

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Twilev 2,5 mg/5 mg filmom obalené tablety

Twilev 5 mg/5 mg filmom obalené tablety

Twilev 10 mg/5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Twilev 2,5 mg/5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg ramiprilu a 5 mg nebivololu (vo forme 5,45 mg nebivolólium-chloridu).

Twilev 5 mg/5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg ramiprilu a 5 mg nebivololu (vo forme 5,45 mg nebivolólium-chloridu).

Twilev 10 mg/5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg ramiprilu a 5 mg nebivololu (vo forme 5,45 mg nebivolólium-chloridu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Twilev 2,5 mg/5 mg filmom obalené tablety:

Ružová, oválna, filmom obalená tableta (dĺžka: 12 mm, šírka: 6 mm)

Twilev 5 mg/5 mg filmom obalené tablety:

Žltá, oválna, filmom obalená tableta s deliacou ryhou na jednej strane (dĺžka: 12 mm, šírka: 6 mm)

Twilev 10 mg/5 mg filmom obalené tablety:

Biela, oválna, filmom obalená tableta s deliacou ryhou na oboch stranách (dĺžka: 12 mm, šírka: 6 mm)

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie ako substitučná terapia u dospelých pacientov, ktorí sú už adekvátne kontrolovaní súbežne podávaným nebivololom a ramiprilom v dávkach rovnakých, ako je uvedené v kombinácii, ale v samostatných tabletách.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna tableta denne ako jednorazová dávka, najlepšie v rovnakom čase počas dňa.

Fixná kombinácia dávok nie je vhodná na začiatočnú liečbu. Ak je potrebná zmena dávkovania, titrácia sa má vykonať s použitím jednotlivých zložiek lieku.

Osobitné populácie

Staršie osoby

Vzhľadom na obmedzené skúsenosti u pacientov starších ako 75 rokov je potrebné postupovať opatrne a týchto pacientov starostlivo sledovať.

Porucha funkcie obličiek

Denná dávka u pacientov s poruchou funkcie obličiek má byť stanovená na základe klírensu kreatinínu (pozri časť 5.2):

- ak je klírens kreatinínu ≥ 60 ml/min, maximálna denná dávka lieku Twilev je 10 mg/5 mg;
- ak je klírens kreatinínu medzi 10 – 60 ml/min, maximálna denná dávka lieku Twilev je 5 mg/5 mg;
- u hemodialyzovaných hypertenzných pacientov: ramipril je slabšie dialyzovateľný a maximálna denná dávka lieku Twilev je 5 mg/5 mg; liek sa má podať niekoľko hodín po vykonanej hemodialýze.

Porucha funkcie pečene

Twilev je kontraindikovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo hepatálnou insuficienciou (pozri časti 4.3, 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Twilev u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Použitie u detí a dospievajúcich sa preto neodporúča.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na akékoľvek iné inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (*angiotensin converting enzyme*, ACE) alebo na akékoľvek iné betablokátory.

- Hepatálna insuficiencia alebo porucha funkcie pečene
- Akútne srdcové zlyhávanie
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku)
- Epizódy dekompenzácie srdcového zlyhávania (aj po akútnom infarkte myokardu), ktoré si vyžadujú i.v. inotropnú liečbu
- Syndróm chorého sínusu vrátane sinoatriálnej blokády
- Srdcová blokáda druhého a tretieho stupňa (bez kardiostimulátora)
- Bronchospazmus a bronchiálna astma v anamnéze
- Neliečený feochromocytóm
- Metabolická acidóza
- Symptomatická hypotenzia
- Symptomatická bradykardia
- Závažné poruchy periférneho krvného obehu
- Angioedém v anamnéze (hereditárny, idiopatický alebo spôsobený predchádzajúcim angioedémom pri liečbe inhibítormi ACE alebo AIIRA)
- Súbežné užívanie so sakubitrilom/valsartanom (pozri časti 4.4 a 4.5)
- Mimotelové liečby vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5)

- Významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza renálnej artérie v jednej funkčnej obličke
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Twilev sa nesmie používať u pacientov s hypotenziou alebo hemodynamicky nestabilnými stavmi.
- Súbežné užívanie lieku Twilev s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Na fixnú kombináciu Twilevu sa vzťahujú nižšie uvedené osobitné upozornenia a opatrenia týkajúce sa každej zložky kombinácie.

Nebivolol

Anestézia

Pokračovanie beta-blokády znižuje riziko arytmií počas uvedenia do anestézie a intubácie. Ak sa počas prípravy na chirurgický zákrok preruší beta-blokáda, má sa podávanie betablokátorov prerušiť aspoň 24 hodín vopred.

Opatrnosť je nutná pri podávaní určitých anestetík, ktoré spôsobujú útlm činnosti myokardu. Pacienta možno chrániť pred vágovými reakciami intravenóznym podávaním atropínu.

Kardiovaskulárne poruchy

Vo všeobecnosti sa betablokátory nemajú používať u pacientov s neliečeným kongestívnym srdcovým zlyhávaním (*congestive heart failure*, CHF), pokiaľ ich stav nie je stabilizovaný.

U pacientov s ischemickou chorobou srdca sa má liečba betablokátorom ukončovať postupne, t. j. v priebehu 1 – 2 týždňov. Ak je to potrebné, má sa začať s náhradnou liečbou v rovnakom čase, aby sa predišlo exacerbácii anginy pectoris.

Betablokátory môžu indukovať bradykardiu: ak srdcová frekvencia v pokoji klesne pod 50 – 55 úderov za minútu a/alebo pacient pociťuje symptómy naznačujúce bradykardiu, dávka sa má znížiť.

Betablokátory sa majú používať s opatrnosťou u pacientov:

- s poruchami periférneho krvného obehu (Raynaudova choroba alebo syndróm, intermitentné klaudikácie), keďže môže dôjsť k zhoršeniu týchto porúch;
- so srdcovou bloádou prvého stupňa vzhľadom na negatívny vplyv betablokátorov na čas vedenia vzruchu;
- s Prinzmetalovou anginou vzhľadom na vazokonstrikciu koronárnych artérií sprostredkovanú neblokovanými alfa-receptormi: betablokátory môžu zvýšiť frekvenciu a predĺžiť trvanie anginózných záchvatov.

Kombinácia nebivololu s blokátormi vápnikových kanálov typu verapamilu a diltiazemu, s antiarytmikami triedy I a centrálne pôsobiacimi antihypertenzívami sa vo všeobecnosti neodporúča, podrobné informácie pozri v časti 4.5.

Metabolické/endokrinné poruchy

Nebivolol neovplyvňuje hladinu glukózy u pacientov s diabetom. U diabetických pacientov je však potrebné postupovať opatrne, lebo nebivolol môže maskovať niektoré symptómy hypoglykémie (tachykardia, palpitácie). Betablokátory môžu ďalej zvyšovať riziko závažnej hypoglykémie, ak sa používajú súbežne s derivátmi sulfonylmočoviny. Diabetickým pacientom sa má odporučiť, aby si starostlivo sledovali hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.5). Betablokátory môžu pri hypertyreóze maskovať symptómy tachykardie. Náhle prerušenie liečby môže tieto symptómy zintenzívniť.

Poruchy dýchacej sústavy

Opatrnosť je nutná pri užívaní betablokátorov u pacientov s chronickými obštrukčnými poruchami pľúc, pretože tieto lieky môžu zhoršiť konstrikciu dýchacích ciest.

Iné poruchy

Pacienti so psoriázou v anamnéze majú užívať betablokátory len po dôkladnom zvážení.

Betablokátory môžu zvýšiť citlivosť na alergény a zhoršiť závažnosť anafylaktických reakcií.

Ramipril

Osobitné populácie

Gravidita

Liečba inhibítormi ACE, ako je ramipril, alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II (*angiotensin II receptor antagonist*, AIIRA) sa nemá začínať počas gravidity. Pokiaľ sa pokračujúca liečba inhibítormi ACE/antagonistami AIIIR nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Ak sa diagnostikuje gravidita, liečba inhibítormi ACE/antagonistami AIIIR sa má okamžite ukončiť, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pacienti s osobitným rizikom hypotenzie

• *Pacienti s výrazne aktivovaným renín-angiotenzín-aldosterónovým systémom*

U pacientov s výrazne aktivovaným renín-angiotenzín-aldosterónovým systémom existuje riziko akútneho výrazného poklesu krvného tlaku a zhoršenia renálnej funkcie v dôsledku inhibície ACE, najmä ak sa ACE inhibítor alebo súbežne podávané diuretikum podáva prvýkrát alebo ak sa podáva prvýkrát zvýšená dávka.

Je potrebné očakávať významnú aktiváciu renín-angiotenzín-aldosterónového systému a je potrebný lekársky dohľad vrátane monitorovania krvného tlaku, napríklad u:

- pacientov so závažnou hypertenziou
- pacientov s dekompenzovaným kongestívnym srdcovým zlyhávaním
- pacientov s hemodynamicky relevantnou prekážkou v prítoku alebo odtoku ľavej komory (napr. stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne)
- pacientov s jednostrannou stenózou renálnej artérie, pričom druhá oblička je funkčná
- pacientov, ktorí majú alebo u ktorých môže vzniknúť nedostatok tekutín a solí (vrátane pacientov užívajúcich diuretiká)
- pacientov s cirhózou pečene a/alebo ascitom
- pacientov podstupujúcich rozsiahly chirurgický zákrok alebo počas anestézie látkami, ktoré vyvolávajú hypotenziu.

Vo všeobecnosti sa odporúča pred začatím liečby upraviť dehydratáciu, hypovolémiu alebo depléciu solí (u pacientov so srdcovým zlyhávaním sa však úprava musí dôkladne zvážiť s ohľadom na riziko objemového preťaženia).

• *Duálna blokáda renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS)*

Preukázalo sa, že súbežné užívanie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna blokáda RAAS kombinovaným užívaním inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou blokádou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

• *Prechodné alebo pretrvávajúce srdcové zlyhávanie po infarkte myokardu (IM)*

• *Pacienti s rizikom srdcovej alebo mozgovej ischémie v prípade akútnej hypotenzie*

Úvodná fáza liečby si vyžaduje špeciálny lekársky dohľad.

Chirurgický zákrok

Odporúča sa, aby sa liečba inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín, ako je ramipril, podľa možnosti prerušila jeden deň pred chirurgickým zákrokom.

Monitorovanie funkcie obličiek

Funkcia obličiek sa má vyhodnotiť pred liečbou a počas nej. Obzvlášť starostlivé monitorovanie je potrebné u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Existuje riziko poruchy funkcie obličiek, najmä u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním alebo po transplantácii obličiek.

Angioedém

U pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane ramiprilu bol hlásený angioedém (pozri časť 4.8). Toto riziko angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka s poruchou dýchania alebo bez nej) môže byť vyššie u pacientov súbežne užívajúcich lieky, ktoré môžu spôsobiť angioedém, ako sú inhibítory cicavčej cieľovej kinázy rapamycínu (*mammalian target of rapamycin*, mTOR) (napr. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptín alebo inhibítory neprilyzínu (NEP) (ako je racekadotril). Kombinácia ramiprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovaná kvôli zvýšenému riziku angioedému (pozri časti 4.3 a 4.5).

V prípade angioedému sa musí liečba ramiprilom ukončiť.

Okamžite sa má začať s urgentnou liečbou. Pacient sa má pozorovať najmenej 12 až 24 hodín a prepustený môže byť až po úplnom vymiznutí príznakov.

U pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane ramiprilu bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). Títo pacienti sa sťažovali na bolesť brucha (s nauzeou alebo vracaním alebo bez nich).

Anafylaktické reakcie počas desenzibilizácie

Pri užívaní ACE inhibítorov sa zvyšuje pravdepodobnosť a závažnosť anafylaktických a anafylaktoidných reakcií na hmyzí jed a iné alergény. Pred desenzibilizáciou sa má zvážiť dočasné vysadenie Twilevu.

Monitorovanie elektrolytov: hyperkaliémia

U niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane ramiprilu sa pozorovala hyperkaliémia. K pacientom s rizikom rozvoja hyperkaliémie patria pacienti s renálnou insuficienciou, pacienti vo vyššom veku (> 70 rokov), pacienti s nekompenzovaným diabetom mellitus alebo pacienti užívajúci draselné soli, draslík šetriace diuretiká a iné liečivá zvyšujúce hladinu draslíka v plazme, alebo pacienti so stavmi, ako sú dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza. Ak sa súbežné užívanie vyššie uvedených látok považuje za vhodné, odporúča sa pravidelné sledovanie draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Monitorovanie elektrolytov: hyponatriémia

U niektorých pacientov liečených ramiprilom sa pozoroval syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (*syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone*, SIADH) a následná hyponatriémia. U starších pacientov a u iných pacientov s rizikom hyponatriémie sa odporúča pravidelné sledovanie hladín sodíka v sére.

Neutropénia/agranulocytóza

Neutropénia/agranulocytóza, ako aj trombocytopénia a anémia sa vyskytovali zriedkavo a taktiež bol hlásený útlm kostnej drene. Odporúča sa sledovať počet bielych krviniek, aby bolo možné odhaliť prípadnú leukopéniu. Častejšie sledovanie sa odporúča v úvodnej fáze liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek, u pacientov so súbežným kolagénovým ochorením (napr. *lupus erythematosus* alebo sklerodermia) a u všetkých pacientov liečených inými liekmi, ktoré môžu spôsobiť zmeny krvného obrazu (pozri časti 4.5 a 4.8).

Etnické rozdiely

Inhibítory ACE spôsobujú vyšší výskyt angioedému u pacientov čiernej pleti v porovnaní s pacientmi inej rasy.

Podobne ako iné inhibítory ACE, aj ramipril môže byť menej účinný pri znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej pleti ako u pacientov inej rasy, pravdepodobne kvôli vyššej prevalencii hypertenzie s nízkou hladinou renínu u černošskej hypertenznej populácie.

Kašeľ

Pri užívaní inhibítorov ACE bol hlásený kašeľ. Kašeľ je typicky neproduktívny, pretrvávajúci a po ukončení liečby vymizne. Kašeľ vyvolaný inhibítormi ACE sa má zohľadniť v diferenciálnej diagnostike kašľa.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnila sa žiadna klinická štúdia hodnotiaca liekové interakcie s použitím lieku Twilev. Pri užívaní lieku Twilev sa môžu vyskytnúť interakcie, ktoré sa identifikovali v štúdiách s jednotlivými zložkami lieku Twilev (nebivolol alebo ramipril). Pri súbežnom podávaní nebivololu v dávke 10 mg jedenkrát denne s ramiprilom v dávke 5 mg jedenkrát denne počas 10 dní sa nepozorovala žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia medzi jednotlivými zložkami.

Farmakokinetické interakcie

Účinky iných liekov na Twilev

Keďže nebivolol je metabolizovaný izoenzýmom CYP2D6, súbežné podávanie liečiv inhibujúcich tento enzým, najmä paroxetínu, fluoxetínu, tioridazínu a chinidínu, môže viesť k zvýšeniu koncentrácií nebivololu v plazme spojených so zvýšeným rizikom nadmernej bradykardie a nežiaducich udalostí.

Súbežné podávanie s cimetidínom zvýšilo koncentrácie nebivololu v plazme bez zmeny klinického účinku. Súbežné podávanie s ranitidínom neovplyvnilo farmakokinetiku nebivololu. Ak sa nebivolol užíva s jedlom a antacidum medzi jedlami, tieto dva lieky sa môžu predpisovať súbežne.

Kombinácia nebivololu a nikardipínu mierne zvýšila koncentrácie oboch liekov v plazme bez zmeny klinického účinku. Súbežné podávanie alkoholu, furosemidu alebo hydrochlórtiazidu neovplyvnilo farmakokinetiku nebivololu.

Účinky lieku Twilev na iné lieky

Nebivolol neovplyvňuje farmakokinetiku warfarínu.

Farmakodynamické interakcie

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna blokáda renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu je spojená s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím jedinej látky pôsobiacej na RAAS (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

- Súbežné použitie kontraindikované:

Sakubitril/valsartan

Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože zvyšuje riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba ramiprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke ramiprilu.

Mimotelové liečby vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi, ako je dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysokoprietokovými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteínov s nízkou hustotou s dextránsulfátom, kvôli zvýšenému riziku závažných

anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Ak je takáto liečba potrebná, má sa zväžiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

- Súbežné použitie sa neodporúča:

Antiarytmiká triedy I (chinidín, hydrochinidín, cibenzolín, flekainid, dizopyramid, lidokaín, mexiletín, propafenón): účinok na čas atrioventrikulárneho vedenia môže byť zosilnený a negatívny inotropný účinok môže byť zvýšený (pozri časť 4.4.).

Antagonisty vápnikových kanálov typu verapamil/diltiazem: negatívny účinok na kontraktilitu a atrioventrikulárne vedenie. Intravenózne podanie verapamilu pacientom liečeným betablokátormi môže viesť k prehlbeniu hypotenzie a atrioventrikulárnej blokády (pozri časť 4.4).

Centrálne pôsobiace antihypertenzíva (klonidín, guanfacín, moxonidín, metyldopa, rilmenidín): súbežné používanie centrálne pôsobiacich antihypertenzív môže zhoršiť srdcové zlyhávanie znížením centrálného sympatického tonusu (spomalenie srdcového rytmu a zníženie srdcového výdaja, vazodilatácia) (pozri časť 4.4). Náhle ukončenie liečby, najmä pred ukončením podávania betablokátorov, môže zvýšiť riziko „rebound“ hypertenzie.

- Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú pozornosť:

Antiarytmiká triedy III (amiodarón): môžu zosilniť účinok na čas atrioventrikulárneho vedenia.

Anestetiká – prchavé halogénované: súbežné používanie betablokátorov a anestetík môže oslabiť reflexnú tachykardiu a zvýšiť riziko hypotenzie (pozri časť 4.4). Celkovo sa treba vyhýbať náhlemu ukončeniu liečby betablokátorom. Anestéziológ musí byť informovaný o tom, že pacient užíva nebivolol.

Baklofén (spazmolytikum), amifostín (antineoplastická doplnková liečba): súbežné používanie s antihypertenzívami pravdepodobne zosilňuje pokles krvného tlaku, preto sa má dávkovanie antihypertenzív primerane upraviť.

Draselné soli, heparín, draslík šetriace diuretiká a iné liečivá zvyšujúce hladinu draslíka v plazme (vrátane antagonistov angiotenzínu II, trimetoprimu a fixnej kombinácie dávok so sulfametoxazolom, takrolimom, cyklosporínom):

Môže sa vyskytnúť hyperkaliémia, preto je potrebné dôkladné sledovanie hladiny draslíka v sére.

Iné antihypertenzíva (napr. diuretiká) a iné látky, ktoré môžu znižovať krvný tlak (napr. nitráty, tricyklické antidepresíva, akútny príjem alkoholu, alfuzosín, doxazosín, prazosín, tamsulozín, terazosín):

Je potrebné očakávať zvýšenie rizika hypotenzie.

- Súbežné použitie, ktoré sa má zväžiť:

Srdcové glykozidy: súbežné užívanie môže predĺžiť čas atrioventrikulárneho vedenia. V klinických skúšaníach s nebivololom sa nepreukázal klinický význam tejto interakcie. Nebivolol neovplyvňuje kinetiku digoxínu.

Blokátory vápnikových kanálov dihydropyridínového typu (amlodipín, felodipín, lacidipín, nifedipín, nikardipín, nimodipín, nitrendipín): súbežné užívanie môže zvýšiť riziko hypotenzie a u pacientov so srdcovým zlyhávaním nie je vylúčené riziko ďalšieho zhoršenia funkcie ventrikulárnej pumpy.

Antipsychotiká, antidepresíva (tricyklické, barbituráty a fenotiazíny): súbežné užívanie môže zvýšiť hypotenzný účinok betablokátorov (aditívny účinok).

Vazopresorické sympatomimetiká a iné látky (napr. izoprenalín, dobutamín, dopamín, epinefrín):

Súbežné užívanie môže znížiť antihypertenzný účinok nebivololu a ramiprilu. Beta-adrenergné látky môžu viesť k neblokovaní alfa-adrenergnej aktivity sympatomimetík s alfa- aj beta-adrenergnými účinkami (riziko hypertenzie, závažnej bradykardie a srdcovej blokády). Odporúča sa monitorovanie krvného tlaku.

Alopurinol, imunosupresíva, kortikosteroidy, prokaínamid, cytostatiká a iné látky, ktoré môžu zmeniť krvný obraz:

Zvýšená pravdepodobnosť hematologických reakcií (pozri časť 4.4).

Lítiové soli:

Inhibítory ACE môžu znížiť vylučovanie lítia, a preto sa môže zvýšiť toxicita lítia. Hladina lítia sa musí monitorovať.

Antidiabetiká vrátane inzulínu:

Hoci nebivolol neovplyvňuje hladinu glukózy, súbežné užívanie môže maskovať niektoré symptómy hypoglykémie (palpitácie, tachykardia). Kvôli ramiprilu sa však môžu vyskytnúť hypoglykemické reakcie. Odporúča sa monitorovanie hladiny glukózy v krvi. Súbežné užívanie betablokátorov s derivátmi sulfonylmočoviny môže zvýšiť riziko závažnej hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Nesteroidové protizápalové lieky a kyselina acetylsalicylová:

Môže sa očakávať zníženie hypotenzného účinku ramiprilu. Súbežná liečba inhibítormi ACE a nesteroidovými protizápalovými liekmi (*non-steroidal anti-inflammatory drug*, NSAID) môže navyše viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek a k zvýšeniu hladiny draslíka. NSAID nemajú vplyv na hypotenzný účinok nebivololu.

Inhibítory mTOR alebo inhibítory DPP-IV:

U pacientov súbežne užívajúcich lieky, ako sú inhibítory mTOR (napr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) alebo vildagliptín, je možné zvýšené riziko angioedému. Pri začatí liečby je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Inhibítory neprilyzínu (NEP):

Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE a inhibítora NEP, ako je racekadotril, bolo hlásené zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.4).

Nebivolol neovplyvňuje farmakodynamiku warfarínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití lieku Twilev u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity Twilevu (pozri časť 5.3).

Na základe dostupných údajov o jednotlivých zložkách sa Twilev neodporúča užívať počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4) a je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3).

Ramipril

Ramipril sa neodporúča užívať počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4) a je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé; mierne zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ sa pokračujúca liečba inhibítormi ACE nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Ak sa diagnostikuje gravidita, liečba inhibítormi ACE sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbe inhibítormi ACE/antagonistami receptora angiotenzínu II (AIIRA) počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva u ľudí fetotoxicitu (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3 „Predklinické údaje o bezpečnosti“). Ak sa vyskytne expozícia inhibítormi ACE od druhého trimestra, odporúča sa ultrazvuková kontrola funkcie obličiek a lebky. Novorodenci, ktorých matky užívali inhibítory ACE, sa majú dôkladne sledovať z hľadiska hypotenzie, oligúrie a hyperkaliémie (pozri aj časti 4.3 a 4.4).

Nebivolol

Nebivolol má farmakologické účinky, ktoré môžu mať škodlivé účinky na graviditu a/alebo plod/novorodenca. Betablokátory vo všeobecnosti znižujú perfúziu placenty, čo sa spája s retardáciou rastu, vnútromaternicovou smrťou, potratom alebo predčasným pôrodom. U plodu a novorodenca sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. hypoglykémia a bradykardia). Ak je liečba blokátormi beta-adrenoceptorov nutná, uprednostňujú sa beta₁-selektívne blokátory adrenoceptorov.

Nebivolol sa nemá používať počas gravidity, ak to nie je nevyhnutné. Ak sa liečba nebivololom považuje za nevyhnutnú, majú sa monitorovať uteroplacentárny prietok krvi a rast plodu. V prípade škodlivých účinkov na graviditu alebo plod sa má zvážiť alternatívna liečba. Novorodenec sa musí dôkladne sledovať. Symptómy hypoglykémie a bradykardie sa zvyčajne očakávajú počas prvých 3 dní.

Dojčenie

Twilev sa neodporúča užívať počas laktácie.

Ramipril

Keďže nie sú k dispozícii dostatočné informácie týkajúce sa používania ramiprilu počas dojčenia (pozri časť 5.2), ramipril sa neodporúča a uprednostňujú sa alternatívne liečby s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Nebivolol

Štúdie na zvieratách preukázali, že nebivolol sa vylučuje do materského mlieka. Nie je však známe, či sa toto liečivo vylučuje aj do ľudského mlieka. Väčšina betablokátorov, najmä lipofilné látky ako nebivolol a jeho aktívne metabolity, prechádza do materského mlieka v rôznom množstve. Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Preto matky, ktoré užívajú nebivolol, nemajú dojčiť.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o fertilitě v súvislosti s používaním lieku Twilev.

Ramipril

V štúdiu na zvieratách ramipril neovplyvnil fertilitu (pozri časť 5.3: Fertilita nebola narušená ani u samcov, ani u samíc potkanov).

Nebivolol

Nebivolol nemal žiadny vplyv na fertilitu potkanov s výnimkou dávok niekoľkonásobne vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí, kedy sa zaznamenali nežiaduce účinky na reprodukčné orgány samíc a samcov potkanov a myši (pozri časť 5.3). Účinok nebivololu na fertilitu ľudí nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch lieku Twilev na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je však potrebné vziať do úvahy, že sa občas môžu vyskytnúť závraty, ospalosť a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie jednotlivých zložiek nebivololu a ramiprilu v klinických skúšaníach, štúdiách bezpečnosti po uvedení na trh a spontánných hláseniach sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Na klasifikáciu výskytu nežiaducich účinkov sa použila nasledujúca terminológia:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)

Tabuľka 1: Prehľad nežiaducich reakcií pri jednotlivých zložkách lieku Twilev

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce reakcie	Frekvencia	
		Nebivolol	Ramipril
Poruchy krvi a lymfatického systému	znížený hemoglobín	-	zriedkavé
	znížený počet červených krviniek	-	zriedkavé
	znížený počet bielych krviniek (vrátane neutropénie alebo agranulocytózy)	-	zriedkavé
	eozinofília	-	menej časté
	znížený počet krvných doštičiek	-	zriedkavé
	zlyhanie kostnej drene	-	neznáme
	pancytopénia	-	neznáme
	hemolytická anémia	-	neznáme
Poruchy imunitného systému	zvýšené antinukleárne protilátky	-	neznáme
	precitlivenosť na liek vrátane anafylaktických alebo anafylaktoidných reakcií	neznáme	neznáme
Poruchy endokrinného systému	syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)	-	neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	zvýšená hladina draslíka v krvi	-	časté
	znížená hladina sodíka v krvi	-	neznáme
	znížená chuť do jedla	-	menej časté
Psychiatrické poruchy	depresia	menej časté	menej časté
	nočné mory	menej časté	-
	úzkosť	-	menej časté
	nervozita	-	menej časté
	nepokoj	-	menej časté
	poruchy spánku vrátane somnolencie	-	menej časté
	stav zmätenosti	-	zriedkavé

	porucha pozornosti	-	neznáme
Poruchy nervového systému	závraty	časté	časté
	bolesť hlavy	časté	časté
	parestézia	časté	menej časté
	synkopa	veľmi zriedkavé	časté
	vertigo	-	menej časté
	ageúzia	-	menej časté
	dysgeúzia	-	menej časté
	tremor	-	zriedkavé
	porucha rovnováhy	-	zriedkavé
	mozgová ischémia vrátane ischemickej cievnej mozgovej príhody a tranzitórneho ischemického ataku	-	neznáme
	zhoršené psychomotorické schopnosti	-	neznáme
	pocit pálenia	-	neznáme
	parosmia	-	neznáme
Poruchy oka	zhoršené videnie vrátane rozmazaného videnia	menej časté	menej časté
	konjunktivitída	-	zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu	zhoršený sluch	-	zriedkavé
	tinitus	-	zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	bradykardia	menej časté	-
	srdcové zlyhávanie	menej časté	-
	spomalené AV vedenie/AV blokáda	menej časté	-
	ischémia myokardu vrátane anginy pectoris alebo infarktu myokardu	-	menej časté
	tachykardia	-	menej časté
	arytmia	-	menej časté
	palpitácie	-	menej časté
	periférny edém	-	menej časté
Poruchy ciev	hypotenzia	menej časté	časté
	intermitentná klaudikácia (zhoršenie)	menej časté	-
	znížený ortostatický krvný tlak	-	časté
	sčervenanie	-	menej časté
	vaskulárna stenóza	-	zriedkavé
	hypoperfúzia	-	zriedkavé
	vaskulitída	-	zriedkavé
	Raynaudov fenomén	-	neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	bronchospazmus vrátane zhoršenia astmy	menej časté	menej časté
	kašeľ	-	časté
	dyspnoe	časté	časté
	bronchitída	-	časté
	sinusitída	-	časté
	upchatý nos	-	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	zápal gastrointestinálneho traktu	-	časté
	brušný diskomfort	-	časté

	zápcha	časté	menej časté
	hnačka	časté	časté
	dyspepsia	menej časté	časté
	flatulencia	menej časté	-
	nauzea	časté	časté
	vracanie	menej časté	časté
	pankreatitída (pri inhibítoroch ACE boli veľmi zriedkavo hlásené fatálne prípady)	-	menej časté
	zvýšené hladiny pankreatických enzýmov	-	menej časté
	angioedém tenkého čreva	-	menej časté
	bolesť v hornej časti brucha vrátane gastritídy	-	menej časté
	sucho v ústach	-	menej časté
	glositída	-	zriedkavé
	aftózna stomatitída	-	neznáme
	zvýšené pečeňové enzýmy a/alebo konjugovaný bilirubín	-	menej časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	cholestatická žltáčka	-	zriedkavé
	poškodenie hepatocytov	-	zriedkavé
	akútne zlyhanie pečene	-	neznáme
	cholestatická alebo cytolytická hepatitída (veľmi zriedkavo s fatálnym koncom)	-	neznáme
	angioedém	neznáme	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus	menej časté	menej časté
	zhoršenie psoriázy	veľmi zriedkavé	neznáme
	erytematózna vyrážka	menej časté	
	vyrážka, najmä makulopapulárna	-	časté
	urtikária	neznáme	zriedkavé
	hyperhidróza	-	menej časté
	exfoliatívna dermatitída	-	zriedkavé
	onycholýza	-	zriedkavé
	fotosenzitívna reakcia	-	veľmi zriedkavé
	toxická epidermálna nekrolýza	-	neznáme
	Stevensov-Johnsonov syndróm	-	neznáme
	multiformný erytém	-	neznáme
	pemfigus	-	neznáme
	psoriaziformná dermatitída	-	neznáme
	pemfigoidný alebo lichenoidný exantém alebo enantém	-	neznáme
	alopécia	-	neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia	-	časté
	svalové kŕče	-	časté
	artralgia	-	menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	porucha funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek	-	menej časté
	zvýšené vylučovanie moču	-	menej časté
	zhoršenie už existujúcej proteinúrie	-	menej časté

	zvýšená hladina močoviny v krvi	-	menej časté
	zvýšená hladina kreatinínu v krvi	-	menej časté
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	erektálna dysfunkcia	menej časté	menej časté
	znížené libido	-	menej časté
	gynekomastia	-	neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť na hrudníku	-	časté
	únav	časté	časté
	pyrexia	-	menej časté
	asténia	-	zriedkavé
	edém	časté	-

Pri niektorých beta-adrenergických antagonistoch boli hlásené aj tieto nežiaduce reakcie: halucinácie, psychózy, zmätenosť, chladné/cyanotické končatiny, Raynaudov fenomén, suché oči a okulo-mukokutánná toxicita praktololového typu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o predávkovaní s Twilevom.

Symptómy predávkovania súvisiace s každou jednotlivou zložkou a vhodné liečby uvedené nižšie sa vzťahujú aj na fixnú kombináciu Twilev.

Ramipril

Symptómy

Medzi príznaky spojené s predávkovaním inhibítormi ACE môžu patriť nadmerná periférna vazodilatácia (s výraznou hypotenziou, šokom), bradykardia, poruchy elektrolytov a zlyhanie obličiek.

Liečba

Pacienta je potrebné dôkladne sledovať a liečba má byť symptomatická a podporná. Medzi odporúčané opatrenia patrí primárna detoxikácia (výplach žalúdka, podanie adsorbentov) a opatrenia na obnovenie hemodynamickej stability vrátane podania alfa-1 adrenergických agonistov alebo podania angiotenzínu II (angiotenzínamidu). Ramiprilát, aktívny metabolit ramiprilu, sa hemodialýzou ťažko odstraňuje z celkového obehu.

Nebivolol

Symptómy

Medzi symptómy predávkovania betablokátormi patria: bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus a akútna srdcová insuficiencia.

Liečba

V prípade predávkovania alebo precitlivenosti je nutné pacienta dôsledne sledovať a liečiť na jednotke intenzívnej starostlivosti. Odporúča sa kontrolovať hladinu glukózy v krvi. Absorpcii akéhokoľvek zvyšku liečiva z gastrointestinálneho traktu sa dá zabrániť výplachom žalúdka a podaním aktívneho uhlia a preháňadiel. Môže byť potrebná umelá pľúcna ventilácia. Bradykardia alebo rozsiahle vágové reakcie sa majú potlačiť podávaním atropínu alebo metylatropínu. Pri hypotenzii a šoku sa má podávať plazma/náhrady plazmy, v prípade potreby aj katecholamíny. Beta-blokujúci účinok možno potlačiť pomalým intravenóznym podaním izoprenalínium-chloridu v počiatočnej dávke 5 µg/min alebo dobutamínu v počiatočnej dávke 2,5 µg/min, kým sa nedosiahne požadovaný účinok. V

refraktérnych prípadoch sa môže izoprenalín kombinovať s dopamínom. Pokiaľ sa ani takto nedosiahne požadovaný účinok, môže sa zväžiť intravenózne podanie glukagónu 50 – 100 µg/kg. Ak je to nutné, parenterálna liečba sa môže opakovať v priebehu jednej hodiny a v prípade potreby môže nasledovať i.v. infúzia 70 µg/kg/h glukagónu. V mimoriadnych prípadoch bradykardie rezistentnej voči liečbe je vhodné zaviesť kardiostimulátor.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, iné kombinácie, ATC kód: zatiaľ nepridelený

Twilev je kombináciou ramiprilu, inhibítora enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), a nebivololu (vo forme nebivolólium-chloridu), vysoko selektívneho β_1 -blokátora s vazodilatačnou aktivitou sprostredkovanou oxidom dusnatým (NO). Kombinácia týchto zložiek má aditívny antihypertenzný účinok, ktorý znižuje krvný tlak vo väčšej miere ako každá zložka samostatne.

Ramipril/nebivolol

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V otvorenej intervenčnej štúdii fázy IV (MEIN/22/NeRam-Hyp/001; štúdia ARTEMISIA) sa hodnotili účinnosť a bezpečnosť pripravenej kombinácie nebivololu 5 mg a ramiprilu 2,5 mg, 5 mg alebo 10 mg u pacientov s hypertenziou, ktorých krvný tlak nebol pri monoterapii nebivololom 5 mg alebo monoterapii ramiprilom 5 mg kontrolovaný. Po 12 týždňoch liečby viedla pripravená kombinácia k štatisticky významnému priemernému zníženiu priemerného systolického tlaku v sede o -19,2 mmHg ($\pm 8,62$) a priemerného diastolického tlaku v sede o -16,3 mmHg ($\pm 7,99$) oproti východiskovým hodnotám (t. j. hodnotám nameraným po 4 týždňoch monoterapie buď nebivololom 5 mg, alebo ramiprilom 5 mg). Pripravená kombinácia nebivololu 5 mg a ramiprilu 2,5 mg, 5 mg alebo 10 mg raz denne bola bezpečná a dobre znášaná a bola v súlade so známym bezpečnostným profilom oboch monoterapií.

Ramipril

Mechanizmus účinku

Ramiprilát, aktívny metabolit proliečiva ramiprilu, inhibuje enzým dipeptidylkarboxypeptidázu I (synonymá: enzým konvertujúci angiotenzín; kinináza II). V plazme a tkanive tento enzým katalyzuje premenu angiotenzínu I na účinnú vazokonstrikčnú látku angiotenzín II a taktiež odbúravanie aktívneho vazodilatátora bradykinínu. Znížená tvorba angiotenzínu II a inhibícia odbúravania bradykinínu vedú k vazodilatacii.

Keďže angiotenzín II tiež stimuluje uvoľňovanie aldosterónu, ramiprilát spôsobuje zníženie sekrécie aldosterónu. Priemerná odpoveď na monoterapiu inhibítorom ACE bola nižšia u pacientov čiernej pleti (afro-karibská populácia) s hypertenziou (obvykle ide o populáciu s nízko-renínovou hypertenziou) ako u pacientov inej farby pleti. V skúšaniach zahŕňajúcich kombinovanú liečbu sa však znížená účinnosť nepozorovala.

Farmakodynamické účinky

Antihypertenzné vlastnosti:

Podávanie ramiprilu spôsobuje výrazné zníženie periférnej arteriálnej rezistencie. Vo všeobecnosti nedochádza k žiadnym významným zmenám prietoku plazmy obličkami a rýchlosti glomerulárnej filtrácie. Podávanie ramiprilu pacientom s hypertenziou vedie k zníženiu krvného tlaku v polohe v ľahu a v stoj bez kompenzačného zvýšenia srdcovej frekvencie.

U väčšiny pacientov sa nástup antihypertenzného účinku jednorazovej dávky prejaví 1 až 2 hodiny po perorálnom podaní. Maximum účinku jednorazovej dávky sa zvyčajne dosahuje 3 až 6 hodín po perorálnom podaní. Antihypertenzný účinok jednorazovej dávky zvyčajne trvá 24 hodín.

Maximálny antihypertenzný účinok pokračujúcej liečby ramiprilom sa vo všeobecnosti prejavuje po 3 až 4 týždňoch. Preukázalo sa, že antihypertenzný účinok pretrváva aj pri dlhodobej liečbe trvajúcej 2 roky.

Náhle vysadenie ramiprilu nespôsobuje rýchle a nadmerné zvýšenie krvného tlaku.

Nebivolol

Mechanizmus účinku

Nebivolol je racemát dvoch enantiomérov, SRRR-nebivololu (alebo d-nebivololu) a RSSS-nebivololu (alebo l-nebivololu). Má dve farmakologické aktivity:

Je to kompetitívny a vysoko selektívny antagonist a β 1-receptorov: tento účinok je pripisovaný SRRR-enantioméru (d-enantioméru).

Má vazodilatačné vlastnosti, ktoré sú dôsledkom interakcie s metabolickou dráhou L-arginínu/oxidu dusnatého.

Farmakodynamické účinky

Jednorazové aj opakované dávky nebivololu znižujú srdcovú frekvenciu a krvný tlak v pokoji aj pri záťaži u pacientov s normotenziou aj hypertenziou. Antihypertenzný účinok sa udržiava počas dlhodobej liečby.

Nebivolol pri terapeutických dávkach nevykazuje alfa-adrenergny antagonizmus.

Počas akútnej a dlhodobej liečby nebivololom sa u pacientov s hypertenziou znižuje systémová vaskulárna rezistencia. Napriek zníženiu srdcovej frekvencie môže byť zníženie srdcového výdaja v pokoji aj pri záťaži obmedzené v dôsledku zvýšenia vývrhového objemu. Klinický význam týchto hemodynamických rozdielov v porovnaní s inými antagonistami beta-1-receptorov nie je úplne objasnený.

U pacientov s hypertenziou nebivolol zvyšuje vaskulárnu odpoveď na acetylcholin (Ach) sprostredkovanú NO, ktorá je u pacientov s dysfunkciou endotelu nižšia.

Z *in vitro* aj *in vivo* pokusov na zvieratách vyplynulo, že nebivolol nemá vnútornú sympatomimetickú aktivitu.

Z *in vitro* aj *in vivo* pokusov na zvieratách vyplynulo, že pri farmakologických dávkach nemá nebivolol účinok stabilizujúci membrány.

U zdravých dobrovoľníkov nemá nebivolol významný vplyv na maximálnu záťaž a výdrž.

Dostupné predklinické a klinické údaje u pacientov s hypertenziou nepreukázali, že by mal nebivolol škodlivý účinok na erektilnú funkciu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Uskutočnila sa jedna štúdia bioekvivalencie na zdravých dobrovoľníkoch s cieľom porovnať Twilev 10 mg/5 mg filmom obalené tablety v porovnaní s oboma samostatnými liečivami podávanými ako pripravená kombinácia, pričom v tejto štúdii sa preukázala bioekvivalencia z hľadiska parametrov AUC a C_{max} .

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa ramipril rýchlo vstrebáva z gastrointestinálneho traktu: maximálne koncentrácie ramiprilu v plazme sa dosahujú do jednej hodiny. Na základe zistení v moči je rozsah absorpcie najmenej 56 % a nie je významne ovplyvnený prítomnosťou potravy v gastrointestinálnom trakte. Biologická dostupnosť aktívneho metabolitu ramiprilátu po perorálnom podaní 2,5 mg a 5 mg ramiprilu je 45 %.

Maximálne koncentrácie ramiprilátu, jediného aktívneho metabolitu ramiprilu, v plazme sa dosahujú 2 – 4 hodiny po užití ramiprilu. Rovnovážne koncentrácie ramiprilátu v plazme po dávkovaní jedenkrát denne s obvyklými dávkami ramiprilu sa dosahujú približne na štvrtý deň liečby.

Po perorálnom podaní sa obidva enantioméry nebivololu rýchlo absorbujú. Absorpciu nebivololu neovplyvňuje jedlo, preto sa nebivolol môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Biologická dostupnosť nebivololu po perorálnom podaní je v priemere 12 % u osôb s rýchlym metabolizmom a prakticky úplná u osôb s pomalým metabolizmom. V rovnovážnom stave a pri rovnakej úrovni dávky je maximálna koncentrácia nezmeneného nebivololu v plazme u osôb s

pomalým metabolizmom asi 23-krát vyššia než u osôb s rýchlym metabolizmom. Ak sa vezmú do úvahy nezmenené liečivo aj aktívne metabolity, rozdiel v maximálnych koncentráciách v plazme je 1,3- až 1,4-násobný. Vzhľadom na variabilitu rýchlosti metabolizmu sa má dávka nebivololu vždy stanoviť individuálne podľa potreby pacienta: u pacientov s pomalým metabolizmom môžu postačovať nižšie dávky.

Distribúcia

Väzba ramiprilu na proteíny v sére je približne 73 % a u ramiprilátu približne 56 %.

Obidva enantioméry nebivololu sa v plazme viažu prednostne na albumín.

Väzba na plazmatické proteíny je 98,1 % pre SRRR-nebivolol a 97,9 % pre RSSS-nebivolol.

Biotransformácia

Ramipril sa takmer úplne metabolizuje na ramiprilát a na ester diketopiperazínu, kyselinu diketopiperazínovú a glukuronidy ramiprilu a ramiprilátu.

Nebivolol sa vo veľkom rozsahu metabolizuje, čiastočne na aktívne hydroxy-metabolity. Nebivolol sa metabolizuje alicyklickou a aromatickou hydroxyláciou, N-dealkyláciou a glukuronidáciou; okrem toho sa tvoria glukuronidy hydroxy-metabolitov. Metabolizmus nebivololu aromatickou hydroxyláciou podlieha genetickému oxidačnému polymorfizmu závislému od CYP2D6.

Eliminácia

Metabolity ramiprilu sa primárne vylučujú obličkami.

Koncentrácie ramiprilátu v plazme klesajú viacfázovo. Vzhľadom na silnú saturateľnú väzbu na ACE a pomalú disociáciu z enzýmu vykazuje ramiprilát predĺženú terminálnu eliminačnú fázu pri veľmi nízkych koncentráciách v plazme.

Po opakovaných dávkach ramiprilu jedenkrát denne bol efektívny polčas rozpadu ramiprilátu 13 – 17 hodín pri dávkach 5 – 10 mg a dlhší pri nižšej dávke 2,5 mg. Tento rozdiel súvisí so saturateľnou kapacitou enzýmu viazať ramiprilát.

U osôb s rýchlym metabolizmom sú eliminačné polčasy enantiomérov nebivololu v priemere 10 hodín. U osôb s pomalým metabolizmom sú 3- až 5-krát dlhšie. Hladina RSSS-enantioméru v plazme je u osôb s rýchlym metabolizmom o niečo vyššia ako hladina SRRR-enantioméru. U osôb s pomalým metabolizmom je tento rozdiel väčší. Polčasy eliminácie hydroxy-metabolitov oboch enantiomérov sú v priemere 24 hodín a u osôb s pomalým metabolizmom sú dvojnásobne dlhšie.

Rovnovážna hladina v plazme sa u väčšiny osôb (s rýchlym metabolizmom) dosahuje do 24 hodín pre nebivolol a do niekoľkých dní pre hydroxy-metabolity.

Týždeň po podaní nebivololu sa 38 % dávky vylučuje močom a 48 % stolicou. Vylučovanie nezmeneného nebivololu močom predstavuje menej ako 0,5 % dávky.

Linearita/nelinearita

Koncentrácie nebivololu v plazme sú úmerné dávke v rozmedzí 1 – 30 mg. Farmakokinetiku nebivololu neovplyvňuje vek.

Osobitná populácia

Pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2)

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je vylučovanie ramiprilátu obličkami znížené a renálny klírens ramiprilátu je úmerný klírensu kreatinínu. To má za následok zvýšené koncentrácie ramiprilátu v plazme, ktoré klesajú pomalšie ako u jedincov s normálnou funkciou obličiek.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene bol metabolizmus ramiprilu na ramiprilát oneskorený v dôsledku zníženej aktivity pečenevých esteráz a hladiny ramiprilu v plazme boli u týchto pacientov zvýšené. Maximálne koncentrácie ramiprilátu u týchto pacientov sa však nelíšia od koncentrácií pozorovaných u jedincov s normálnou funkciou pečene.

Laktácia

Jednorazová perorálna dávka ramiprilu mala za následok nedetegovateľnú hladinu ramiprilu a jeho metabolitu v materskom mlieku. Účinok opakovaných dávok však nie je známy.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neuskutočnili sa žiadne štúdie kombinácie nebivolol/ramipril na zvieratách.

Ramipril

Pri perorálnom podaní ramiprilu sa nepreukázala akútna toxicita u hlodavcov a psov.

Štúdie s chronickým perorálnym podávaním sa uskutočnili na potkanoch, psoch a opiciach.

U 3 druhov sa zistili náznaky zmien elektrolytov v plazme a zmien v krvnom obraze.

Ako prejav farmakodynamickej aktivity ramiprilu sa u psov a opíc pozorovalo výrazné zväčšenie juxtaglomerulárneho aparátu, a to počnúc od denných dávok 250 mg/kg/deň.

Potkany, psy a opice tolerovali denné dávky 2; 2,5 a 8 mg/kg/deň bez škodlivých účinkov. U veľmi mladých potkanov, ktorým sa podala jednorazová dávka ramiprilu, sa pozorovalo ireverzibilné poškodenie obličiek. Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch, králikoch a opiciach neodhalili žiadne teratogénne vlastnosti.

Fertilita nebola narušená ani u samcov, ani u samíc potkanov.

Podávanie ramiprilu samiciam potkanov počas fetálneho obdobia a laktácie spôsobilo u potomstva ireverzibilné poškodenie obličiek (dilatácia obličkovej panvičky) pri denných dávkach 50 mg/kg telesnej hmotnosti alebo vyšších.

Rozsiahle testovanie mutagenity s použitím niekoľkých testovacích systémov neprinieslo žiadne náznaky, že by ramipril mal mutagénne alebo genotoxické vlastnosti.

Nebivolol

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Nežiaduce účinky na reprodukčnú funkciu sa zaznamenali len pri vysokých dávkach niekoľkonásobne prekračujúcich maximálnu odporúčanú dávku pre ľudí (pozri časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
kukuričný škrob
hypromelóza
polysorbát 80
stearyl-fumarát sodný

Filmový obal:

OPADRY ružová, pre Twilev 2,5 mg/5 mg, pozostávajúci z:

hypromelóza
oxid titaničitý (E 171)
makrogol
červený oxid železitý (E 172)
karmín (E 120)

OPADRY žltá, pre Twilev 5 mg/5 mg, pozostávajúci z:

hypromelóza
oxid titaničitý (E 171)
makrogol
žltý oxid železitý (E 172)

OPADRY biela, pre Twilev 10 mg/5 mg, pozostávajúci z:

hypromelóza
oxid titaničitý (E 171)
makrogol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sú balené v blistroch (OPA/Al/PVC//Al).

Veľkosti balenia sú 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Twilev 2,5 mg/5 mg filmom obalené tablety: 58/0264/26-S

Twilev 5 mg/5 mg filmom obalené tablety: 58/0265/26-S

Twilev 10 mg/5 mg filmom obalené tablety: 58/0266/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2026