

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Несирджи 5 mg/5 mg филмирани таблетки
Несирджи 5 mg/10 mg филмирани таблетки

Nesyrgy 5 mg/5 mg film-coated tablets
Nesyrgy 5 mg/10 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	22120068/69
Разрешение №	69767-8 22-08-2015
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Несирджи 5 mg/5 mg съдържа 5 mg небиволол (nebivolol) като 5,45 mg небиволол хидрохлорид (as 5,45 mg nebivolol hydrochloride) и 5 mg амлодипин (amlodipine) като 6,94 mg амлодипин безилат (as 6,94 mg amlodipine besilate).

Всяка филмирана таблетка Несирджи 5 mg/10 mg съдържа 5 mg небиволол (nebivolol) като 5,45 mg небиволол хидрохлорид (as 5,45 mg nebivolol hydrochloride) и 10 mg амлодипин (amlodipine) като 13,9 mg амлодипин безилат (as 13,9 mg amlodipine besilate).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Несирджи 5 mg/5 mg филмирани таблетки:

Жълти, елипсоидни, филмирани таблетки (дължина около 12 mm, широчина около 6 mm).

Несирджи 5 mg/10 mg филмирани таблетки:

Бели, елипсоидни, филмирани таблетки с делителна черта от едната страна (дължина около 12 mm, широчина около 6 mm).

Делителната черта е само за улесняване на счупването за по-лесно преглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

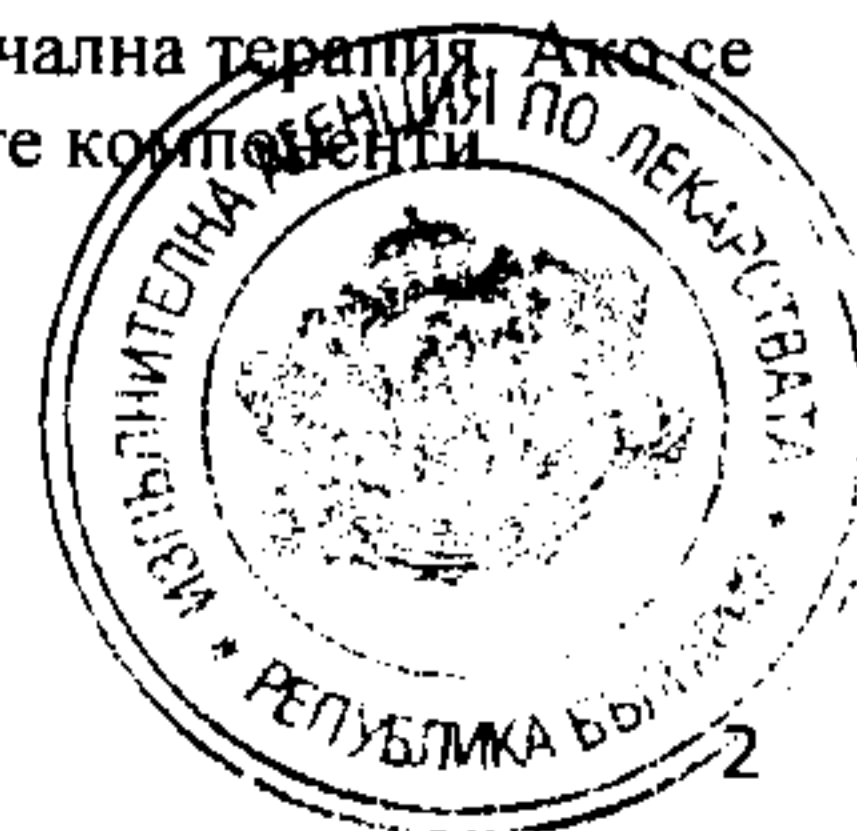
Лечение на есенциална хипертония като заместителна терапия при възрастни пациенти, адекватно контролирани с небиволол и амлодипин, прилагани едновременно в същото дозово ниво, както при комбинацията, но с отделни таблетки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е една таблетка на ден като единична доза, за предпочитане по едно и също време на деня. Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начална терапия. Ако се налага промяна на дозировката, трябва да се извърши титриране с отделните компоненти.

Специални популации



Старческа възраст

С оглед на ограничения опит при пациенти над 75 години, трябва да се подхожда с внимание при тези пациенти и те да се проследяват внимателно.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Коригиране на дозата трябва да се извърши с отделните активни вещества, преди да се премине към фиксирана комбинация в случай на леко до умерено бъбречно увреждане. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не се диализира (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Несирджи е противопоказан при пациенти с чернодробна недостатъчност или увредена чернодробна функция.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Несирджи при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Няма налични данни. Поради това не се препоръчва употребата при деца и юноши.

Начин на приложение

Перорално приложение

Таблетките могат да бъдат приемани със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, дихидропиридинови производни или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

- Чернодробна недостатъчност или увреждане на чернодробната функция
- Остра сърдечна недостатъчност
- Шок (включително кардиогенен шок)
- Епизоди на декомпенсация на сърдечна недостатъчност (също след остър миокарден инфаркт), изискващи интравенозна инотропна терапия
- Синдром на болния синусов възел, включително сино-атриален блок
- Сърдечен блок втора и трета степен (без пейсмейкър)
- Анамнеза за бронхоспазъм и бронхиална астма
- Нелекуван феохромоцитом
- Метаболитна ацидоза
- Брадикардия (сърдечна честота < 60 удара/минута преди началото на лечението)
- Хипотония (систолично артериално налягане < 90 mmHg)
- Тежки нарушения в периферното кръвообращение.
- Обструкция на изходния тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения и предпазни мерки, свързани с всяко от активните вещества, както е изброено по-долу, се отнасят за фиксираната комбинация Несирджи.

Небиволол

Анестезия



Ако не се преустанови, бета-блокадата намалява риска от аритмии по време на въвеждане в анестезия и интубиране. Когато бета-блокадата се прекъсва при подготовка за оперативна намеса, приложението на бета-блокери трябва да се преустанови поне 24 часа преди това.

Необходимо е внимание при приложението на някои анестетици, които потискат миокардната функция. За да се предотврати появата на вагусови реакции при тези пациенти, може да се приложи интравенозно атропин.

Сърдечно-съдова система

По принцип бета-адренергичните антагонисти не трябва да се използват при пациенти с нелекувана застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), с изключение на случаите, когато състоянието на пациента е стабилизирано.

При пациенти с исхемична болест на сърцето приложението на бета-адренергичните антагонисти трябва да се преустанови постепенно, в продължение на повече от 1-2 седмици. При необходимост през този период се започва заместваща терапия, за да се избегне екзацербация на ангина пекторис.

Бета-адренергичните антагонисти могат да индуцират брадикардия: ако честотата на пулса се понижи под 50-55 удара/минута в покой и/или при симптоми, насочващи за брадикардия, дозата трябва да се намали.

Бета-адренергичните антагонисти трябва да се използват с внимание при:

- пациенти с нарушено периферно кръвообращение (болест или синдром на Рейно, интермитентно накуцване), тъй като може да настъпи утежняване на тези заболявания;
- при пациенти с първа степен сърдечен блок, поради негативния ефект на бета-блокерите върху времето на провеждане;
- при пациенти с ангина на Принцметал, тъй като при тях се наблюдава коронарен вазоспазъм, медиран от алфа-рецепторите, които не се блокират. Бета-адренергичните антагонисти могат да увеличат честотата и продължителността на ангинозните пристъпи.

По принцип не се препоръчва комбинирането на небиволол с калциеви антагонисти от верапамил или дилтиаземов тип, с антиаритмици клас I и с централно-действащи антихипертензивни лекарства, за повече информация вижте точка 4.5.

Метаболизъм/Ендокринна система

Небиволол не повлиява нивата на кръвната глюкоза при пациенти със захарен диабет. По принцип е препоръчително да се внимава при диабетици, тъй като небиволол може да маскира някои от симптомите на хипогликемия (тахикардия, палпитации).

Бета-блокерите могат допълнително да увеличат риска от тежка хипогликемия, когато се използват едновременно със сулфонилурейни производни. Пациентите с диабет трябва да бъдат съветвани да следят внимателно нивата на кръвната си захар (вж. точка 4.5).

Приложението на бета-блокери при пациенти с хипертиреозидизъм може да маскира симптоми на тахикардия. Внезапното прекъсване на лечението може да засили симптомите.

Дихателна система

Бета-блокерите трябва да се прилагат предпазливо при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест, тъй като могат да засилят спазма на дихателните пътища.

Други

Пациенти с анамнеза за псориазис трябва да приемат бета-блокери само след внимателна преценка.

Бета-адренергичните антагонисти могат да засилят чувствителността към алергени и тежестта на анафилактичните реакции.

Амлодипин

Стеноза на аортната и митралната клапи, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия



Поради съдържанието на амлодипин в Несирджи, както и при другите вазодилататори е необходимо специално внимание при пациентите, които страдат от стеноза на аортната или митралната клапа или от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Сърдечна недостатъчност

Пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват с внимание. В дългосрочно, плацебо-контролирано проучване с амлодипин при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) докладваната честота на белодробен оток е по-висока в групата на амлодипин в сравнение с групата на плацебо. Блокерите на калциевите канали, включително и амлодипин, трябва да се използват с внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от бъдещи сърдечносъдови инциденти и смъртност.

Други

Както при всяко антихипертензивно средство, прекаленото намаление на артериалното налягане при пациенти с исхемична болест на сърцето или исхемична мозъчно-съдова болест би могло да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Бъбречна недостатъчност

Амлодипин може да се използва при такива пациенти в нормални дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не корелират със степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не се диализира.

Помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не е провеждано клинично проучване за оценка на лекарствените взаимодействия с Несирджи. Взаимодействия, които са идентифицирани в проучвания с отделните активни вещества на Несирджи (небиволол или амлодипин), могат да възникнат при употреба на Несирджи. Въз основа на известните характеристики на небиволол и амлодипин не се очаква клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между отделните активни вещества на Несирджи.

Фармакокинетични взаимодействия

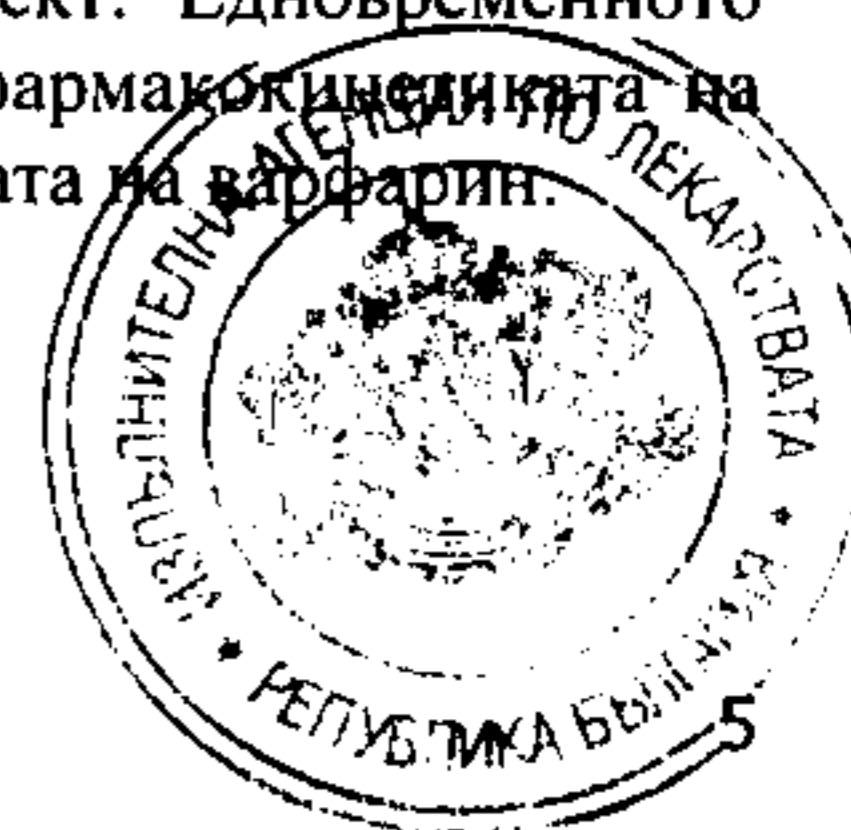
Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на Несирджи

В метаболизирането на небиволол участва изоензима CYP2D6. Ето защо едновременното приложение на вещества, които потискат този ензим, особено пароксетин, флуоксетин, тиоридазин и хинидин, може да доведе до повишени нива на небиволол, свързани с повишен риск от тежка брадикардия и нежелани ефекти.

Едновременното приложение на симетидин повишава плазмените нива на небиволол без да променя клиничния ефект. Приложението на ранитидин не променя фармакокинетиката на небиволол. Двете лекарства може да се предпишат заедно, като небиволол се приема по време на хранене, а антиацидът – между две хранения.

Едновременното приложение на небиволол и никардипин води до леко повишение на плазмените нива и на двете лекарства без да променя клиничния ефект. Едновременното приложение на алкохол, фуросемид или хидрохлоротиазид не променя фармакокинетиката на небиволол. Небиволол не повлиява фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин.

CYP3A4 инхибитори



Едновременното приложение на амлодипин с мощни или умерени СYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително увеличаване на експозицията към амлодипин. Клиничните ефекти от тези фармакокинетични промени може да са по-изявени при пациенти в старческа възраст. Има повишен риск от хипотония. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите и коригиране на дозата при необходимост.

СYP3A4 индуктори

При едновременно прилагане с известни индуктори на СYP3A4, плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това трябва да се следи кръвното налягане и да се регулира дозата, както по време на, така и след едновременния прием, особено със силни индуктори на СYP3A4 (например, рифампицин, жълт кантарион).

Приложението на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като може да се увеличи бионаличността при някои пациенти, което води до увеличаване на ефекта на намаляване на кръвното налягане.

Ефекти на Несирджи върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Небиволол не повлиява фармакокинетиката на варфарин.

В клинични проучвания за взаимодействие, амлодипин не повлиява фармакокинетичния профил на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

Симвастатин: Едновременното приложение на многократни дози от 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин води до 77% увеличаване на експозицията към симвастатин в сравнение със симвастатин, приложен самостоятелно. Намалете дозата на симвастатин на 20 mg дневно при пациенти, които приемат амлодипин.

Такролимус: Има риск от повишаване на кръвните нива на такролимус при едновременен прием с амлодипин. С цел избягване интоксикацията с такролимус, при приложението на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус, е необходимо проследяване на кръвните нива на такролимус и коригиране на дозата при необходимост.

Инхибитори на mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin): инхибиторите на mTOR като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на СYP3A. Амлодипин е слаб СYP3A инхибитор. При едновременна употреба с mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи експозицията на mTOR инхибиторите.

Циклоспорин: В проспективно проучване с пациенти с бъбречна трансплантация е установено средно увеличение с 40% на общите нива на циклоспорин при едновременната му употреба с амлодипин. Едновременната употреба на Несирджи с циклоспорин може да доведе до повишена експозиция на циклоспорин. При комбинирано лечение е необходимо наблюдение на общото ниво на циклоспорин, както и намаляване на дозата при необходимост.

Фармакодинамични взаимодействия

Понижаващите кръвното налягане ефекти на амлодипин и небиволол се добавят към понижаващите кръвното налягане ефекти на други антихипертензивни средства.

Следните взаимодействия се отнасят за бета-адренергичните антагонисти като



Комбинации, които не се препоръчват

Антиаритмични лекарства клас I (хинидин, хидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропafenон): може да се потенцира ефектът върху атрио-вентрикуларното проводно време и да се усили отрицателният инотропен ефект (вж. т. 4.4).

Калциеви антагонисти от верапамил/дилтиаземов тип: негативен ефект върху контрактилитета и атрио-вентрикуларната проводимост. Интравенозното приложение на верапамил при пациенти, приемащи бета-блокери, може да доведе до тежка хипотония и атрио-вентрикуларен блок (вж. т. 4.4).

Централно-действащи антихипертензивни лекарства (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдопа, рилменидин): едновременното приложение на централно-действащи антихипертензивни лекарства може да влоши сърдечната недостатъчност чрез понижаване на централния симпатиков тонус (понижаване в сърдечната честота и сърдечния дебит, вазодилатация) (вж. т. 4.4). Внезапно преустановяване, особено преди преустановяване на бета-блокери, може да повиши риска от „ребаунд“ хипертония.

Комбинации, които трябва да се прилагат с внимание:

Антиаритмични лекарства клас III (амиодарон): може да се потенцира ефектът върху атрио-вентрикуларното проводно време.

Анестетици – летливи халогени: едновременното приложение на бета-адренергични блокери и анестетици може да намали проявата на рефлекторна тахикардия и да повиши риска от хипотония (вж. т. 4.4). По принцип да се избягва внезапното преустановяване на бета-блокери. Анестезиологът трябва да бъде информиран, ако пациентът приема небиволол.

Инсулин и перорални антидиабетни лекарствени продукти: въпреки че небиволол не повлиява нивата на кръвната глюкоза, може да маскира някои симптоми на хипогликемията (палпитации, тахикардия). Едновременната употреба на бета-блокери със сулфонилурейни производни може да повиши риска от тежка хипогликемия. (вж. точка 4.4).

Баклофен (антиспастично средство), амифостин (антинеопластична добавъчна терапия): едновременната употреба на антихипертензивни лекарствени продукти е вероятно да увеличи понижението на кръвното налягане; поради това дозировката на антихипертензивните лекарствени продукти трябва да се коригира своевременно.

Комбинации, които трябва да се имат предвид:

Дигиталисови гликозиди: едновременното приложение може да увеличи атрио-вентрикуларното проводно време. Клиничните изпитвания с небиволол не показват клинични доказателства за взаимодействия. Небиволол не повлиява кинетиката на дигоксин.

Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин): едновременното приложение може да увеличи риска от хипотония и не може да се изключи увеличен риск от допълнително влошаване на камерната помпена функция при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Антипсихотици, антидепресанти (трициклични, барбитурати и фенотиазини): едновременното приложение може да засили хипотензивният ефект на бета-блокерите (адитивен ефект).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): нямат ефект върху понижаване на кръвното налягане ефект на небиволол.



Симпатикомиметичните лекарства: едновременното приложение може да противодейства на бета-антагонистичната активност. Бета-блокери могат да доведат до безпрепятствена алфа-адренергична активност на симпатикомиметиците с алфа- и с бета-адренергична активност (опасност от хипертония, тежка брадикардия и сърдечен блок).

Небиволол не повлиява фармакодинамиката на варфарин.

Дантролен (инфузия): При животни се наблюдава смъртоносна камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс във връзка с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва едновременното приложение на блокери на калциевите канали като амлодипин да се избягва при пациенти, предразположени към злокачествена хипертермия и при лечението на злокачествена хипертермия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма налични данни за употребата на Несирджи при бременни жени.

Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност на Несирджи (вижте точка 5.3).

Несирджи не се препоръчва по време на бременност.

Небиволол

Бета-адренорецепторните блокери притежава фармакологичен ефект, който може да причини вредни ефекти при бременност и/или при плода/новороденото. По принцип бета-блокери намаляват перфузията на плацентата, което може да доведе до забавен растеж, вътреутробна смърт, аборт или преждевременно раждане. Възможно е да се проявят и нежелани реакции (напр. хипогликемия и брадикардия) у плода и новороденото. Ако приложението на бета-блокери е наложително, се предпочита приложението на бета-1 селективни блокери.

Небиволол не трябва да се използва по време на бременност освен при наличие на категорична необходимост. Ако приложението на небиволол е наистина необходимо, трябва да се проследяват утеро-плацентарният кръвоток и растежът на плода. При наличие на вреден ефект върху бременността или у плода, трябва да се приложи друго лечение. Новороденото трябва внимателно да се проследява. Симптомите на хипогликемия и брадикардия по принцип се очакват в рамките на първите 3 дни.

Амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност не е установена. При проучвания при животни е наблюдавана репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Употребата по време на бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато самото заболяване носи по-голям риск за майката и плода.

Кърмене

Несирджи не се препоръчва по време на кърмене.

Небиволол

Опитите с животни показват, че небиволол се екскретира в кърмата. Не е известно дали небиволол се екскретира в майчиното мляко при човек. По-голяма част от бета-блокери, най-вече липофилните вещества като небиволол и неговите активни метаболити, преминават в майчиното мляко в различна степен. Не може да се изключи риск за новородените/кърмащите. Ето защо при майки, приемащи небиволол, не се препоръчва кърмене.

Амлодипин



Амлодипин се екскретира в кърмата. Делът на дозата на майката, получена от кърмачето, е оценен с интерквартилен диапазон от 3 – 7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачета не е известен.

Фертилитет

Няма налични данни за влияние върху фертилитета при употребата на Несирджи.

Небиволол

Небиволол няма ефект върху фертилитета на плъхове, освен при дози няколко пъти по-високи от максималната препоръчвана доза при хора, когато са наблюдавани нежелани ефекти върху мъжките и женските репродуктивни органи при плъхове и мишки (вж. точка 5.3). Ефектът на небиволол върху фертилитета при хората не е известен.

Амлодипин

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, се съобщава за обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са открити неблагоприятни ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Липсват изпитвания за влиянието на Несирджи върху способността за шофиране и работа с машини. Амлодипин може да има слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите страдат от световъртеж, главоболие, умора или гадене, способността за реакция може да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени отделно за хипертония и за хронична сърдечна недостатъчност поради базови разлики в тези две заболявания.

Резюме на профила на безопасност

Нежеланите реакции от отделните активни вещества небиволол и амлодипин в клинични проучвания, проучвания за безопасност след получаване на разрешение и спонтанни съобщения са обобщени в таблицата по-долу.

Табличен списък на нежеланите реакции

Използвани са следните термини, за да се класифицира появата на нежелани реакции:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$)

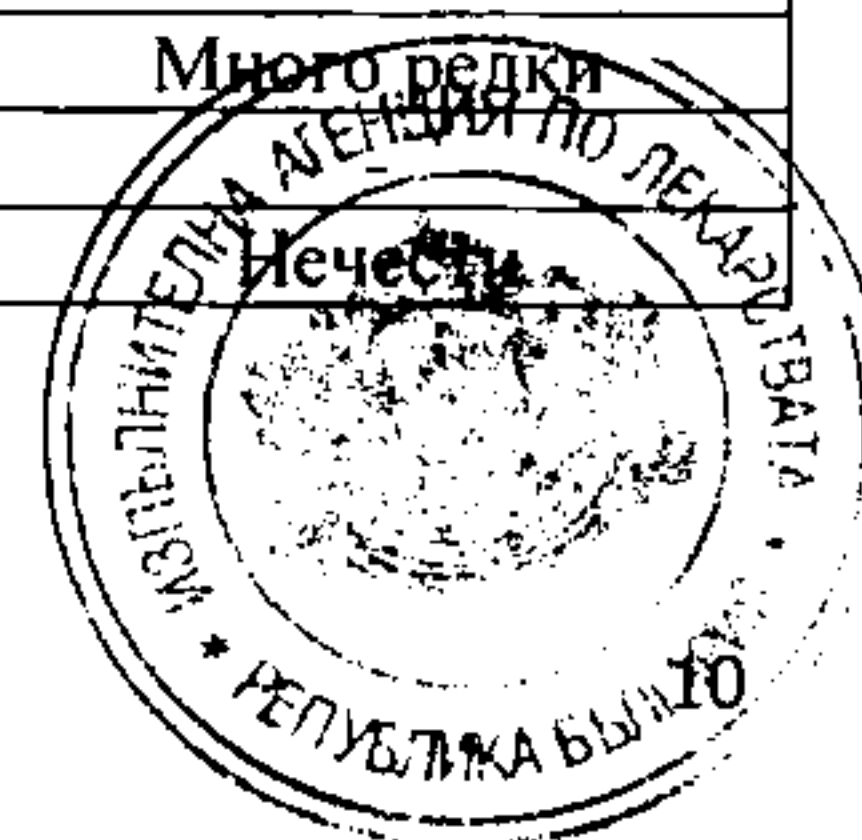
С неизвестна честота (не може да бъде направена оценка от наличните данни)

Таблица 1: Преглед на нежеланите реакции с отделните активни вещества на Несирджи

Система/орган	Нежелани реакции	Честота	
		Небиволол	Амлодипин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения	-	Много редки
	Тромбоцитопения	-	Много редки
Нарушения на имунната			



система	Лекарствена свръхчувствителност	С неизвестна честота	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия	-	Много редки
Психични нарушения	Състояние на обърканост	-	Редки
	Депресия	Нечести	Нечести
	Безсъние	-	Нечести
	Промени в настроението (включително тревожност)	-	Нечести
	Кошмари	Нечести	-
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести	Чести
	Дисгеузия	-	Нечести
	Главоболие	Чести	Чести (особено при започване на лечението)
	Хипертония	-	Много редки
	Хипоестезия	-	Нечести
	Парестезия	Чести	Нечести
	Периферна невропатия	-	Много редки
	Сънливост	-	Чести
	Синкоп	Много редки	Нечести
	Тремор	-	Нечести
	Екстрапирамидни нарушения	-	С неизвестна честота
Зрителни нарушения	Замъглено виждане	Нечести	-
	Зрителни нарушения (включително диплопия)	-	Чести
Нарушение на ухото и лабиринта	Тинитус	-	Нечести
Сърдечни нарушения	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	-	Нечести
	Брадикардия	Нечести	-
	Сърдечна недостатъчност	Нечести	-
	Миокарден инфаркт	-	Много редки
	Палпитация	-	Чести
	Забавена AV проводимост/AV-блок	Нечести	-
Съдови нарушения	Хипотония	Нечести	Нечести
	Зачервяване (увеличаване на) интермитентна клаудикация	Нечести	-
	Васкулит	-	Много редки
	Нарушения на дихателна система,	Бронхоспазъм	Нечести
	Кашлица	-	Нечести



гръден кош и медиастинум	Диспнея	Чести	Чести	
	Ринит	-	Нечести	
Гастро-интестинални нарушения	Абдоминална болка	-	Чести	
	Променени навици на перисталтика (включително диария и запек)	-	Чести	
	Констипация	Чести	-	
	Диария	Чести	-	
	Сухота в устата	-	Нечести	
	Диспепсия	Нечести	Чести	
	Метеоризъм	Нечести	-	
	Гастрит	-	Много редки	
	Хиперплазия на венците	-	Много редки	
	Гадене	Чести	Чести	
	Панкреатит	-	Много редки	
	Повръщане	Нечести	Нечести	
	Хепато-билиарни нарушения	Повишение в чернодробните ензими	-	Много редки (най- често свързани с холестаза)
Хепатит		-	Много редки	
Жълтеница		-	Много редки	
Нарушения на кожа и подкожие	Алоpecia	-	Нечести	
	Ангиедем	С неизвестна честота	Много редки	
	Еритема мултиформе	-	Много редки	
	Екзантем	-	Нечести	
	Ексфолиативен дерматит	-	Много редки	
	Хиперхидроза	-	Нечести	
	Реакции на фоточувствителност	-	Много редки	
	Пруритус	Нечести	Нечести	
	Влошаване на псориазиса	Много редки	-	
	Пурпура	-	Нечести	
	Обрив	Нечести	Нечести	
	Промяна в цвета на кожата	-	Нечести	
	Синдром на Стивънс- Джонсън	-	Много редки	
	Токсична епидермална некролиза	-	С неизвестна честота	
	Уртикария	С неизвестна честота	Нечести	
	Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Подуване на глезените	-	Чести
		Артралгия	-	Нечести
Болка в гърба		-	Нечести	
Мускулни крампи		-	Чести	
Миалгия		-	Нечести	
Renal and urinary disorders	Нарушения в уринирането	-	Нечести	
	Никтурия	-	Нечести	
	Увеличено честота на	-	Нечести	



	уриниране		
Нарушения на репродуктивна система, млечна жлеза	Еректилна дисфункция	Нечести	Нечести
	Гинекомастия	-	Нечести
Общи нарушения и усложнения на мястото на прилагане	Астения	-	Чести
	Болка в гърдите	-	Нечести
	Умора	Чести	Чести
	Неразположение	-	Нечести
	Оток	Чести	Много чести
	Болка	-	Нечести
Investigations	Намаляване на теллото	-	Нечести
	Увеличаване на теллото	-	Нечести

Следните нежелани реакции също са докладвани при някои бета-адренергични антагонисти: халюцинации, психози, объркване, студени/цианотични крайници, феномен на Рейно, сухота в очите и окуло-мукокутанна токсичност от типа на практолол.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 28903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Липсват данни за предозиране с Несирджи.

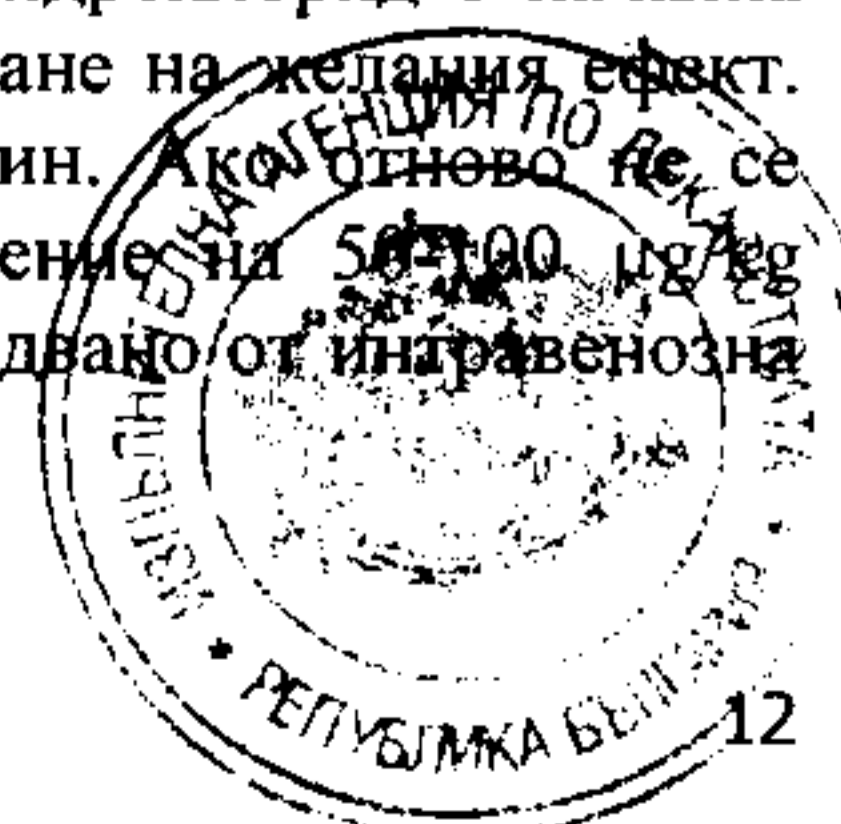
Небиволол

Симптоми

Симптоми на предозиране с бета-блокери са: брадикардия, хипотония, бронхоспазм и остра сърдечна недостатъчност.

Лечение

В случаи на предозиране или свръхчувствителност пациентът трябва да се наблюдава непрекъснато и да се лекува в интензивно отделение. Трябва да се контролират стойностите на кръвната захар. Резорбцията на евентуално останало количество от лекарството в гастроинтестиналния тракт може да се предотврати чрез стомашна промивка и приложението на активен въглен или лаксативни средства. Може да се наложи и изкуствено дишане. Брадикардията или силно изразените вагусови реакции се лекуват чрез приложението на атропин или метилатропин. При хипотонията и шок се прилага плазма или плазмени заместители и при необходимост – катехоламин. На бета-блокиращия ефект може да се противодейства чрез бавно интравенозно приложение на изопреналин хидрохлорид с начална доза около 5 µg/min или добутамин с начална доза 2,5 µg/min до достигане на желания ефект. При рефрактерни случаи изопреналин може да се комбинира с допамин. Ако отново не се постигне желаният ефект, може да се обмисли интравенозно приложение на 50-100 µg/kg глюкагон и при необходимост да се повтори в рамките на един час, последвано от интравенозно



инфузия глюкагон 70 µg/kg/h. В екстремни случаи на брадикардия може да се постави пейсмейкър.

Амлодипин

Симптоми

Може да се очаква предозирането на амлодипин да доведе до прекомерна периферна вазодилатация с подчертана хипотония и вероятно рефлекторна тахикардия. Съобщава се за изразена и потенциално продължителна системна хипотония до и включително шок с фатален изход.

Рядко се съобщава за некардиогенен белодробен оток като последица от предозирание с амлодипин, което може да се прояви със забавено начало (24-48 часа след поглъщане) и да изисква вентилаторно подпомагане на дишането. Ранните реанимационни мерки (включително претоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Лечение

Ако приемът е бил скоро, може да се обмисли стомашна промивка. При здрави индивиди е доказано, че приложението на активен въглен незабавно или до 2 часа след приема на амлодипин значително намалява абсорбцията на амлодипин.

Клинично значимата хипотония, дължаща се на предозирание, изисква активна подкрепа на сърдечно-съдовата система, включително внимателно проследяване на сърдечната и белодробната функция, повдигане на крайниците и внимание към обема на циркулиращата течност и отделянето на урина. Вазоконстрикторът може да помогне за възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане, при условие че няма противопоказания за употребата му. Интравенозният калциев глюконат може да бъде от полза за обръщане на ефектите от блокадата на калциевите канали.

Тъй като амлодипин се свързва във висока степен с протеините, диализата не е от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтичен клас: бета-блокери и блокери на калциевите канали

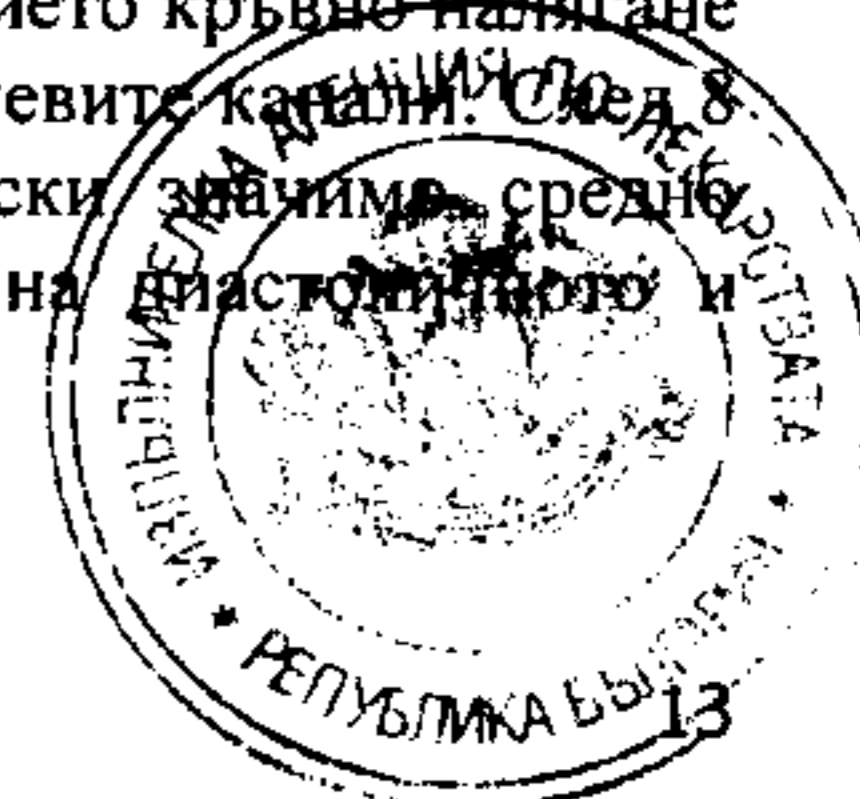
АТС код: C07FB12

Несирджи е комбинация от селективен бета-блокер - небиволол (като небиволол хидрохлорид) и блокер на калциевите канали - амлодипин (като амлодипин безилат). Комбинацията от тези съставки има допълнителен антихипертензивен ефект, намалявайки кръвното налягане в по-голяма степен, отколкото всеки компонент поотделно.

Небиволол / Амлодипин

Клинична ефикасност и безопасност

В отворено, интервенционално, фаза IV проучване (MEIN/21/AmNe-Hyp/001; проучване на BOTTICELLI) са оценени ефикасността и безопасността на екстемпоралната комбинация от небиволол 5 mg и амлодипин 5 mg или 10 mg при пациенти с хипертония, чието кръвно налягане е било неконтролирано при монотерапия с бета-блокери или блокери на калциевите канали. След 8 седмици лечение екстемпоралната комбинация е осигурила статистически значимо средно намаление от -15,2 mmHg (± 8,32) и -24,2 mmHg (± 11,75) съответно на диастоличното и



систоличното кръвно налягане в седнало положение спрямо изходното ниво (т.е. стойности, измерени след 4 седмици на монотерапия с небиволол 5 mg или амлодипин 5 mg). Екстемпоралната комбинация от небиволол 5 mg и амлодипин 5 mg или 10 mg веднъж дневно е безопасна и добре поносима и в съответствие с добре известния профил на безопасност на двете монотерапии.

Небиволол

Небиволол е рацемат от два енантиомера, SRRR-небиволол (или d-небиволол) и RSSS-небиволол (или l-небиволол). Небиволол съчетава два фармакологични ефекта:

- той е конкурентен и селективен бета-рецепторен антагонист: този ефект се дължи на SRRR-енантиомера (d-енантиомера);
- има леко вазодилатативно действие в резултат на взаимодействие със системата L-аргинин/азотен окис.

Еднократното и многократно приложение на небиволол понижава сърдечната честота и кръвното налягане в покой и при усилие при нормотензивни индивиди и хипертензивни пациенти. Антихипертензивният ефект се запазва и при продължително лечение.

Небиволол в терапевтични дози е лишен от алфа-антагонистична активност.

При остро и продължително лечение на хипертоници с небиволол се понижава периферното системно съдово съпротивление. Независимо от понижаване на сърдечната честота, благодарение на увеличаване на ударния обем се ограничават намалението на минутния сърдечен обем в покой и при движение. Все още не е добре установено клиничното значение на тези хемодинамични параметри в сравнение с други селективни бета-1 блокери.

При хипертоници небиволол повишава NO-медирирания отговор на съдовете към ацетилхолин (АцХ), който е понижен при пациенти с ендотелна дисфункция.

In vitro и *in vivo* изследванията с животни показват, че небиволол е лишен от вътрешна симпатикомиметична активност.

In vitro и *in vivo* изследванията с животни показват, че фармакологични дози на небиволол нямат мембрано-стабилизиращо действие.

При здрави доброволци небиволол не оказва значително действие върху максималния физически капацитет и издръжливост.

Наличните предклинични и клинични данни при пациенти с хипертония не показват вредни ефекти на небиволол върху еректилната функция.

Амлодипин

Амлодипиновият компонент на Несирджи е блокер на калциевите канали, който инхибира трансмембрания приток на калциеви йони през потенциално зависимите L-тип канали в сърцето и гладката мускулатура. Експерименталните данни показват, че амлодипин се свързва както с дихидропиридиновите, така и с недихидропиридиновите места на свързване. Амлодипин е относително съдово селективен, с по-голям ефект върху васкуларните гладкомускулни клетки, отколкото върху клетките на сърдечния мускул. Антихипертензивният ефект на амлодипин се дължи на директен релаксиращ ефект върху гладката мускулатура на артериите, което води до понижаване на периферното съпротивление и следователно на кръвното налягане.

При пациенти с хипертония амлодипин причинява дозозависимо, продължително понижаване на артериалното кръвно налягане. Няма данни за хипотония при първата доза, за тахифилаксия по време на продължително лечение или за ребаунд хипертония след внезапно спиране на терапията.



След прилагане на терапевтични дози при пациенти с хипертония, амлодипин води до ефективно понижаване на кръвното налягане в легнало, седнало и изправено положение. Хроничната употреба на амлодипин не е свързана със значителни промени в сърдечната честота или плазмените нива на катехоламини. При пациенти с хипертония и нормална бъбречна функция терапевтичните дози амлодипин намаляват бъбречното съдово съпротивление и повишават скоростта на гломерулна филтрация и ефективния бъбречен плазмен поток, без да променят филтрационната фракция или протеинурията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Проведено е едно проучване за биоеквивалентност при здрави доброволци, за да се сравнят Несирджи 5 mg/5 mg и 5 mg/10 mg филмирани таблетки спрямо двете отделни активни вещества, дадени като екстемпорална комбинация, демонстрирайки биоеквивалентност по отношение на параметрите AUC и C_{max}.

Абсорбция

И двата енантиомера на небиволол се резорбират бързо след перорално приложение.

Абсорбцията на небиволол не се повлиява от храната. Небиволол може да се приема със или без храна.

Бионаличността на небиволол при перорално приложение е средно 12% при пациентите с бърз метаболизъм и почти пълна при пациентите с бавен метаболизъм. При пациентите с бавен метаболизъм пиковите плазмени концентрации на непроменения небиволол са около 23 пъти по-високи в сравнение с пациентите с бърз метаболизъм, отчетени в стабилно състояние и при едни и същи дози. Ако се имат предвид сумата от непромененото лекарство плюс активните метаболити, разликата в пиковите плазмени концентрации е около 1,3 до 1,4 пъти. Поради разликите в скоростта на метаболизиране, дозата небиволол трябва винаги да се съобразява с индивидуалните изисквания на пациента и в този смисъл при пациентите с бавен метаболизъм са необходими по-ниски дози.

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре с пикови нива в кръвта между 6 - 12 часа след дозата. Абсолютната бионаличност се оценява между 64 и 80%. Абсорбцията на амлодипин не се влияе от едновременния прием на храна.

Разпределение

И двата енантиомера в плазмата се свързват главно с албумина.

Свързването с плазмените протеини е 98,1% за SRRR-небиволол и 97,9% за RSSS-небиволол.

Обемът на разпределение на амлодипин е приблизително 21 l/kg. In vitro проучванията показват, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин се свързва с плазмените протеини.

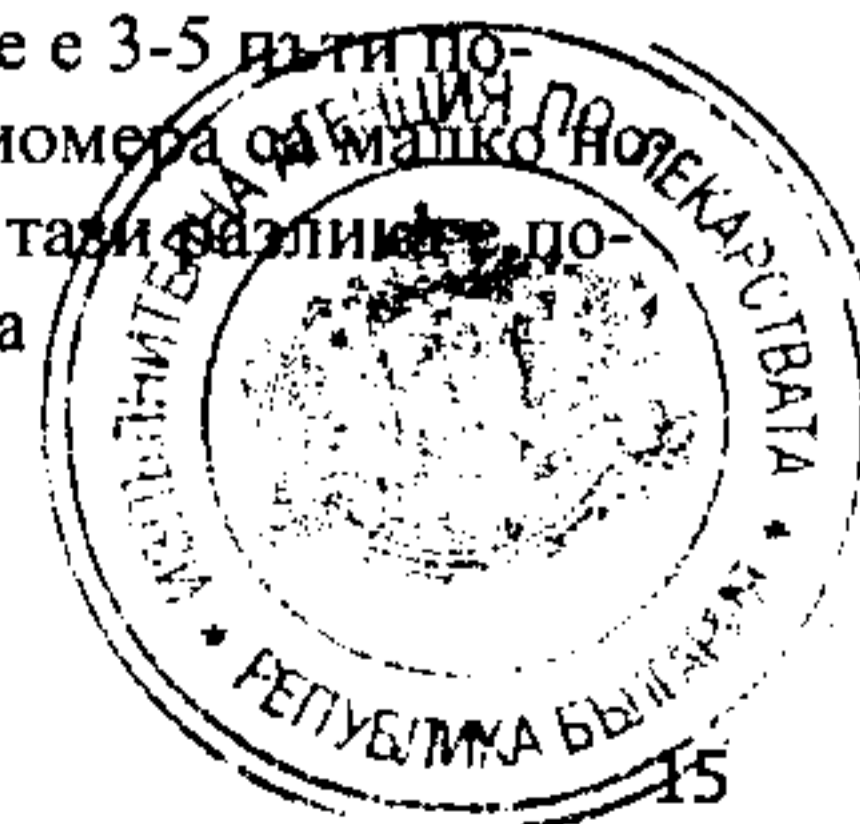
Биотрансформация

Небиволол се метаболизира изцяло, отчасти в активни хидроксид-метаболити. Небиволол се метаболизира чрез алициклична и ароматна хидроксилация, N-деалкилация и глюкуронидизация; в допълнение се образуват глюкурониди на хидроксид-метаболитите. Метаболизмът на небиволол чрез ароматна дехидроксилация е предмет на CYP2D6 зависим оксидативен полиморфизъм.

Амлодипин се метаболизира изцяло в черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от изходната субстанция и 60% от метаболитите се екскретират с урината.

Елиминиране

При пациентите с бърз метаболизъм, елиминационният полуживот на енантиомерите на небиволол е средно 10 часа. При пациентите с бавен метаболизъм това време е 3-5 пъти по-дълго. При пациентите с бърз метаболизъм плазмените нива на RSSS-енантиомера са значително по-високи от тези на SRRR-енантиомера. При пациентите с бавен метаболизъм тази разлика е по-голяма. При пациентите с бърз метаболизъм елиминационният полуживот на



хидроксиметаболитите на двата енантиомера е около 24 часа, а при пациентите с бавен метаболизъм е около 2 пъти по-дълго.

Плазмени нива в стабилно състояние при повечето пациенти (с бърз метаболизъм) се постигат в рамките на 24 часа за небиволол и за няколко дни за хидроксиметаболитите.

Една седмица след приложение 38% от дозата се екскретира в урината и 48% във фецеса.

Екскретираният непроменен небиволол в урината е по-малко от 0,5% от дозата. Терминалният полуживот на плазмена елиминация на амлодипин е около 35-50 часа и съответства на еднократна дневна доза.

Линейност

Плазмените концентрации са пропорционални на дозата в рамките на 1-30 mg.

Фармакокинетиката на небиволол не се повлиява от възрастта.

Амлодипин проявява линейни, дозо-зависими фармакокинетични характеристики и при стабилно състояние има сравнително малки колебания в плазмените концентрации през интервала на дозиране.

Специални популации

Фармакокинетика при пациенти в старческа възраст:

Времето за достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е подобно при пациенти в старческа възраст и по-млади пациенти. Клирънсът на амлодипин има тенденция да се понижава с последващи увеличения на AUC и елиминационния полуживот при хора в старческа възраст.

Фармакокинетика при бъбречна дисфункция:

Промените в плазмената концентрация на амлодипин не корелират със степента на бъбречно увреждане. При тези пациенти амлодипин може да се прилага в нормалната доза. Амлодипин не се диализира.

Фармакокинетика при чернодробна дисфункция:

Има много малко клинични данни относно прилагането на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. При пациенти с чернодробна недостатъчност има намален клирънс на амлодипин, което води до по-дълъг полуживот и увеличение на AUC с приблизително 40- 60%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са проведени проучвания върху животни за комбинацията небиволол/ амлодипин.

Небиволол

Предклиничните данни не разкриват специален риск за хората, базирайки се на конвенционални проучвания за генотоксичност, репродуктивна токсичност, токсичност за развитието и карциногенен потенциал. Страничните ефекти върху репродуктивната функция са регистрирани само при високи дози, надвишаващи няколко пъти максималната препоръчвана доза при хора (вж. точка 4.6).

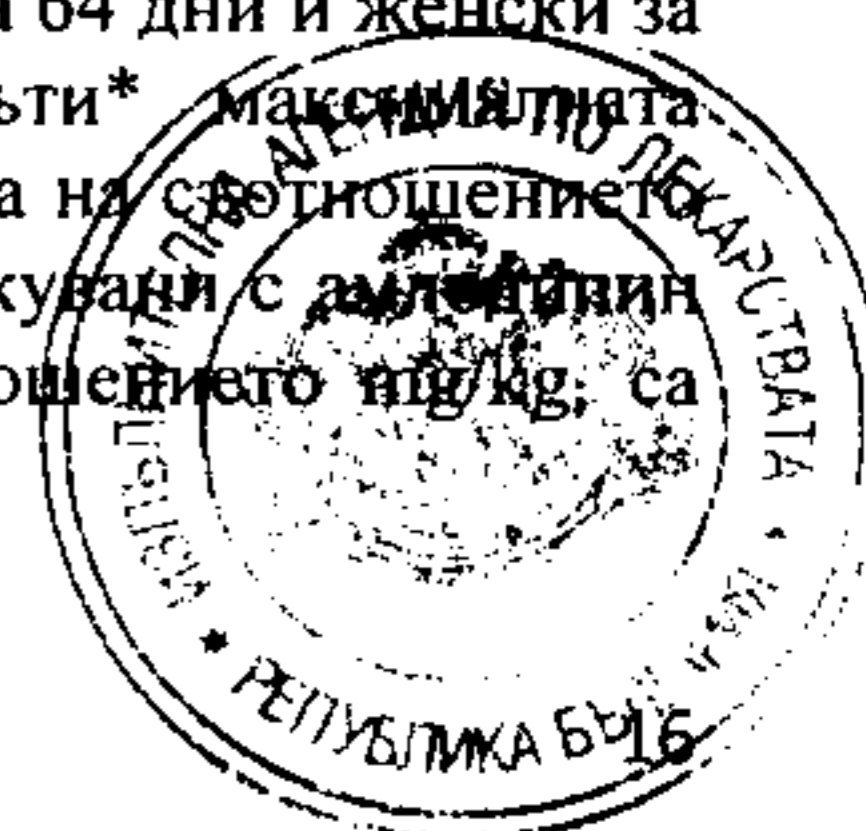
Амлодипин

Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки са показали забавяне на раждането, увеличена продължителност на раждането и понижена преживяемост на потомството при дозировка около 50 пъти по-висока от препоръчителната дози при хора на база съотношението mg/kg.

Увреждане на фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, лекувани с амлодипин (мъжки за 64 дни и женски за 14 дни преди чифтосването) при дози до 10 mg/kg/дневно (8 пъти* максималната препоръчителна доза при хора на базата съотношението на 10 mg на базата на съотношението mg/m²). При друго проучване с плъхове, в което мъжките индивиди са лекувани с амлодипин безилат за 30 дни с доза, сравнима с тази при хора на базата на съотношението mg/kg, са



установени намалени нива в плазмата на фоликул-стимулиращия хормон и тестостерон, както и намаляване на плътността на спермата и в броя на зрелите сперматиди и Сертолиевите клетки.

Канцерогенност, мутагенност

Няма доказателства за генотоксичен и канцерогенен ефект на амлодипин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

- Микрокристална целулоза, тип 101
- Кроскармелоза натрий
- Царевично нишесте
- Хипромелоза, тип 2910
- Полисорбат 80
- Силициев диоксид колоиден, безводен
- Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

OPADRY® 02B220019 Жълто, при Несирджи 5 mg/5 mg, съставено от:

- Хипромелоза
- Титанов диоксид (E171)
- Макрогол 400
- Железен оксид, жълт (E172)

OPADRY® Y-1-7000 Бяло, при Несирджи 5 mg/10 mg, съставено от:

- Хипромелоза
- Титанов диоксид
- Макрогол 400

6.2 Несъвместимости

Няма.

6.3 Срок на годност

24 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Таблетки в блистер (PVC/PVDC-Al блистер или OPA/Al/PVC-Al блистер с абrevиатура Al-Al блистер).

14, 28, 30, 56, 84, 90 таблетки.

Не всички опаковки могат да се продават в различните страни.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Липсват специални препоръки.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Несирджи 5 mg/5 mg филмирани таблетки : 20250068
Несирджи 5 mg/10 mg филмирани таблетки : 20250069

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21/02/2025

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

06/2025

