

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Twilev 2,5 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

Twilev 5 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

Twilev 10 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Twilev 2,5 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de ramipril y 5 mg de nebivolol (como 5,45 mg de nebivolol hidrocloreto).

Twilev 5 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de ramipril y 5 mg de nebivolol (como 5,45 mg de nebivolol hidrocloreto).

Twilev 10 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de ramipril y 5 mg de nebivolol como 5,45 mg de nebivolol hidrocloreto).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Twilev 2,5 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película:

Comprimido recubierto con película rosa, ovalado (longitud: 12 mm, anchura: 6 mm)

Twilev 5 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película:

Comprimido recubierto con película amarillo, ovalado, con una ranura en una de las caras (longitud: 12 mm, anchura: 6 mm)

Twilev 10 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película:

Comprimido recubierto con película blanco, ovalado, con ranuras en ambas caras (longitud: 12 mm, anchura: 6 mm)

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial como terapia de sustitución en pacientes adultos cuya presión arterial está adecuadamente controlada con nebivolol y ramipril administrados a la misma dosis que la combinación, pero en comprimidos separados.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es un comprimido al día como una única dosis, preferiblemente a la misma hora del día.

La combinación a dosis fija no es adecuada como terapia inicial. En caso de requerir un cambio de posología, la titulación debe realizarse con los componentes individuales.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

La dosis diaria en pacientes con insuficiencia renal debe basarse en el aclaramiento de creatinina (ver sección 5.2):

- si el aclaramiento de creatinina es ≥ 60 ml/min, la dosis máxima de Twilev es 10mg/5mg;
- si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 10 y 60 ml/min, la dosis máxima diaria de Twilev es 5 mg/5 mg;
- pacientes hipertensos en hemodiálisis: el ramipril es escasamente dializable y la dosis máxima diaria de Twilev es 5/mg/5mg; el medicamento debe administrarse unas horas después de la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Twilev está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o función hepática alterada (ver secciones 4.3, 4.4).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o cualquier otro inhibidor de la ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina) o cualquier otro agente betabloqueante.

- Insuficiencia hepática o función hepática alterada
- Insuficiencia cardíaca aguda
- Shock (incluido shock cardiogénico)
- Episodios de descompensación de insuficiencia cardíaca (también tras infarto agudo de miocardio) que requieran terapia inotrópica intravenosa
- Síndrome del seno enfermo, incluyendo bloqueo sinoauricular
- Bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado (sin marcapasos)
- Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial
- Feocromocitoma no tratado
- Acidosis metabólica
- Hipotensión sintomática
- Bradicardia sintomática
- Alteraciones graves de la circulación periférica
- Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o debido a un angioedema previo con inhibidores de la ECA o ARAs II).
- Uso concomitante con tratamiento con sacubitrilo / valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Tratamientos extracorpóreos que provoquen el contacto de la sangre con superficies de carga negativa (ver sección 4.5).
- Estenosis bilateral importante de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en caso de que funcione un solo riñón.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Twilev no debe utilizarse en pacientes en situaciones de hipotensión o de inestabilidad hemodinámica.
- El uso concomitante de Twilev con medicamentos que contengan aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG<60ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Nebivolol

Anestesia

El bloqueo beta continuado reduce el riesgo de arritmias durante la inducción y la intubación. Si se interrumpe el bloqueo beta en la preparación para la cirugía, se deberá interrumpir el antagonista beta-adrenérgico al menos 24 horas antes.

Se debe tener precaución con el uso de ciertos anestésicos que causan depresión miocárdica. Se puede proteger al paciente frente a reacciones vagas mediante administración intravenosa de atropina.

Cardiovascular

En general, los antagonistas beta-adrenérgicos no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que su estado esté estabilizado.

En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos debe ser discontinuado gradualmente, es decir, en 1-2 semanas. Si es necesario, la terapia de sustitución debe iniciarse al mismo tiempo, para prevenir la exacerbación de la angina de pecho.

Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden inducir bradicardia: si el pulso descende por debajo de 50 - 55 latidos/minuto en reposo y/o el paciente experimenta síntomas que sugieren una bradicardia, se debe reducir la dosis.

Los antagonistas beta-adrenérgicos deben emplearse con precaución en pacientes:

- con alteraciones de la circulación periférica (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), ya que puede producirse un agravamiento de estas alteraciones;
- con bloqueo cardiaco de primer grado, debido al efecto negativo de los betabloqueantes en el tiempo de conducción;
- con angina de Prinzmetal debido a la vasoconstricción arterial coronaria mediada por el receptor alfa: los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar el número y la duración de los ataques de angina.

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

Metabólico / Endocrinológico

Nebivolol no afecta los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. No obstante, se debe tener precaución en pacientes diabéticos ya que nebivolol puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones).

Los betabloqueantes podrían aumentar aún más el riesgo de hipoglucemia grave cuando se utilizan simultáneamente con sulfonilureas. Se debe aconsejar a los pacientes diabéticos que controlen cuidadosamente los niveles de glucosa en sangre (ver sección 4.5). Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de taquicardia en el hipertiroidismo. Una interrupción brusca puede intensificar los síntomas.

Respiratorio

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

Otros

Los pacientes con historia de psoriasis deberán tomar antagonistas beta-adrenérgicos solamente después de haberlo considerado cuidadosamente.

Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar la sensibilidad a alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.

Ramipril

Poblaciones especiales

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con inhibidores de la ECA como ramipril, o con Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARA II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los inhibidores de la ECA/ARAs II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA/ARAs II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Pacientes con un riesgo particular de hipotensión

- *Pacientes con alta activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona*

Los pacientes con alta activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona tienen riesgo de sufrir una disminución aguda pronunciada de la presión arterial y el deterioro de la función renal como consecuencia de la inhibición de la ECA, en especial en la administración por primera vez de un inhibidor de la ECA o de un diurético concomitante o en su primer aumento de la dosis.

Cabe esperar una importante activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, por lo que se precisa supervisión médica que deberá incluir la vigilancia de la presión arterial en caso necesario, por ejemplo, en:

- pacientes con hipertensión severa
- pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva descompensada
- pacientes con impedimento al flujo de llenado o vaciado ventricular izquierdo hemodinámicamente relevante (p. ej., estenosis de la válvula aórtica o mitral)
- pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal con un segundo riñón funcionando
- pacientes con depleción de líquidos o sales, real o posible (incluidos los pacientes con diuréticos)
- pacientes con cirrosis hepática y/o ascitis
- pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión.

Por lo general, se recomienda corregir la deshidratación, la hipovolemia o la depleción salina antes de iniciar el tratamiento (no obstante, en los pacientes con insuficiencia cardíaca se recomienda sopesar cuidadosamente dicha medida correctora frente al riesgo de sobrecarga de volumen).

- *Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)*

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, esta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

- *Insuficiencia cardíaca pasajera o persistente después de un infarto de miocardio*

- *Pacientes con riesgo de isquemia cardíaca o cerebral en caso de hipotensión aguda*

La fase inicial de su tratamiento requiere una supervisión médica especial.

Cirugía

Se recomienda la suspensión del tratamiento con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tales como ramipril si es posible un día antes de la cirugía.

Control de la función renal

Debe vigilarse la función renal antes y durante el tratamiento. Se precisa un control especialmente cuidadoso en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2). Hay un riesgo de insuficiencia renal, en especial en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o después de un trasplante renal.

Angioedema

Se han notificado casos de angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido el ramipril (ver sección 4.8). Este riesgo de angioedema (p.ej., inflamación de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) puede incrementarse en pacientes con tratamientos concomitantes que pueden causar angioedema, como inhibidores de mTOR (diana de la rapamicina en las células de mamífero, p. ej., temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptina o inhibidores de neprilisina (NEP, como racecadotril).

La combinación de ramipril con sacubitrilo/valsartán está contraindicada debido al aumento del riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.5).

En caso de angioedema, se debe suspender el tratamiento con ramipril.

Se debe instaurar rápidamente el tratamiento de urgencia. Debe mantenerse al paciente bajo observación durante 12-24 horas como mínimo y dado de alta una vez resueltos completamente los síntomas.

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido ramipril (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos).

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización

La probabilidad y la gravedad de reacciones anafilácticas y anafilactoides al veneno de insectos y a otros alérgenos son mayores bajo inhibición de la ECA. Antes de la desensibilización, deberá considerarse la suspensión temporal de Twilev.

Control de electrolitos: hiperpotasemia

Se ha observado hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido ramipril. Entre los pacientes con riesgo de hiperpotasemia se encuentran pacientes de edad avanzada (>70 años), aquellos con diabetes mellitus no controlada o que usan sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio y otras sustancias activas para aumentar el potasio en sangre, o en condiciones tales como deshidratación, descompensación cardíaca aguda y acidosis metabólica. Si el uso concomitante de los agentes anteriormente indicados se considera apropiado, se recomienda el control regular del potasio sérico (ver sección 4.5).

Control de electrolitos: hiponatremia

En algunos pacientes en tratamiento con ramipril se ha observado Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) y consecuentemente hiponatremia. Se recomienda que los niveles de sodio en suero sean controlados regularmente en pacientes de edad avanzada y en otros pacientes con riesgo de hiponatremia.

Neutropenia/agranulocitosis

Raramente se han notificado casos de neutropenia/agranulocitosis, así como trombocitopenia y anemia, y también se ha notificado depresión de médula ósea. Se recomienda determinar con frecuencia el recuento leucocitario, a fin de poder detectar una posible leucopenia. Se recomienda un control más repetido en la fase inicial del tratamiento y en los pacientes con afectación de la función renal, en aquellos otros con enfermedad del colágeno concomitante (p. ej., lupus eritematoso o esclerodermia) y en los tratados con medicamentos que pueden alterar el cuadro hemático (ver secciones 4.5 y 4.8).

Diferencias étnicas

Los inhibidores de la ECA pueden provocar angioedema con mayor frecuencia en los pacientes de raza negra que en los de otras razas.

Al igual que con otros inhibidores de la ECA, la eficacia hipotensora del ramipril puede ser menor en las personas de raza negra que en las de otras razas, posiblemente por la mayor prevalencia de hipertensión con un bajo nivel de renina en la población negra hipertensa.

Tos

Se ha notificado la aparición de tos con el uso de inhibidores de la ECA. La tos es característicamente no productiva, persistente y se resuelve espontáneamente al interrumpir el tratamiento. La tos inducida por los inhibidores de la ECA debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos para evaluar la interacción con otros medicamentos utilizando Twilev. Las interacciones que se han identificado en estudios con los componentes individuales de Twilev (nebivolol o ramipril) pueden ocurrir con Twilev. Cuando se co-administró nebivolol 10 mg una vez al día con ramipril 5 mg una vez al día durante 10 días, no se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante entre los componentes individuales.

Interacciones farmacocinéticas

Efecto de otros medicamentos en Twilev

Dado que el metabolismo de nebivolol implica la isoenzima CYP2D6, la administración conjunta con sustancias que inhiben esta enzima, especialmente paroxetina, fluoxetina, tioridazina y quinidina puede llevar a aumentar los niveles plasmáticos de nebivolol lo que se asocia a un riesgo aumentado de bradicardia intensa y reacciones adversas.

La administración conjunta de cimetidina incrementó los niveles plasmáticos de nebivolol, sin modificar su efecto clínico. La administración conjunta de ranitidina no afectó la farmacocinética de nebivolol. Dado que nebivolol se toma con las comidas, y los antiácidos entre comidas, ambos tratamientos pueden prescribirse concomitantemente.

Al combinar nebivolol con nicardipino se incrementaron ligeramente los niveles en plasma de ambos fármacos, sin modificar el efecto clínico. La co-administración con alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afectó la farmacocinética de nebivolol.

Efecto de Twilev en otros medicamentos

Nebivolol no afecta a la farmacocinética de warfarina.

Interacciones farmacodinámicas

Los datos de los ensayos clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos, como

hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida insuficiencia renal aguda), en comparación con el uso de un único agente que actúa sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

- Uso concomitante contraindicado:

Sacubitril/valsartan

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado debido al aumento del riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4). El tratamiento con ramipril no debe iniciarse antes de las 36 horas posteriores a la última dosis de sacubitrilo/valsartán. El tratamiento con sacubitrilo/valsartán no debe iniciarse antes de las 36 horas posteriores a la última dosis de ramipril.

Los tratamientos extracorpóreos que resultan en el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente, como la diálisis o la hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (p. ej., membranas de poliacrilonitrilo) y la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, dado el aumento del riesgo de reacciones anafilactoides graves (ver sección 4.3). Si se precisara este tipo de tratamiento, deberá requerir la posibilidad de utilizar un tipo diferente de membrana de diálisis o una familia diferente de agentes antihipertensivos.

- Uso concomitante no recomendado:

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

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

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

- Uso concomitante que requiere precaución:

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

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

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

Sales de potasio, heparina, diuréticos ahorradores de potasio y otras sustancias activas que aumentan el potasio plasmático (incluidos los antagonistas de la angiotensina II, trimetoprim y en combinación de dosis fija con sulfametoxazol, tacrolimus, ciclosporina):

Puede producirse hiperpotasemia, por lo que es necesario controlar estrechamente el potasio sérico.

Otros agentes antihipertensivos (p. ej., diuréticos) y otras sustancias que pueden reducir la presión arterial (p. ej., nitratos, antidepresivos tricíclicos, ingesta aguda de alcohol, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina):

Cabe esperar un mayor riesgo de hipotensión.

- Uso concomitante a tener en cuenta:

Glucósidos digitálicos: el uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción atrio-ventricular.

Los estudios clínicos con nebivolol no han mostrado ninguna evidencia clínica de interacción. Nebivolol no modifica la cinética de digoxina.

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

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

Vasopresores simpaticomiméticos y otras sustancias (p. ej., isoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefrina): el uso concomitante puede reducir el efecto antihipertensivo de nebivolol y ramipril. Los agentes beta-adrenérgicos pueden dar lugar a una actividad alfa-adrenérgica no contrarrestada de agentes simpaticomiméticos con efectos tanto alfa como beta adrenérgicos (riesgo de hipertensión, bradicardia grave y bloqueo cardiaco).

Se recomienda el control de la presión arterial.

Alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que pueden alterar el recuento de células sanguíneas: aumento de la probabilidad de reacciones hematológicas (ver sección 4.4).

Sales de litio: los inhibidores de la ECA pueden reducir la excreción de litio, por lo que puede aumentar la toxicidad del litio. Deben vigilarse los niveles de litio.

Agentes antidiabéticos, incluida la insulina: aunque nebivolol no afecta al nivel de la glucosa, el uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia). Sin embargo, pueden producirse reacciones hipoglucémicas debido al ramipril. Se recomienda la monitorización de la glucosa en sangre. El uso concomitante de betabloqueantes con sulfonilureas podría aumentar el riesgo de hipoglucemia grave (ver sección 4.4).

Antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico:

Cabe prever una reducción del efecto antihipertensivo del ramipril. Asimismo, el tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA y AINE puede conllevar un mayor riesgo de deterioro de la función renal y un aumento de la kalemia. Los AINE no tienen efecto sobre la acción reductora de la presión arterial del nebivolol.

Inhibidores mTOR o inhibidores DPP-IV:

Puede aumentar el riesgo de angioedema en pacientes que reciben tratamiento concomitante con medicamentos como inhibidores mTOR (p.ej., temsirolimus, everolimus, sirolimus) o vildagliptina. Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento (ver sección 4.4).

Inhibidores de neprilisina (NEP):

Se ha notificado un aumento del riesgo de angioedema con el uso concomitante de inhibidores de la ECA y un inhibidor de la NEP como el racecadotril (ver sección 4.4).

Nebivolol no afecta a la farmacodinamia de warfarina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Los estudios en animales son insuficientes respecto a la toxicidad reproductiva con este medicamento (ver sección 5.3).

En base a los datos disponibles sobre los monocomponentes, este medicamento no se recomienda durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4) y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver sección 4.3).

Ramipril

Ramipril no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4) y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3).

La evidencia epidemiológica relativa al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; no obstante, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que planifiquen un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que cuenten con un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique el embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe suspenderse inmediatamente y, si procede, iniciarse un tratamiento alternativo.

La exposición a la terapia con inhibidores de la ECA/antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) durante el segundo y tercer trimestres del embarazo induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3 “Datos preclínicos sobre seguridad”). Si la exposición a inhibidores de la ECA se ha producido a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una evaluación ecográfica de la función renal y del cráneo. Los recién nacidos cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA deben ser estrechamente monitorizados para detectar hipotensión, oliguria e hiperpotasemia (ver también las secciones 4.3 y 4.4)

Nebivolol

Nebivolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales en el embarazo y/o en el feto/recién nacido. En general, los bloqueantes beta-adrenérgicos reducen la perfusión placentaria, lo cual

ha sido asociado con retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse efectos adversos (p. ej., hipoglucemia y bradicardia) en el feto y en el recién nacido. Si es necesario el tratamiento con bloqueantes beta-adrenérgicos, son preferibles los bloqueantes beta₁-adrenérgicos selectivos.

Nebivolol no se debería utilizar durante el embarazo a menos que fuera claramente necesario. Si el tratamiento con nebivolol se considerase necesario, el flujo sanguíneo útero placentario y el crecimiento fetal deberían monitorizarse. En caso de efectos dañinos sobre el embarazo o el feto se debería considerar un tratamiento alternativo. Se deberá controlar al recién nacido cuidadosamente. Generalmente, pueden ocurrir síntomas de hipoglucemia y bradicardia dentro de los 3 primeros días.

Lactancia

Este medicamento no está recomendado durante la lactancia.

Ramipril

Dado que la información disponible acerca del uso de ramipril durante el periodo de lactancia no es suficiente (ver sección 5.2), ramipril no está recomendado, siendo preferibles tratamientos alternativos con unos perfiles de seguridad mejor demostrados durante el período de lactancia, en especial si se trata de un recién nacido o un prematuro.

Nebivolol

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

Fertilidad.

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

Ramipril

En un estudio en animales ramipril no afectó la fertilidad (ver sección 5.3: la fertilidad no fue alterada en ratas macho o hembra).

Nebivolol

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, al conducir vehículos o utilizar máquinas debe tenerse en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo, somnolencia y fatiga.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En la tabla de abajo se resumen las reacciones adversas de los componentes individuales nebivolol y ramipril procedentes de los ensayos clínicos, de los estudios de seguridad post-autorización y de las notificaciones espontáneas.

Lista tabulada de reacciones adversas

Se ha utilizado la siguiente terminología para clasificar la aparición de los efectos adversos.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Muy raras ($< 1/10,000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Nebivolol	Ramipril
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Disminución de la hemoglobina	-	Rara
	Disminución del recuento eritrocitario	-	Rara
	Disminución del recuento leucocitario (incluyendo neutropenia o agranulocitosis)	-	Rara
	Eosinofilia	-	Poco frecuente
	Disminución del recuento de plaquetas	-	Rara
	Insuficiencia medular	-	No conocida
	Pancitopenia	-	No conocida
	Anemia hemolítica	-	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Aumento de anticuerpos antinucleares	-	No conocida
	Hipersensibilidad al medicamento, incluyendo reacciones anafilácticas o anafilactoides	No conocida	No conocida
Trastornos endocrinos	Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)	-	No conocida
Trastornos del metabolismo y de la	Aumento del potasio en sangre	-	Frecuente
	Disminución del sodio en sangre	-	no conocida

nutrición	Disminución del apetito	-	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Poco frecuente	Poco frecuente
	Pesadillas	Poco frecuente	-
	Ansiedad	-	Poco frecuente
	Nerviosismo	-	Poco frecuente
	Intranquilidad	-	Poco frecuente
	Trastornos del sueño, incluida somnolencia	-	Poco frecuente
	Estado de confusión	-	Rara
	Alteración de la atención	-	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente	Frecuente
	Cefalea	Frecuente	Frecuente
	Parestesias	Frecuente	Poco frecuente
	Síncope	Muy rara	Frecuente
	Vértigo	-	Poco frecuente
	Ageusia	-	Poco frecuente
	Disgeusia	-	Poco frecuente
	Temblor	-	Rara
	Trastorno del equilibrio	-	Rara
	Isquemia cerebral, incluyendo accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio.	-	no conocida
	Deterioro de las habilidades psicomotoras	-	no conocida
	Sensación de quemazón	-	no conocida
	Parosmia	-	frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Visión alterada, incluyendo visión borrosa.	Poco frecuente	Poco frecuente
	Conjuntivitis	-	Rara
Trastornos del oído y del laberinto	Disminución de la audición	-	Rara
	Tinnitus	-	Rara
Trastornos cardiacos	Bradicardia	Poco frecuente	-
	Insuficiencia cardiaca	Poco frecuente	-
	Conducción AV ralentizada / Bloqueo AV	Poco frecuente	-
	Isquemia miocárdica, incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio.	-	Poco frecuente
	Taquicardia	-	Poco frecuente
	Arritmia	-	Poco frecuente
	Palpitaciones	-	Poco frecuente
	Edema periférico	-	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Poco frecuente	Frecuente

	(aumento de) claudicación intermitente	Poco frecuente	-
	Disminución de la presión arterial ortostática	-	Frecuente
	Rubor facial	-	Poco frecuente
	Estenosis vascular	-	Rara
	Hipoperfusión	-	Rara
	Vasculitis	-	Rara
	Fenómeno de Raynaud	-	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo, incluyendo agravamiento del asma	Poco frecuente	Poco frecuente
	Tos	-	Frecuente
	Disnea	Frecuente	Frecuente
	Bronquitis	-	Frecuente
	Sinusitis	-	Frecuente
	Congestión nasal	-	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Inflamación gastrointestinal	-	Frecuente
	Molestia abdominal	-	Frecuente
	Estreñimiento	Frecuente	Poco frecuente
	Diarrea	Frecuente	Frecuente
	Dispepsia	Poco frecuente	Frecuente
	Flatulencia	Poco frecuente	-
	Náusea	Frecuente	Frecuente
	Vómitos	Poco frecuente	Frecuente
	Pancreatitis (se han notificado casos muy excepcionales con desenlace mortal con inhibidores de la ECA)	-	Poco frecuente
	Aumento de la enzimas pancreáticas	-	Poco frecuente
	Angioedema del intestino delgado	-	Poco frecuente
	Dolor abdominal superior, incluyendo gastritis	-	Poco frecuente
	Boca seca	-	Poco frecuente
	Glositis	-	Rara
	Estomatitis aftosa	-	No conocida
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las enzimas hepáticas y/o de la bilirrubina conjugada.	-	Poco frecuente
	Ictericia colestásica	-	Rara
	Daño hepatocelular	-	Rara
	Fallo hepático agudo	-	No conocida
	Hepatitis colestásica o citolítica (los casos mortales han sido muy excepcionales).	-	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema	no conocida	Poco frecuente
	Prurito	Poco frecuente	Poco frecuente

	Psoriasis agravada	Muy rara	No conocida
	Rash eritematoso	Poco frecuente	
	Erupción cutánea, en particular maculopapular	-	Frecuente
	Urticaria	No conocida	Rara
	Hiperhidrosis	-	Poco frecuente
	Dermatitis exfoliativa	-	Rara
	Onicólisis	-	Rara
	Reacción de fotosensibilidad	-	Muy rara
	Necrólisis epidérmica tóxica	-	No conocida
	Síndrome de Stevens-Johnson	-	No conocida
	Eritema multiforme	-	No conocida
	Pénfigo	-	No conocida
	Dermatitis psoriasiforme	-	No conocida
	Exantema o enantema penfigoide o liquenoide	-	No conocida
	Alopecia	-	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	-	Frecuente
	Espasmos musculares	-	Frecuente
	Artralgia	-	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal aguda	-	Poco frecuente
	Aumento de la producción de orina	-	Poco frecuente
	Empeoramiento de una proteinuria preexistente	-	Poco frecuente
	Aumento de la urea en sangre	-	Poco frecuente
	Aumento de la creatinina en sangre	-	Poco frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente	Poco frecuente
	Disminución de la libido	-	Poco frecuente
	Ginecomastia	-	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el pecho	-	Frecuente
	Fatiga	Frecuente	Frecuente
	Pirexia	-	Poco frecuente
	Astenia	-	Rara
	Edema	Frecuente	-

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

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

Los síntomas de sobredosis relacionados con cada monocomponente y los tratamientos adecuados que se enumeran a continuación también aplican a la combinación fija de este medicamento.

Ramipril

Síntomas

Los síntomas derivados de la sobredosis con inhibidores de la ECA pueden consistir en vasodilatación periférica excesiva (con hipotensión marcada, shock), bradicardia, trastornos electrolíticos e insuficiencia renal.

Tratamiento

Debe vigilarse estrechamente al paciente y administrarle tratamiento sintomático y de mantenimiento. Como medidas se sugieren en primer lugar la desintoxicación (lavado gástrico, administración de adsorbentes) y la restauración de la estabilidad hemodinámica, lo que podría incluir la administración de agonistas alfa 1 adrenérgicos o de angiotensina II (angiotensinamida). Ramiprilato, metabolito activo de ramipril se elimina con dificultad de la circulación general por hemodiálisis.

Nebivolol

Síntomas

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

Tratamiento

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, inhibidores de la ECA, otras combinaciones, código ATC: no se ha asignado aún

Twilev es una combinación de ramipril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y nebivolol (como nebivolol hidrocloreto), un bloqueante β_1 altamente selectivo con actividad vasodilatadora mediada por óxido nítrico (NO). La combinación de estos ingredientes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor medida que cada componente por separado.

Ramipril/Nebivolol

Eficacia clínica y seguridad

Un estudio abierto, intervencionista, de fase IV (MEIN/22/NeRam-Hyp/001; estudio ARTEMISIA) evaluó la eficacia y la seguridad de la combinación extemporánea de nebivolol 5 mg y ramipril 2,5 mg, 5 mg o 10 mg en pacientes hipertensos cuya presión arterial no estaba controlada con monoterapia con nebivolol 5 mg o con monoterapia con ramipril 5 mg. Tras 12 semanas de tratamiento, la combinación extemporánea proporcionó una reducción media estadísticamente significativa de $-19,2 (\pm 8,62)$ mmHg y $-16,3 (\pm 7,99)$ mmHg en la presión arterial sistólica y diastólica media en sedestación, respectivamente, en comparación con el valor basal (es decir, los valores medidos tras 4 semanas de monoterapia con nebivolol 5 mg o ramipril 5 mg). La combinación extemporánea de nebivolol 5 mg y ramipril 2,5 mg, 5 mg o 10 mg una vez al día fue segura y bien tolerada, y en línea con el perfil de seguridad bien conocido de ambas monoterapias.

Ramipril

Mecanismo de acción

Ramiprilato, el metabolito activo del profármaco ramipril, inhibe la enzima dipeptidilcarboxipeptidasa I (sinónimos: enzima convertidora de la angiotensina; cininasa II). En plasma y tejidos, esta enzima cataliza la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, sustancia vasoconstrictora activa, así como la degradación de la bradiquinina, sustancia vasodilatadora activa. La reducción de la formación de angiotensina II y la inhibición de la degradación de la bradiquinina resultan en vasodilatación.

Dado que la angiotensina II también estimula la liberación de aldosterona, el ramiprilato reduce la secreción de aldosterona. La respuesta promedio a la monoterapia con un inhibidor de la ECA fue menor en pacientes hipertensos de raza negra (afro-caribeños, población hipertensa por lo general con renina baja) que en pacientes de raza no negra. Sin embargo, no se observa la reducción de la eficacia en ensayos que incluyen terapia combinada.

Efectos farmacodinámicos

Propiedades antihipertensivas:

La administración de ramipril provoca una marcada reducción de la resistencia arterial periférica. Por lo general, no se producen grandes cambios en el flujo plasmático renal ni en la tasa de filtración glomerular. La administración de ramipril a pacientes con hipertensión resulta en la reducción de la presión arterial en supino y en bipedestación sin un aumento compensador de la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, el comienzo del efecto antihipertensivo de una sola dosis se observa entre 1 y 2 horas después de la administración oral. El efecto máximo de una sola dosis suele alcanzarse entre 3 y 6 horas después de la administración oral. El efecto antihipertensivo de una sola dosis dura por lo general 24 horas.

El efecto antihipertensivo máximo del tratamiento continuado con ramipril se observa por lo general transcurridas entre 3 y 4 semanas. Se ha demostrado que el efecto antihipertensivo se mantiene en el tratamiento a largo plazo de 2 años de duración.

La suspensión abrupta del ramipril no conlleva un aumento de rebote rápido y excesivo de la presión arterial.

Nebivolol

Mecanismo de acción

Nebivolol es un racemato de dos enantiómeros, SRRR-nebivolol (o *d*-nebivolol) y RSSS-nebivolol (o *l*-nebivolol). Es un fármaco que combina dos actividades farmacológicas:

Es un antagonista competitivo y altamente selectivo de los receptores beta: este efecto se atribuye al enantiómero SRRR (*d*-enantiómero).

Tiene propiedades vasodilatadoras, debido a una interacción con la vía de L-arginina/óxido nítrico.

Efecto farmacodinámico

Dosis únicas y repetidas de nebivolol reducen el ritmo cardíaco y la presión sanguínea en reposo y durante el ejercicio, tanto en individuos normotensos como en pacientes hipertensos. El efecto antihipertensivo se mantiene durante el tratamiento crónico.

A dosis terapéuticas, nebivolol carece de antagonismo alfa-adrenérgico.

Durante el tratamiento agudo y crónico con nebivolol en pacientes hipertensos, la resistencia vascular sistémica disminuye. A pesar de la reducción de la frecuencia cardíaca, la reducción del gasto cardíaco, en reposo y durante el ejercicio, puede verse limitada debido a un aumento del volumen sistólico. La relevancia clínica de estas diferencias hemodinámicas, en comparación con otros antagonistas de los receptores beta₁, no está completamente establecida.

En pacientes hipertensos, nebivolol aumenta la respuesta vascular a acetilcolina (ACh) mediada por óxido nítrico (NO), la cual está disminuida en pacientes con disfunción endotelial.

Estudios *in vitro* e *in vivo* en animales han demostrado que nebivolol no tiene actividad simpaticomimética intrínseca.

Estudios *in vitro* e *in vivo* en animales demuestran que a dosis farmacológicas nebivolol no tiene acción estabilizadora de membrana.

En voluntarios sanos, nebivolol no tiene efecto significativo sobre la capacidad máxima de ejercicio ni la resistencia.

Las evidencias preclínicas y clínicas disponibles en pacientes hipertensos no han demostrado que el nebivolol tenga un efecto perjudicial sobre la función eréctil.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se realizó un estudio de bioequivalencia en voluntarios sanos para comparar Twilev 10 mg/5 mg con los dos agentes individuales administrados como una combinación extemporánea, demostrando bioequivalencia en términos de parámetros AUC y C_{max}.

Absorción

Tras su administración oral ramipril se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal: las concentraciones plasmáticas máximas de ramipril se alcanzan en el plazo de una hora. De acuerdo a los datos de su recuperación urinaria, el grado de absorción es de como mínimo el 56% y no se ve influido de

manera significativa por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad del metabolito activo, ramiprilato, tras la administración oral de 2,5 mg y 5 mg de ramipril es del 45%. Las concentraciones plasmáticas máximas del ramiprilato, el único metabolito activo del ramipril, se alcanzan 2-4 horas después de la toma de ramipril. Las concentraciones plasmáticas del ramiprilato en estado estacionario tras la administración una vez al día de las dosis habituales de ramipril se alcanzan aproximadamente el cuarto día de tratamiento.

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

Distribución

La unión a proteínas séricas del ramipril es de aproximadamente el 73% y la del ramiprilato se encuentra en torno al 56%.

En plasma, ambos enantiómeros de nebivolol están predominantemente ligados a albúmina.

La unión a proteínas plasmáticas es del 98,1% para SRRR-nebivolol y del 97,9% para el RSSS-nebivolol.

Biotransformación

Ramipril se metaboliza casi por completo al metabolito activo ramiprilato, y al éster de dicetopiperazina, el ácido dicetopiperazina y los glucurónidos de ramipril y ramiprilato.

Nebivolol se metaboliza ampliamente, en parte a hidroxi-metabolitos activos. Nebivolol se metaboliza vía hidroxilación alicíclica y aromática, N-delquilación y glucuronidación; adicionalmente, se forman glucurónidos de los hidroxi-metabolitos. El metabolismo del nebivolol por hidroxilación aromática está sujeto al polimorfismo oxidativo genético dependiente CYP2D6.

Eliminación

La excreción de los metabolitos de ramipril es principalmente renal.

Las concentraciones plasmáticas de ramiprilato disminuyen de forma polifásica. Como consecuencia de su potente unión saturable a la ECA y su lenta disociación de la enzima, ramiprilato presenta una fase de eliminación prolongada a concentraciones plasmáticas muy bajas.

Tras múltiples dosis diarias de ramipril, la vida media efectiva de ramiprilato fue de 13-17 horas para las dosis de 5 a 10 mg, y más prolongada para la dosis más baja de 2,5 mg. Esta diferencia está relacionada con la capacidad saturable de la enzima para unirse al ramiprilato.

En metabolizadores rápidos, las semividas de eliminación de los enantiómeros de nebivolol es de 10 horas en promedio. En metabolizadores lentos, son de 3 a 5 veces más largas. En metabolizadores rápidos, los niveles plasmáticos del enantiómero RSSS son ligeramente superiores a los del enantiómero SRRR. En los metabolizadores lentos, esta diferencia es mayor. En metabolizadores rápidos, las semividas de eliminación de los hidroximetabolitos de ambos enantiómeros son de una media de 24 horas, y unas dos veces más largas en los metabolizadores lentos.

Los niveles plasmáticos en estado de equilibrio en la mayoría de los individuos (metabolizadores rápidos) se alcanzan en 24 horas para nebivolol y en pocos días para los hidroxi-metabolitos.

Una semana después de la administración, el 38% de la dosis es excretada en la orina y el 48% en las heces. La excreción urinaria de nebivolol no modificado es de menos del 0,5% de la dosis.

Linealidad/no linealidad

Las concentraciones plasmáticas de nebivolol son proporcionales en las dosis entre 1 y 30 mg. La farmacocinética de nebivolol no se ve afectada por la edad.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2)

La eliminación renal del ramiprilato es menor en los pacientes con insuficiencia renal, estando la eliminación del ramiprilato proporcionalmente relacionada con el aclaramiento de creatinina. Ello resulta en la elevación de las concentraciones de ramiprilato, que disminuyen más lentamente que en los sujetos con función renal normal.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, la conversión metabólica de ramipril a ramiprilato fue más lenta, debido a la disminución de la actividad de las esterasas hepáticas, por lo que los niveles plasmáticos de ramipril en estos pacientes estuvieron aumentados. No obstante, las concentraciones máximas de ramiprilato en estos pacientes no son diferentes de las observadas en sujetos con función hepática normal.

Lactancia

Una única dosis de ramipril produce niveles indetectables de ramipril y su metabolito en la leche materna. Sin embargo, no se conoce el efecto de dosis múltiples.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Ramipril

Se ha observado que la administración oral de ramipril carece de toxicidad aguda en roedores y en perros. Se han llevado a cabo estudios con administración oral crónica del producto en ratas, perros monos. En estas tres especies se observaron signos de alteración de los niveles de electrolitos en plasma y del hemograma.

Como expresión de la actividad farmacodinámica de ramipril, se ha observado un marcado aumento del aparato yuxtaglomerular en el perro y el mono a partir de dosis diarias de 250 mg/kg/día. Las ratas, los perros y los monos toleraron dosis diarias de 2, 2,5 y 8 mg/kg/día, respectivamente, sin efectos nocivos. Se han observado lesiones irreversibles de riñón en ratas muy jóvenes dando una dosis única de ramipril. Los estudios de toxicología para la reproducción llevados a cabo en ratas, conejos y monos no evidenciaron propiedades teratogénicas.

La fertilidad en la rata macho o hembra no se vio afectada.

La administración de dosis diarias iguales o superiores a 50 mg/kg de peso corporal de ramipril a ratas hembra durante el periodo fetal y el periodo de lactancia produjo una lesión renal irreversible (dilatación de la pelvis renal) en las crías.

Amplios estudios de mutagenicidad utilizando diversos sistemas de ensayo no han mostrado signo alguno de que el ramipril posea propiedades mutagénicas o genotóxicas.

Nebivolol

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

- Celulosa microcristalina
- Croscarmelosa sódica
- Almidón de maíz
- Hipromelosa
- Polisorbato 80
- Fumarato de estearilo y sodio

Recubrimiento pelicular:

OPADRY rosa, para Twilev 2.5 mg/5 mg, compuesto de:

- Hipromelosa
- Dióxido de titanio (E171)
- Macrogol
- Óxido de hierro rojo (E172)
- Carmín (E120)

OPADRY amarillo, para Twilev 5 mg/5 mg, compuesto de:

- Hipromelosa
- Dióxido de titanio (E171)
- Macrogol
- Óxido de hierro amarillo (E172)

OPADRY blanco, para Twilev 10 mg/5 mg, compuesto de:

- Hipromelosa
- Dióxido de titanio (E171)
- Macrogol

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se presentan en blísteres de OPA/Al/PVC//Al.

Tamaños de envase de 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 comprimidos recubiertos con película.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Twilev 2,5 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película. 91.320

Twilev 5 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película. 91.321

Twilev 10 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película. 91.322

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

Fecha de la primera autorización: Junio 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2026

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