

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Twilev, 2,5 mg + 5 mg, tabletki powlekane

Twilev, 5 mg + 5 mg, tabletki powlekane

Twilev, 10 mg + 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Twilev, 2,5 mg + 5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 2,5 mg ramiprylu oraz 5 mg nebiwololu (w postaci 5,45 mg nebiwololu chlorowodoru).

Twilev, 5 mg + 5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg ramiprylu oraz 5 mg nebiwololu (w postaci 5,45 mg nebiwololu chlorowodoru).

Twilev, 10 mg + 5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg ramiprylu oraz 5 mg nebiwololu (w postaci 5,45 mg nebiwololu chlorowodoru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Twilev, 2,5 mg + 5 mg, tabletki powlekane:

Różowe, owalne tabletki powlekane (długość: 12 mm, szerokość: 6 mm).

Twilev, 5 mg + 5 mg, tabletki powlekane:

Żółte, owalne tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie (długość: 12 mm, szerokość: 6 mm).

Twilev, 10 mg + 5 mg, tabletki powlekane:

Białe, owalne tabletki powlekane z linią podziału po obu stronach (długość: 12 mm, szerokość: 6 mm).

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Dobowa dawka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być ustalana na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2):

- jeżeli klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min, maksymalna dawka dobową produktu leczniczego Twilev wynosi 10 mg + 5 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 10-60 ml/min, maksymalna dawka dobową produktu leczniczego Twilev wynosi 5 mg + 5 mg;
- u pacjentów hemodializowanych z nadciśnieniem tętniczym: ramipryl jest usuwany podczas dializy w niewielkim stopniu, a maksymalna dawka dobową produktu leczniczego Twilev wynosi 5 mg + 5 mg; produkt leczniczy powinien być podawany kilka godzin po zakończeniu hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Twilev jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub z niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4.).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub inny inhibitor ACE (enzymu konwertującego angiotensynę) bądź inne leki beta-adrenolityczne.

- Niewydolność wątroby lub zaburzenia czynności wątroby
- Ostra niewydolność serca
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny)
- Epizody dekompensacji niewydolności serca (również po ostrym zawale mięśnia sercowego) wymagające leczenia dożylnego lekami inotropowymi
- Zespół chorego węzła zatokowego, w tym blok zatokowo-przedsionkowy
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia (bez wszczepionego stymulatora)
- Stany skurczowe oskrzeli lub astma oskrzelowa w wywiadzie
- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy
- Kwasica metaboliczna
- Objawowe niedociśnienie
- Objawowa bradykardia
- Ciężkie zaburzenia krążenia obwodowego

- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany uprzednim stosowaniem inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II - ang. AIIRAs)
- Jednoczesne stosowanie podczas leczenia sakubitrylem z walsartanem (patrz punkty 4.4 i 4.5)
- Pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy jedynej czynnej nerki
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Nie wolno stosować produktu leczniczego Twilev u pacjentów z niedociśnieniem lub niestabilnych hemodynamicznie.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Twilev z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące każdej z substancji czynnych produktu leczniczego, wymienione poniżej, mają zastosowanie także do produktu leczniczego złożonego Twilev.

Nebivolol

Znieczulenie ogólne

Utrzymanie blokady receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu w czasie wprowadzenia do znieczulenia oraz intubacji. W razie konieczności przerwania blokady receptorów beta-adrenergicznych w celu przygotowania pacjenta do zabiegu chirurgicznego, należy przerwać podawanie leków beta-adrenolitycznych co najmniej 24 godziny przed zabiegiem. Zalecana jest ostrożność w przypadku stosowania niektórych środków znieczulających mających depresyjny wpływ na mięsień sercowy. W celu przeciwdziałania wystąpieniu reakcji z nerwu błędnego można podać dożylnie atropinę.

Układ sercowo-naczyniowy

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

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

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

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

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

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

Metabolizm i układ hormonalny

Nebivolol nie wpływa na stężenie glukozy u chorych na cukrzycę. Należy jednak zachować ostrożność u chorych na cukrzycę, ponieważ nebiwolol może maskować niektóre objawy hipoglikemii (tachykardia, kołatania serca). Beta-adrenolityki mogą dodatkowo zwiększać ryzyko ciężkiej hipoglikemii, jeśli stosuje się je jednocześnie z pochodnymi sulfonilomocznika. Pacjentom chorym na cukrzycę należy zalecić dokładne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.5). Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy tachykardii w nadczynności tarczycy. Nagłe przerwanie stosowania nebiwololu może nasilić te objawy.

Układ oddechowy

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

Inne

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

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

Ramipryl

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE, takimi jak ramipryl lub antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE/AIIRAs nie jest uznana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży.

W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE/AIIRAs należy niezwłocznie przerwać i jeżeli jest to właściwe, rozpocząć terapię alternatywną (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Pacjenci szczególnie narażeni na ryzyko niedociśnienia tętniczego

- Pacjenci ze wzmożoną aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów ze wzmożoną aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron występuje zwiększone ryzyko znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i pogorszenia czynności nerek z powodu zahamowania ACE, zwłaszcza jeśli inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie lek moczopędny jest podawany po raz pierwszy lub przy pierwszym zwiększeniu dawki.

W związku z oczekiwaną istotną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron u pacjentów z opisanych niżej grup, konieczny jest nadzór medyczny obejmujący monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi, na przykład u:

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym,
- pacjentów ze zdekompensowaną zastoinową niewydolnością serca,
- pacjentów z hemodynamicznie istotnym utrudnieniem dopływu bądź odpływu z lewej komory (np. stenoza zastawki aortalnej lub mitralnej),
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką,
- pacjentów, u których występuje lub może wystąpić niedobór płynów lub soli (w tym pacjentów leczonych lekami moczopędnymi),
- pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem,
- pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczulanych środkami mogącymi wywoływać niedociśnienie.

Ogólnie przed włączeniem leczenia zalecane jest skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoboru soli (jednak u pacjentów z niewydolnością serca należy starannie rozważyć podjęcie powyższych działań uwzględniając ryzyko przeciążenia objętościowego).

- *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)*

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

- *Przemijająca lub stała niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego*

- *Pacjenci z podwyższonym ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia tętniczego*

Początkowa faza leczenia wymaga specjalnego nadzoru medycznego.

Zabiegi chirurgiczne

W miarę możliwości zaleca się odstawienie inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak ramipryl, na dzień przed zabiegiem chirurgicznym.

Kontrola czynności nerek

Czynność nerek należy oceniać przed leczeniem i w trakcie leczenia. Szczególnie dokładna kontrola jest wymagana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

Obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy stwierdzano u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). Ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez zaburzeń) może być zwiększone u pacjentów stosujących jednocześnie leki, które mogą wywołać obrzęk naczynioruchowy, takie jak inhibitory mTOR (ang. mammalian target of rapamycin) (np. temsytrolimus, ewerolimus, syrolimus), wildagliptyna lub inhibitory neprylizyny (NEP) (takie jak racekadotryl). Skojarzenie ramiprylu z sakubitrylem+walsartanem jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.5).

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy zaprzestać leczenia ramiprylem. Należy natychmiast podjąć niezbędne działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez przynajmniej 12 do 24 godzin. Pacjent powinien być wypisany ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy jelit był opisywany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występował ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami lub bez nudności lub wymiotów).

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergeny wzrasta pod wpływem zahamowania ACE. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Twilev przed odczulaniem.

Kontrolowanie stężenia elektrolitów: hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano hiperkaliemię. Do grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia hiperkaliemii należą osoby z niewydolnością nerek, osoby w wieku >70 lat, osoby z niewyrównaną cukrzycą lub osoby przyjmujące sole potasu, diuretyki zatrzymujące potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu, lub osoby ze stanami, takimi jak odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna. Jeśli jednocześnie stosowanie wyżej wymienionych leków zostanie uznane za właściwe, zaleca się regularne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Kontrola stężenia elektrolitów: hiponatremia

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) i spowodowaną nim hiponatremię. Zaleca się regularne kontrolowanie stężenia sodu w surowicy u osób w podeszłym wieku i innych pacjentów z ryzykiem hiponatremii.

Neutropenia/agranulocytoza

W rzadkich przypadkach obserwowano neutropenię/agranulocytozę, jak również małopłytkowość i niedokrwistość; zgłaszano także depresję szpiku kostnego. Zaleca się kontrolowanie liczby leukocytów w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole zaleca się na początku leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną układową), a także u wszystkich pacjentów leczonych innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zmiany w morfologii krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstości występowania nadciśnienia tętniczego z niskim stężeniem reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Opisywano występowanie kaszlu w trakcie stosowania inhibitorów ACE. Typowo kaszel jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE należy brać pod uwagę w procesie diagnostyki różnicowej kaszlu.

Substancje pomocnicze

Produkt ten zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających interakcje leków z użyciem produktu leczniczego Twilev. Podczas stosowania produktu leczniczego Twilev mogą wystąpić interakcje zidentyfikowane w badaniach z poszczególnymi substancjami wchodzącymi w skład produktu leczniczego Twilev (nebiwololem lub ramiprylem). Podczas jednoczesnego stosowania 10 mg nebiwololu raz na dobę z 5 mg ramiprylu raz na dobę przez 10 dni, nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy poszczególnymi substancjami.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na Twilev

Ze względu na to, że nebiwolol metabolizowany jest z udziałem izoenzymu CYP2D6, jednoczesne podawanie nebiwololu z substancjami hamującymi aktywność tego enzymu, a w szczególności paroksetyną, fluoksetyną, tiorydazyną i chinidyną, może prowadzić do zwiększenia stężenia

nebiwololu w osoczu, co wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia ciężkiej bradykardii i działań niepożądanych.

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

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

Wpływ Twilev na inne produkty lecznicze

Nebivolol nie ma wpływu na farmakokinetykę warfaryny.

Interakcje farmakodynamiczne

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

- Przeciwwskazane skojarzenia:

Sakubitryl+walsartan

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z sakubitrylem+walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ono ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Leczenia ramiprylem nie wolno rozpoczynać przed upływem 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu+walsartanu. Leczenia sakubitrylem+walsartanem nie wolno rozpoczynać przed upływem 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki ramiprylu.

Pozaustrojowe zabiegi prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami, takie jak dializa lub hemofiltracja, z zastosowaniem niektórych błon wysokoprzepuszczalnych (np. błony poliakrylonitrylowe) oraz afereza lipoprotein o niskiej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu ze względu na podwyższone ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli przeprowadzenie powyższych zabiegów jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie innego typu dializatorów lub leków przeciwnadciśnieniowych innej klasy.

- Niezalecane skojarzenia:

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

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

Leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym (klonidyna, guanfacyna, moksonidyna, metylodopa, rylmenidyna): jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu ośrodkowym może nasilać objawy niewydolności serca poprzez zmniejszenie ośrodkowego napięcia współczulnego (zwolnienie czynności serca i pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych) (patrz punkt 4.4). Nagłe przerwanie stosowania leku, szczególnie przed odstawieniem leku beta-adrenolitycznego, może zwiększać ryzyko "nadciśnienia z odbicia".

- Leczenie skojarzone, które należy stosować z zachowaniem ostrożności:

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

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

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

Sole potasu, heparyna, diuretyki zatrzymujące potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trimetoprym i skojarzony z sulfametoksazolem, takrolimus, cyklosporyna)
Może wystąpić hiperkaliemia, w związku z czym zaleca się bardzo dokładną kontrolę stężenia potasu w surowicy.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe (np. diuretyki) i inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpiersścieniowe leki przeciwdepresyjne, spożycie bardzo dużej ilości alkoholu, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulosyna, terazosyna)
Należy spodziewać się nasilenia ryzyka niedociśnienia.

- Leczenie skojarzone, które należy rozważyć:

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

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

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

Sympatykomimetyki i inne substancje wazopresyjne (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefryna):

Jednoczesne stosowanie może zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie nebiwololu i ramiprylu. Leki beta-adrenolityczne mogą prowadzić do niehamowanej aktywności alfa-adrenergicznej leków sympatykomimetycznych, zarówno o działaniu na receptory alfa- jak i beta-adrenergiczne (ryzyko nadciśnienia tętniczego, ciężkiej bradykardii i bloku serca).
Należy monitorować ciśnienie tętnicze.

Allopuryinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje, które mogą zmieniać liczbę krwinek:

Zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu:

Inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu, co może powodować zwiększenie toksyczności litu. Należy kontrolować stężenie litu.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina:

Mimo że nebiwolol nie wpływa na stężenie glukozy, jego jednoczesne stosowanie może maskować niektóre objawy hipoglikemii (kołatanie serca, tachykardia). Jednak, mogą występować reakcje hipoglikemiczne z powodu stosowania ramiprylu. Zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi. Jednoczesne stosowanie beta-adrenolityków z pochodnymi sulfonylomocznika może zwiększać ryzyko ciężkiej hipoglikemii (patrz punkt 4.4)

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy:

Należy uwzględnić możliwość zmniejszenia przeciwnadciśnieniowego działania ramiprylu. Co więcej, jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek i wzrostu kaliemii. NLPZ nie wpływają na hipotensyjne działanie nebiwololu.

Inhibitory mTOR lub inhibitory DPP-IV:

U pacjentów przyjmujących jednocześnie leki takie, jak inhibitory mTOR (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) lub wildagliptyna, jest możliwe zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Należy zachować ostrożność na początku leczenia (patrz punkt 4.4).

Inhibitory neprylizyny (NEP):

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE z inhibitorami NEP, takimi jak racekadotryl, odnotowano zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Nebiwolol nie ma wpływu na farmakodynamikę warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

W oparciu o istniejące dane dotyczące pojedynczych składników, produkt leczniczy Twilev nie jest zalecany w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4) oraz jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Ramipryl

Ramipryl nie jest zalecany w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4) oraz jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działań teratogennych w następstwie ekspozycji na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, choć nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem sytuacji, w których kontynuowanie leczenia inhibitorami ACE jest uznane za niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać, a w razie konieczności należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, iż narażenie na działanie inhibitora ACE/ antagonisty receptora angiotensyny II (AIIRAs) podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest czynnikiem powodującym uszkodzenie płodu ludzkiego (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz jest toksyczne dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”). W przypadku, gdy narażenie na działanie inhibitora ACE występowało od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie kontrolnego badania ultrasonograficznego nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować ze względu na ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego, oligurii

i hiperkaliemii (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Nebivolol

Nebivolol wykazuje działanie farmakologiczne, które może mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) płód/novorodka. Zasadniczo leki beta–adrenolityczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co było skojarzone z opóźnieniem wzrostu, wewnątrzmacicznym obumarciem płodu, poronieniem lub przedwczesnym porodem. Działania niepożądane (np.: hipoglikemia i bradykardia) mogą wystąpić u płodu i noworodka. Jeśli leczenie lekami beta-adrenolitycznymi jest konieczne, preferowane są leki wybiórczo blokujące receptory beta₁-adrenergiczne.

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

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Twilev podczas laktacji.

Ramipryl

Ponieważ dostępne dane dotyczące stosowania ramiprylu podczas karmienia piersią (patrz punkt 5.2) są niewystarczające, nie zaleca się stosowania ramiprylu w tym okresie. Preferowane jest stosowanie alternatywnych terapii o ustalonych lepszych profilach bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, zwłaszcza w okresie karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Nebivolol

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

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących płodności podczas stosowania produktu leczniczego Twilev.

Ramipryl

W badaniach na zwierzętach ramipryl nie wpływał na płodność (patrz punkt 5.3: płodność nie była zaburzona ani u samców, ani u samic szczurów).

Nebivolol

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Twilev na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak, należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy, senności i zmęczenia podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

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

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

Tabela 1. Przegląd działań niepożądanych poszczególnych substancji produktu leczniczego Twilev

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Nebiwolol	Ramipryl
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszone stężenie hemoglobiny	-	Rzadko
	Zmniejszona liczba erytrocytów	-	Rzadko
	Zmniejszona liczba białych krwinek (w tym neutropenia lub agranulocytoza)	-	Rzadko
	Eozynofilia	-	Niezbyt często
	Zmniejszona liczba płytek krwi	-	Rzadko
	Niewydolność szpiku kostnego	-	Częstość nieznana
	Pancytopenia	-	Częstość nieznana
	Niedokrwistość hemolityczna	-	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Podwyższone miano przeciwciał przeciwdziałających	-	Częstość nieznana
	Nadwrażliwość na lek, w tym reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	-	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	-	Często
	Zmniejszenie stężenia sodu we krwi	-	Częstość nieznana
	Zmniejszenie apetytu	-	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Niezbyt często	Niezbyt często
	Koszmary senne	Niezbyt często	-
	Lęk	-	Niezbyt często
	Nerwowość	-	Niezbyt często
	Niepokój	-	Niezbyt często
	Zaburzenia snu, w tym senność	-	Niezbyt często
	Stan splątania	-	Rzadko
	Zaburzenia uwagi	-	Częstość

			nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często	Często
	Ból głowy	Często	Często
	Parestezje	Często	Niezbyt często
	Omdlenie	Bardzo rzadko	Często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-	Niezbyt często
	Utrata smaku	-	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	-	Niezbyt często
	Drżenie	-	Rzadko
	Zaburzenia równowagi	-	Rzadko
	Niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny	-	Częstość nieznana
	Zaburzenia zdolności psychomotorycznych	-	Częstość nieznana
	Uczucie pieczenia	-	Częstość nieznana
	Zaburzenia węchu	-	Częstość nieznana
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia, w tym nieostre widzenie	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zapalenie spojówek	-	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zaburzenia słuchu	-	Rzadko
	Szumy uszne	-	Rzadko
Zaburzenia serca	Bradykardia	Niezbyt często	-
	Niewydolność serca	Niezbyt często	-
	Zwolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego i (lub) blok przedsionkowo-komorowy	Niezbyt często	-
	Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego	-	Niezbyt często
	Tachykardia	-	Niezbyt często
	Zaburzenia rytmu serca	-	Niezbyt często
	Kołatanie serca	-	Niezbyt często
	Obrzęki obwodowe	-	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie	Niezbyt często	Często
	Chromanie przestankowe (nasilenie)	Niezbyt często	-
	Zmniejszenie ciśnienia ortostatycznego	-	Często
	Uderzenia gorąca	-	Niezbyt często
	Zwężenie naczyń	-	Rzadko
	Hipoperfuzja	-	Rzadko
	Zapalenie naczyń	-	Rzadko
	Objaw Raynauda	-	Częstość nieznana
Zaburzenia układu	Skurcz oskrzeli, w tym	Niezbyt często	Niezbyt często

oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zaostrzenie objawów astmy		
	Kaszel	-	Często
	Duszność	Często	Często
	Zapalenie oskrzeli	-	Często
	Zapalenie zatok przynosowych	-	Często
	Niedrożność nosa	-	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie żołądka i jelit	-	Często
	Dyskomfort w jamie brzusznej	-	Często
	Zaparcia	Często	Niezbyt często
	Biegunka	Często	Często
	Niestrawność	Niezbyt często	Często
	Wzdęcia	Niezbyt często	-
	Nudności	Często	Często
	Wymioty	Niezbyt często	Często
	Zapalenie trzustki (przypadki zgonów stwierdzano bardzo sporadycznie podczas stosowania inhibitorów ACE)	-	Niezbyt często
	Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych	-	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego	-	Niezbyt często
	Ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka	-	Niezbyt często
	Suchość w jamie ustnej	-	Niezbyt często
	Zapalenie języka	-	Rzadko
	Aftowe zapalenie jamy ustnej	-	Częstość nieznana
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i (lub) bilirubiny sprzężonej	-
Żółtaczka cholestatyczna		-	Rzadko
Uszkodzenie hepatocytów		-	Rzadko
Ostra niewydolność wątroby		-	Częstość nieznana
Cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (przypadki zgonu występowały w bardzo sporadycznych przypadkach)		-	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana	Niezbyt często
	Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często
	Nasilenie objawów łuszczycy	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	Wysypka rumieniowa	Niezbyt często	
	Wysypka zwłaszcza plamisto-grudkowa	-	Często
	Pokrzywka	Częstość nieznana	Rzadko
	Zwiększona potliwość	-	Niezbyt często
Złuszczające zapalenie skóry	-	Rzadko	

	Onycholiza	-	Rzadko
	Nadwrażliwość na światło	-	Bardzo rzadko
	Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka	-	Częstość nieznana
	Zespół Stevensa-Johnsona	-	Częstość nieznana
	Rumień wielopostaciowy	-	Częstość nieznana
	Pęcherzyca	-	Częstość nieznana
	Łuszczycopodobne zapalenie skóry	-	Częstość nieznana
	Wysypka pęcherzowa lub liszajowata na skórze lub błonach śluzowych	-	Częstość nieznana
	Łysienie	-	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	-	Często
	Kurcze mięśni	-	Często
	Ból stawów	-	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek	-	Niezbyt często
	Zwiększone oddawanie moczu	-	Niezbyt często
	Nasilenie występującego wcześniej białkomoczu	-	Niezbyt często
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	-	Niezbyt często
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często	Niezbyt często
	Obniżenie libido	-	Niezbyt często
	Ginekomastia	-	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej	-	Często
	Zmęczenie	Często	Często
	Gorączka	-	Niezbyt często
	Astenia	-	Rzadko
	Obrzęk	Często	-

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma informacji dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Twilev u ludzi.

Objawy przedawkowania oraz odpowiednie postępowanie dotyczące każdej z substancji czynnych produktu leczniczego, wymienione poniżej, mają zastosowanie także do produktu leczniczego złożonego Twilev.

Ramipryl

Objawy

Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek.

Postępowanie

Pacjentów należy bardzo dokładnie kontrolować, a leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący. Zalecane postępowanie to przede wszystkim detoksykacja (płukanie żołądka, podanie adsorbentów) oraz działania mające na celu przywrócenie stabilności hemodynamicznej, w tym podanie agonistów receptorów alfa₁-adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamidu). Ramiprylat, czynny metabolit ramiprylu, jest słabo usuwany z krążenia ogólnego podczas hemodializy.

Nebivolol

Objawy

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

Leczenie

W przypadku przedawkowania lub reakcji nadwrażliwości, pacjent powinien znajdować się pod ścisłą obserwacją i być leczony na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi. Wchłanianiu produktu pozostającego w przewodzie pokarmowym można zapobiec stosując płukanie żołądka oraz podawanie węgla aktywnego i leków przeczyszczających. Może okazać się konieczne zastosowanie sztucznego oddychania. Zalecane jest podawanie atropiny lub metyloatropiny w celu leczenia bradykardii lub nasilonej reakcji z nerwu błędnego. Spadek ciśnienia i wstrząs należy leczyć przetaczaniem osocza lub podawaniem produktów osoczozastępczych oraz, w razie konieczności, podawaniem amin katecholowych. Blokowaniu receptorów beta-adrenergicznych można przeciwdziałać, podając w powolnym wlewie dożylnym chlorowoderek izoprenaliny, rozpoczynając od dawki około 5 µg/min, lub dobutaminy, rozpoczynając od dawki około 2,5 µg/min, aż do uzyskania pożądanego działania terapeutycznego. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie można podać izoprenalinę jednocześnie z dopaminą. W przypadku, gdy powyższe sposoby okażą się nieskuteczne, można rozważyć dożylną podanie glukagonu w dawce 50-100 µg/kg mc. W razie konieczności iniekcję należy powtórzyć w ciągu jednej godziny, a następnie, jeśli okaże się to niezbędne, podać glukagon we wlewie dożylnym w dawce 70 µg/kg mc./godz. W skrajnych przypadkach bradykardii odpornej na leczenie farmakologiczne może okazać się konieczne wszczęcie stymulatora serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory ACE, inne skojarzenia, kod ATC: jeszcze nie przydzielony.

Twilev to produkt leczniczy złożony, zawierający ramipryl, inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) oraz nebiwolol (w postaci nebiwololu chlorowodoru), wysoce selektywny antagonist receptorów β_1 -adrenergicznych o działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne za pośrednictwem tlenku azotu (NO). Połączenie tych substancji czynnych wywiera addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe, prowadząc do większego obniżenia ciśnienia krwi niż występujące po oddzielnym podaniu każdej z substancji czynnych produktu leczniczego.

Ramipryl/Nebivolol

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W otwartym, interwencyjnym badaniu fazy IV (MEIN/22/NeRam-Hyp/001; badanie ARTEMISIA) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z użyciem doraźnie skojarzonych nebiwololu w dawce 5 mg i ramiprylu w dawce 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których ciśnienie krwi nie było kontrolowane podczas monoterapii nebiwololem w dawce 5 mg lub ramiprylem w dawce 5 mg. Po 12 tygodniach leczenia użycie doraźnego skojarzenia produktów leczniczych zapewniło statystycznie istotne średnie obniżenie odpowiednio średniego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej o $-19,2$ mmHg ($\pm 8,62$) i $-16,3$ mmHg ($\pm 7,99$) w porównaniu z wartościami wyjściowymi (tj. wartościami zmierzonymi po 4 tygodniach monoterapii nebiwololem w dawce 5 mg lub ramiprylem w dawce 5 mg). Doraźne skojarzenie nebiwololu w dawce 5 mg i ramiprylu w dawce 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg raz na dobę było bezpieczne i dobrze tolerowane oraz było zgodne z dobrze znanym profilem bezpieczeństwa obu monoterapii.

Ramipryl

Mechanizm działania

Ramiprylat, czynny metabolit proleku - ramiprylu, hamuje aktywność enzymu dipeptydylokarboksypeptydazy I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje konwersję angiotensyny I do czynnej substancji zwężającej naczynia krwionośne – angiotensyny II, jak również katalizuje rozpad bradykininy – czynnego związku rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszenie wytwarzania angiotensyny II i hamowanie rozpadu bradykininy prowadzą do rozszerzenia naczyń krwionośnych. Ponieważ angiotensyna II pobudza także uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Przeciętna reakcja na monoterapię inhibitorem ACE jest słabsza u pacjentów rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (u tych osób z nadciśnieniem tętniczym zazwyczaj występuje mała aktywność reniny) niż u pacjentów innych ras. Jednak podczas badań obejmujących leczenie skojarzone, nie obserwowano zmniejszenia skuteczności.

Działanie farmakodynamiczne

Właściwości przeciwnadciśnieniowe:

Podanie ramiprylu powoduje wyraźne zmniejszenie obwodowego oporu tętniczego. Na ogół nie występują duże zmiany przepływu osocza przez nerki ani wskaźnika przesączania kłębuszkowego. Podanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia w pozycji leżącej i stojącej bez wyrównawczego przyspieszenia czynności serca.

U większości pacjentów początek działania przeciwnadciśnieniowego po podaniu dawki pojedynczej staje się widoczny po upływie 1–2 godzin od podania doustnego. Maksymalne działanie po podaniu pojedynczej dawki występuje zwykle 3–6 godzin po doustnym zastosowaniu leku. Działanie przeciwnadciśnieniowe po podaniu dawki pojedynczej utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe podczas ciągłego leczenia ramiprylem jest na ogół uzyskiwane po 3–4 tygodniach. Wykazano, iż efekt obniżania ciśnienia tętniczego jest podtrzymywany podczas leczenia długoterminowego trwającego 2 lata.

Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje szybkiego i nadmiernego zwiększenia ciśnienia tętniczego (efektu „z odbicia”).

Nebivolol

Mechanizm działania

Nebivolol jest mieszaniną racemiczną dwóch enancjomerów o nazwie SRRR nebiwolol (lub d-nebiwolol) i RSSS nebiwolol (lub l-nebiwolol). Produkt wykazuje dwa działania farmakologiczne: Nebivolol jest kompetycyjnym i wysoce wybiórczym lekiem beta1-adrenolitycznym: działanie to jest przypisywane enancjomerowi SRRR (d-enancjomer).

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

Działanie farmakodynamiczne

Pojedyncze i wielokrotnie podawane dawki nebiwololu powodują zwolnienie czynności serca i obniżenie ciśnienia krwi zarówno w spoczynku jak i podczas wysiłku u osób z prawidłowym ciśnieniem krwi, jak i z nadciśnieniem tętniczym. Działanie hipotensyjne utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

W dawkach leczniczych nebiwolol nie blokuje receptorów alfa-adrenergicznych.

Zarówno w czasie doraźnego jak i długotrwałego leczenia nebiwolem, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dochodzi do zmniejszenia obwodowego oporu naczyniowego. Pomimo zwolnienia czynności serca, zmniejszenie pojemności minutowej serca w spoczynku i w czasie wysiłku może być ograniczone przez zwiększenie objętości wyrzutowej. Kliniczne znaczenie tych różnic hemodynamicznych, w porównaniu z innymi antagonistami receptorów beta₁, nie jest w pełni poznane.

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

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

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

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

Dostępne dane przedkliniczne i kliniczne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie wykazały szkodliwego wpływu nebiwololu na erekcję.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl wchłania się szybko z przewodu pokarmowego: w ciągu 1 godziny osiąga stężenie maksymalne w osoczu. Na podstawie ilości odzyskiwanej z moczu ustalono, że stopień wchłaniania wynosi co najmniej 56% i nie zmienia się w istotnym stopniu w przypadku obecności pokarmu w przewodzie pokarmowym. Biodostępność czynnego metabolitu, ramiprylatu, po podaniu doustnym ramiprylu w dawkach 2,5 mg i 5 mg wynosi 45%.

Ramiprylat, jedyny czynny metabolit ramiprylu, osiąga stężenie maksymalne w osoczu po 2–4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stężenie ramiprylatu w osoczu w stanie równowagi dynamicznej, po podawaniu raz na dobę typowych dawek ramiprylu, uzyskuje się po około czterech dobach leczenia.

Oba enancjomery nebiwololu są szybko wchłaniane po podaniu doustnym. Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie nebiwololu; substancja może być przyjmowana w czasie posiłków lub między posiłkami. Dostępność biologiczna nebiwololu po podaniu doustnym wynosi około 12% u osób z szybkim metabolizmem i jest niemal całkowita u osób z wolnym metabolizmem. W stanie stacjonarnym i po zastosowaniu takich samych dawek, maksymalne stężenie niezmienionego nebiwololu w osoczu jest około 23 razy większe u osób wolno metabolizujących w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie. Jeżeli uwzględnimy produkt w postaci niezmienionej oraz jego czynne metabolity,

różnica stężeń maksymalnych w osoczu jest 1,3 do 1,4-krotna. Z powodu różnej szybkości metabolizmu, dawki nebiwololu należy ustalać indywidualnie, w zależności od potrzeb pacjenta: osoby z wolnym metabolizmem mogą wymagać stosowania mniejszych dawek.

Dystrybucja

Około 73% ramiprylu i około 56% ramiprylatu wiąże się z białkami osocza.

Oba enancjomery nebiwololu w osoczu wiążą się głównie z albuminami.

Stopień wiązania z białkami osocza wynosi 98,1% dla SRRR nebiwololu i 97,9% dla RSSS nebiwololu.

Metabolizm

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu, oraz do estru i kwasu diketopiperazynowego oraz do glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Nebivolol jest intensywnie metabolizowany, częściowo do czynnych pochodnych hydroksylowych.

Nebivolol jest metabolizowany w procesach alicyklicznej i aromatycznej hydroksylacji, poprzez N-dealkilację oraz sprzęganie z kwasem glukuronowym; ponadto, z pochodnych hydroksylowych powstają glukuronidy. Metabolizm nebiwololu przez aromatyczną hydroksylację jest zależny od polimorfizmu genetycznego enzymu CYP2D6.

Eliminacja

Metabolity ramiprylu są wydalane głównie przez nerki.

Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Ramiprylat, ze względu na silne, wysycalne wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację od enzymu, cechuje się przedłużoną fazą końcowej eliminacji przy bardzo małych stężeniach w osoczu.

Po wielokrotnym podawaniu ramiprylu raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13–17 godzin dla dawek 5–10 mg i jest dłuższy dla mniejszej dawki 2,5 mg. Różnica ta wiąże się z wysycalną zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu.

U osób z szybkim metabolizmem okres półtrwania w fazie eliminacji enancjomerów nebiwololu wynosi średnio 10 godzin. U osób z wolnym metabolizmem jest od 3 do 5 razy dłuższy. U osób z szybkim metabolizmem stężenie enancjomeru RSSS w osoczu jest nieco większe od stężenia enancjomeru SRRR. Różnica ta jest większa u osób wolno metabolizujących. U osób z szybkim metabolizmem okres półtrwania w fazie eliminacji hydroksylowych metabolitów obu enancjomerów wynosi średnio 24 godziny. Jest on około dwa razy dłuższy u osób z wolnym metabolizmem.

U większości pacjentów (szybko metabolizujących) stężenie w stanie stacjonarnym nebiwololu w osoczu jest osiągnięte w ciągu 24 godzin, a hydroksylowych metabolitów w ciągu kilku dni.

Tydzień po podaniu produktu, 38% podanej dawki wydalą się z moczem, a 48% z kałem. Wydalanie z moczem niezmiennego nebiwololu wynosi mniej niż 0,5% podanej dawki.

Liniiowość/Nieliniiowość

Stężenie nebiwololu w osoczu jest proporcjonalne do dawek w zakresie 1-30 mg. Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę nebiwololu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Wydalanie ramiprylatu przez nerki jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Powoduje to zwiększenie stężenia ramiprylatu w osoczu, które zmniejsza się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu ulega spowolnieniu na skutek zmniejszenia aktywności esteraz wątrobowych, a stężenie ramiprylu w osoczu zwiększa się u tych pacjentów. Maksymalne stężenia ramiprylatu u takich pacjentów nie różnią się jednak od występujących u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Laktacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej ramiprylu nie wykrywa się ramiprylu i jego metabolitu w mleku matki. Wpływ po podaniu dawek wielokrotnych nie jest jednak znany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących skojarzenia nebiwololu i ramiprylu.

Ramipryl

Stwierdzono, że podawanie doustnych dawek ramiprylu nie powoduje ostrej toksyczności u gryzoni i psów. Przeprowadzono badania, w których szczurom, psom i małpom podawano długotrwale doustne dawki leku. U tych 3 gatunków stwierdzono zmiany stężenia elektrolitów w osoczu oraz zmiany w morfologii. U psów i małp po podaniu ramiprylu w dawce 250 mg/kg/dobę stwierdzono znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, co jest wyrazem aktywności farmakodynamicznej tego leku. Szczury, psy i małpy tolerowały dawki dobowe wynoszące odpowiednio 2, 2,5 i 8 mg/kg/dobę; nie występowało szkodliwe działanie. Nieodwracalne uszkodzenie nerek zaobserwowano u bardzo młodych szczurów, którym podano pojedynczą dawkę ramiprylu. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję prowadzone na szczurach, królikach i małpach nie wykazały teratogennych właściwości leku.

Płodność nie uległa zmniejszeniu ani u samic, ani u samców szczura.

Podawanie ramiprylu w dawkach dobowych 50 mg/kg lub większych samicom szczura podczas ciąży i laktacji powodowało nieodwracalne uszkodzenie nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa.

Szczegółowe badania mutagenności z zastosowaniem różnych systemów badawczych nie wykazały właściwości mutagennych ani genotoksycznych ramiprylu.

Nebivolol

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

- Celuloza mikrokrystaliczna
- Kroskarmeloza sodowa
- Skrobia kukurydziana
- Hypromeloza typ 2910
- Polisorbat 80
- Sodu stearylofumarat

Otoczka:

OPADRY Pink, dla Twilev 2,5 mg + 5 mg, składająca się z:

- Hypromeloza
- Tytanu dwutlenek (E 171)
- Makrogol 400
- Żelaza tlenek czerwony (E 172)
- Koszenila (E120)

OPADRY Yellow, dla Twilev 5 mg + 5 mg, składająca się z:

- Hypromeloza
- Tytanu dwutlenek (E 171)

- Makrogol 400
- Żelaza tlenek żółty (E 172)

OPADRY White, dla Twilev 10 mg + 5 mg, składająca się z:

- Hypromeloza
- Tytanu dwutlenek (E 171)
- Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki znajdują się w blistrach (z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

Wielkości opakowań: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1 Avenue de la Gare

1611 Luksemburg

Luksemburg

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Twilev, 2,5 mg + 5 mg:

Twilev, 5 mg + 5 mg:

Twilev, 10 mg + 5 mg:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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