FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nesyrgy 5 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

Nesyrgy 5 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Nesyrgy 5 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película contiene 5 mg de nebivolol (como 5,45 mg de nebivolol hidrocloruro) y 5 mg de amlodipino (como 6,94 mg de amlodipino besilato).

Cada comprimido de Nesyrgy 5 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película contiene 5 mg de nebivolol (como 5,45 mg de nebivolol hidrocloruro) y 10 mg de amlodipino (como 13,9 mg de amlodipino besilato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Nesyrgy 5 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimidos recubiertos con película amarillos, ovalados (12 mm de largo aprox., 6 mm de ancho aprox.).

Nesyrgy 5 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimidos recubiertos con película blancos, ovalados, con una ranura para fraccionar en una de las caras (12 mm de largo aprox., 6 mm de ancho aprox.).

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial como terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con nebivolol y amlodipino administrados simultáneamente con el mismo nivel de dosis que en la combinación, pero en comprimidos separados.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de un comprimido al día como una única dosis, preferiblemente a la misma hora del día. La combinación a dosis fija no es adecuada como terapia inicial. En caso de requerir un cambio de posología, la titulación debe realizarse con los componentes individuales.

Poblaciones especiales

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes de edad avanzada
Dada la limitada experiencia en pacientes mayores de 75 años, se debe tener precaución y monitorizar cuidadosamente estos pacientes.

Insuficiencia renal
En caso de insuficiencia renal leve a moderada el ajuste de la dosis debe realizarse con los componentes individuales antes de cambiar a la combinación a dosis fija. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no están relacionados con el grado de insuficiencia renal. Amlodipino no es dializable (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática
Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o función hepática alterada.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. Por tanto, su uso no está recomendado en niños y adolescentes.

Forma de administración

Vía oral.
Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, derivados de dihidropiridina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Insuficiencia hepática o función hepática alterada
- Insuficiencia cardiaca aguda
- Shock (incluyendo shock cardiogénico)
- Episodios de descompensación de insuficiencia cardiaca (también tras infarto agudo de miocardio) que requieran terapia inotrópica intravenosa
- Síndrome del seno enfermo, incluyendo bloqueo sinoauricular
- Bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado (sin marcapasos)
- Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial
- Feocromocitoma no tratado
- Acidosis metabólica
- Bradicardia (frecuencia cardiaca < 60 latidos/minuto previo al inicio de la terapia)
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg)
- Alteraciones graves de la circulación periférica
- Obstrucción del conducto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej., estenosis de la aorta de alto grado)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las advertencias y precauciones especiales relacionadas con cada monocomponente, listadas a continuación, aplican a la combinación a dosis fija de Nesyrgy.

Nebivolol

Anestesia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El bloqueo beta continuado reduce el riesgo de arritmias durante la inducción y la intubación. Si se interrumpe el bloqueo beta en la preparación para la cirugía, se deberá interrumpir el antagonista beta-adrenérgico al menos 24 horas antes.
Se debe tener precaución con el uso de ciertos anestésicos que causan depresión miocárdica (ver sección 4.5). Se puede proteger el paciente frente a reacciones vagales mediante administración intravenosa de atropina.

Cardiovascular
En general, los antagonistas beta-adrenérgicos no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que su estado esté estabilizado.
En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos debe ser discontinuado gradualmente, es decir, en 1-2 semanas. Si es necesario, la terapia de sustitución debe iniciarse al mismo tiempo, para prevenir la exacerbación de la angina de pecho.
Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden inducir bradicardia: si el pulso desciende por debajo de 50 - 55 latidos/minuto en reposo y/o el paciente experimenta síntomas que sugieren una bradicardia, se debe reducir la dosis.
Los antagonistas beta-adrenérgicos deben emplearse con precaución en pacientes:
- con alteraciones de la circulación periférica (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), ya que puede producirse un agravamiento de estas alteraciones;
- con bloqueo cardiaco de primer grado, debido al efecto negativo de los betabloqueantes en el tiempo de conducción;
- con angina de Prinzmetal debido a la vasoconstricción arterial coronaria mediada por el receptor alfa: los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar el número y la duración de los ataques de angina.

La combinación de nebivolol con antagonistas de los canales de calcio del tipo verapamilo y diltiazem, con medicamentos antiarrítmicos de Clase I, y con medicamentos antihipertensivos de acción central generalmente no está recomendada, para información detallada referirse a la sección 4.5.

Metabólico / Endocrinológico
Nebivolol no afecta los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. No obstante, se debe tener precaución en pacientes diabéticos ya que nebivolol puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones).
Los betabloqueantes podrían aumentar aún más el riesgo de hipoglucemia grave cuando se utilizan simultáneamente con sulfonilureas. Se debe aconsejar a los pacientes diabéticos que controlen cuidadosamente los niveles de glucosa en sangre (ver sección 4.5).
Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de taquicardia en el hipertiroidismo.
Una interrupción brusca puede intensificar los síntomas.

Respiratorio
En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los antagonistas beta-adrenérgicos deben utilizarse con precaución ya que se puede agravar la broncoconstricción.

Otros
Los pacientes con historia de psoriasis deberán tomar antagonistas beta-adrenérgicos solamente después de haberlo considerado cuidadosamente.
Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar la sensibilidad a alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.

Amlodipino

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva
Debido al componente amlodipino de este medicamento, al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Insuficiencia cardiaca
Los pacientes con insuficiencia cardiaca deben ser tratados con precaución. En un estudio de amlodipino a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clases III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo. Los bloqueadores de los canales de calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Otros
Al igual que ocurre con cualquier medicamento antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Insuficiencia renal
Amlodipino puede utilizarse en estos pacientes a dosis normales. Los cambios en las concentraciones plasmáticas no están relacionados con el grado de insuficiencia renal. Amlodipino no es dializable.

Excipientes
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos para evaluar la interacción con otros medicamentos utilizando este medicamento. Las interacciones que se han identificado en estudios con los componentes individuales de Nesyrgy (nebivolol o amlodipino) pueden ocurrir con este medicamento. En base a las características conocidas de nebivolol y amlodipino, no se espera ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante entre los componentes individuales de este medicamento.

Interacciones farmacocinéticas

Efecto de otros medicamentos en Nesyrgy
Dado que la isoenzima CYP2D6 está implicada en el metabolismo de nebivolol, la administración conjunta con sustancias que inhiben esta enzima, especialmente paroxetina, fluoxetina, tioridazina y quinidina puede llevar a aumentar los niveles plasmáticos de nebivolol lo que se asocia a un riesgo aumentado de bradicardia intensa y reacciones adversas.
La administración conjunta de cimetidina incrementó los niveles plasmáticos de nebivolol, sin modificar su efecto clínico. La administración conjunta de ranitidina no afectó la farmacocinética de nebivolol. Dado que nebivolol se toma con las comidas, y los antiácidos entre comidas, ambos tratamientos pueden prescribirse en conjunto.
Al combinar nebivolol con nicardipino se incrementaron ligeramente los niveles en plasma de ambos fármacos, sin modificar el efecto clínico. La administración junto con alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afectó la farmacocinética de nebivolol.

Inhibidores CYP3A4
El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. El efecto clínico de estas variaciones en la farmacocinética puede ser más pronunciado en los pacientes de edad avanzada. Existe un mayor riesgo de hipotensión. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes, y puede requerirse un ajuste de dosis.

Inductores CYP3A4
Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular, con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, hypericum perforatum).

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto reductor de la presión arterial.

Efectos de Nesyrgy en otros medicamentos
Nebivolol no afecta a la farmacocinética de warfarina.

En estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó a la farmacocinética de atorvastatina, digoxina o warfarina.

Simvastatina: la administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de un 77% en la exposición a simvastatina comparado con simvastatina sola. Se debe limitar la dosis de simvastatina a 20 mg al día en pacientes tratados con amlodipino.

Tacrolimus: existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus cuando se administra de forma conjunta con amlodipino. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando proceda.

Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR): los inhibidores de mTOR, como sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

Ciclosporina: en un estudio prospectivo en pacientes con trasplante renal se observó un aumento medio del 40% de los niveles valle de ciclosporina cuando se administraba conjuntamente con amlodipino. La administración conjunta de este medicamento con ciclosporina puede aumentar la exposición a ciclosporina. Se deben monitorizar los niveles valle de ciclosporina durante su uso concomitante y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Interacciones farmacodinámicas
Los efectos reductores de la presión arterial de amlodipino y nebivolol se suman a los efectos reductores de la presión arterial de otros agentes antihipertensivos.

Las siguientes interacciones son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos en general.

- Uso concomitante no recomendado:

Antiarrítmicos de Clase I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular y puede aumentar el efecto inotrópico negativo (ver sección 4.4).

Antagonistas de los canales de calcio del tipo verapamilo / diltiazem: pueden tener una influencia negativa sobre la contractibilidad y la conducción atrioventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con betabloqueantes puede producir una profunda hipotensión y un bloqueo atrioventricular (ver sección 4.4).

Antihipertensivos de acción central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardiaca por un descenso del tono simpático a nivel central (reducción de la frecuencia cardiaca y del gasto cardíaco, vasodilatación) (ver sección 4.4). Una interrupción brusca, particularmente si es previa a la discontinuación de un betabloqueante, puede incrementar el riesgo de “hipertensión de rebote”.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Uso concomitante que requiere precaución:

Medicamentos antiarrítmicos de Clase III (Amiodarona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrio-ventricular.

Anestésicos - volátiles halogenados: el uso concomitante de antagonistas beta-adrenégicos y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión (ver sección 4.4). Como regla general, se debe evitar la interrupción repentina del tratamiento betabloqueante. El anestesista debe ser informado cuando el paciente esté tomando nebivolol.

Insulina y fármacos antidiabéticos orales: aunque nebivolol no afecta los niveles de glucosa, el uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia). El uso concomitante de betabloqueantes con sulfonilureas podría aumentar el riesgo de hipoglucemia grave (ver Sección 4.4).

Baclofeno (medicamento antiespástico), amifostina (medicamento antineoplásico): el uso concomitante con antihipertensivos es probable que aumente la caída de la presión arterial, por lo que la dosis del medicamento antihipertensivo se debe ajustar en consecuencia.

- Uso concomitante a tener en cuenta:

Glucósidos digitálicos: el uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción atrio-ventricular. Los estudios clínicos con nebivolol no han mostrado ninguna evidencia clínica de interacción. Nebivolol no modifica la cinética de digoxina.

Antagonistas de calcio del tipo de las dihidropiridinas (amlodipino, felodipino, lacidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nitrendipino): el uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de deterioro subsiguiente de la función ventricular sistólica en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Antipsicóticos, antidepresivos (tricíclicos, barbitúricos y fenotiazinas): el uso concomitante puede aumentar el efecto hipotensor de los betabloqueantes (efecto aditivo).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE): no afectan al efecto reductor de la presión sanguínea del nebivolol.

Agentes simpaticomiméticos: el uso concomitante puede contrarrestar el efecto de los antagonistas beta-adrenérgicos. Los agentes beta-adrenérgicos pueden no oponerse a la acción alfa-adrenérgica de ciertos agentes simpaticomiméticos con ambos efectos tanto alfa como beta adrenérgicos (riesgo de hipertensión, bradicardia severa y bloqueo cardiaco).

Nebivolol no tiene efecto sobre la farmacodinamia de warfarina.

Dantroleno (perfusión): en animales, se observa fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales de calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de este medicamento en mujeres embarazadas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los estudios en animales son insuficientes respecto a la toxicidad reproductiva con este medicamento (ver sección 5.3).
Este medicamento no está recomendado durante el embarazo.

Nebivolol

Los bloqueantes beta-adrenérgicos tienen efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales en el embarazo y/o en el feto/recién nacido. En general, los bloqueantes beta-adrenérgicos reducen la perfusión placentaria, lo cual ha sido asociado con retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse efectos adversos (p. ej., hipoglucemia y bradicardia) en el feto y en el recién nacido. Si es necesario el tratamiento con bloqueantes beta-adrenérgicos, son preferibles los bloqueantes $beta_1$-adrenérgicos selectivos, como nebivolol.
Nebivolol no se debería utilizar durante el embarazo a menos que fuera claramente necesario. Si el tratamiento con nebivolol se considerase necesario, el flujo sanguíneo útero placentario y el crecimiento fetal deberían monitorizarse. En caso de efectos dañinos sobre el embarazo o el feto se debería considerar un tratamiento alternativo. Se deberá controlar al recién nacido cuidadosamente. Generalmente, pueden ocurrir síntomas de hipoglucemia y bradicardia en de los 3 primeros días.

Amlodipino

No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en humanos. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas (ver sección 5.3). El uso durante el embarazo está únicamente recomendado cuando no hay otra alternativa más segura y cuando la enfermedad en si misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

Lactancia
Este medicamento no está recomendado durante la lactancia.

Nebivolol

Estudios en animales han demostrado que nebivolol se excreta por la leche materna. Se desconoce si el nebivolol se excreta por la leche humana. La mayoría de betabloqueantes, particularmente los compuestos lipófilos como nebivolol y sus metabolitos activos, pasan a la leche materna aunque en un grado variable. No se puede excluir un riesgo en los recién nacidos/lactantes. Por tanto, las madres que estén tomando nebivolol no deben dar el pecho.

Amlodipino

Amlodipino se excreta en la leche humana. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con un rango intercuartílico del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes.

Fertilidad
No hay datos clínicos sobre fertilidad con el uso de este medicamento.

Nebivolol

Nebivolol no tuvo efectos en la fertilidad de ratas salvo a dosis varias veces más altas que la dosis máxima recomendada en humanos, con las que se observaron efectos adversos en los órganos reproductores masculinos y femeninos de ratas y ratones (ver sección 5.3). No se conoce el efecto de nebivolol en la fertilidad humana.

Amlodipino

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes respecto al posible

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron reacciones adversas en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Amlodipino puede tener una influencia leve o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si el paciente presenta mareo, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, la capacidad de reacción podría verse afectada.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
En la tabla de abajo se resumen las reacciones adversas de los componentes individuales nebivol y amlodipino procedentes de los ensayos clínicos, de los estudios de seguridad post-autorización y de las notificaciones espontáneas.

Lista tabulada de reacciones adversas
Se ha utilizado la siguiente terminología para clasificar la aparición de los efectos adversos.
Muy frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1,000 a <1/100)
Raras (≥1/10,000 a <1/1,000)
Muy raras (<1/10,000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas con los componentes individuales de Nesyrgy

MedDRA ***Base de datos de clasificación por órganos y sistema***	**Reacción adversa**	**Frecuencia**	
		Nebivolol	**Amlodipino**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia	-	Muy rara
	Trombocitopenia	-	Muy rara
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO	Hipersensibilidad al medicamento	No conocida	Muy rara
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN	Hiperglucemia	-	Muy rara
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	Confusión	-	Rara
	Depresión	Poco frecuente	Poco frecuente
	Insomnio	-	Poco frecuente
	Cambios de humor (incluyendo ansiedad)	-	Poco frecuente
	Pesadillas	Poco frecuente	-
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente	Frecuente
	Disgeusia	-	Poco frecuente
	Dolor de cabeza	Frecuente	Frecuente (especialmente al inicio del

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

			tratamiento)
	Hipertonía	-	Muy rara
	Hipoestesia	-	Poco frecuente
	Parestesia	Frecuente	Poco frecuente
	Neuropatía periférica	-	Muy rara
	Somnolencia	-	Frecuente
	Síncope	Muy rara	Poco frecuente
	Temblor	-	Poco frecuente
	Trastorno extrapiramidal	-	No conocida
Trastornos oculares	Visión alterada	Poco frecuente	-
	Trastorno visual (incluyendo diplopía)	-	Frecuente
TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO	Tinnitus	-	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	-	Poco frecuente
	Bradicardia	Poco frecuente	-
	Insuficiencia cardiaca	Poco frecuente	-
	Infarto de miocardio	-	Muy rara
	Palpitaciones	-	Frecuente
	Enlentecimiento de la conducción AV/bloqueo AV	Poco frecuente	-
TRASTORNOS VASCULARES	Hipotensión	Poco frecuente	Poco frecuente
	Sofocos	-	Frecuente
	(aumento de) claudicación intermitente	Poco frecuente	-
	Vasculitis	-	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo	Poco frecuente	-
	Tos	-	Poco frecuente
	Disnea	Frecuente	Frecuente
	Rinitis	-	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	-	Frecuente
	Alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento)	-	Frecuente
	Estreñimiento	Frecuente	-
	Diarrea	Frecuente	-
	Boca seca	-	Poco frecuente
	Dispepsia	Poco frecuente	Frecuente
	Flatulencia	Poco frecuente	-
	Gastritis	-	Muy rara
	Hiperplasia gingival	-	Muy rara
	Náuseas	Frecuente	Frecuente
	Pancreatitis	-	Muy rara
	Vómitos	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la encimas hepáticas	-	Muy rara (sobre todo en casos de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

			colestasis)
	Hepatitis	-	Muy rara
	Ictericia	-	Muy rara
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO	Alopecia	-	Poco frecuente
	Angioedema	No conocida	Muy rara
	Eritema multiforme	-	Muy rara
	Exantema	-	Poco frecuente
	Dermatitis exfoliativa	-	Muy rara
	Hiperhidrosis	-	Poco frecuente
	Fotosensibilidad	-	Muy rara
	Prurito	Poco frecuente	Poco frecuente
	Agravamiento de la psoriasis	Muy rara	-
	Púrpura	-	Poco frecuente
	Rash	Poco frecuente	Poco frecuente
	Decoloración de la piel	-	Poco frecuente
	Síndrome de Stevens-Johnson	-	Muy rara
	Necrólisis epidérmica tóxica	-	No conocida
	Urticaria	No conocida	Poco frecuente
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	Inflamación de los tobillos	-	Frecuente
	Artralgia	-	Poco frecuente
	Dolor de espalda	-	Poco frecuentes
	Espasmo muscular	-	Frecuente
	Mialgia	-	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Trastorno de la micción	-	Poco frecuentes
	Nocturia	-	Poco frecuentes
	Aumento de la frecuencia miccional	-	Poco frecuentes
TRASTORNOS DEL APARATO REPRODUCTOR Y DE LA MAMA	Disfunción eréctil	Poco frecuente	Poco frecuentes
	Ginecomastia	-	Poco frecuentes
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN	Astenia	-	Frecuente
	Dolor torácico	-	Poco frecuentes
	Fatiga	Frecuente	Frecuente
	Malestar	-	Poco frecuentes
	Edema	Frecuente	Muy rara
	Dolor	-	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Disminución de peso	-	Poco frecuentes
	Aumento de peso	-	Poco frecuentes

Las siguientes reacciones adversas se han observado también con algunos antagonistas beta-adrenérgicos: alucinaciones, psicosis, confusión, extremidades frías/cianóticas, fenómeno de Raynaud, sequedad de ojos y toxicidad óculo-mucocutánea de tipo practolol.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.9. Sobredosis

No hay información disponible acerca de la sobredosis con este medicamento en humanos.

Nebivolol

Síntomas
Los síntomas de sobredosificación con betabloqueantes son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardiaca aguda.

Tratamiento
En caso de sobredosificación o de hipersensibilidad, el paciente debe mantenerse bajo estricta supervisión y ser tratado en una unidad de cuidados intensivos. Deben comprobarse los niveles de glucosa en sangre. La absorción de cualquier residuo del fármaco todavía presente en el tracto gastrointestinal debe evitarse mediante lavado gástrico, administración de carbón activado y un laxante. Puede requerirse respiración artificial. La bradicardia o reacciones vagales importantes deben tratarse por administración de atropina o metilatropina. La hipotensión y el shock deben tratarse con plasma/sustitutos del plasma, y si es necesario, con catecolaminas. El efecto betabloqueante puede contrarrestarse mediante la administración intravenosa lenta de hidrocloruro de isoprenalina, empezando con una dosis de aproximadamente 5 µg/minuto, o dobutamina, empezando con una dosis de 2,5 µg/minuto, hasta que se haya obtenido el efecto requerido. En casos refractarios, puede combinarse isoprenalina con dopamina. Si esto no produce el efecto deseado, puede considerarse la administración intravenosa de 50 - 100 µg/kg de glucagón. Si es necesario, la inyección puede repetirse pasada una hora, para continuar -si es necesario- con una perfusión i.v. de glucagón 70 µg/kg/h. En casos extremos de bradicardia resistente al tratamiento, puede implantarse un marcapasos.

Amlodipino

Síntomas
La sobredosis con amlodipino puede conducir a una vasodilatación periférica excesiva con hipotensión marcada y posiblemente una taquicardia refleja. Se ha notificado hipotensión sistémica marcada y potencialmente prolongada, incluyendo shock con resultado de muerte.

En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

Tratamiento
Si la ingesta es reciente, se puede considerar el lavado gástrico. En individuos sanos, la administración de carbón activado inmediatamente o hasta 2 horas después de la ingesta de amlodipino ha demostrado que puede reducir considerablemente la absorción de amlodipino.

La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis requiere el apoyo activo del sistema cardiovascular, incluyendo la monitorización estrecha del corazón y de la función pulmonar, elevación de las extremidades, y control del volumen circulante y de la excreción de orina. Un vasoconstrictor puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser de utilidad para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Dado que amlodipino está altamente unido a proteínas, no es probable que la diálisis aporte algún beneficio.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes betabloqueantes y bloqueadores de los canales de sodio, código ATC: C07FB12

Este medicamento es una combinación de un agente betabloqueante selectivo, nebivolol (como nebivolol hidrocloruro), y un bloqueante de los canales de calcio, amlodipino (como amlodipino besilato). La combinación de estos componentes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, disminuyendo la presión arterial en mayor grado que cada componente por separado.

Nebivolol / Amlodipino

Eficacia clínica y seguridad
Un estudio abierto, intervencionista, de fase IV (MEIN/21/AmNe-Hyp/001; estudio BOTTICELLI) evaluó la eficacia y la seguridad de la combinación extemporánea de nebivolol 5 mg y amlodipino 5 mg o 10 mg en pacientes hipertensos cuya presión arterial no estaba controlada en monoterapia con un betabloqueante o un bloqueante de los canales de calcio. Tras 8 semanas de tratamiento, la combinación extemporánea proporcionó una reducción media estadísticamente significativa de -15,2 mmHg (± 8,32) y -24,2 mmHg (± 11,75) de la presión arterial diastólica y sistólica en sedestación, respectivamente, frente a los valores basales (es decir, los valores medidos tras 4 semanas de monoterapia con nebivolol 5 mg o amlodipino 5 mg). La combinación extemporánea de nebivolol 5 mg y amlodipino 5 mg o 10 mg una vez al día fue segura y bien tolerada y estuvo en consonancia con el perfil de seguridad conocido de las dos monoterapias.

Nebivolol

Nebivol es un racemato de dos enantiómeros, SRRR-nebivolol (o *d*-nebivolol) y RSSS-nebivolol (o *l*-nebivolol). Es un fármaco que combina dos actividades farmacológicas:
Es un antagonista competitivo y altamente selectivo de los receptores beta: este efecto se atribuye al enantiómero SRRR (*d*-enantiómero).
Tiene una ligera acción vasodilatadora, debido a una interacción con la vía de L-arginina/óxido nítrico.
Dosis únicas y repetidas de nebivolol reducen el ritmo cardíaco y la presión sanguínea en reposo y durante el ejercicio, tanto en individuos normotensos como en pacientes hipertensos. El efecto antihipertensivo se mantiene durante el tratamiento crónico.
A dosis terapéuticas, nebivolol carece de antagonismo alfa-adrenérgico.
Durante el tratamiento agudo y crónico con nebivolol en pacientes hipertensos, la resistencia vascular sistémica disminuye. A pesar de la reducción de la frecuencia cardiaca, la reducción del gasto cardíaco, en reposo y durante el ejercicio, puede verse limitada debido a un aumento del volumen sistólico. La relevancia clínica de estas diferencias hemodinámicas, en comparación con otros antagonistas de los receptores beta1, no está completamente establecida.
En pacientes hipertensos, nebivolol aumenta la respuesta vascular a acetilcolina (ACh) mediada por óxido nítrico (NO), la cual está disminuida en pacientes con disfunción endotelial.

Estudios *in vitro* e *in vivo* en animales han demostrado que nebivolol no tiene actividad simpaticomimética intrínseca.
Estudios *in vitro* e *in vivo* en animales demuestran que a dosis farmacológicas nebivolol no tiene acción estabilizadora de membrana.
En voluntarios sanos, nebivolol no tiene efecto significativo sobre la capacidad máxima de ejercicio ni la resistencia.
Las evidencias preclínicas y clínicas disponibles en pacientes hipertensos no han demostrado que el nebivolol tenga un efecto perjudicial sobre la función eréctil.

Amlodipino

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El componente amlodipino de este medicamento es un bloqueante de los canales de calcio que inhibe el flujo transmembrana de los iones calcio, mediante los canales tipo L dependientes de voltaje sobre el corazón y músculo liso. Los datos experimentales indican que amlodipino se une a ambos lugares de unión dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos. Amlodipino es relativamente selectivo de los vasos, con un efecto mayor sobre la musculatura lisa vascular que sobre las células del músculo cardiaco. El efecto antihipertensivo de amlodipino deriva de un efecto relajante directo sobre el músculo liso arterial, lo que conduce a una disminución de la resistencia periférica y, por tanto, de la presión arterial.

En los pacientes hipertensos, amlodipino produce una reducción de la presión arterial dosis-dependiente, de larga duración. No se han comunicado casos de hipotensión tras la primera dosis, de taquifilaxias durante el tratamiento a largo plazo, o de hipertensión de rebote tras la interrupción de la terapia.

Tras la administración de dosis terapéuticas a los pacientes con hipertensión, amlodipino produce una reducción efectiva de la presión arterial en la posición supina, sedestación y bipedestación. El uso crónico de amlodipino no está asociado con cambios significativos en la frecuencia cardiaca o los niveles de catecolaminas plasmáticas. En los pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino reducen la resistencia vascular renal y aumentan la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal eficaz, sin modificar la fracción de filtración o proteinuria.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se realizó un estudio de bioequivalencia en voluntarios sanos para comparar Nesyrgy 5 mg/5 mg y 5 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película con los dos agentes administrados como combinación extemporánea, demostrando bioequivalencia en términos de parámetros AUC y Cmax.

Absorción
Ambos enantiómeros de nebivolol son rápidamente absorbidos después de su administración oral. La absorción de nebivolol no se ve afectada por la comida; nebivolol se puede administrar con o sin comida.
La biodisponibilidad oral de nebivolol es del 12% de promedio en metabolizadores rápidos y es prácticamente completa en metabolizadores lentos. En el estado de equilibrio y al mismo nivel de dosis, el máximo de concentración plasmática para nebivolol inalterado es unas 23 veces mayor en los metabolizadores lentos que en los metabolizadores extensivos. Cuando se considera fármaco inalterado más metabolitos, la diferencia en el máximo de concentraciones plasmáticas es de 1,3 a 1,4 veces. A causa de la variación en las tasas de metabolismo, la dosis de nebivolol siempre debe ajustarse a los requerimientos individuales del paciente: por tanto, los metabolizadores lentos pueden requerir dosis inferiores.
Tras la administración oral de las dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien con concentraciones plasmáticas máximas entre 6-12 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta se ha estimado entre el 64 y el 80%.
La absorción de amlodipino no se ve afectada por la ingesta concomitante de alimentos.

Distribución
En plasma, ambos enantiómeros de nebivolol están predominantemente ligados a albúmina.
La unión a proteínas plasmáticas es del 98,1% para SRRR-nebivolol y del 97,9% para el RSSS-nebivolol.
El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/kg para amlodipino. Los estudios in vitro han mostrado que aproximadamente el 97,5% de amlodipino circulante está unido a proteínas plasmáticas.

Biotransformación
Nebivolol se metaboliza ampliamente, en parte a hidroxi-metabolitos activos. Nebivolol se metaboliza vía hidroxilación alicíclica y aromática, N-delquilación y glucuronidación; adicionalmente, se forman glucurónidos de los hidroxi-metabolitos. El metabolismo del nebivolol por hidroxilación aromática está sujeto al polimorfismo oxidativo genético dependiente CYP2D6.
Amlodipino se metaboliza ampliamente por el hígado a metabolitos inactivos con el 10% del componente principal y el 60% de los metabolitos excretados en la orina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Eliminación
En metabolizadores rápidos las semividas de eliminación de los enantiómeros de nebivolol son una media de 10 horas. En metabolizadores lentos, son de 3 a 5 veces más largas. En metabolizadores rápidos, los niveles plasmáticos del enantiómero RSSS son ligeramente superiores a los del enantiómero SRRR. En los metabolizadores lentos, esta diferencia es mayor. En metabolizadores rápidos, las semividas de eliminación de los hidroximetabolitos de ambos enantiómeros son de una media de 24 horas, y unas dos veces más largas en los metabolizadores lentos.
Los niveles plasmáticos en estado de equilibrio en la mayoría de los individuos (metabolizadores rápidos) se alcanzan en 24 horas para nebivolol y en pocos días para los hidroxi-metabolitos.
Una semana después de la administración, el 38% de la dosis es excretada en la orina y el 48% en las heces. La excreción urinaria de nebivolol no modificado es de menos del 0,5% de la dosis.
La semivida plasmática de eliminación final es de unas 35-50 horas para amlodipino y permite la administración una vez al día.

Linealidad
Las concentraciones plasmáticas de nebivolol son proporcionales en las dosis entre 1 y 30 mg. La farmacocinética de nebivolol no se ve afectada por la edad. Amlodipino muestra características farmacocinéticas lineales relacionadas con la dosis y, en estado estacionario, se producen fluctuaciones relativamente pequeñas en las concentraciones plasmáticas a lo largo de un intervalo de dosis.

Poblaciones especiales
Farmacocinética en pacientes de edad avanzada:
El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y jóvenes. En pacientes de edad avanzada el aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir, lo que origina incrementos del AUC y de la semivida de eliminación.

Farmacocinética en la insuficiencia renal:
Los cambios en las concentraciones plasmáticas no están relacionados con el grado de insuficiencia renal. En estos pacientes, se puede administrar amlodipino en dosis normales. Amlodipino no es dializable.

Farmacocinética en la insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles en relación con la administración de amlodipino son muy limitados. Los pacientes con insuficiencia hepática tienen un aclaramiento de amlodipino disminuido lo que da lugar a una semivida más larga y un incremento en el AUC de aproximadamente 40% – 60%.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios en animales de la combinación nebivolol / amlodipino.

Nebivolol

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Únicamente se observaron efectos adversos en la función reproductiva a dosis altas, que superaban varias veces la dosis máxima humana recomendada (ver sección 4.6).

Amlodipino

Toxicología reproductiva
Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en la fecha del parto, una duración prolongada del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Alteraciones de la fertilidad
No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos durante 64 días y hembras durante 14 días antes del apareamiento) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m^2). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y de la testosterona, así como la disminución de la densidad de esperma y en el número de espermátidas maduras y células de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis
No hay evidencia del efecto genotóxico o carcinogénico de amlodipino.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
- Celulosa microcristalina, tipo 101
- Croscarmelosa sódica
- Almidón de maíz
- Hipromelosa, tipo 2910
- Polisorbato 80
- Sílice coloidal anhidra
- Magnesio estearato

Recubrimiento pelicular:
OPADRY® 02B220019 amarillo, para Nesyrgy 5 mg/5 mg, compuesto de:
- Hipromelosa
- Titanio dióxido (E171)
- Macrogol 400
- Óxido de hierro amarillo (E172)

OPADRY® Y-1-7000 blanco, para Nesyrgy 5 mg/10 mg, compuesto de:
- Hipromelosa
- Titanio dióxido
- Macrogol 400

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

24 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se presentan en blísteres (blíster PVC/PVDC-Al).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tamaños de envase de 14, 28, 30, 56, 84, 90 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nesyrgy 5 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película. 90.075
Nesyrgy 5 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. 90.076

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Enero 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2025

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios