanie nebiwololu z substancjami hamującymi aktywność tego enzymu, a w szczególności paroksetyną, fluoksetyną, tiorydazyną i chinidyną, może prowadzić do zwiększenia stężenia nebiwololu w osoczu, co wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia ciężkiej bradykardii i działań niepożądanych.

Jednoczesne stosowanie nebiwololu z cymetydyną powoduje zwiększenie stężenia nebiwololu w osoczu, bez wpływu na działanie kliniczne. Jednoczesne zastosowanie z ranitydyną nie miało wpływu na farmakokinetykę nebiwololu. Możliwe jest zalecenie jednoczesnego stosowania nebiwololu i leków zobojętniających pod warunkiem, że produkt leczniczy Nesyrgy jest przyjmowany z posiłkiem, a lek zobojętniający pomiędzy posiłkami.

Jednoczesne zastosowanie nebiwololu z nikardypiną powodowało niewielkie zwiększenie stężenia obu leków w osoczu, bez wpływu na ich działanie kliniczne. Jednoczesne podanie alkoholu, furosemidu lub hydrochlorotiazydu nie miało wpływu na farmakokinetykę nebiwololu.

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) mogło powodować zwiększenie, nawet znaczne, stężenia amlodypiny w osoczu. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku. Istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia. Zaleca się ścisłą obserwację pacjentów oraz może być konieczne dostosowanie dawki.

Leki indukujące CYP3A4:

Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie tętnicze i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Stosowanie amlodypiny z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym nie jest wskazane ze względu na możliwość zwiększenia biodostępności, co u niektórych pacjentów może nasilać obniżenie ciśnienia tętniczego.

Wpływ Nesyrgy na inne produkty lecznicze

Nebiwołol nie ma wpływu na farmakokinetykę warfaryny.

W badaniach klinicznych interakcji amlodypina nie wpływała na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny lub warfaryny.

Symwastatyna: jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 10 mg amlodypiny z 80 mg symwastatyny powodowało 77% zwiększenie narażenia na symwastatynę, w porównaniu z symwastatyną podawaną w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

Takrolimus: w przypadku jednoczesnego podawania amlodypiny istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi. W celu uniknięcia toksycznego działania takrolimusu, podawanie amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem wymaga kontrolowania stężenia takrolimusu we krwi i w razie konieczności, dostosowania dawki takrolimusu.

Inhibitory kinazy mTOR (ssaczy cel rapamycyny): inhibitory kinazy mTOR, takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów kinazy mTOR, amlodypina może zwiększać narażenie na te inhibitory.

Cyklosporyna: w prospektywnym badaniu z udziałem pacjentów po przeszczepieniu nerki zaobserwowano średnio 40 % zwiększenie minimalnego stężenia cyklosporyny w przypadku jednoczesnego podawania z amlodypiną. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Nesyrgy i cyklosporyny może spowodować zwiększenie narażenia na cyklosporynę. Konieczne może być kontrolowanie stężenia cyklosporyny podczas jednoczesnego podawania amlodypiny oraz, w razie konieczności, zmniejszenie dawki cyklosporyny.

Interakcje farmakodynamiczne

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze amlodypiny sumuje się z działaniem hipotensyjnym innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Niżej wymienione interakcje odnoszą się do wszystkich leków beta-adrenolitycznych.

- Jednoczesne stosowanie niezalecane:

Leki przeciwwarytmiczne klasy I (chinidyna, hydrochinidyna, cybenzolina, flekainid, dyzopiramid, lidokaina, meksyletyna, propafenon): możliwe nasilenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz nasilenie działania inotropowego ujemnego (patrz punkt 4.4).

Grupa antagonistów wapnia typu werapamilu/diltiazemu: negatywny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylnie podanie werapamilu pacjentom stosującym leki beta-adrenolityczne może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia tętniczego i bloku przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym (klonidyna, guanfacyna, moksonidyna, metylodopa, rylmenidyna): jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu

ośrodkowym może nasilać objawy niewydolności serca poprzez zmniejszenie ośrodkowego napięcia współczulnego (zwolnienie czynności serca i pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych) (patrz punkt 4.4). Nagłe przerwanie stosowania leku, szczególnie przed odstawieniem leku beta-adrenolitycznego, może zwiększać ryzyko “nadciśnienia z odbicia”.

- Leczenie skojarzone, które należy stosować z zachowaniem ostrożności:

Leki przeciwartmyczne klasy III (amiodaron): możliwe nasilenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Leki znieczulające - wziewne pochodne halogenowe: jednoczesne stosowanie leków beta-adrenolitycznych i leków znieczulających może łagodzić odruchową tachykardię i zwiększać ryzyko niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4). Jako zasadę ogólną trzeba przyjąć, że należy unikać nagłego przerwania stosowania leku beta-adrenolitycznego. Należy poinformować lekarza anestezjologa, że pacjent przyjmuje nebiwolol.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe: mimo że nebiwolol nie wpływa na stężenie glukozy, jego jednoczesne stosowanie może maskować niektóre objawy hipoglikemii (kołatanie serca, tachykardia).

Baklofen (lek zmniejszający napięcie mięśni), amifostyna (lek wspomagający podczas leczenia przeciwnowotworowego): jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi prawdopodobnie nasila obniżenie ciśnienia tętniczego, dlatego należy odpowiednio dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

- Leczenie skojarzone, które należy rozważyć:

Glikozydy naparstnicy: jednoczesne stosowanie może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Badania kliniczne z zastosowaniem nebiwololu nie wykazały interakcji z glikozydami naparstnicy. Nebiwolol nie wpływa na kinetykę digoksyny.

Antagoniści wapnia z grupy dihydropirydyny (amlodypina, felodypina, lacydypina, nifedypina, nikardypina, nimodypina, nitrendypina): jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko niedociśnienia tętniczego. U pacjentów z niewydolnością serca nie można również wykluczyć zwiększenia ryzyka dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór.

Leki przeciwpyschotyczne (pochodne fenotiazyny), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz barbiturany: jednoczesne stosowanie może nasilać hipotensyjne działanie leków beta-adrenolitycznych (działanie addytywne).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): brak wpływu na hipotensyjne działanie nebiwololu.

Leki sympatykomimetyczne jednoczesne stosowanie może osłabiać działanie beta-adrenolityków. Leki beta-adrenolityczne mogą prowadzić do niehamowanej aktywności alfa-adrenergicznej leków sympatykomimetycznych, zarówno o działaniu na receptory alfa- jak i beta-adrenergiczne (ryzyko nadciśnienia tętniczego, ciężkiej bradykardii i bloku serca).

Nebiwolol nie ma wpływu na farmakodynamikę warfaryny.

Dantrolen (wlew): u zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową, powiązane z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Nesyrgy u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie są wystarczające aby ocenić toksyczny wpływ produktu leczniczego Nesyrgy na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Nesyrgy w ciąży.

Nebiwołol

Leki beta-adrenolityczne wykazują działanie farmakologiczne, które może mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) płód/norowodka. Zasadniczo leki beta-adrenolityczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co może spowodować opóźnienie wzrostu, wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, poronienie lub poród przedwczesny. Działania niepożądane (np.: hipoglikemia i bradykardia) mogą wystąpić u płodu i noworodka. Jeśli leczenie lekami beta-adrenolitycznymi jest konieczne, zalecane są leki wybiórczo blokujące receptory beta₁-adrenergiczne, takie jak nebiwołol.

Nie należy stosować nebiwołolu podczas ciąży, chyba że jest to zdecydowanie konieczne. Jeśli uznano, że leczenie nebiwołolem jest konieczne, należy monitorować maciczno-łożyskowy przepływ krwi i rozwój płodu. W przypadku szkodliwych działań na ciążę lub płód, należy rozważyć leczenie alternatywne. Noworodek powinien być dokładnie obserwowany. Objawy hipoglikemii i bradykardii przeważnie występują w ciągu pierwszych 3 dni.

Amlodypina

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania amlodypiny w ciąży u ludzi. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach toksyczny wpływ na rozrodczość obserwowano podczas stosowania dużych dawek (patrz punkt 5.3). Zaleca się stosowanie w ciąży tylko wtedy, gdy nie ma bezpieczniejszej alternatywy i gdy sama choroba niesie ze sobą większe ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Nesyrgy podczas laktacji.

Nebiwołol

Badania na zwierzętach wykazały przenikanie nebiwołolu do mleka samic. Nie wiadomo, czy nebiwołol przenika do mleka kobiecego. Większość leków beta-adrenolitycznych, zwłaszcza związki lipofilne, takie jak nebiwołol i jego czynne metabolity, przenikają w zmiennych ilościach do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka/ niemowlęcia. Dlatego matki otrzymujące nebiwołol nie powinny karmić piersią.

Amlodypina

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznany.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących płodności podczas stosowania produktu leczniczego Nesyrgy.

Nebiwołol

Nebiwołol nie miał wpływu na płodność szczurów, z wyjątkiem kilkukrotnie większych dawek niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi, gdy obserwowano niekorzystny wpływ na męskie i żeńskie narządy rozrodcze u szczurów i myszy (patrz punkt 5.3). Wpływ nebiwołolu na płodność u ludzi nie jest znany.

Amlodypina

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność nie są wystarczające. W jednym badaniu na szczurach zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono dotychczas badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Nesyrge na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Amlodypina może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli pacjent ma zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność do reagowania może być utrudniona.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane pojedynczych substancji: nebiwololu i amlodypiny zaobserwowane podczas badań klinicznych, badań bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu i pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych.

Tabularyczna lista działań niepożądanych

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

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

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Przegląd działań niepożądanych poszczególnych substancji produktu leczniczego Nesyrge

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Nebiwolol	Amlodypina
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia	-	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne/ Nadwrażliwość na lek		Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Dezorientacja	-	Rzadko
	Depresja	Niezbyt często	Niezbyt często
	Bezsenna	-	Niezbyt często
	Zmiany nastroju (w tym niepokój)	-	Niezbyt często
	Koszmary senne	Niezbyt często	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często	Często
	Zaburzenia smaku	-	Niezbyt często
	Ból głowy	Często	Często (w szczególności na początku leczenia)
	Zwiększenie napięcia	-	Bardzo rzadko
	Niedoczulica	-	Niezbyt często
	Parestezja	Często	Niezbyt często
	Neuropatia obwodowa	-	Bardzo rzadko
	Senność	-	Często
	Omdlenie	Bardzo rzadko	Niezbyt często

	Drżenie	-	Niezbyt często
	Zaburzenia pozapiramidowe	-	Częstość nieznana
Zaburzenia oka	Pogorszenie ostrości widzenia	Niezbyt często	-
	Zaburzenia widzenia (w tym widzenie podwójne)	-	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	-	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	-	Niezbyt często
	Bradykardia	Niezbyt często	-
	Niewydolność serca	Niezbyt często	-
	Zawał mięśnia sercowego	-	Bardzo rzadko
	Kołatanie serca	-	Często
	Zwolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego i (lub) blok przedsionkowo-komorowy	Niezbyt często	-
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze	Niezbyt często	Niezbyt często
	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)	-	Często
	Chromanie przestankowe (nasilenie)	Niezbyt często	-
	Zapalenie naczyń krwionośnych	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często	-
	Kaszel	-	Niezbyt często
	Duszność	Często	Często
	Nieżyt błony śluzowej nosa	-	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	-	Często
	Zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie)	-	Często
	Zaparcie	Często	-
	Biegunka	Często	-
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	-	Niezbyt często
	Niestrawność	Niezbyt często	Często
	Wzdęcia	Niezbyt często	-
	Zapalenie żołądka	-	Bardzo rzadko
	Przerost dziąseł	-	Bardzo rzadko
	Nudności	Często	Często
	Zapalenie trzustki	-	Bardzo rzadko
	Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i	Zwiększenie aktywności	-	Bardzo rzadko (często

drog żółciowych	enzymów wątrobowych		współistniejące z cholestazą)
	Zapalenie wątroby	-	Bardzo rzadko
	Żółtaczka	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	-	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana	Bardzo rzadko
	Rumień wielopostaciowy	-	Bardzo rzadko
	Osutka	-	Niezbyt często
	Złuszczające zapalenie skóry	-	Bardzo rzadko
	Zwiększona potliwość	-	Niezbyt często
	Nadwrażliwość na światło	-	Bardzo rzadko
	Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często
	Nasilenie objawów łuszczycy	Bardzo rzadko	-
	Plamica	-	Niezbyt często
	Obrzęk Quinckego		Bardzo rzadko
	Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często
	Przebarwienie skóry	-	Niezbyt często
	Zespół Stevensa-Johnsona	-	Bardzo rzadko
	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka	-	Częstość nieznana
	Pokrzywka	Częstość nieznana	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Obrzęk okolicy kostek	-	Często
	Ból stawów	-	Niezbyt często
	Ból pleców	-	Niezbyt często
	Kurcze mięśni	-	Często
	Ból mięśni	-	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia oddawania moczu	-	Niezbyt często
	Konieczność oddawania moczu w nocy	-	Niezbyt często
	Częstsze oddawanie moczu	-	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ginekomastia	-	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabienie	-	Często
	Ból w klatce piersiowej	-	Niezbyt często
	Uczucie zmęczenia	Często	Często
	Złe samopoczucie	-	Niezbyt często
	Obrzęk	Często	Bardzo często
	Ból	-	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	-	Niezbyt często
	Zwiększenie masy ciała	-	Niezbyt często

Ponadto, podczas stosowania niektórych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, obserwowano następujące działania niepożądane: omamy, psychozy, splątanie, oziębienie i (lub) zasinienie kończyn, zespół Raynaud'a, suchość spojówek oraz zespół oczno-słuzówkowo-skórny typowy dla praktololu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest informacji dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Nesyrge u ludzi.

Nebiwolol

Objawy

Objawy przedawkowania leków beta-adrenolitycznych są następujące: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli oraz ostra niewydolność serca.

Leczenie

W przypadku przedawkowania lub reakcji nadwrażliwości, pacjent powinien znajdować się pod ścisłą obserwacją na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi. Wchłanianiu produktu pozostającego w przewodzie pokarmowym można zapobiec stosując płukanie żołądka oraz podawanie węgla aktywnego i leków przeczyszczających. Może okazać się konieczne zastosowanie sztucznego oddychania. Zalecane jest podawanie atropiny lub metyloatropiny w celu leczenia bradykardii lub nasilonej reakcji z nerwu błędnego. Spadek ciśnienia i wstrząs należy leczyć przetaczaniem osocza lub podawaniem produktów krwiozastępczych oraz, w razie konieczności, podawaniem amin katecholowych. Blokowaniu receptorów beta-adrenergicznych można przeciwdziałać, podając w powolnym wlewie dożylnym chlorowodorek izoprenaliny, rozpoczynając od dawki około

5 µg/min, lub dobutaminy, rozpoczynając od dawki około 2,5 µg/min, aż do uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie można podać izoprenalinę jednocześnie z dopaminą. W przypadku, gdy powyższe sposoby okażą się nieskuteczne, należy rozważyć dożylne podanie glukagonu w dawce 50-100 µg/kg mc. W razie konieczności dawkę można powtórzyć po upływie jednej godziny lub później oraz, jeśli okaże się to niezbędne, podać glukagon we wlewie dożylnym w dawce 70 µg/kg mc./godz. W skrajnych przypadkach bradykardii odpornej na leczenie farmakologiczne może okazać się konieczne wszczęcie stymulatora serca.

Amlodypina

Objawy

Można spodziewać się, że przedawkowanie amlodypiny może prowadzić do nadmiernego rozszerzenia naczyń obwodowych, ze znacznym niedociśnieniem tętniczym i możliwą odruchową tachykardią. Odnotowano znaczne i potencjalnie długotrwałe niedociśnienie tętnicze, powodujące wstrząs, również wstrząs zakończony zgonem.

Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania

oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

Leczenie

Jeśli przyjęcie produktu leczniczego nastąpiło niedawno, można rozważać płukanie żołądka. Wykazano, że podanie węgla aktywnego zdrowym ochotnikom bezpośrednio lub nie dłużej niż w ciągu 2 godzin od przyjęcia amlodypiny, istotnie zmniejsza wchłanianie amlodypiny.

Klinicznie znaczące niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem wymaga aktywnego podtrzymywania układu sercowo-naczyniowego, w tym ścisłego monitorowania czynności serca i płuc, ułożenia pacjenta w pozycji leżącej z uniesionymi kończynami oraz kontrolowania objętości wewnątrznaczyniowej i ilości oddawanego moczu. W przywróceniu napięcia naczyń i ciśnienia krwi przydatny może być lek zwężający naczynia, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego stosowania. Aby odwrócić skutki blokady kanałów wapniowych korzystne może być podanie dożylnie glukonianu wapnia.

Ponieważ amlodypina wiąże się w dużym stopniu z białkami, dializa najprawdopodobniej nie będzie skuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki beta-adrenolityczne i antagoniści wapnia, kod ATC: C07FB12

Nesyrgy to produkt leczniczy złożony, zawierający nebiwolol (w postaci nebiwololu chlorowodoru), selektywny antagonist receptoru beta-adrenergicznego, oraz amlodypinę (w postaci amlodypiny bezylanu), antagonist wapnia. Połączenie tych substancji czynnych wywiera addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe, prowadząc do większego obniżenia ciśnienia krwi niż występujące po oddzielnym podaniu każdej z substancji czynnych produktu leczniczego.

Nebiwolol/Amlodypina

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W otwartym, interwencyjnym badaniu fazy IV (MEIN/21/AmNe-Hyp/001; badanie BOTTICELLI) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo doraźnego leczenia skojarzonego nebiwololu w dawce 5 mg i amlodypiny w dawce 5 mg lub 10 mg u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których ciśnienie krwi nie było kontrolowane podczas monoterapii lekiem beta-adrenolitycznym lub antagonistą wapnia. Po 8 tygodniach leczenia doraźne skojarzenie zapewniło statystycznie istotne średnie obniżenie odpowiednio rozkurczowego i skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej o -15,2 mmHg ($\pm 8,32$) i -24,2 mmHg ($\pm 11,75$) w porównaniu z wartością wyjściową (tj. wartościami zmierzonymi po 4 tygodniach monoterapii nebiwololem w dawce 5 mg lub amlodypiną w dawce 5 mg). Doraźne skojarzenie nebiwololu w dawce 5 mg i amlodypiny w dawce 5 mg lub 10 mg raz na dobę było bezpieczne i dobrze tolerowane oraz było zgodne z dobrze znanym profilem bezpieczeństwa obu monoterapii.

Nebiwolol

Nebiwolol jest mieszaniną racemiczną dwóch enancjomerów o nazwie SRRR nebiwolol (lub d-nebiwolol) i RSSS nebiwolol (lub l-nebiwolol). Produkt wykazuje dwa działania farmakologiczne: Nebiwolol jest kompetycyjnym i wysoce wybiórczym lekiem beta-adrenolitycznym: działanie to jest przypisywane enancjomerowi SRRR (d-enancjomer).

Wykazuje działanie rozszerzające naczynia, które wynika z oddziaływania na szlak przemian metabolicznych L-arginina/tlenek azotu.

Pojedyncze dawki oraz wielokrotne podawanie dawek nebiwololu powoduje zwolnienie czynności serca

i obniżenie ciśnienia krwi zarówno w spoczynku jak i podczas wysiłku u osób z prawidłowym ciśnieniem krwi, jak i z nadciśnieniem tętniczym. Działanie hipotensyjne utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

W dawkach leczniczych nebiwolol nie blokuje receptorów alfa-adrenergicznych.

Zarówno w czasie doraźnego jak i długotrwałego nebiwololem, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dochodzi do zmniejszenia obwodowego oporu naczyniowego. Pomimo zwolnienia czynności serca, zmniejszenie pojemności minutowej serca w spoczynku i w czasie wysiłku może być ograniczone przez zwiększenie objętości wyrzutowej. Kliniczne znaczenie tych różnic hemodynamicznych, w porównaniu z innymi antagonistami receptorów β_1 , nie jest w pełni poznane.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nebiwolol nasila, zależną od tlenu azotu reakcję naczyń, na acetylocholinę (ACh), która jest zmniejszona u pacjentów z dysfunkcją śródbłonna.

Badania *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach dowiodły, że nebiwolol nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatomimetycznej.

Badania *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach wykazały również, że nebiwolol stosowany w dawkach farmakologicznych nie wykazuje działania stabilizującego błonę komórkową.

W badaniach u zdrowych ochotników, nebiwolol nie wykazywał znaczącego wpływu na maksymalną wydolność wysiłkową i wytrzymałość.

Dostępne dane przedkliniczne i kliniczne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazały, że nebiwolol nie ma szkodliwego wpływu na erekcję.

Amlodypina

Substancja czynna produktu leczniczego Nesyrgy – amlodypina jest antagonistą wapnia, hamującym przezłonowy napływ jonów wapnia i ich przenikanie poprzez kanały typu L zależne od potencjału do serca i mięśni gładkich. Dane eksperymentalne wykazują, że amlodypina wiąże się zarówno z miejscami wiązania dihydropirydynowymi i poza-dihydropirydynowymi. Amlodypina jest stosunkowo naczyniowybiórcza i oddziałuje silniej na komórki mięśni gładkich naczyń niż na komórki mięśnia sercowego. Przeciwnadciśnieniowe działanie amlodypiny polega na bezpośrednim działaniu rozkurczającym na mięśnie gładkie tętnic, co prowadzi do zmniejszenia oporu obwodowego, a tym samym – obniżenia ciśnienia krwi.

U pacjentów z nadciśnieniem amlodypina powoduje długotrwałe, zależne od dawki obniżenie ciśnienia tętniczego. Brak danych, aby po podaniu pierwszej dawki wystąpiło niedociśnienie, tachyfilaksja podczas długotrwałego leczenia lub powrót nadciśnienia w przypadku nagłego przerwania leczenia.

Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem amlodypina powoduje skuteczne obniżenie ciśnienia krwi w pozycji leżącej, siedzącej i stojącej. Długotrwałe stosowanie amlodypiny nie wiąże się z istotnymi zmianami częstości akcji serca lub stężenia amin katecholowych w osoczu krwi.

U pacjentów z nadciśnieniem, z zachowaną prawidłową czynnością nerek, amlodypina w dawkach terapeutycznych zmniejsza opór naczyniowy w nerkach, zwiększa współczynnik przesączania kłębuszkowego i efektywny przepływ osocza przez nerki, bez wpływu na przesączoną frakcję i białkomocz.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Przeprowadzono jedno badanie biorównoważności z udziałem zdrowych ochotników w celu porównania tabletek powlekanych produktu leczniczego Nesyrgy w dawce 5 mg + 5 mg i 5 mg + 10 mg z dwoma pojedynczymi substancjami czynnymi podawanymi doraźnie w skojarzeniu, wykazując biorównoważność pod względem parametrów AUC i C_{max} .

Wchłanianie

Oba enancjomery nebiwololu są szybko wchłaniane po podaniu doustnym. Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie nebiwololu; substancja może być przyjmowana w czasie lub między posiłkami. Dostępność biologiczna nebiwololu po podaniu doustnym wynosi około 12% u osób z szybkim metabolizmem i jest niemal całkowita u osób z wolnym metabolizmem. W stanie stacjonarnym i po zastosowaniu takich samych dawek, maksymalne stężenie niezmienionego nebiwololu w osoczu jest około 23 razy większe u osób wolno metabolizujących w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie. Jeżeli uwzględni się produkt w postaci niezmienionej oraz jego czynne metabolity, różnica stężeń maksymalnych w osoczu jest 1,3 do 1,4-krotna. Z powodu różnej szybkości metabolizmu, dawki nebiwololu należy ustalać indywidualnie, w zależności od potrzeb pacjenta: osoby z wolnym metabolizmem mogą wymagać stosowania mniejszych dawek. Po doustnym podaniu dawki terapeutycznej amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie w surowicy występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. Całkowitą biodostępność amlodypiny ocenia się na 64-80%. Wchłanianie amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem spożywania pokarmu.

Dystrybucja

Oba enancjomery nebiwololu w osoczu wiążą się głównie z albuminami. Stopień wiązania z białkami osocza wynosi 98,1% dla SRRR nebiwololu i 97,9% dla RSSS nebiwololu. Objętość dystrybucji dla amlodypiny wynosi około 21 l/kg. W badaniach *in vitro* wykazano, że amlodypina jest w około 97,5% związana z białkami osocza.

Metabolizm

Nebiwolol jest intensywnie metabolizowany, częściowo do czynnych pochodnych hydroksylowych. Nebiwolol jest metabolizowany w procesach alicyklicznej i aromatycznej hydroksylacji, poprzez N- dealkilację oraz sprzęganie z kwasem glukuronowym; ponadto, z pochodnych hydroksylowych powstają glukuronidy. Metabolizm nebiwololu przez aromatyczną hydroksylację jest zależny od polimorfizmu genetycznego enzymu CYP2D6. Amlodypina jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów; 10% substancji macierzystej i 60% metabolitów jest wydalone z moczem.

Eliminacja

U osób z szybkim metabolizmem okres półtrwania w fazie eliminacji enancjomerów nebiwololu wynosi średnio 10 godzin. U osób z wolnym metabolizmem jest od 3 do 5 razy dłuższy. U osób z szybkim metabolizmem stężenie enancjomeru RSSS w osoczu jest nieco większe od stężenia enancjomeru SRRR. Różnica ta jest większa u osób wolno metabolizujących. U osób z szybkim metabolizmem okres półtrwania w fazie eliminacji hydroksylowych metabolitów obu enancjomerów wynosi średnio 24 godziny. Jest on około dwa razy dłuższy u osób z wolnym metabolizmem. U większości pacjentów (szybko metabolizujących) stężenie w stanie stacjonarnym nebiwololu w osoczu jest osiągane w ciągu 24 godzin, a hydroksylowych metabolitów w ciągu kilku dni. Tydzień po podaniu produktu, 38% podanej dawki wydalą się z moczem, a 48% z kałem. Wydalanie z moczem niezmienionego nebiwololu wynosi poniżej 0,5% podanej dawki. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi 35-50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę.

Liniowość

Stężenie nebiwololu w osoczu jest proporcjonalne do dawek w zakresie 1-30 mg. Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę nebiwololu. Amlodypina wykazuje liniową charakterystykę farmakokinetyczną zależną od dawki, a w stanie stacjonarnym występują stosunkowo niewielkie wahania stężenia w osoczu w przedziale dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Farmakokinetyka u osób w podeszłym wieku:

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest porównywalny w przypadku pacjentów młodych i starszych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny zmniejsza się, co powoduje zwiększanie AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji.

Farmakokinetyka u osób z zaburzeniami czynności nerek:

Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie wykazują korelacji ze stopniem zaburzenia czynności nerek.

U takich pacjentów amlodypinę można podawać w zwykłej dawce. Amlodypiny nie można usunąć za pomocą dializy.

Farmakokinetyka u osób z zaburzeniami czynności wątroby:

Dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby zmniejsza się klirens amlodypiny i wydłuża okres półtrwania, co powoduje zwiększenie AUC o około 40% – 60%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących skojarzenia nebiwololu i amlodypiny.

Nebivolol

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Niekorzystny wpływ na czynności rozrodcze odnotowano jedynie po podaniu dużych dawek, kilkakrotnie większych niż maksymalna zalecana dawka u ludzi (patrz punkt 4.6).

Amlodypina

Toksyczny wpływ na rozmnażanie

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach mniej więcej 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg/dobę (ośmiokrotnie* większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parowaniem). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom szczurów podawano amlodypinę bezytan w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/kg przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia i liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutageneza

Nie ma dowodów na genotoksyczne i rakotwórcze działanie amlodypiny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

- Celuloza mikrokrystaliczna typ 101
- Kroskarmeloza sodowa
- Skrobia kukurydziana
- Hypromeloza typ 2910
- Polisorbat 80
- Krzemionka koloidalna bezwodna

- Magnezu stearynian

Otoczka:

OPADRY 02B220019 Yellow, dla Nesyrgy 5 mg + 5 mg, składająca się z:

- Hypromeloza
- Tytanu dwutlenek (E 171)
- Makrogol 400
- Żelaza tlenek żółty (E 172)

OPADRY Y-1-7000 White, dla Nesyrgy 5 mg + 10 mg, składająca się z:

- Hypromeloza
- Tytanu dwutlenek
- Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki znajdują się w blistrach z folii PVC/PVDC/Aluminium.

Wielkości opakowań: 7, 14, 28, 30, 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nesyrgy, 5 mg + 5 mg:

Nesyrgy, 5 mg + 10 mg:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**