

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI

Twilev 2,5 mg/5 mg comprimate filmate

Twilev 5 mg/5 mg comprimate filmate

Twilev 10 mg/5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Twilev 2,5 mg/5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ramipril 2,5 mg și nebivolol 5 mg (sub formă de clorhidrat de nebivolol 5,45 mg).

Twilev 5 mg/5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ramipril 5 mg și nebivolol 5 mg (sub formă de clorhidrat de nebivolol 5,45 mg).

Twilev 10 mg/5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ramipril 10 mg și nebivolol 5 mg (sub formă de clorhidrat de nebivolol 5,45 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi punctul 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Twilev 2,5 mg/5 mg comprimate filmate:

Comprimate filmate ovale, de culoare roz (de 12 mm lungime, 6 mm lățime)

Twilev 5 mg/5 mg comprimate filmate:

Comprimate filmate ovale, de culoare galbenă, cu o linie mediană pe o singură parte (de 12 mm lungime și 6 mm lățime)

Twilev 10 mg/5 mg comprimate filmate:

Comprimate filmate ovale, de culoare albă, cu o linie mediană pe ambele părți (de 12 mm lungime și 6 mm lățime)

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare a comprimatului în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii esențiale ca terapie de substituție la pacienții adulți controlați în mod adecvat cu nebivolol și ramipril administrate concomitent în aceleași doze ca cele din combinație, dar în comprimate separate.

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de un comprimat pe zi în doză unică, de preferat la aceeași oră a zilei. Combinația în doză fixă nu este adecvată pentru terapia inițială. Dacă se impune modificarea posologiei, ajustarea dozei trebuie efectuată cu componentele individuale.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Având în vedere experiența limitată la pacienții cu vârsta peste 75 ani, trebuie avută grijă, iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție.

Pacienți cu insuficiență renală

Doza zilnică la pacienții cu insuficiență renală trebuie stabilită în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 5.2):

- în cazul în care creatinina este ≥ 60 ml/min., doza maximă zilnică de Twilev este de 10 mg/5 mg;
- în cazul în care creatinina este între 10-60 ml/min, doza maximă zilnică de Twilev este de 5 mg/5 mg;
- la pacienții hipertensivi hemodializați: ramipril este ușor dializabil, iar doza maximă zilnică de Twilev este de 5 mg/5 mg. Medicamentul trebuie administrat după câteva ore de la efectuarea hemodializei.

Insuficiență hepatică

Twilev este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică sau funcție hepatică afectată (vezi pct. 4.3 și 4.4)

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Twilev la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile. Prin urmare, administrarea la copii și adolescenți nu este recomandată.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau orice alți inhibitori ai ECA (enzima de conversie a angiotensinei) sau orice alte medicamente beta-blocante.

- Insuficiență hepatică sau afectare a funcției hepatice
- Insuficiență cardiacă acută
- Șoc (include șocul cardiogenic)
- Episoade de decompensare a insuficienței cardiace (și după infarct miocardic acut) care necesită terapie inotropă i.v.
- Sindrom de sinus bolnav, inclusiv bloc sinoatrial
- Bloc atrioventricular de grad II și III (fără stimulator cardiac)
- Antecedente de bronhospasm și de astm bronșic
- Feocromocitrom netratat
- Acidoză metabolică
- Hipotensiune arterială simptomatică
- Bradicardie simptomatică
- Tulburări grave ale circulației periferice

- Antecedente de angioedem (ereditar, idiopatic sau datorat unui angioedem anterior cu inhibitori ECA sau ARA II)
- Administrarea concomitentă cu sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.4 și 4.5)
- Tratamente extracorporeale care implică contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5)
- Stenoză bilaterală semnificativă a arterei renale sau stenoză a arterei renale într-un singur rinichi funcțional
- Trimestrul al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Twilev nu trebuie administrat la pacienții cu hipotensiune arterială sau instabili hemodinamici
- Administrarea concomitentă a Twilev cu produse conținând aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau cu insuficiență renală (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1)

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționările și precauțiile speciale privind fiecare componentă individuală, enumerate mai jos, se aplică și combinației fixe Twilev.

Nebivolol

Anestezie

Prelungirea acțiunii beta-blocante scade riscul de apariție a aritmiilor în timpul fazei de inducție și de intubație. Dacă acțiunea beta-blocantă urmează să fie întreruptă în timpul pregătirilor preoperatorii, administrarea antagonistului beta-adrenergic trebuie întreruptă cu cel puțin 24 ore înainte.

Se recomandă supravegherea atentă la administrarea anumitor anestezice care provoacă deprimare miocardică. Pacientul poate fi protejat împotriva reacțiilor vagale prin administrarea intravenoasă de atropină.

Afecțiuni cardiovasculare

În general, antagoniștii beta-adrenergici nu trebuie utilizați la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC) netratată, cu excepția cazului în care afecțiunea a fost stabilizată.

La pacienții cu boală cardiacă ischemică, tratamentul cu un antagonist beta-adrenergic trebuie întrerupt treptat, de exemplu, de-a lungul a 1-2 săptămâni. Dacă este necesar, terapia de substituție trebuie inițiată simultan pentru a preveni exacerbarea anginei pectorale.

Antagoniștii beta-adrenergici pot induce bradicardie: în cazul în care pulsul scade sub 50-55 bpm în repaus și/sau pacientul prezintă simptome care sunt sugestive pentru bradicardie, doza trebuie redusă.

Antagoniștii beta-adrenergici trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu:

- tulburări circulatorii periferice (boala sau sindromul Raynaud, claudicație intermitentă), deoarece poate apărea o agravare a acestor tulburări;
- bloc atrioventricular de grad I, din cauza efectului negativ al beta-blocantelor asupra timpului de conducție;
- angină Prinzmetal, datorită vasoconstricției coronariene mediate de lipsa blocării receptorilor alfa: antagoniștii beta-adrenergici pot crește numărul și durata crizelor de angină pectorală.

În general, asocierea de nebivolol cu antagoniști ai canalelor de calciu de tip verapamil și diltiazem, cu medicamente antiaritmice de clasa I și cu medicamente antihipertensive cu acțiune asupra sistemului nervos central nu este recomandată. Pentru detalii, consultați pct. 4.5.

Afecțiuni metabolice/endocrine

Nebivolol nu influențează nivelul glicemiei la pacienții diabetici. Cu toate acestea, se recomandă prudență la pacienții diabetici, deoarece nebivolol poate masca anumite simptome de hipoglicemie (tahicardie, palpitații).

Beta-blocantele pot crește și mai mult riscul de hipoglicemie severă, atunci când sunt utilizate concomitent cu sulfoniluree. Pacienții diabetici trebuie sfătuiți să monitorizeze cu atenție nivelul glicemiei (vezi pct. 4.5). Blocantele beta-adrenergice pot masca simptomele de tahicardie în hipotiroidism. Întreruperea bruscă a tratamentului poate intensifica simptomele.

Afecțiuni respiratorii

La pacienții cu boli pulmonare obstructive cronice, antagoniștii beta-adrenergici trebuie utilizați cu precauție, deoarece constricția căilor respiratorii se poate agrava.

Alte afecțiuni

Pacienții cu antecedente de psoriazis trebuie să utilizeze antagoniștii beta-adrenergici numai după o evaluare atentă.

Antagoniștii beta-adrenergici pot crește sensibilitatea la alergeni și severitatea reacțiilor anafilactice.

Ramipril

Grupe speciale de pacienți

Sarcină

Inhibitorii ECA, cum este ramipril sau antagoniștii receptorilor angiotensinei II (ARA II) nu trebuie inițiați în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitori ECA/ARA II este considerată esențială, pacientelor care intenționează să rămână gravide trebuie să li se prescrie tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizare în timpul sarcinii. Atunci când este constatată prezența unei sarcini, tratamentul cu inhibitori ECA/ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie inițiat un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6). *Pacienți cu risc deosebit de hipotensiune arterială*

• *Pacienți cu activitate crescută a sistemului renină-angiotensină-aldosteron*

Pacienții cu activitate crescută a sistemului renină-angiotensină-aldosteron prezintă risc de scădere acută pronunțată a tensiunii arteriale și de deteriorare a funcției renale din cauza inhibării ECA, în special dacă este utilizat pentru prima dată un inhibitor ECA sau un diuretic concomitent sau la prima creștere a dozei.

Activarea semnificativă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron trebuie anticipată și este necesară supraveghere medicală, inclusiv monitorizarea tensiunii arteriale, de exemplu la:

- pacienți cu hipertensiune arterială severă
- pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă decompensată
- pacienți cu obstrucție hemodinamică semnificativă a tractului de umplere sau de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu, stenoza a valvei aortice sau mitrale)
- pacienți cu stenoza unilaterală de arteră renală cu al doilea rinichi funcțional
- pacienți cu hipovolemie sau depleție de sare, existentă sau pe care o pot dezvolta (inclusiv pacienți tratați cu diuretice)
- pacienți cu ciroză hepatică și/sau ascită
- pacienți supuși unei intervenții chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu agenți care determină hipotensiune arterială.

În general, se recomandă corectarea deshidratării, hipovolemiei sau depleției de sare înainte de a iniția tratamentul (cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență cardiacă, măsurile corective trebuie atent evaluate pentru a se evita riscul de supraîncărcare volemică). • *Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)*

Există dovezi că administrarea concomitentă de inhibitori ai ECA, de blocați ai receptorilor angiotensinei II sau de aliskiren crește riscul de hipotensiune arterială, de hiperpotasemie și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă de inhibitori ai ECA, de blocați ai receptorilor angiotensinei II sau de aliskiren nu este recomandată (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui specialist și sub monitorizarea frecventă și atentă a funcției renale, a valorilor electroliților și a tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

• *Insuficiență cardiacă tranzitorie sau persistentă post-IM*

• *Pacienți cu risc de ischemie cerebrală sau cardiacă în caz de hipotensiune arterială acută*

Etapa inițială a tratamentului necesită supraveghere medicală atentă.

Intervenții chirurgicale

Se recomandă ca, atunci când este posibil, tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, cum este ramipril, să fie întrerupt cu o zi înainte de intervenția chirurgicală.

Monitorizarea funcției renale

Funcția renală trebuie evaluată înainte și pe durata tratamentului. La pacienții cu insuficiență renală trebuie o monitorizare atentă (vezi pct. 4.2). Există riscul de afectare a funcției renale, în special la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau după transplant renal.

Angioedem

A fost raportat angioedem la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA inclusiv ramipril (vezi pct. 4.8). Riscul de angioedem (de exemplu, inflamarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără afectarea funcției respiratorii) poate să crească la pacienții care primesc concomitent medicamente care pot provoca angioedem, cum sunt inhibitorii mTOR (mammalian target of rapamicin) (de exemplu, temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptină sau inhibitori ai neprilizinei (NEP) (cum este racecadotril). Asocierea de ramipril cu sacubitril/valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.5).

În caz de angioedem, tratamentul cu ramipril trebuie întrerupt.

Tratamentul de urgență trebuie instituit imediat. Pacientul trebuie ținut sub observație timp de cel puțin 12 până la 24 ore și externat după dispariția completă a simptomelor.

A fost raportat angioedem intestinal la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA inclusiv ramipril (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (cu sau fără greață sau vărsături).

Reacții anafilactice în timpul desensibilizării

Tratamentul cu inhibitorii ai ECA crește probabilitatea și severitatea reacțiilor anafilactice sau anafilactoide la veninul de insecte și alți alergeni. Înainte de desensibilizare, trebuie luată în considerare o întrerupere temporară a administrării de Twilev.

Monitorizarea electroliților: hiperpotasemie

A fost observată hiperpotasemie la unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv ramipril. Pacienții cu risc de a dezvolta hiperpotasemie sunt cei cu insuficiență renală, vârsta > 70 ani, diabet zaharat necontrolat sau primesc săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiu și alte substanțe active care cresc concentrația plasmatică de potasiu sau se află în situații cum sunt: deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoza metabolică. Dacă utilizarea concomitentă a substanțelor menționate mai sus este considerată adecvată, se recomandă monitorizarea periodică a concentrației plasmatică de potasiu (vezi pct. 4.5).

Monitorizarea electroliților: hiponatremie

Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH) și hiponatremia consecutivă au fost observate la unii pacienți tratați cu ramipril. Se recomandă monitorizarea în mod regulat a nivelului de sodiu seric la pacienții vârstnici și la alți pacienți cu risc de hiponatremie.

Neutropenie/agranulocitoză

Au fost observate rar neutropenie/agranulocitoză, precum și trombocitopenie și anemie, iar mielosupresia a fost, de asemenea, raportată. Se recomandă monitorizarea numărului de leucocite pentru a permite depistarea unei posibile leucopenii. Se recomandă monitorizarea mai frecventă în etapa inițială a tratamentului și la pacienții cu funcție renală afectată, la cei cu boli de collagen concomitente (de exemplu, lupus eritematos sau sclerodermie) și la toți pacienții tratați cu alte medicamente care pot provoca modificări ale compoziției sanguine (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Diferențe etnice

Inhibitorii ECA determină o incidență mai mare a angioedemului la pacienții ce aparțin rasei negre comparativ cu celelalte rase.

Ca alți inhibitori ai ECA, ramipril poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoanele ce aparțin rasei negre comparativ cu ceilalți pacienți, posibil din cauza prevalenței mai mari a hipertensiunii arteriale cu nivel scăzut de renină la populația hipertensivă ce aparține rasei negre.

Tuse

A fost raportată tuse asociată cu utilizarea inhibitorilor ECA. În mod caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare după întreruperea tratamentului. Tusea indusă de inhibitorii ECA trebuie considerată parte a diagnosticului diferențial al tusei.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii clinice de evaluare a interacțiunilor medicamentoase cu Twilev. Interacțiunile identificate în studiile cu componentele individuale ale Twilev (nebivolol sau ramipril) pot apărea și în cazul administrării Twilev. Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic între componentele individuale la administrarea concomitentă de nebivolol 10 mg o dată pe zi și ramipril 5 mg o dată pe zi, timp de 10 zile.

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele altor medicamente asupra Twilev

Deoarece metabolizarea nebivolol implică izoenzima CYP2D6, administrarea concomitentă cu substanțe care inhibă această enzimă, în special paroxetina, fluoxetina, tioridazina și chinidina, poate duce la creșterea nivelurilor plasmatiche de nebivolol, asociate cu un risc crescut de bradicardie excesivă și evenimente adverse.

Administrarea concomitentă cu cimetidină a crescut nivelurile plasmatiche ale nebivolol, fără a modifica efectul clinic al acestuia. Administrarea concomitentă cu ranitidină nu a afectat farmacocinetica nebivolol. Cele două tratamente pot fi prescrise concomitent, cu condiția ca nebivolol să fie administrat în timpul meselor, iar medicamentul antiacid între mese.

Administrarea concomitentă de nebivolol și nicardipină a crescut ușor nivelurile plasmatiche ale ambelor medicamente, fără a modifica efectul clinic al acestora. Administrarea concomitentă cu alcool, furosemidă sau hidroclorotiazidă nu a afectat farmacocinetica nebivolol.

Efectele Twilev asupra altor medicamente

Nebivolol nu influențează farmacocinetica warfarinei.

Interacțiuni farmacodinamice

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) prin administrarea concomitentă de inhibitori ai ECA, blocați ai receptorilor angiotensinei II sau de aliskiren este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiune arterială, hiperpotasemie și diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur agent care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, pct. 4.4 și 5.1).

- Nu se recomandă administrarea concomitentă cu:

Sacubitril/valsartan

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată, deoarece crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4). Tratamentul cu ramipril nu trebuie inițiat decât după 36 ore de la administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat decât după 36 ore de la administrarea ultimei doze de ramipril.

Tratamentele extracorporeale care conduc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum sunt dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane cu flux crescut (de exemplu, membrane din poliacrilonitril) și afereza lipoproteinelor cu densitate scăzută cu sulfat de dextran, din cauza riscului crescut de reacții anafilactoide severe (vezi pct. 4.3). Dacă un astfel de tratament este necesar, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană pentru dializă sau a unei alte clase de medicamente antihipertensive.

- Nu se recomandă administrarea concomitentă cu:

Antiaritmice de clasa I (chinidină, hidrochinidină, cibenzolină, flecainidă, disopiramidă, lidocaină, mexiletină, propafenonă): efectul asupra timpului de conducere atrioventriculară poate fi potențat, iar efectul inotrop negativ crescut (vezi pct. 4.4).

Antagoniști ai canalelor de calciu de tip verapamil/diltiazem: influențează negativ contractilitatea și conducerea atrioventriculară. Administrarea intravenoasă de verapamil la pacienții aflați sub tratament cu beta-blocante poate duce la hipotensiune arterială marcată și bloc atrioventricular (vezi pct. 4.4).

Antihipertensive cu acțiune centrală (clonidină, guanfacină, moxonidină, metildopa, rilmenidină): administrarea concomitentă de medicamente antihipertensive cu acțiune centrală poate agrava insuficiența cardiacă prin scăderea tonusului simpatic central (scăderea frecvenței cardiace și a debitului cardiac, vasodilatație) (vezi pct. 4.4). Oprirea bruscă a tratamentului, în special dacă este anterioară întreruperii tratamentului cu beta-blocante, poate crește riscul de hipertensiune de rebound.

- Se recomandă prudență la administrarea concomitentă cu:

Medicamente antiaritmice din clasa III (amiodaronă): efectul asupra timpului de conducere atrioventriculară poate fi potențat.

Anestezice volatile halogenate: utilizarea concomitentă de antagoniști beta-adrenergici și anestezice poate atenua tahicardia reflexă și poate crește riscul de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4). Ca regulă generală, trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului cu beta-blocante. Medicul anestezist trebuie informat dacă pacientul utilizează neбиволol.

Baclofen (antispastic), amifostina (adjuvant antineoplazic): utilizarea concomitentă cu antihipertensive poate accentua efectul hipotensiv. Prin urmare, doza de medicament antihipertensiv trebuie ajustată corespunzător.

Săruri de potasiu, heparină, diuretice care economisesc potasiu și alte substanțe active care cresc concentrația plasmatică a potasiului (inclusiv antagoniști ai angiotensinei II, trimetoprim și combinația în doză fixă cu sulfametoxazol, tacrolimus, ciclosporină): Poate apărea hiperpotasemia. Prin urmare, trebuie o monitorizare atentă a potasiului seric.

Alte medicamente antihipertensive (de exemplu, diureticele) și alte substanțe care pot scădea tensiunea arterială (de exemplu, nitrați, antidepresive triciclice, consumul acut de alcool, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): Este de anticipat o potențare a riscului de hipotensiune arterială.

- Administrare concomitentă care trebuie luată în considerare:

Glicozide digitalice: utilizarea concomitentă poate crește timpul de conducere atrioventriculară. Studiile clinice cu neбиволol nu au evidențiat clinic o astfel de interacțiune. Neбиволol nu influențează cinetica digoxinei.

Antagoniști ai canalelor de calciu de tipul dihidropiridinei (amlodipină, felodipină, lacidipină, nifedipină, nicardipină, nimodipină, nitrendipină): utilizarea concomitentă poate crește riscul de hipotensiune arterială, neputându-se exclude o creștere a riscului de deteriorare suplimentară a funcției pompei ventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Antipsihotice, antidepresive (triciclice, barbiturice și fenotiazine): utilizarea concomitentă poate accentua efectul hipotensiv al beta-blocantelor (efect aditiv).

Simpatomimetice vasopresoare și alte substanțe (de ex., izoproterenol, dobutamină, dopamină, epinefrină): utilizarea concomitentă poate diminua efectul antihipertensiv al neбиволol și ramipril. Medicamentele beta-adrenergice pot duce la activitate alfa-adrenergică neblotată a medicamentelor cu acțiune simpatomimetică cu efecte atât alfa-, cât și beta-adrenergice (risc de hipertensiune arterială, bradicardie severă și bloc atrioventricular).

Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale.

Alopurinol, imunosupresoare, corticosteroizi, procainamidă, citostatice și alte substanțe care pot modifica numărul de celule sanguine:

Probabilitate crescută de reacții hematologice (vezi pct. 4.4).

Săruri de litiu:

Excreția litiului poate fi redusă de inhibitorii ECA și, ca urmare, toxicitatea litiului poate fi crescută. Trebuie monitorizată litemia.

Medicamente antidiabetice, inclusiv insulina:

Deși nebivolol nu influențează valoarea glicemiei, utilizarea concomitentă poate masca anumite simptome de hipoglicemie (palpitații, tahicardie). Cu toate acestea, pot apărea reacții hipoglicemice din cauza ramipril. Se recomandă monitorizarea glicemiei. Utilizarea concomitentă de beta-blocante cu sulfoniluree poate crește riscul de hipoglicemie severă (vezi pct. 4.4).

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și acid acetilsalicilic:

Trebuie anticipată reducerea efectului antihipertensiv ale ramipril. În plus, tratamentul concomitent cu inhibitorii ai ECA și AINS poate duce la un risc crescut de deteriorare a funcției renale și o creștere a potasemiei. AINS nu influențează efectul de scădere al tensiunii arteriale al nebivolol.

Inhibitori ai mTOR sau inhibitori ai DPP-IV:

Pacienții care utilizează concomitent medicamente cum sunt inhibitorii mTOR (de exemplu, temsirolimus, everolimus, sirolimus) sau vildagliptină prezintă un risc crescut de angioedem. Se recomandă prudență la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai neprilizinei (NEP):

S-a raportat un risc crescut de angioedem asociat utilizării concomitente de inhibitori ai ECA și inhibitori NEP, cum este racecadotril (vezi pct. 4.4).

Nebivolol nu afectează farmacodinamica warfarinei.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date disponibile privind administrarea Twilev la femeile gravide.

Studiile efectuate pe animale privind toxicitatea Twilev asupra funcției de reproducere sunt insuficiente (vezi pct. 5.3).

Pe baza datelor disponibile privind componentele individuale, Twilev nu este recomandat în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4) și este contraindicat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Ramipril

Ramipril nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4) și este contraindicat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenitate după expunerea la inhibitori ai ECA în primul trimestru de sarcină nu sunt concludente; cu toate acestea, nu poate fi exclusă o ușoară creștere a riscului. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu un inhibitor al ECA este considerată esențială, pacienților care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie tratamente antihipertensive alternative cu profil de siguranță stabilit pentru administrare în timpul sarcinii. Atunci când este constatată o sarcină, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie inițiat un tratament alternativ.

Este cunoscut faptul că expunerea la tratamentul cu inhibitori ai ECA/antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARA II) în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce toxicitate fetală (funcție

renală redusă, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3 „Date preclinice privind siguranța”). Dacă a avut loc expunerea la un inhibitor al ECA începând cu al doilea trimestru de sarcină, se recomandă efectuarea unei ecografii pentru a verifica funcția renală și craniul. Nou-născuții ale căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie atent monitorizați urmărindu-se hipotensiunea arterială, oliguria și hiperpotasemia (vezi, de asemenea, pct. 4.3 și 4.4).

Nebivolol

Blocantele beta-adrenergice au efecte farmacologice care pot afecta negativ sarcina și/sau fătul/nou-născutul. În general, blocantele beta-adrenergice reduc circulația placentară, aceasta fiind asociată cu retard de creștere, moarte intrauterină, avort sau travaliu precoce. Reacțiile adverse (de exemplu, hipoglicemia și bradicardia) pot apărea la făt și nou-născut. Dacă tratamentul cu blocante beta-adrenergice este necesar, sunt de preferat blocantele beta₁-selective ale adrenoceptorilor, cum este nebivolol.

Nebivolol nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Dacă tratamentul cu nebivolol este considerat necesar, fluxul sanguin uteroplacentar și dezvoltarea fătului trebuie monitorizate. În cazul unor efecte nocive asupra sarcinii sau a fătului, trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Nou-născutul trebuie monitorizat cu atenție. În general, simptomele de hipoglicemie și de bradicardie apar în primele 3 zile de la naștere.

Alăptarea

Twilev nu este recomandat pe durata alăptării.

Ramipril

Deoarece nu există date suficiente privind administrarea ramipril în perioada alăptării (vezi pct. 5.2), ramipril nu este recomandat și sunt de preferat tratamente alternative cu un profil de siguranță mai bine stabilite pentru utilizare în perioada alăptării, în special în timpul alăptării unui nou-născut sau a unui prematur.

Nebivolol

Studiile la animale au demonstrat că nebivolol este excretat în laptele matern. Nu se cunoaște dacă acest medicament este excretat în laptele matern uman. Majoritatea beta-blocanților, în special compușii lipofili precum nebivolol și metaboliții săi activi, trec în laptele matern în cantități variabile. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Prin urmare, mamele care primesc nebivolol nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Nu există date clinice disponibile privind efectul utilizării Twilev asupra fertilității.

Ramipril

Ramipril nu a afectat fertilitatea într-un studiu efectuat la animale (vezi pct. 5.3: Fertilitatea nu a fost afectată nici la șobolanii masculi, nici la șobolanii femele).

Nebivolol

Nebivolol nu a avut efect asupra fertilității la șobolan, cu excepția dozelor de câteva ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, când au fost observate efecte adverse asupra organelor de reproducere la șobolani și șoareci, masculi și femele (vezi pct. 5.3). Efectul nebivolol asupra fertilității umane nu este cunoscut.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele Twilev asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje, trebuie să se țină seama de faptul că ocazional, pot apărea amețeli, somnolență și oboseală.

4.8. Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse generate de componentele individuale nebivolol și ramipril constatate în studii clinice, studii de siguranță post-autorizare și în raportări spontane sunt rezumate în tabelul de mai jos.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Pentru a clasifica incidența reacțiilor adverse, s-a utilizat următoarea terminologie:

Foarte frecvente (de la $\geq 1/10$)

Frecvente (de la $\geq 1/100$ la $< 1/10$)

Mai puțin frecvente (de la $\geq 1/1\ 000$ la $< 1/100$)

Rare (de la $\geq 1/10\ 000$ la $< 1/1\ 000$)

Foarte rare (de la $< 1/10\ 000$)

Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tabelul 1: Prezentare generală a reacțiilor adverse ale componentelor individuale din Twilev

Aparate, sisteme și organe MedDRA	Reacții adverse	Frecvența	
		Nebivolol	Ramipril
Tulburări hematologice și limfatice	Scădere a hemoglobinei	-	Rare
	Scădere a numărului de hematii	-	Rare
	Scădere a numărului de leucocite (inclusiv neutropenie sau agranulocitoză)	-	Rare
	Eozinofilie		Mai puțin frecvente
	Scădere a numărului de trombocite	-	Rare
	Insuficiență medulară	-	Cu frecvență necunoscută
	Pancitopenie	-	Cu frecvență necunoscută
	Anemie hemolitică	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Anticorpi antinucleari crescuți	-	Cu frecvență necunoscută
	Hipersensibilitate la medicamente, inclusiv reacții anafilactice sau anafilactoide	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului endocrin	Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	Creștere a nivelului de potasiu din sânge	-	Frecvente
	Scădere a nivelului de sodiu din sânge	-	Cu frecvență necunoscută
	Apetit scăzut	-	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Depresie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Coșmaruri	Mai puțin frecvente	-
	Anxietate	-	Mai puțin frecvente
	Nervozitate	-	Mai puțin frecvente
	Neliniște	-	Mai puțin frecvente

	Tulburări de somn inclusiv somnolență	-	Mai puțin frecvente
	Stare de confuzie	-	Rare
	Tulburări de atenție	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală	Frecvente	Frecvente
	Cefalee	Frecvente	Frecvente
	Parestezie	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Sincopă	Foarte rare	Frecventă
	Vertij	-	Mai puțin frecvente
	Ageuzie	-	Mai puțin frecvente
	Disgeuzie	-	Mai puțin frecvente
	Tremor	-	Rare
	Tulburări de echilibru	-	Rare
	Ischemie cerebrală inclusiv accident vascular ischemic și accident ischemic tranzitoriu	-	Cu frecvență necunoscută
	Deficiențe psihomotorii	-	Cu frecvență necunoscută
	Senzație de arsură	-	Cu frecvență necunoscută
	Parosmie	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Tulburări de vedere, inclusiv vedere încețoșată	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Conjunctivită	-	Rare
Tulburări acustice și vestibulare	Deficiențe de auz	-	Rare
	Tinitus	-	Rare
Tulburări cardiace	Bradicardie	Mai puțin frecvente	-
	Insuficiență cardiacă	Mai puțin frecvente	-
	Conducere AV lentă/ bloc AV	Mai puțin frecvente	-
	Ischemie miocardică, inclusiv angină pectorală sau infarct miocardic	-	Mai puțin frecvente
	Tahicardie	-	Mai puțin frecvente
	Aritmie	-	Mai puțin frecvente
	Palpitații	-	Mai puțin frecvente
	Edem periferic	-	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Claudicație intermitentă (agravare)	Mai puțin frecvente	-
	Hipotensiune arterială ortostatică	-	Frecvente

	Eritem facial	-	Mai puțin frecvente
	Stenoza vasculară	-	Rare
	Hipoperfuzie	-	Rare
	Vasculită	-	Rare
	Fenomen Raynaud	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Bronhospasm inclusiv agravare a astmului bronșic	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Tuse	-	Frecvente
	Dispnee	Frecvente	Frecvente
	Bronșită	-	Frecvente
	Sinuzită	-	Frecvente
	Congestie nazală	-	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Inflamație gastro-intestinală	-	Frecvente
	Disconfort abdominal	-	Frecvente
	Constipație	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Diaree	Frecvente	Frecvente
	Dispepsie	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Flatulență	Mai puțin frecvente	-
	Greață	Frecvente	Frecvente
	Vărsături	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Pancreatită (în mod excepțional, au fost raportate cazuri cu evoluție letală în urma administrării inhibitorilor ECA)	-	Mai puțin frecvente
	Creștere a enzimelor pancreatice	-	Mai puțin frecvente
	Angioedem la nivelul intestinului subțire	-	Mai puțin frecvente
	Durere abdominală superioară, inclusiv gastrită	-	Mai puțin frecvente
	Xerostomie	-	Mai puțin frecvente
	Glosită	-	Rare
Stomatită aftoasă	-	Cu frecvență necunoscută	
Tulburări hepatobiliare	Creștere a enzimelor hepatice și/sau bilirubinei conjugate	-	Mai puțin frecvente
	Icter colestatic	-	Rare
	Leziuni hepatocelulare	-	Rare
	Insuficiență hepatică acută	-	Cu frecvență necunoscută
	Hepatită colestatică sau citolitică (rezultatul letal a fost foarte rar)	-	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Angioedem	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente
	Prurit	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

	Psoriazis agravat	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Erupție cutanată eritematoasă	Mai puțin frecvente	
	Erupție cutanată, în special maculo-papulară	-	Frecvente
	Urticarie	Cu frecvență necunoscută	Rare
	Hiperhidroză	-	Mai puțin frecvente
	Dermatită exfoliativă	-	Rare
	Onicoliza	-	Rare
	Reacție de fotosensibilitate	-	Foarte rare
	Necroliză epidermică toxică	-	Cu frecvență necunoscută
	Sindrom Stevens-Johnson	-	Cu frecvență necunoscută
	Eritem multiform	-	Cu frecvență necunoscută
	Pemfigus	-	Cu frecvență necunoscută
	Dermatită psoriaziformă	-	Cu frecvență necunoscută
	Exantem sau enantem pemfigoid sau lichenoid	-	Cu frecvență necunoscută
	Alopecie	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletale și ale țesutului conjunctiv	Mialgie	-	Frecvente
	Spasme musculare	-	Frecvente
	Artralgie	-	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută	-	Mai puțin frecvente
	Creștere a volumului de urină eliminat	-	Mai puțin frecvente
	Agravare a proteinuriei preexistente	-	Mai puțin frecvente
	Creștere a uremiei	-	Mai puțin frecvente
	Creștere a creatininemiei	-	Mai puțin frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânilor	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Libido scăzut	-	Mai puțin frecvente
	Ginecomastie	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere toracică	-	Frecvente
	Fatigabilitate	Frecvente	Frecvente
	Pirexie	-	Mai puțin frecvente
	Astenie	-	Rare
	Edem	Frecvente	-

De asemenea, au fost raportate și următoarele reacții adverse la unii antagoniști beta-adrenergici: halucinații, psihoze, stare de confuzie, extremități reci/cianotice, fenomen Raynaud, xeroftalmie și toxicitate oculo-muco-cutanată de tip practolol.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest fapt permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9. Supradozaj

Nu există date privind supradozajul cu Twilev la om.

Simptomele de supradozaj asociate fiecărei componente individuale și tratamentele adecvate enumerate mai jos se aplică și combinației fixe Twilev.

Ramipril

Simptome

Simptomele asociate supradozajului cu inhibitori ai ECA pot include vasodilatație periferică excesivă (cu hipotensiune arterială marcată, șoc), bradicardie, dezechilibre electrolitice și insuficiență renală.

Tratament

Pacientul trebuie atent monitorizat, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Măsurile sugerate includ în primul rând detoxifiere (lavaj gastric, administrare de absorbant) și măsuri de refacere a stabilității hemodinamice, inclusiv administrarea de agoniști alfa 1-adrenergici sau de angiotensină II (angiotensinamidă). Ramiprilatul, metabolitul activ al ramipril, este slab eliminat din circulația generală prin hemodializă.

Nebivolol

Simptome

Simptomele supradozajului cu beta-blocante sunt: bradicardie, hipotensiune arterială, bronhospasm și insuficiență cardiacă acută.

Tratament

În caz de supradozaj sau de hipersensibilitate, pacientul trebuie atent supravegheat și tratat în secția de terapie intensivă. Valoarea glicemiei trebuie verificată. Absorbția oricăror reziduuri de medicament încă prezente în tractul gastro-intestinal poate fi prevenită prin lavaj gastric, administrare de cărbune activ și laxativ. Poate fi necesară ventilația artificială. Bradicardia sau reacțiile vagale prelungite vor fi tratate prin administrare de atropină sau metilatropină. Hipotensiunea arterială și șocul vor fi tratate cu înlocuitori de plasmă/plasmă și, dacă este necesar, catecolamine. Efectul beta-blocant poate fi contracarat prin administrarea intravenoasă lentă de clorhidrat de izoprenalină, începând cu o doză de aproximativ 5 μg/minut, sau dobutamină, începând cu o doză de 2,5 μg/minut, până la obținerea efectului dorit. În cazurile refractare, izoprenalina poate fi asociată cu dopamina. Dacă nici această asociere nu produce efectul dorit, se poate lua în considerare administrarea intravenoasă de glucagon 50 - 100 μg/kg. Dacă este necesar, administrarea trebuie repetată la interval de o oră, pentru a fi urmată – dacă este cazul – de o perfuzie i.v. de glucagon 70 μg/kg oră. În cazuri extreme de bradicardie rezistentă la tratament, se poate implanta un stimulator cardiac.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, inhibitori ai ECA, alte combinații, cod ATC: încă nealocat

Twilev este o combinație între ramipril, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și nebivolol (sub formă de clorhidrat de nebivolol) un beta-blocant β_1 foarte selectiv, cu activitate vasodilatatoare mediată de oxidul nitric (NO). Combinația acestor substanțe are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare componentă în parte.

Ramipril/Nebivolol

Eficacitatea și siguranța clinică

Un studiu deschis, intervențional, de fază IV (MEIN/22/NeRam-Hyp/001; studiul ARTEMISIA) a evaluat eficacitatea și siguranța combinației extemporanee de nebivolol 5 mg și ramipril 2,5 mg, 5 mg sau 10 mg, la pacienții hipertensivi a căror tensiune arterială nu a fost ținută sub control prin monoterapie cu nebivolol 5 mg sau ramipril 5 mg. După 12 săptămâni de tratament, combinația extemporanee a produs o reducere medie statistic semnificativă de $-19,2 (\pm 8,62)$ mmHg și respectiv, de $-16,3 (\pm 7,99)$ mmHg a tensiunii arteriale sistolice și diastolice medii în poziție șezândă, comparativ cu valorile inițiale (adică valorile măsurate după 4 săptămâni de monoterapie cu nebivolol 5 mg sau ramipril 5 mg). Combinația extemporanee de nebivolol 5 mg și ramipril 2,5 mg, 5 mg sau 10 mg în doză zilnică unică a fost sigură, bine tolerată și în conformitate cu profilul de siguranță bine-cunoscut al celor două monoterapii.

Ramipril

Mecanismul de acțiune

Ramiprilat, metabolitul activ al promedicamentului ramipril, inhibă enzima dipeptidilcarboxipeptidaza I (sinonime: enzima de conversie a angiotensinei, kininaza II). În plasmă și în țesuturi, această enzimă catalizează conversia angiotensinei I în substanța vasoconstrictoare activă denumită angiotensina II, precum și degradarea substanței vasodilatatoare active bradikinină. Formarea redusă a angiotensinei II și inhibarea degradării bradikininei conduc la vasodilatație. Deoarece angiotensina II stimulează, de asemenea, eliberarea de aldosteron, ramiprilatul determină o reducere a secreției de aldosteron. Răspunsul mediu la monoterapia cu un inhibitor al ECA a fost mai scăzut la pacienții hipertensivi ce aparțin rasei negre (afro-caraibieni) (o populație, de obicei, hipertensivă hiporeninemică) decât la pacienții de alte rase. Cu toate acestea, în studiile care au implicat terapia combinată nu s-a observat o eficacitate redusă.

Efecte farmacodinamice

Proprietăți antihipertensive:

Administrarea ramipril determină o reducere marcată a rezistenței arteriale periferice. În general, nu sunt modificări majore ale fluxului plasmatic renal și ale ratei de filtrare glomerulară. Administrarea de ramipril la pacienții cu hipertensiune arterială determină o scădere a tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism fără o creștere compensatorie a ritmului cardiac.

La majoritatea pacienților efectul antihipertensiv al unei singure doze devine evident după 1 până la 2 ore de la administrarea orală. De obicei, efectul maxim al unei singure doze este atins la 3 până la 6 ore de la administrarea pe cale orală. Efectul antihipertensiv al unei singure doze durează, de obicei, 24 ore.

Efectul antihipertensiv maxim al tratamentului continuu cu ramipril apare, în general, după 3 până la 4 săptămâni. S-a demonstrat că efectul antihipertensiv se menține sub tratament pe termen lung, cu durată de 2 ani.

Înteruperea bruscă a tratamentului cu ramipril nu determină o creștere de rebound rapidă și excesivă a tensiunii arteriale.

Nebivolol

Mecanism de acțiune

Nebivolol este un amestec racemic a doi enantiomeri, SRRR-nebivolol (sau d-nebivolol) și RSSS-nebivolol (sau l-nebivolol). Acesta combină două activități farmacologice:

Este un antagonist competitiv și foarte selectiv al β_1 -receptorilor, efectul fiind atribuit enantiomerului SRRR (d-enantiomer).

Are proprietăți vasodilatatoare datorită unei interacțiuni cu calea L-arginină/oxid nitric.

Efecte farmacodinamice

Dozele unice și repetate de nebivolol scad frecvența cardiacă și tensiunea arterială în repaus și la efort, atât la subiecții normotensivi, cât și la pacienții hipertensivi. Efectul antihipertensiv se menține în timpul unui tratament cronic.

În doze terapeutice, nebivolol nu prezintă antagonism alfa-adrenergic.

În timpul tratamentului acut și cronic cu nebivolol la pacienții hipertensivi, rezistența vasculară sistemică este redusă. Deși scade frecvența cardiacă, reducerea debitului cardiac în repaus și la efort poate fi limitat ca urmare a unei creșteri a volumului de ejeție. Relevanța clinică a acestor diferențe hemodinamice comparativ cu alți antagoniști ai receptorilor beta1 nu a fost pe deplin stabilită.

La pacienții hipertensivi, nebivolol crește răspunsul vascular la acetilcolină (ACh) mediat de oxidul nitric, care este scăzut la pacienții cu disfuncție endotelială.

Experimentele *in vitro* și *in vivo* efectuate la animale au arătat că nebivolol nu are o activitate simpatomimetică intrinsecă.

Experimentele *in vitro* și *in vivo* efectuate la animale au arătat că în doze farmacologice, nebivolol nu are acțiuni de stabilizare a membranei.

La voluntarii sănătoși, nebivolol nu are un efect semnificativ asupra capacității maxime de efort fizic sau de rezistență.

Datele preclinice și clinice disponibile privind pacienții hipertensivi nu au arătat că nebivolol are un efect negativ asupra funcției erectile.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Un studiu clinic de bioechivalență efectuat pe voluntari sănătoși a comparat Twilev 10 mg/5 mg comprimate filmate cu cele două componente individuale administrate în asociere extemporanee, demonstrând bioechivalența în ceea ce privește parametrii ASC și C_{max} .

Absorbția

După administrare orală, ramipril este absorbit rapid din tractul gastro-intestinal: concentrația plasmatică maximă a ramipril este atinsă în decurs de o oră. Pe baza recuperării urinare, gradul de absorbție este de cel puțin 56 % și nu este influențat în mod semnificativ de prezența alimentelor în tractul gastro-intestinal. Biodisponibilitatea metabolitului activ, ramiprilat, după administrarea orală a 2,5 mg și 5 mg ramipril, este 45 %.

Concentrația plasmatică maximă de ramiprilat, singurul metabolit activ al ramipril, este atinsă după 2-4 ore de la administrare. Concentrația plasmatică de ramiprilat în stare de echilibru după administrarea de ramipril în doză unică zilnică uzuală este atinsă aproximativ în a patra zi de tratament.

Ambii enantiomeri ai nebivolol sunt absorbiți rapid după administrarea orală. Absorbția nebivolol nu este afectată de alimente, nebivolol putând fi administrat cu sau fără alimente.

Biodisponibilitatea orală a nebivolol este în medie de 12% la metabolizatorii rapizi și este aproape integrală la metabolizatorii lenți. La starea de echilibru și pentru același nivel al dozei, concentrația plasmatică maximă de nebivolol nemetabolizat este de aproximativ 23 ori mai mare la metabolizatorii lenți decât la metabolizatorii rapizi.

Când se iau în considerare medicamentul nemodificat împreună cu metaboliții activi, diferența dintre concentrațiile plasmatice maxime este între 1,3 și 1,4 ori. Din cauza diferenței între ratele de metabolizare, doza de nebivolol trebuie întotdeauna adaptată la necesitățile individuale ale pacientului: în consecință, metabolizatorii lenți pot necesita doze mai mici.

Distribuția

Procentul legării de proteinele plasmatică este de aproximativ 73 % pentru ramipril, și de aproximativ 56 % pentru ramiprilat.

În plasmă, ambii enantiomeri ai nebivolol se leagă predominant de albumină.

Legarea de proteinele plasmatică este de 98,1 % pentru SRRR-nebivolol și de 97,9 % pentru RSSS-nebivolol.

Biotransformare

Ramipril este metabolizat aproape complet în ramiprilat și în esterul diketopiperazinic, acidul diketopiperazinic și metaboliți glucuroconjugăți ai ramipril și ramiprilat.

Nebivolol este metabolizat în proporție mare, parțial la hidroxi-metaboliți activi. Nebivolol este metabolizat prin hidroxilare aliciclică și aromatică, N-dezalchilare și glucuroconjugare; în plus, se formează glucuronide ale hidroxi-metaboliților. Metabolizarea nebivolol prin hidroxilare aromatică este supusă polimorfismului genetic oxidativ dependent de CYP2D6.

Eliminare

Eliminarea metaboliților ramipril este în principal renală.

Concentrațiile plasmatică de ramiprilat descresc în mod polifazic. Datorită legării sale puternice și saturabile la nivelul ECA și disocierii lente de enzimă, ramiprilat prezintă o fază de eliminare terminală prelungită la concentrații plasmatică foarte mici.

După administrarea repetată de doze unice zilnice de ramipril, timpul efectiv de înjumătățire a ramiprilat a fost de 13-17 ore pentru dozele de 5-10 mg și mai mare pentru doza mai mică de 2,5 mg. Această diferență este legată de capacitatea saturabilă a enzimei de a se lega de ramiprilat.

La metabolizatorii rapizi, timpul de înjumătățire plasmatică a enantiomerilor de nebivolol este în medie de 10 ore. La metabolizatorii lenți, durata este de 3-5 ori mai mare. La metabolizatorii rapizi, nivelul plasmatic al enantiomerului RSSS este ușor mai ridicat decât cel al enantiomerul SRRR. La metabolizatorii lenți, diferența este mai mare. La metabolizatorii rapizi, timpul de înjumătățire a hidroxi-metaboliților ambilor enantiomeri este în medie de 24 ore și de aproximativ două ori mai mare la metabolizatorii lenți.

Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru pentru majoritatea subiecților (metabolizatorii rapizi) sunt atinse în interval de 24 ore pentru nebivolol și de câteva zile pentru hidroxi-metaboliți.

La o săptămână de la administrare, 38 % din doză este excretată în urină și 48 % în fecale. Excreția urinară de nebivolol nemodificat este sub 0,5 % din doză.

Linearitate/non-linearitate

Concentrațiile plasmatică ale nebivolol sunt proporționale cu doza între 1 și 30 mg. Farmacocinetica nebivolol nu este influențată de vârstă.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2)

Eliminarea renală a ramiprilat este scăzută la pacienții cu funcție renală afectată, iar clearance-ul renal al ramiprilat este proporțional cu clearance-ul creatininei. Acest fapt duce la concentrații plasmatică crescute de ramiprilat, care scad mai lent decât la subiecții cu funcție renală normală.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu funcție hepatică afectată, metabolizarea ramipril în ramiprilat a fost întârziată, din cauza activității reduse a esterazelor hepatice și concentrațiile plasmatică de ramipril la acești pacienți au fost crescute. La acești pacienți, concentrațiile maxime de ramiprilat nu sunt însă diferite de cele observate la subiecții cu funcție hepatică normală.

Alăptarea

Administrarea orală a unei doze unice de ramipril a determinat un nivel nedetectabil al ramipril și al metabolitului său în laptele matern. Totuși, efectul unor doze multiple nu este cunoscut.

5.3. Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii la animale privind combinația nebivolol/ramipril.

Ramipril

S-a demonstrat că administrarea orală de ramipril a fost lipsită de toxicitate acută la rozătoare și câini. Au fost efectuate studii privind administrarea orală cronică la șobolani, câini și maimuțe. Indicii ale modificărilor electroliților plasmatici și ale parametrilor sanguini au fost constatate la cele trei specii.

Ca rezultat al activității farmacodinamice a ramipril, s-a observat o dilatare pronunțată a aparatului juxtaglomerular la câini și maimuțe, la doze zilnice de 250 mg/kg și zi. Șobolanii, câinii și maimuțele au tolerat doze zilnice de 2 mg, 2,5 mg și, respectiv, de 8 mg/kg și zi fără efecte dăunătoare. La șobolanii foarte tineri, cărora li s-a administrat o singură doză de ramipril, s-au observat leziuni renale ireversibile. Studiile de toxicitate asupra reproducerii efectuate la șobolani, iepuri și maimuțe nu au evidențiat proprietăți teratogene. Fertilitatea nu a fost afectată nici la masculii, nici la femelele de șobolan. Administrarea de ramipril la femelele de șobolan în perioada fetală și în timpul alăptării a produs leziuni renale ireversibile (dilatarea pelvisului renal) la pui, la doze zilnice de 50 mg/kg sau mai mari. Testele extensive de mutagenitate utilizând mai multe sisteme de testare nu au evidențiat faptul că ramipril are proprietăți mutagene sau genotoxice.

Nebivolol

Datele non-clinice bazate pe studii convenționale privind genotoxicitatea, potențialul carcinogenic, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltare nu au evidențiat niciun risc special pentru om. Efectele adverse asupra funcției de reproducere au fost înregistrate numai la doze mari, care depășeau de câteva ori doza maximă recomandată pentru om (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

- Celuloză microcristalină
- Croscarmeloză sodică
- Amidon de porumb
- Hipromeloză
- Polisorbat 80
- Stearil fumarat de sodiu

Film:

OPADRY roz, pentru Twilev 2,5 mg/5 mg, compus din:

- Hipromeloză
- Dioxid de titan (E171)
- Macrogol
- Oxid roșu de fier (E172)
- Carmin (E120)

OPADRY galben, pentru Twilev 5 mg/5 mg, compus din:

- Hipromeloză
- Dioxid de titan (E171)
- Macrogol
- Oxid galben de fier (E172)

OPADRY alb, pentru Twilev 10 mg/5 mg, compus din:

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Macrogol

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4. Precauții speciale de păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt disponibile în blistere din oPA/Al/PVC//Al.

Cutii cu blistere cu 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Luxemburg

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16644/2026/01-07

16645/2026/01-07

16647/2026/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2026