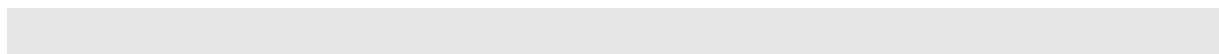




**Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon®
(produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu
zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano
odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania
poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym
preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach**





Analizę problemu decyzyjnego opracowano na zlecenie firmy

EGIS Polska Sp. z o.o.

17 Stycznia 45D

02- 146 Warszawa

Adres korespondencyjny

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Os. Mozarta 1/29

31 - 232 Kraków

e-mail: centrumhta@centrumhta.com;

telefon: 0 607 345 792

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania	4
Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku .	7
Streszczenie.....	8
1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego.....	13
2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym.....	15
2.1. Opis problemu zdrowotnego.....	15
2.2. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego	16
2.3. Etiologia i czynniki ryzyka nadciśnienia tętniczego	18
2.4. Objawy, rozpoznanie nadciśnienia tętniczego oraz metody pomiaru ciśnienia tętniczego krwi.....	20
2.5. Epidemiologia.....	23
2.6. Rokowanie	28
2.7. Leczenie.....	30
2.8. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. <i>practice guidelines</i>).....	34
3. Analizowana populacja	43
4. Wnioskowana technologia.....	43
5. Komparatory – interwencje alternatywne stosowane we wnioskowanym wskazaniu (technologie opcjonalne).....	44
5.1. Potencjalne komparatory dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina).....	44
5.2. Podsumowanie wyboru komparatorów (technologii opcjonalnych)	63
6. Efekty zdrowotne	65
7. Analiza rekomendacji dotyczących technologii medycznych stosowanych w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego	66
7.1. [Redacted]	
7.2. Rekomendacje dla ocenianej technologii wnioskowanej i analogicznych technologii medycznych wybranych na komparatory (technologie opcjonalne) stosowanych w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego w krajach europejskich, Kanadzie i Australii.	67
8. Aspekty kosztowo-refundacyjne	72
8.1. Wnioskowany sposób finansowania ocenianej technologii	72
8.2. Kalkulacja cen i wysokości limitu finansowania produktu leczniczego Egiramlon®	75
8.3. Poziomo odpłatności świadczeniobiorcy, koszt z perspektywy płatnika publicznego i koszt z perspektywy pacjenta stosowania produktu leczniczego Egiramlon®	78
8.4. Sposób finansowania i koszt stosowania opcjonalnych technologii lekowych	81
8.5. Rynek sprzedaży produktu leczniczego Egiramlon® i technologii opcjonalnych (komparatorów)	83
9. Podsumowanie.....	85
10. Bibliografia	90
11. Spis tabel i rysunków.....	97
12. Aneks.....	99
12.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina).....	99
12.2. Charakterystyki produktów leczniczych podawanych jako terapia skojarzona: Cardilopin® (amlodypina) i Tritace® (ramipryl)	102
12.3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Co-Prestarium® (produkt złożony: amlodypina + peryndopryl).....	105
12.4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dironorm® (produkt złożony: amlodypina + lizynopryl)	108
12.5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Delmuno® (produkt złożony: ramipryl + felodypina)	110
12.6. Dodatkowe tabele i rysunki uzupełniające Analizę Problemu Decyzyjnego (APD).....	112
12.7. Wyniki badania kwestionariuszowego w zakresie identyfikacji opcjonalnych technologii	115

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
AIIRA	ang. <i>Angiotensin II Receptor Antagonists</i> ; Antagonista receptora angiotensyny II
ABI	ang. <i>Ankle-Brachial Index</i> ; Wskaźnik kostka-ramię
ABPM	ang. <i>Ambulatory Blood Pressure Monitoring</i> ; Ambulatoryjny (24-godzinny) pomiar ciśnienia tętniczego
ACE	ang. <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> ; Enzym konwertujący angiotensynę
ACEI	ang. <i>Inhibitor Angiotensin Converting Enzyme</i> ; Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę
AHA	ang. <i>American Heart Association</i> ; Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Reserch and Quality</i> ; Agencja badań i jakości opieki zdrowotnej
ANA	ang. <i>Anti-Nuclear Antibodies</i> ; Przeciwciała przeciwjądrowe
ALAT	ang. <i>Alanine aminotransferase</i> ; Aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASPAT	ang. <i>Asparate aminotransferase</i> ; Aminotransferaza asparaginianowa
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	ang. <i>Angiotensin Receptors Blockers</i> ; Blokery receptora angiotensyny
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ATG	Angiotensynogen
BB	ang. <i>Beta-Blockers</i> ; Beta blokery
Bd.	Brak danych
BSH	ang. <i>British Hypertension Society</i> ; Brytyjskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCB	ang. <i>Calcium Chanel Blocker</i> ; Antagoniści kanału wapniowego
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
CINDI WHO	ang. <i>Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention</i> ; Akronim badania klinicznego przeprowadzonego przez Światową Organizację Zdrowia dotyczącego zwalczania przewlekłych chorób niezakaźnych (m.in. nadciśnienia tętniczego)
DBP	ang. <i>Diastolic Blood Pressure</i> ; Rozkurczowe ciśnienie tętnicze
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECHO	Echokardiografia

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
eGFR	ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> ; Wartość wskaźnika przesączania kłębuszkowego
EHT	ang. <i>Essential hypertension</i> ; Pierwotne nadciśnienie tętnicze
EKG	Elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
ESC	ang. <i>European Society of Cardiology</i> ; Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESH	ang. <i>European Society of Hypertension</i> ; Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
FGF1	ang. <i>Fibroblast Growth Factor 1</i> ; Czynnik wzrostu fibroblastów typu 1
g	Gram
GFR	ang. <i>Glomerular Filtrate Rate</i> ; Wskaźnik nerkowego przesączania kłębuszkowego
G6PDH	ang. <i>Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase</i> ; Dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HDL	ang. <i>High Density Lipoprotein</i> ; Fracja cholesterolu o dużej gęstości
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IMT	ang. <i>Intima-Media complex Thickness</i> ; Grubość błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej
ISH	ang. <i>International Society of Hypertension</i> ; Międzynarodowe Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
ISH	ang. <i>Isolated Systolic Hypertension</i> ; Izolowane nadciśnienie skurczowe
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
JNC	ang. <i>Joint National Committee</i> ; Narodowy Komitet do Zapobiegania, Wykrywania, Oceny i Leczenia Nadciśnienia Tętniczego działający w ramach Amerykańskiego Departamentu Zdrowia
K	Kobiety
kcal	Kilokalorie
kg	Kilogram
M	Mężczyźni
mg	Miligram
mm Hg	Milimetry słupa rtęci
mmol	Milimol

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
NATPOL	Akronim badania – Ogólnopolskie Badanie Rozpowszechnienia Czynników Ryzyka Chorób Układu Krążenia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHANES	ang. <i>National Health And Nutrition Examination Survey</i> ; Akronim badania dotyczącego częstości występowania nadciśnienia tętniczego w populacji amerykańskiej
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut do spraw Doskonalenia Leczenia Klinicznego
OB	Odczyn Biernackiego
OBPM	<i>Office Blood Pressure Measurement</i> ; Pomiar wartości ciśnienia tętniczego krwi - tradycyjnie w gabinecie
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PENT	Program epidemiologiczny oceniający częstość nadciśnienia tętniczego w Polsce wśród pacjentów leczenia otwartego
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik
POLKARD	Narodowy Program Wyrównywania Dostępności do Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego
PoI-MONICA	ang. <i>Poland MONitoring of trends and determinants In Cardiovascular diseases</i> ; Akronim polskiego badania epidemiologicznego, w którym monitorowano czynniki wpływające na występowanie chorób układu krążenia
Ptkardio	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
PWV	ang. <i>Pulse Wave Velocity</i> ; Prędkość fali tętna
RAA	ang. <i>Renin Angiotensin Aldosterone System</i> ; Układ renina-angiotensyna-aldosteron
SAHS	ang. <i>Southern African Hypertension Society</i> ; Południowoafrykańskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
SBP	ang. <i>Systolic Blood Pressure</i> ; Skurczowe ciśnienie tętnicze
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Ultrasonografia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WISHE	ang. <i>Worldwide Isolated Systolic Hypertension Prevalence Evaluation Study</i> ; Międzynarodowe badanie oceniające częstość izolowanego nadciśnienia skurczowego
WOBASZ	Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności
WOBASZ Senior	Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności dotyczące osób powyżej 74 roku życia

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [67]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Streszczenie

Celem analizy problemu decyzyjnego jest określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator – technologia opcjonalna, wynik zdrowotny) przedstawia się następująco:

- (P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) stanowią chorzy z nadciśnieniem tętniczym, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [30]),
- (I) wnioskowaną technologią jest zastosowanie produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) w ww. wskazaniu,
- (C) komparatorami (technologiami opcjonalnymi) dla ocenianej, wnioskowanej technologii są: amlodypina i ramipryl podawane w ramach terapii skojarzonej [redacted]
[redacted]
[redacted]
- (O) do efektów zdrowotnych (istotnych klinicznie) uwzględnionych w niniejszej analizie należą m.in.: skuteczność kliniczna mierzona – zmianą średniego ciśnienia tętniczego krwi (skurczowego/ rozkurczowego) po zakończeniu leczenia względem wartości początkowych, zmianą średniego ciśnienia tętniczego krwi (skurczowego/ rozkurczowego) monitorowanego nieinwazyjnie w sposób ciągły przez 24 godziny (po zakończeniu całego okresu leczenia lub w określonym czasie po/ przed podaniem dawek

leków), zmianą ciśnienia tętna¹, osiągnięciem docelowych wartości ciśnienia tętniczego krwi <140/90 mmHg (u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą <130/80 mmHg), zmianą parametrów laboratoryjnych, wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych zakończonych lub niezakończonych zgonem, zgonem z jakichkolwiek przyczyn oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych w trakcie leczenia, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych).

Nadciśnienie tętnicze, czyli podwyższone ciśnienie krwi, w zależności od etiologii dzieli się na pierwotne (o nieznannej przyczynie; >95% przypadków [3], [55]) oraz wtórne (o znanej przyczynie) [153]. Nadciśnienie tętnicze pierwotne to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi spowodowane różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które powodują zaburzenie fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego krwi. W przeciwieństwie do nadciśnienia wtórnego, w nadciśnieniu pierwotnym nie udaje się wykryć jednoznacznej przyczyny [153].

Zwiększone wartości ciśnienia tętniczego krwi mogą prowadzić do zmian strukturalnych w układzie naczyniowym, do których należy przerost mięśnia lewej komory serca oraz warstwy mięśniowej ścian tętnic, przegrupowania elementów komórkowych i pozakomórkowych ścian tętnic, upośledzenia czynności śródbłonna oraz inicjacji, a następnie progresji procesu miażdżycowego. Zarówno zmiany strukturalne, jak i zmiany ciśnienia wewnątrznaczyniowego zwiększają ryzyko pęknięcia blaszek miażdżycowych, co może prowadzić do wystąpienia objawów ostrego zespołu wieńcowego [154].

Nadciśnienie tętnicze stanowi istotny problem kliniczny. Przez Światową Organizację Zdrowia uznawane jest za jedną z najważniejszych i najczęstszych przyczyn zgonów na całym świecie [3], [15], dlatego tak ważne jest jego właściwe rozpoznanie i leczenie [19]. Szacuje się, że 7,5 miliona osób rocznie umiera z powodu powikłań nadciśnienia tętniczego, co stanowi 12,8% wszystkich zgonów na świecie [15]. Przebieg choroby nadciśnieniowej często

¹ ciśnienie tętna jest to różnica pomiędzy ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



bywa bezobjawowy, a wiele osób dowiadyuje się o istnieniu nadciśnienia tętniczego, gdy choroba jest już w stadium zaawansowanym [61].

Podstawowym celem terapii hipotensyjnej jest redukcja podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego krwi, a w konsekwencji ograniczenie rozpowszechnienia i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [71] (dążenie do maksymalnego obniżenia długoterminowego łącznego ryzyka wystąpienia powikłań i chorób układu sercowo-naczyniowego [193]). W leczeniu nadciśnienia tętniczego zalecane jest stosowanie następujących grup leków hipotensyjnych: antagoniści wapnia, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, diuretyki, beta-adrenolityki, antagoniści receptora angiotensynowego [16]. Wymienione klasy leków wywierają zbliżony wpływ na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, ale mogą się różnić skutecznością u poszczególnych chorych [194].

Warto podkreślić, że **właściwa terapia nadciśnienia tętniczego powoduje zmniejszenie ryzyka wystąpienia jego powikłań nawet o 40%**

[REDACTED]

Niewątpliwie **poprawa skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce jest związana z dynamicznym rozwojem rynku farmaceutycznego, a w szczególności szerszym stosowaniem preparatów złożonych.** Uzyskanie docelowych wartości ciśnienia tętniczego krwi wymaga u większości chorych zastosowania co najmniej dwóch leków hipotensyjnych [194]. Dlatego też, **złożone produkty hipotensyjne zdobywają coraz większą popularność w terapii analizowanego schorzenia ze względu m.in. na dodatkowe korzyści jakie przynoszą w zakresie wytrwałości terapeutycznej oraz poprawy współpracy**

chorego z lekarzem [193] czy uproszczenia schematu leczenia, zmniejszenia liczby stosowanych tabletek, wzmocnienia efektu hipotensyjnego, ograniczenia działań niepożądanych, a także zmniejszenia kosztów terapii [18].

Produkt leczniczego Egiramlon® to produkt złożony z dwóch składników. Jednym z nich jest ramiprylat hamujący enzym dieptydylokarboksypeptydazę I, który katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do angiotensyny II. Stosowanie ramiprylu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia w pozycji leżącej i stojącej bez kompensacyjnego przyśpieszenia akcji serca. Drugi ze składników produktu leczniczego Egiramlon® to amlodypina, która jest antagonistą wapnia, hamującego napływ wapnia do komórek mięśnia serca i mięśni gładkich naczyń, co przyczynia się do istotnego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi [30].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy AOTM oraz Prezes AOTM nie wydali do tej pory (stan na: 15.11.2012 rok) żadnych stanowisk i/lub rekomendacji odnośnie finansowania produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach [20].

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

W opracowaniu rozważono finansowanie produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony ramiprylu i amlodypiny) ze środków w publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.

Celem opracowania jest również określenie zakresu analiz oceny technologii medycznych, dotyczących stosowania produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) w porównaniu do obowiązujących obecnie standardów w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego oraz uzasadnienie wyboru najbardziej odpowiednich komparatorów (technologii opcjonalnych) do porównania klinicznego i farmakoekonomicznego, a także określenia strategii refundacyjnej w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Egiramlon®.

[Redacted content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

2.1. Opis problemu zdrowotnego

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najczęściej występujących czynników ryzyka chorób układu krążenia (sercowo-naczyniowego). W krajach uprzemysłowionych schorzenie to dotyczy ponad 25% dorosłych. W Polsce na podstawie wyników badania NATPOL 2011 stwierdzono, że częstość nadciśnienia tętniczego, u osób w wieku 18-79 lat wynosi 32% pacjentów (co stanowi 9,5 miliona osób), spośród których skutecznie leczonych jest 26% osób [194]. Ze względu na fakt, że **nadciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe, powinno być ono możliwie wcześnie wykrywane, jak i odpowiednio leczone** [17].

Nadciśnienie tętnicze rozwija się wskutek zwiększenia objętości minutowej serca, zwiększonego oporu naczyń obwodowych lub obu tych czynników występujących jednocześnie. We wczesnym okresie samoistnego nadciśnienia tętniczego objętość minutowa serca jest zwiększona, natomiast w późniejszych okresach choroby zwiększa się opór naczyń obwodowych [64]. Patogeneza nadciśnienia tętniczego nie została dotąd całkowicie poznana (ponad 95% przypadków nadciśnienia tętniczego to nadciśnienie o nieznannej etiologii [3]). Wśród czynników ryzyka nadciśnienia tętniczego duży wpływ mogą mieć czynniki stylu życia takie jak: nieprawidłowa dieta, stres, palenie tytoniu, nadmierne spożycie alkoholu, soli, tłuszczów nasyconych, niskie spożycie - magnezu, wapnia, potasu, mała aktywność fizyczna oraz otyłość [3]. Coraz częściej zwraca się również uwagę na czynniki środowiskowe [3].

Nieleczone nadciśnienie tętnicze prowadzi do: miażdżycy, przerostu mięśnia sercowego z wtórną niewydolnością, udaru mózgu oraz niewydolności nerek [17]. **Schorzenie to stanowi poważny problem zdrowotny na całym świecie;** oszacowano, iż 7,5 miliona osób rocznie umiera z powodu powikłań nadciśnienia tętniczego, co stanowi 12,8% wszystkich zgonów na świecie [15]. W wielu badaniach dowiedziono również, że jakość życia chorych na nadciśnienie tętnicze jest gorsza niż u osób zdrowych [13].

2.2. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego

2.2.1. Klasyfikacja *European Society of Hypertension (ESH)* oraz *European Society of Cardiology (ESC)*

Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego zaproponowana przez *European Society of Hypertension (ESH)* i *European Society of Cardiology (ESC)* [64] została przyjęta w Polsce przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) [9]. Zgodnie z klasyfikacją ESH/ESC wartością progową do rozpoznania nadciśnienia tętniczego jest wartość ciśnienia tętniczego krwi wynosząca 140/90 mm Hg [19], [64]. Warto podkreślić, że wartość ciśnienia tętniczego krwi 140/90 mm Hg jest uważana również przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) za granicę oddzielającą ciśnienie prawidłowe od podwyższonego [6]. W tabeli poniżej przedstawiono zakresy ciśnienia tętniczego krwi sklasyfikowane jako: optymalne, prawidłowe, wysokie-prawidłowe, nadciśnienie tętnicze: pierwszego, drugiego lub trzeciego stopnia oraz izolowane nadciśnienie tętnicze skurczowe (ISH, ang. *Isolated Systolic Hypertension*) [9], [19], [64].

Tabela 1. Klasyfikacja wartości nadciśnienia tętniczego według zaleceń *European Society of Hypertension* i *European Society of Cardiology (ESH/ESC)*, w Polsce przyjętych przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) [9], [19], [64].

Kategoria	Skurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]	[9]	Rozkurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]
Optymalne	<120	i	<80
Prawidłowe	120-129	i/lub	80-84
Wysokie prawidłowe	130-139	i/lub	85-89
Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia	140-159	i/lub	90-99
Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia	160-179	i/lub	100-109
Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia	≥180	i/lub	≥110
Izolowane nadciśnienie tętnicze skurczowe	≥140	i	<90

Według zaleceń ESH/ESC z 2007 roku ocena ryzyka sercowo-naczyniowego jest podstawowym elementem w podejmowaniu decyzji w zakresie rozpoznania, jak i leczenia nadciśnienia tętniczego [19], [64]. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego zależy od indywidualnie oszacowanego ryzyka zdrowotnego każdego chorego. W przypadku osoby, u której ryzyko sercowo-naczyniowe jest wysokie rozpoznanie nadciśnienia może nastąpić poniżej wartości 140/90 mm Hg. Natomiast u osoby chorej na cukrzycę wartość graniczna prawidłowego ciśnienia wynosi 130/80 mm Hg [19], [64]. Izolowane nadciśnienie skurczowe można sklasyfikować jako nadciśnienie pierwszego, drugiego lub trzeciego stopnia w zależności od wartości ciśnienia skurczowego krwi pod warunkiem, że ciśnienie rozkurczowe krwi wynosi 90 mm Hg. Pierwszy stopień nadciśnienia tętniczego odpowiada łagodnemu nadciśnieniu, drugi stopień nadciśnienia tętniczego odpowiada umiarkowanemu nadciśnieniu, trzeci stopień nadciśnienia tętniczego odpowiada ciężkiemu nadciśnieniu [64].

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



Wartość ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi może się również różnić w zależności od metod pomiaru. Różnice te przedstawia poniższa tabela [19], [64].

Tabela 2. Wartości graniczne dla rozpoznania nadciśnienia tętniczego za pomocą różnych metod pomiaru [19], [64].

Metoda pomiaru	Ciśnienie skurczowe krwi (SBP) [mm Hg]	Ciśnienie rozkurczowe krwi (DBP) [mm Hg]
Pomiar tradycyjny	140	90
Automatyczny, ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego – dzień	130-135	85
Automatyczny, ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego – noc	120	70
Automatyczny, ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego – 24 godzinny	125-130	80
Pomiar domowy	130-135	85

2.2.2. Klasyfikacja *Joint National Committee* (JNC)

W amerykańskiej klasyfikacji opracowanej przez *Joint National Committee* (JNC) przedstawiono następujące zakresy prawidłowego i podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi, które szczegółowo omówiono w tabeli poniżej. Klasyfikacja ta nie zawiera podziału na wysokie-prawidłowe ciśnienie tętnicze krwi, zastępując je określeniem - stan przednadciśnieniowy. W porównaniu do klasyfikacji zaproponowanej przez *European Society of Hypertension* (ESH) i *European Society of Cardiology* (ESC) klasyfikacja amerykańska wyróżnia jedynie dwa stopnie nadciśnienia tętniczego [54].

Tabela 3. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego według zaleceń amerykańskiego *Joint National Committee* (JNC) [54].

Klasyfikacja	Ciśnienie skurczowe krwi [mm Hg]	Ciśnienie rozkurczowe krwi [mm Hg]	Modyfikacja stylu życia	Wstępne leczenie	
				Bez istotnego wskazania	Z konkretnym wskazaniem
Prawidłowe	<120	i <80	Zalecana	Niewskazane stosowanie leków hipotensyjnych	Leki stosowane w chorobach współistniejących
Stan przednadciśnieniowy	120-139	lub 80-89	Tak		
Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia	140-159	lub 90-99	Tak	Diuretyki tiazydowe dla większości pacjentów, możliwość zastosowania (ACEI, ARB, BB, CB lub kombinacji tych leków)	Leki stosowane w współistniejących chorobach, inne leki przeciwnadciśnieniowe (diuretyki, ACEI, ARB, BB, CCB) w zależności od potrzeby
Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia	≥160	lub ≥100	Tak	Skojarzenie dwóch leków dla większości pacjentów* (zwykle diuretyki tiazydowe i ACEI lub ARB lub BB lub CCB)	

ACEI - inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB - inhibitory receptora angiotensyny; BB - beta blokery; CCB - antagoniści kanału wapniowego.

2.2.3. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego u dzieci

W przypadku dzieci do oceny pomiaru ciśnienia tętniczego krwi używa się siatek centylowych bądź tabel uwzględniających wiek, płeć i wzrost dziecka. W praktyce lekarskiej posługiwanie się siatkami centylowymi stanowi pewne ograniczenie, dlatego często w interpretacji wyników przydatne są tabele [57], które zostały opisane w Aneksie do niniejszego opracowania.

2.2.4. Podział kliniczny nadciśnienia tętniczego

Pierwotne nadciśnienie tętnicze (ang. *Essential Hypertension*, EHT) zwane chorobą nadciśnieniową lub nadciśnieniem tętniczym samoistnym jest jedną z chorób układu krążenia, mającą cechy epidemicznej choroby cywilizacyjnej. Może występować osobno lub towarzyszyć innym chorobom takim jak: hiperlipidemia, otyłość trzewna, nietolerancja glukozy lub cukrzyca typu II [4]. Występuje u około 95% osób [3], [55].

Wtórne nadciśnienie tętnicze (ang. *secondary hypertension*) jest spowodowane bezpośrednio procesem chorobowym. Do przyczyn powstania wtórnego nadciśnienia tętniczego można zaliczyć: obturacyjny bezdech senny, choroby mięszu nerek, przeszczep nerek, zwężenie tętnic/tętnicy nerkowej, pierwotny hiperaldosteronizm, leki i środki chemiczne (niesteroidowe leki przeciwzapalne, cyklosporyna, doustne leki antykoncepcyjne, glikokortykoidy), a także w mniejszym stopniu inne schorzenia np.: nadczynność tarczycy, niedokrwistość, niedomykalność aortalna [55]. Występuje u około 5% osób [3], [55].

Izolowane nadciśnienie tętnicze definiowane jest jako wzrost ciśnienia skurczowego spowodowany zmniejszeniem elastyczności dużych tętnic, co nie musi być związane ze wzrostem średniego ciśnienia krwi oraz wzrostem oporu obwodowego [68].

Nadciśnienie odporne na leczenie występuje w przypadku, gdy pomimo stosowania trzech leków hipotensyjnych w odpowiednim skojarzeniu, czasie i dawkach nie udaje się osiągnąć docelowych wartości ciśnienia tętniczego krwi tj.: wartości poniżej 140/90 mm Hg u większości pacjentów, a poniżej 130/80 mm Hg u chorych na cukrzycę oraz pacjentów z grup dużego lub bardzo dużego ryzyka [7].

2.3. Etiologia i czynniki ryzyka nadciśnienia tętniczego

Do czynników mających wpływ na rozwój nadciśnienia tętniczego zaliczono: czynniki genetyczne oraz modyfikowalne czynniki stylu życia (m.in.: nadmierne spożycie soli oraz nasyconych kwasów

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



tłuszczowych, niskie spożycie potasu, magnezu i wapnia, nadwaga i otyłość, niska aktywność fizyczna, nadmierne spożycie alkoholu i kofeiny, palenie papierosów) [3].

Czynniki genetyczne. Za czynniki mogące mieć wpływ na powstanie nadciśnienia tętniczego można uznać: mutacje zachodzące w genie 11 β -HSD2, mutacje receptora mineralokortykosteroidów, zaburzenia genu czynnika wzrostu fibroblastów typu 1 (FGF1), mutacje genu angiotensynogenu (ATG), rodzinny hiperaldosteronizm typu I i II, zespół Gordona, substytucje metioniny w pozycji 235 w łańcuchu polipeptydowym angiotensynogenu, obecność genu kodującego konwertazę angiotensyny [1].

Czynniki stylu życia

Nadmierne spożycie soli. Oszacowano, iż u osób z nadciśnieniem tętniczym ograniczenie spożycia soli wynoszącego 10,5 g dziennie do połowy tej wartości wpłynie na zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi o 5 mm Hg. Dzienna rekomendowana ilość soli wynosi nie więcej niż 5 g [71]. Spożycie większej ilości soli niż zalecana dawka powoduje zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi poprzez zwiększenie objętości płynów ustrojowych, a także obciążenia wstępnego i zwiększenie objętości minutowej serca [6].

Niskie spożycie potasu. Niedobór potasu w diecie może prowadzić do hipokaliemii czyli stanu, w którym stężenie potasu w osoczu jest niższe niż 3,8 mmol/l. Ponadto, małe ilości potasu (18 mmol/l) wpływają na podwyższenie skurczowego ciśnienia krwi o 5 mm Hg, co wynika z wpływu potasu na opór obwodowy [3].

Niskie spożycie magnezu. W badaniach klinicznych dowiedziono, że spożycie magnezu mniejsze niż 200 mg/dobę wpływa na wzrost ryzyka nadciśnienia tętniczego u kobiet (brak takich informacji odnośnie mężczyzn). Zapotrzebowanie na magnez wynosi 300-400 mg/dobę, a w przeciętnej diecie dostarcza się go mniejsze ilości [3].

Niskie spożycie wapnia. Spożycie wapnia mniejsze niż 400 mg/dobę wpływa na wzrost ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego [3].

Nasycone kwasy tłuszczowe. Wysokie stężenie nasyconych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi jest związane ze wzrostem ciśnienia tętniczego krwi. Zauważono, że przy wzroście stężenia kwasu palmitynowego w surowicy krwi występuje wzrost ciśnienia tętniczego krwi o 1,4 mm Hg [3].

Nadwaga i otyłość. Nadwaga sprzyja powstawaniu nadciśnienia tętniczego. Nadmierna masa ciała ma wpływ także na rozwój zaburzeń metabolicznych (m.in.: insulinooporności, hiperinsulinomii), zaburzeń

lipidowych i cukrzycy [71]. Dzięki zmniejszeniu masy ciała średnio o 5,1 kg możliwe jest zmniejszenie ciśnienia skurczowego krwi o 4,4 mm Hg, a rozkurczowego średnio o 3,6 mm Hg [14].

Mała aktywność fizyczna. Ryzyko wzrostu ciśnienia tętniczego krwi w przypadku małej aktywności fizycznej wzrasta 1,5-krotnie. Dzięki regularnym ćwiczeniom fizycznym możliwe jest obniżenie wartości ciśnienia tętniczego krwi [6].

Nadmierne spożycie alkoholu. Alkohol przyjmowany w dużych ilościach przez dłuższy okres czasu sprzyja wzrostowi ciśnienia tętniczego krwi. Etanol ze względu na wysoką kaloryczność (1g = 7 kcal) predysponuje do wystąpienia otyłości i nadwagi. Po wypiciu od 1 do 17 drinków tygodniowo (drink czyli napój alkoholowy o zawartości etanolu od 10-15g; może nim być 0,33l piwa, 0,14l wina lub 40ml wódki) ryzyko nadciśnienia wynosi od 0,9, zaś powyżej tych ilości 1,2. U kobiet ryzyko nadciśnienia tętniczego wynosi 0,9, a po przekroczeniu tych ilości alkoholu 2,02 [3].

Palenie papierosów. Nikotyna poprzez stymulację ośrodkowego układu nerwowego powoduje: zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, przyśpieszenie pracy serca oraz uwolnienie hormonów antydiuretycznych z podwzgórza. Wzrost ciśnienia tętniczego krwi następuje od razu po zapaleniu papierosa i trwa przez kolejne pół godziny [3].

Kofeina. Kofeina wpływa na receptory alfa-adrenergiczne, powodując wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Ilość kofeiny zawartej w jednej filiżance kawy zwiększa skurczowe ciśnienie krwi o 8 mm Hg u osób z nadciśnieniem i o 3 mm Hg u osób z prawidłową wartością ciśnienia tętniczego krwi [3].

Cukrzyca typu II. Zaobserwowano 3-krotny wzrost ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego u osób chorych na cukrzycę typu II w porównaniu do osób niecierpiących na zaburzenia gospodarki węglowodanowej [52].

Modyfikacja stylu życia w postaci: zmiany diety, zwiększenia aktywności fizycznej, normalizacji masy ciała pozwala na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz redukcję stosowanych dawek leków hipotensyjnych [3].

2.4. Objawy, rozpoznanie nadciśnienia tętniczego oraz metody pomiaru ciśnienia tętniczego krwi

2.4.1. Objawy i rozpoznanie nadciśnienia tętniczego

Postępowanie diagnostyczne u osób z nieprawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi ma na celu: określenie wartości ciśnienia tętniczego krwi; ustalenie przyczyn nadciśnienia wtórnego; ocenę

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego przez identyfikację innych czynników ryzyka, obecności powikłań narządowych oraz współistniejących chorób i stanów klinicznych [64], [155].

Podejrzenie wystąpienia nadciśnienia tętniczego mogą nasuwać: poranne bóle głowy, zwłaszcza w okolicy potylicy, nudności, wymioty, nadmierna nerwowość i bezsenność. Dodatkowo do objawów sugerujących wystąpienie nadciśnienia tętniczego można zaliczyć: kołatanie serca, objawy wieńcowe (ból i pieczenie za mostkiem), zawroty głowy, zaczerwienienie twarzy, szyi lub klatki piersiowej. Głównym objawem nadciśnienia tętniczego są podwyższone wartości ciśnienia tętniczego krwi: skurczowego powyżej 139 mm Hg, a rozkurczowego 89 mm Hg [6].

W przypadku podejrzenia nadciśnienia tętniczego zaleca się wykonanie przedstawionych poniżej badań diagnostycznych, mających na celu pełną ocenę stanu zdrowia chorego oraz określenie jego ryzyka sercowo-naczyniowego [9], [64].

Diagnostyka nadciśnienia tętniczego powinna obejmować:

- badania przedmiotowe m.in.: pomiar ciśnienia tętniczego krwi; ocenę częstości akcji serca; ocenę wartości ciśnienia tętniczego krwi u pacjenta w przeszłości oraz informacje dotyczące okresu utrzymują się podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego krwi; wywiad rodzinny w kierunku chorób nerek (np. wielotorbielowatość nerek); wywiad w zakresie chorób nerek, zakażeń układu moczowego, hematurii, nadużywania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (choroba śródmiąszkowa nerek); informacje dotyczące przyjmowania różnych leków i substancji np. doustnych środków antykoncepcyjnych, lukrecji, karbenoksolonu, kropli do nosa, kokainy, amfetaminy, leków steroidowych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, erytropoetyny, cyklosporyny; wywiad w zakresie epizodów: potów, bólu głowy, niepokoju, kołatania serca (guz chromochłonny), osłabienia mięśni i tężyczki (zespół Conna); ocena w wywiadzie obecności czynników ryzyka; ocena objawów uszkodzeń narządowych [64], [155];
- badania podstawowe: morfologia krwi; stężenie glukozy na czczo; stężenie potasu; stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji HDL i LDL, trójglicerydów; stężenie kreatyniny i oszacowanie wielkości filtracji kłębuszkowej; stężenie kwasu moczowego; stężenie hemoglobiny i hematokrytu; badanie ogólne moczu (uzupełnione badaniem osadu moczu oraz badaniem w kierunku mikroalbuminurii); elektrokardiogram (EKG) [9], [64], [155];
- badania dodatkowe (powinny być ukierunkowane na poszukiwanie dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, przyczyn nadciśnienia wtórnego oraz obecności uszkodzeń narządowych [155]): echokardiograficzne badanie serca; badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych; ocena albuminurii; ocena dobowego wydzielenia sodu i potasu w moczu; ocena dna oka; doustny test obciążenia glukozą (w przypadku, gdy glikemia na czczo >100 mg/dl); 24-

godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi oraz domowe pomiary ciśnienia; diagnostyka w kierunku bezdechu obturacyjnego; badanie wskaźnika kostka-ramię (ABI, ang. *Ankle-Brachial Index*); prędkość fali tętna (PWV, ang. *Pulse Wave Velocity*) [9], [64], [155].

Rozszerzona diagnostyka nadciśnienia tętniczego dotyczy: badania w kierunku narządowych powikłań tego schorzenia (obowiązkowo w powikłanym nadciśnieniu tętniczym); diagnostyki w kierunku przyczyn nadciśnienia wtórnego (przy obecności przesłanek z badania podmiotowego, przedmiotowego i rutynowych badań dodatkowych sugerujących wtórną postać nadciśnienia tętniczego); badania stężenia reniny, aldosteronu, kortykosteroidów, amin katecholowych we krwi i/lub w moczu; przeprowadzenia arteriografii, badania ultrasonograficznego nerek i nadnerczy, tomografii komputerowej czy rezonansu magnetycznego [64], [155].

2.4.2. Metody pomiaru ciśnienia tętniczego krwi

W celu rozpoznania nadciśnienia tętniczego wykonywany jest pomiar wartości ciśnienia tętniczego krwi - tradycyjnie w gabinecie (ang. *Office Blood Pressure Measurement*, OBPM), w domu lub metodą automatycznego 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi (ang. *Ambulatory Blood Pressure Monitoring*, ABPM) [19]. Zaleca się dwukrotne dokonywanie pomiaru ciśnienia tętniczego krwi w odstępie około 1 minuty. Gdy wyniki pomiaru odbiegają bardzo od siebie (ponad 10 mm Hg) należy dokonać trzeciego pomiaru, a wyniki uśrednić. Różnice w pomiarach ciśnienia tętniczego krwi są szczególnie zauważalne u osób z zaburzeniem rytmu serca np. migotaniem przedsionków [17]. W ocenie wartości ciśnienia tętniczego krwi należy brać również pod uwagę tzw. „efekt białego fartucha”, przejawiający się wyższymi wartościami pomiaru ciśnienia tętniczego krwi w warunkach szpitalnych niż w warunkach domowych [19].

Tradycyjny pomiar ciśnienia tętniczego krwi (OBPM) przeprowadzany jest w warunkach ambulatoryjnych przy użyciu klasycznego manometru rtęciowego, manometru zegarowego lub półautomatycznych urządzeń oscylometrycznych; rozpoznanie nadciśnienia tętniczego oparte jest o uzyskanie nieprawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi w przynajmniej 2 kolejnych pomiarach wykonanych w trakcie co najmniej 2–3 wizyt, w przypadku chorych, u których wartości uzyskiwane podczas pomiarów nie są istotnie podwyższone konieczna jest długotrwała obserwacja i częste pomiary ciśnienia tętniczego krwi; natomiast, jeżeli: ryzyko sercowo-naczyniowe chorego jest wysokie, istnieją powikłania narządowe związane z nadciśnieniem tętniczym oraz współistnieją wysokie wartości ciśnienia tętniczego krwi - okres obserwacji i pomiarów może być skrócony [19].

Domowe pomiary ciśnienia tętniczego krwi. Ze względu na coraz większą dostępność urządzeń do pomiaru ciśnienia tętniczego krwi coraz więcej chorych dokonuje takiego pomiaru w domu. Pomiary domowe polepszają współpracę pacjenta z lekarzem, pozwalają na szczegółowe

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



monitorowanie stanu zdrowia, a także minimalizują stres związany z samym pomiarem i obecnością personelu medycznego [17]. Z drugiej strony dowiedziono, iż pomiar ciśnienia tętniczego krwi w domu charakteryzuje się mniejszą czułością i swoistością w rozpoznawaniu nadciśnienia tętniczego w porównaniu do całodobowego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi [2], [19].

Całodobowe ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi (ABPM). W przypadku pojawienia się trudności w rozpoznaniu nadciśnienia tętniczego przy pomocy pomiarów domowych lub w warunkach klinicznych zaleca się zastosowanie całodobowego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi [17]. Całodobowe ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi dostarcza informacji o wartości ciśnienia z całej doby, określając dobowy profil ciśnienia. Umożliwia także pokazanie rzeczywistych wartości ciśnienia tętniczego krwi pacjenta [19].

Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego rekomenduje stosowanie całodobowego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi. Ze względu na wysoki koszt tej metody pomiaru ciśnienia zaleca się ograniczenie jej do pewnych wskazań:

- znaczne wahania dobowe ciśnienia tętniczego krwi w pomiarach gabinetowych (powyżej 20 mm Hg) lub różnice pomiędzy pomiarami gabinetowymi, a domowymi,
- nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie (brak normalizacji ciśnienia tętniczego krwi przy stosowaniu trzech leków w pełnych dawkach w tym diuretyku),
- podejrzenie hipotonii lub dysfunkcji układu autonomicznego,
- nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży,
- cukrzyca, szczególnie typu 1. lub ciężarnych [56].

2.5. Epidemiologia

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uznała nadciśnienie tętnicze (oprócz palenia tytoniu oraz hipercholesterolemii) **za najczęstszą przyczynę zgonów na świecie** [65]. W 2000 roku nadciśnienie tętnicze wystąpiło u 26,6% dorosłych w całej populacji. Oszacowano, iż do 2025 roku liczba ta wzrośnie prawdopodobnie o 60%, co będzie stanowić 29% dorosłych osób z populacji ogólnej [17].

2.5.1. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego w Polsce

Nadciśnienie tętnicze występuje wśród 9,5 milionów Polaków (32%; na podstawie wyników badania NATPOL 2011 [194]. Co istotne około 30% chorych nie jest świadomych istnienia tej choroby [53], [194].

W Polsce od lat 60-tych przeprowadzono szereg badań epidemiologicznych mających na celu ocenę częstości występowania nadciśnienia tętniczego (badanie dotyczące populacji Sochaczewa i Płocka przeprowadzone w latach 60-tych XX wieku [164]-[166]; badanie dotyczące populacji Krakowa przeprowadzone w latach 70-tych XX wieku [167]; badanie Pol-MONICA, ang. *Poland MONitoring of trends and determinants In Cardiovascular diseases*, przeprowadzone w latach 1984, 1987-1988, 1993 w Krakowie [168]-[169], [178], w roku 1993 w Warszawie [168]-[169], [178]; badanie NATPOL - Ogólnopolskie Badanie Rozpowszechnienia Czynn timer Rzyzka Chorób Układu Krążenia przeprowadzone w latach 1997, 2002, 2011 [176], [181], [194]; WISHE, ang. *Worldwide Isolated Systolic Hypertension Prevalence Evaluation Study* - międzynarodowe badanie oceniające częstość izolowanego nadciśnienia skurczowego przeprowadzone w roku 2001 [170]; PENT - program oceniający częstość nadciśnienia tętniczego w Polsce wśród pacjentów leczenia otwartego przeprowadzone w roku 2002 [173]; badanie dotyczące „Psychospołecznych wyznaczników chorób układu krążenia” przeprowadzone w Krakowie w roku 2005 [175]; WOBASZ - Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia przeprowadzone w latach 2003-2005 [174]; Polkard - Narodowy Program Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego na rok 2009 [53]; Projekt 400 miast [179]-[180]).

Poniżej zestawiono dane dotyczące częstości występowania nadciśnienia tętniczego w Polsce z uwzględnieniem podziału na płeć, na podstawie najbardziej reprezentatywnych badań w tej dziedzinie.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



2.5.2. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego na świecie

Odsetek chorych na nadciśnienie tętnicze różni się w zależności od regionu geograficznego. Na obszarze Azji i Afryki nadciśnienie tętnicze występuje u około 7-15% populacji, natomiast w Ameryce Północnej i Europie Zachodniej u 15-30% dorosłych [17].

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania nadciśnienia tętniczego w sześciu europejskich krajach (Włochy, Szwecja, Wielka Brytania, Hiszpania, Finlandia, Niemcy), a także dwóch krajach Ameryki Północnej (Stany Zjednoczone oraz Kanada) [59], [60].

Tabela 5. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w krajach europejskich, Stanach Zjednoczonych i Kanadzie [59], [60].

Kraj	Lata	Liczba badanych	Wiek (zakres)	Ogółem (%)	Mężczyźni (%)	Kobiety (%)
Włochy	1998	8 233	35-74	38	45	31
Szwecja	1990	1 823	25-74	38	45	32
Wielka Brytania	1998	13 586	16->80	42	47	37
Hiszpania	1990	2 021	35-65	47	49	45
Finlandia	1997	7 159	25-64	49	56	42
Niemcy	1997-1999	7 124	18-79	55	60	50
Stany Zjednoczone	1988-1994	17 530	18->80	28	30	26
Kanada	1986-1992	23 129	18-74	27	31	24

Największą częstość występowania nadciśnienia tętniczego odnotowano w: Niemczech (55%), Finlandii (49%), Hiszpanii (47%), Wielkiej Brytanii (42%), Szwecji oraz we Włoszech (po 38%). Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w Stanach Zjednoczonych (28%) i Kanadzie (27%) była prawie o połowę niższa niż w Niemczech. Średnia częstość występowania nadciśnienia tętniczego wyniosła 44,2% w przypadku krajów europejskich i 27,6% w przypadku krajów Ameryki Północnej. Średnie ciśnienie skurczowe i rozkurczowe krwi wśród osób w wieku 35-74 lat było również wyższe w krajach europejskich (136/83 mm Hg), niż w Kanadzie i Stanach Zjednoczonych (127/77 mm Hg) [60].

Innym badaniem przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych było badanie o akronimie NHANES III (ang. *National Health and Nutrition Examination Survey III*), w którym oceniano częstość występowania nadciśnienia tętniczego wśród populacji amerykańskiej [58]. Według wyników badania o akronimie NHANES III nadciśnienie tętnicze występuje u 28,7% Amerykanów. Ponadto, zauważono, iż częstość występowania nadciśnienia tętniczego wzrasta z wiekiem: 18-39 lat (7,2%), 40-59 lat

(30,1%), powyżej 59 roku życia (65,4%). Zależność ta może wynikać z narastającej z wiekiem sztywności dużych naczyń [58].

Niektóre programy profilaktyczne realizowane na świecie

W 1980 roku, w sześciu miastach środkowo-zachodniej części Stanów Zjednoczonych podjęto się realizacji programu zdrowotnego o akronimie WHO MONICA Project (ang. *Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular diseases*) – jednego z istotniejszych programów prewencyjnych. Celem programu było monitorowanie zachorowalności i umieralności z powodu chorób układu krążenia oraz określenie w jakim stopniu dane czynniki ryzyka wpływają na stan zdrowia badanych pacjentów. Ogółem w ramach tego 10-letniego badania zbadano około miliona mężczyzn i kobiet w wieku 25-64 lat. Uczestniczyło w nim 21 krajów, w tym również Polska. Dzięki realizacji tego programu umieralność z powodu choroby wieńcowej została zredukowana średnio o 3,2% do 10,8% rocznie u mężczyzn i 3,0% do 12,7% u kobiet [61].

Innym programem realizowanym przez Światową Organizację Zdrowia był program CINDI (ang. *Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention*). Celem programu była promocja zdrowego stylu życia oraz redukcja takich czynników ryzyka chorób przewlekłych jak: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, otyłość, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu. Obecnie program jest prowadzony w 28 krajach Europy, Azji oraz w Kanadzie (w Polsce od 1992 roku) [61].

W ramach programu CINDI WHO rozpoczęto program w Finlandii zwany *The North Karelia Project*. Na podstawie 25-letniej obserwacji dowiedziono, że prozdrowotny styl życia ma wpływ na spadek umieralności i zachorowalności na choroby układu krążenia. W trakcie realizacji programu u osób biorących w nim udział natężenie występowania czynników ryzyka chorób układu krążenia uległo zmniejszeniu. Obniżeniu uległo również średnie ciśnienie tętnicze krwi. Przykładowo w 1972 roku średnie ciśnienie tętnicze u mężczyzn wynosiło 149/92 mm Hg, a w 1997 roku – 140/88 mm Hg, a u kobiet 153/92 mm Hg w 1972 roku, a w 1997 roku - 133/80 mm Hg [61].

Dodatkowo w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono również główne cele programów profilaktycznych realizowanych w Europie i Stanach Zjednoczonych.

2.6. Rokowanie

Choroby sercowo-naczyniowe, w tym również nadciśnienie tętnicze są częstym powodem wizyt lekarskich, hospitalizacji i przedwczesnych zgonów osób w wieku 35-65 lat [11]. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych rośnie liniowo od wartości ciśnienia skurczowego krwi wynoszących 110-115 mm Hg i rozkurczowego 70-75 mm Hg [19].

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



Choroba nadciśnieniowa może być przyczyną wystąpienia różnych powikłań ze strony wielu narządów w tym serca (choroba nadciśnieniowa serca z zajęciem serca generująca lewokomorowy, ciśnieniowy przerost koncentryczny), nerek (nefropatia) czy oczu (retinopatia) [4].

Nadciśnienie tętnicze może także prowadzić do patologicznych zmian w obrębie naczyń centralnego układu nerwowego. Pogorszenie przepływu krwi przez naczynia krwionośne wpływa na zachwianie czynności poznawczych i rozwoju zmian otępiennych u 14% pacjentów powyżej 65 roku życia i 40% chorych powyżej 80 roku życia [11].

Ponadto, ostatnie badania kliniczne dowodzą, iż nadciśnienie tętnicze może wpłynąć na rozwój choroby Alzheimera [11].

Współistnienie nadciśnienia tętniczego i cukrzycy zwiększa ryzyko powikłań narządowych: powoduje wzrost częstości incydentów wieńcowych, niewydolności serca, udarów mózgu, co z kolei prowadzi do zwiększenia umieralności u osób, u których wystąpiły te zdarzenia [62].

Do pacjentów wysokiego/bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zalicza się chorych, u których rozpoznano:

- ciśnienie skurczowe krwi ≥ 180 mmHg i/lub ciśnienie rozkurczowe krwi ≥ 110 mmHg,
- ciśnienie skurczowe krwi > 160 mmHg i/lub ciśnienie rozkurczowe krwi < 70 mmHg,
- cukrzycę,
- zespół metaboliczny,
- ≥ 3 czynników ryzyka sercowo-naczyniowego,
- cechy subklinicznego uszkodzenia narządowego (≥ 1),
 - EKG (zwłaszcza cechy przeciążenia lewej komory) lub ECHO (zwłaszcza cechy przerostu koncentrycznego lewej komory),
 - pogrubienie IMT (ang. *Intima-Media complex Thickness*, grubość błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej) i/lub blaszka miażdżycowa w badaniu ultrasonograficznym (USG) tętnic szyjnych,
 - zwiększona sztywność tętnic,
 - nieznaczne zwiększenie stężenia kreatyniny,
 - obniżenie wskaźnika nerkowego przesączania kłębkowego (ang. *Glomerular Filtrate Rate – GFR*)/klirensu kreatyniny,
 - mikroalbuminuria/białkomocz,
- rozpoznane choroby układu krążenia lub choroba nerek [64], [156].

2.7. Leczenie

Wybór odpowiedniej metody leczenia nadciśnienia tętniczego zależy od wartości ciśnienia tętniczego krwi (skurczowego i rozkurczowego) oraz oceny potencjalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, która uwzględnia występowanie powikłań narządowych nadciśnienia oraz chorób współistniejących [16]. Pozwala to ocenić ryzyko dodane jako niskie, umiarkowane, wysokie czy bardzo wysokie. Ocena ryzyka jest podstawą wyboru najlepszej strategii leczenia pacjenta i/lub innego postępowania. U młodszych osób decyzje dotyczące leczenia powinny się opierać na określeniu ryzyka względnego, czyli podwyższenia ryzyka w stosunku do przeciętnego ryzyka w populacji [9]. Stratyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego w zależności od obecności czynników ryzyka, subklinicznych uszkodzeń narządowych oraz chorób układu sercowo-naczyniowego lub nerek omówiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Po określeniu ryzyka sercowo-naczyniowego możliwe jest dostosowanie leczenia do określonego pacjenta. Zasady wdrażania leczenia u chorych na nadciśnienie tętnicze, zaproponowane przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego [9] zostały omówione w Aneksie do niniejszego opracowania.

Głównym celem terapii nadciśnienia tętniczego jest maksymalna redukcja ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu. Realizowana jest ona głównie poprzez obniżanie wartości ciśnienia tętniczego krwi. Zaleca się obniżenie wartości ciśnienia tętniczego krwi <140/90 mmHg oraz, jeżeli to możliwe, uzyskanie najniższych wartości dobrze tolerowanych przez pacjenta. U chorych na cukrzycę, z chorobą naczyniową mózgu oraz chorobą wieńcową wartości docelowe ciśnienie tętnicze krwi powinno być niższe niż 130/80 mmHg, natomiast w przypadku występowania białkomoczu - poniżej 125/75 mmHg [158].

Leczenie niefarmakologiczne. Zapobiegnięcie dalszemu rozwojowi nadciśnienia tętniczego jest możliwe dzięki zastosowaniu niefarmakologicznych metod leczenia takich jak: normalizacja masy ciała, odpowiednia diety (np.: ograniczenie spożycia soli, alkoholu, tłuszczów), zaprzestanie palenia tytoniu oraz zwiększenie aktywności fizycznej [9].

Leczenie farmakologiczne. W ramach leczenia farmakologicznego nadciśnienia tętniczego wyróżnić można 5 głównych grup leków: diuretyki tiazydowe, beta-adrenolityki, antagoniści kanału wapniowego, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę oraz leki blokujące receptor AT₁ (sartany) [9].

Diuretyki tiazydowe (leki moczopędne) należą do podstawowych leków w monoterapii lub terapii złożonej nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, u chorych z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek lub ze współistniejącą niewydolnością serca [57]. Wywierają hipotensyjny

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



wpływ poprzez zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i pojemności minutowej serca oraz poprzez spadek oporu obwodowego [16].

Beta-adrenolityki są wskazane do stosowania wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym z współistniejącą chorobą wieńcową, niewydolnością serca, zaburzeniami rytmu, młodych chorych ze zwiększonym napięciem układu współczulnego, cechami krążenia hiperkinetycznego i skłonnością do tachykardii [57]. Powodują one zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi poprzez blokowanie receptorów beta-1 w mięśniu sercowym, a tym samym zmniejszenie pojemności minutowej serca [16].

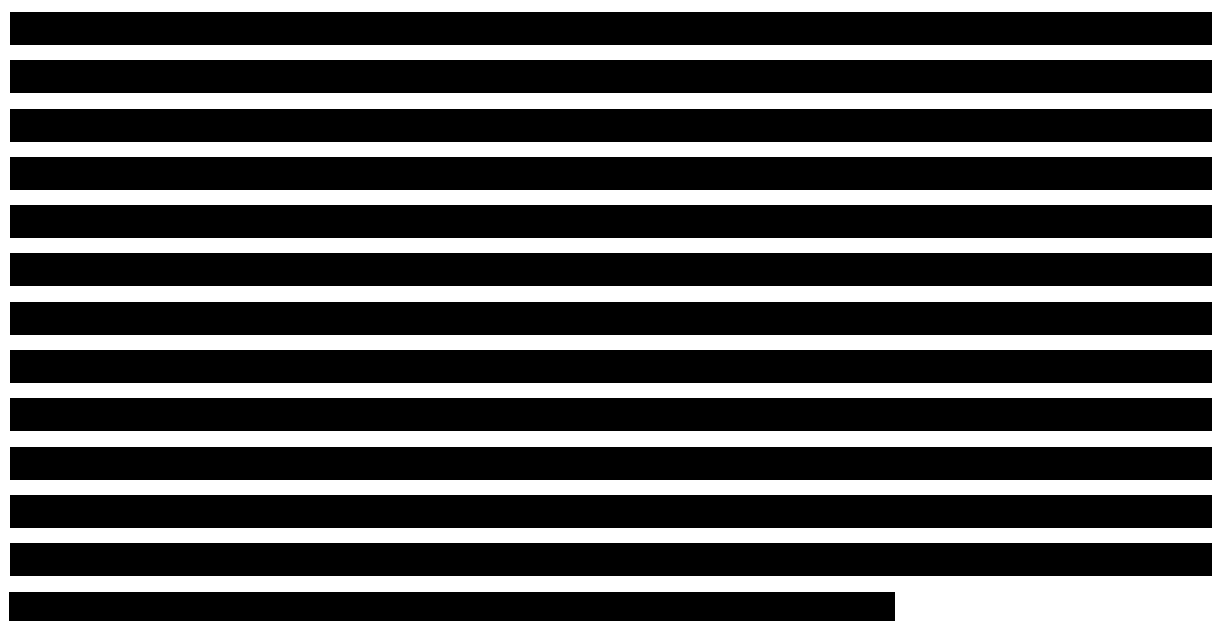
Działanie hipotensyjne blokerów kanału wapniowego zależy od hamowania napływu jonów wapnia do komórek mięśni gładkich naczyń, co prowadzi do rozszerzenia tętniczek i zmniejszenia oporu obwodowego. Do antagonistów kanału wapniowego można zaliczyć leki o różnych właściwościach farmakologicznych: pochodne dihydropirydyny, diltiazem, werapamil. Zalecane jest stosowanie antagonistów wapnia u chorych ze współistniejącą miażdżycą tętnic obwodowych, dławicą piersiową, dną moczanową lub zespołem Raynauda i kobiet w ciąży. Do działań niepożądanych po zastosowaniu antagonistów kanału wapniowego zaliczono: ból głowy, zaczerwienienie twarzy, obrzęki wokół kostek oraz zaparcia [16]. Bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania takich antagonistów receptora wapniowego, jak werapamil i diltiazem, jest: niewydolność serca i blok przedsionkowo-komorowy stopnia II lub III [57].

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI) hamują aktywność enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II. Stosowane są zwłaszcza u osób z współistniejącą niedokrwienią serca, po przebytych zawałach mięśnia sercowego, z niewydolnością serca, przerostem lewej komory, nefropatią lub niewydolnością nerek, po udarze mózgu [16], [57]. Do najczęstszych działań niepożądanych, które wystąpiły po zastosowaniu inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę zaliczono: kaszel, nadmierny spadek ciśnienia tętniczego po pierwszej dawce leku, wzrost stężenia potasu we krwi, pogorszenie czynności nerek. Rzadkim działaniem niepożądanym jest obrzęk naczynioruchowy, który występuje częściej u osób rasy czarnej [16].

Leki blokujące receptor AT₁ (sartany) hamują działanie angiotensyny II poprzez bezpośredni wpływ na receptory AT₁. Ich stosowanie zaleca u chorych ze wskazaniami do stosowania inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, którzy nie tolerują tych leków z powodu uciążliwego kaszlu [16].

Monoterapia. Większość współczesnych leków hipotensyjnych stosowanych pojedynczo wykazuje efekt hipotensyjny u około 50–60% chorych, a zwiększanie dawki leku do maksymalnej w niewielkim stopniu poprawia efekt obniżenia ciśnienia, natomiast znacznie zwiększa ryzyko działań

niepożądanych. Dlatego terapię rozpoczyna się od jednego leku tylko w przypadku nadciśnienia tętniczego **1. stopnia**. Należy pamiętać, że korzyści z leczenia wynikają w głównej mierze z faktu obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, dlatego szczególnie w monoterapii preferowane są leki o wysokim wskaźniku T/P (ang. *trough/peak*), które zapewniają lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego krwi przez całą dobę i pozwalają na dawkowanie raz na dobę jednej tabletki, co poprawia współpracę z chorym. Przesłanką patofizjologiczną do wyboru leku, od którego należy rozpocząć terapię w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym, może być wiek chorego. Leki blokujące układ RAA oraz beta-adrenolityki mogą być skuteczniejsze u pacjentów młodszych, często z tzw. nadciśnieniem oporowym, wysokoreninowym, a diuretyki tiazydowe i antagoniści wapnia u pacjentów starszych [9].



Do podstawowych kombinacji dwulekowych wykorzystywanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, dobrze tolerowanych, skutecznych hipotensyjnie i redukujących ryzyko sercowo-naczyniowe należą:

- diuretyk tiazydowy i inhibitor konwertazy angiotensyny,
- diuretyk tiazydowy i antagonist receptoru dla angiotensyny,
- **antagonista wapnia i inhibitor konwertazy angiotensyny,**
- antagonist wapnia i antagonist receptoru dla angiotensyny,
- antagonist wapnia i diuretyk tiazydowy,
- beta-adrenolityk i antagonist wapnia (dihydropirydynowy) [9], [71].

W Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono preferencje łączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej dwulekowej.

Do zalet związanych ze stosowaniem preparatów złożonych u chorych z nadciśnieniem tętniczym zaliczono: poprawę stosowania się do zaleceń terapeutycznych, uproszczenie schematu

leczenia, zmniejszenie liczby stosowanych tabletek, wzmocnienie efektu hipotensyjnego, ograniczenie działań niepożądanych, a także zmniejszenie kosztów terapii [18].

Odpowiednia kontrola ciśnienia tętniczego krwi pośrednio wpływa także na zmniejszenie liczby wizyt pacjenta u lekarza rodzinnego, rzadsze konsultacje w poradniach specjalistycznych, mniejszą liczbę hospitalizacji z powodu powikłań. W wieloletniej perspektywie może to wpłynąć na zmniejszenie kosztów ponoszonych przez system ochrony zdrowia [5].

Leczenie nadciśnienia tętniczego wśród szczególnych grup pacjentów (dzieci, osoby w podeszłym wieku, kobiety w ciąży, chorzy na cukrzycę, chorzy z zespołem metabolicznym, chorzy po udarze, chorzy z przewlekłą chorobą nerek)

Nadciśnienie tętnicze u osób w podeszłym wieku. Osoby powyżej 80 roku życia, bez obciążenia poważnymi chorobami współistniejącymi powinny rozpoczynać leczenie hipotensyjne, gdy wartość ciśnienia rozkurczowego krwi przekracza 160 mmHg, dążąc do jego obniżenia poniżej 150 mmHg. U takich pacjentów terapię powinno zaczynać się od długodziałającego diuretyku tiazydopodobnego, a następnie inhibitorów konwertazy angiotensyny [9].

Nadciśnienie tętnicze u kobiet. Nie zaobserwowano różnic w odpowiedzi na różne leki obniżające ciśnienie tętnicze krwi pomiędzy kobietami, a mężczyznami. Kobiety planujące ciążę powinny unikać stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz blokerów receptora angiotensynowego ze względu na potencjalne teratogenne działanie tych leków w ciąży [9].

Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży. Kobiety w ciąży 1. i 2. stopnia dojrzałości według Grannuma (od połowy ciąży i w trzecim trymestrze) powinny stosować takie leki jak: metyldopa, labetalol oraz leki z grupy antagonistów kanału wapniowego. Przy braku skuteczności powyższych leków zaleca się przyjmowanie nitroprusydku sodu z zastrzeżeniem, że wiąże się to z ryzykiem zatrucia płodu tiocjankami. Dopuszcza się również stosowanie parenteralnie hydralazyny z zastrzeżeniem, że wiąże się to z większą częstością działań niepożądanych w okresie okołoporodowym [9].

Nadciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę. U osób z nadciśnieniem tętniczym chorych na cukrzycę powinno się stosować kombinację diuretyków tiazydowych lub tiazydopodobnych (indapamid) z inhibitorami konwertazy angiotensyny, sartanami lub antagonistami wapnia, a także kombinację

inhibitorów konwertazy angiotensyny czy antagonistów receptora angiotensyny z antagonistami wapnia. Powyższe kombinacje są rekomendowane przez ekspertów europejskich i krajowych [52].

Nadciśnienie tętnicze u chorych z zespołem metabolicznym. U takich pacjentów rekomenduje się rozpoczęcie terapii od inhibitora układu renina-angiotensyna-aldosteron, dołączając w miarę potrzeby antagonistę wapnia [9]. U pacjentów z zespołem metabolicznym należy unikać także stosowania beta-adrenolityków (szczególnie w skojarzeniu z diuretykami tiazydowymi) [56].

Nadciśnienie tętnicze u chorych po udarze. Po przebytych udarze powinno się dążyć do normalizacji ciśnienia tętniczego (poniżej 140/90 mmHg), a dotychczasowe dane wskazują w tym zakresie na skuteczność diuretyków tiazydopodobnych, inhibitorów receptora angiotensynowego oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny. W zależności od dodatkowych wskazań jako lek pierwszego wyboru wskazano sartan lub diuretyk tiazydowy, a jako lek drugiego rzutu – inhibitor konwertazy angiotensyny w skojarzeniu z diuretykiem [9].

Nadciśnienie tętnicze u chorych z przewlekłą chorobą nerek. W przypadku tej grupy chorych preferowana terapia skojarzona to inhibitor konwertazy angiotensyny (peryndopryl lub ramipryl) z beta-adrenolitykiem (preferowane wazodilatacyjne). W razie nietolerancji inhibitorów konwertazy podaje się nowe sartany (telmisartan i walsartan) [56].

Wybór/ unikanie określonego leku/ kombinacji leków powinien uwzględniać:

- czynniki konstytucjonalne (wiek, płeć, rasa, masa ciała),
- obecność innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i uszkodzeń narządowych,
- obecność powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych,
- obecność innych współtowarzyszących chorób,
- interakcje z lekami stosowanymi w chorobach współistniejących,
- całodobowa skuteczność hipotensyjna,
- profil działań niepożądanych,
- koszty leku – jednak nigdy kosztem obniżenia skuteczności i tolerancji terapii,
- dotychczasowe doświadczenia lekarza oraz pacjenta związane z terapią określoną grupą leków [9].

2.8. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*)

W celu uzyskania informacji o wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego przeszukano strony internetowe takich organizacji jak:

- Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce [9],

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (Ptkardio) [21],
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) oraz *British Hypertension Society* (BSH) [63],
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [159],
- *European Society of Hypertension* (ESH) oraz *European Society of Cardiology* (ESC) [15], [64],
- *International Society of Hypertension* (ISH) oraz *World Health Organization* (WHO) [65],
- *American College of Cardiology Foundation* (ACCF) [69],
- *American Heart Association* (AHA) [69],
- *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) [157].

Ponadto, na stronie internetowej <http://www.hypertension.ca/> odnaleziono rekomendacje *Canadian Hypertension Education Programs* z 2012 roku dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego [66] oraz zidentyfikowano również inne wytyczne: *Southern African Hypertension Society* z 2012 roku [70]. Nie odnaleziono natomiast żadnych wytycznych dotyczących nadciśnienia tętniczego na stronie internetowej: Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [21].

2.8.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) oraz Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce, 2011 [9]

W leczeniu nadciśnienia tętniczego (niepowikłanego) preparatami pierwszego rzutu, od których można rozpocząć leczenie są preparaty z pięciu głównych grup leków (tzw. leki I rzutu, które mają udowodniony korzystny wpływ na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych): diuretyki tiazydowe, beta-adrenolityki, **antagoniści kanału wapniowego, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI)**, leki blokujące receptor AT₁ dla angiotensyny II (zwane potocznie sartanami).

W grupie antagonistów wapnia podkreślono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo długodziałających pochodnych dihydropirydyny u osób: z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, starszych, z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Wyniki dużych badań klinicznych potwierdzają, że **stosowanie amlodypiny (leku należącego do grupy pochodnych dihydropirydyny) wykazuje dużą skuteczność hipotensyjną. Zaleca się także stosowanie preparatów złożonych, którego jednym ze składników jest amlodypina, zapewniająca kontrolę ciśnienia tętniczego krwi.** Zauważono, iż rozpoczynanie leczenia niepowikłanego nadciśnienia tętniczego od niedihydropirydynowego antagonisty wapnia (werapamil, diltiazem) nie jest praktykowane.

Podkreślono, iż inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę mają przewagę nad sartanami w przypadku powikłań sercowych. W nadciśnieniu tętniczym z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca wskazane jest stosowanie peryndoprylu i ramiprylu jako leków z grupy inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę. **Przy wyborze inhibitora konwertazy angiotensyny warto zwrócić uwagę na peryndopryl stosowany raz na dobę oraz ramipryl stosowany dwa razy na dobę zapewniający odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego.**

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, **preparaty złożone są rekomendowane zamiast monoterapii u osób z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia i/lub chorobami współistniejącymi.** Najlepsze są preparaty złożone, które spełniają trzy cechy: są oparte na lekach składowych o udowodnionym wpływie na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie w skojarzeniu; oba leki składowe mają wysoki wskaźnik T/P, zapewniający równomierną całodobową kontrolę ciśnienia; są dostępne w postaci kilku dawek, co pozwala na zwiększanie dawki wybranego leku w preparacie złożonym. Te cechy mają skojarzenia peryndoprylu z indapamidem lub amlodypiną oraz telmisartanu z amlodypiną.

W terapii nadciśnienia tętniczego preferowane jest stosowanie następujących kombinacji leków z grup:

- **inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów kanału wapniowego,**
- inhibitorów konwertazy angiotensyny i diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych,
- antagonistów kanału wapniowego i sartan,
- diuretyków i sartan,
- beta-adrenolityków i inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Możliwe jest także stosowanie przedstawionych poniżej kombinacji leków:

- inhibitor konwertazy angiotensyny i alfa adrenolityk,
- antagonist wapnia i alfa adrenolityk,
- antagonist wapnia i beta adrenolityk,
- antagonist wapnia i diuretyk,
- sartan i alfa adrenolityk,
- sartan i beta-adrenolityk,
- diuretyk i alfa-adrenolityk,
- beta-adrenolityk i alfa-adrenolityk.

Niezalecanymi kombinacjami są:

- beta-adrenolityk + diuretyk tiazydowy (ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych oraz rozwoju cukrzycy i mniej efektywną prewencją ryzyka sercowo-naczyniowego),

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



- o inhibitor konwertazy angiotensyny + sartan (ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony nerek, przy braku dodatkowych korzyści),
- o antagoniści wapnia (werapamil i diltiazem)+ beta-adrenolityk (ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia bradykardii i niewydolności serca),
- o diuretyk + alfa-adrenolityk (ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej).

2.8.2. Światowe wytyczne praktyki klinicznej

Wytyczne *European Society of Cardiology (ESC)*, *European Society of Hypertension (ESH)* 2007 [64], aktualizacja zaleceń 2009 [15]

W wytycznych z 2009 roku opracowanych przez *European Society of Hypertension* zaleca się zaprzestanie podziału leków na preparaty stosowane w pierwszym lub kolejnym rzucie. W leczeniu nadciśnienia tętniczego rekomendowane jest stosowanie: diuretyków, **inhibitorów konwertazy angiotensyny**, sartanów, **antagonistów kanału wapniowego** i beta-adrenolityków. **Wybór klasy leku zależy od sytuacji klinicznej. Większość osób wymaga podania co najmniej 2 leków hipotensyjnych, które pomagają uzyskać kontrolę ciśnienia tętniczego krwi.** Preferowaną kombinacją leków jest: zastosowanie sartanów z antagonistą kanału wapniowego, co zapewnia najlepszy profil metaboliczny i dobrą ochronę narządów. Nie zaleca się natomiast stosowania sartanów z inhibitorami konwertazy angiotensyny lub diuretyków z beta-adrenolitykami [15].

W tabeli poniżej omówiono stany kliniczne przemawiające za stosowaniem określonych klas leków.

Tabela 6. Stany kliniczne przemawiające za stosowaniem określonych klas leków [64].

Diuretyki tiazydowe	Beta-adrenolityki	Antagoniści wapnia (pochodne dihydropirydyny)	Antagoniści wapnia (werapamil/diltiazem)
- izolowane nadciśnienie skurczowe (w podeszłym wieku), - niewydolność serca, - nadciśnienie u osób rasy czarnej	- dławica piersiowa, - po zawale serca, - niewydolność serca, - tachyarytmia, - jaskra, - ciąża	- izolowane nadciśnienie skurczowe (w podeszłym wieku), - dławica piersiowa, - przerost lewej komory, - miażdżyca tętnic szyjnych/więcicowych, - ciąża, - nadciśnienie u osób rasy czarnej	- dławica piersiowa, - miażdżyca tętnic szyjnych, - częstoskurcz nadkomorowy
Inhibitory konwertazy angiotensyny	Antagoniści receptora angiotensynowego	Antagoniści aldosteronu	Diuretyki pętlowe
- niewydolność serca, - dysfunkcja lewej komory, - po zawale serca, - nefropatia cukrzycowa, - nefropatia niecukrzycowa, - przerost lewej komory, - miażdżyca tętnic szyjnych	- niewydolność serca, - po zawale serca, - nefropatia cukrzycowa, - białkomocz/M kroalbominuria, - przerost lewej komory, - migotanie przedsionków, - zespół metaboliczny	- niewydolność serca, - po zawale serca	- schyłkowa niewydolność serca, - niewydolność serca

Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), British Hypertension Society (BSH), 2011 [63]

Pierwszy etap leczenia. U osób w wieku poniżej 55 lat zaleca się: terapię z użyciem inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) lub tanich blokerów receptora angiotensyny II (ARB), jeśli inhibitor ACE nie jest tolerowany (np. z powodu kaszlu) lub istnieją przeciwwskazania do stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (np. kobiet w ciąży). U osób w wieku powyżej 55 roku życia oraz rasy czarnej – pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego - w każdym wieku, zaleca się stosowanie terapii z użyciem: blokerów kanału wapniowego (CCB), diuretyków tiazydowych (w przypadku, gdy terapia CCB nie jest odpowiednia np. z powodu obrzęku lub nietolerancji lub gdy istnieją dowody na niewydolność serca lub wysokie ryzyko niewydolności serca). W leczeniu pierwszego rzutu nadciśnienia tętniczego, beta-blokery nie są preferowane. Jednakże, ich użycie może być rozważone u młodych ludzi, szczególnie w przypadku: osób z nietolerancją lub z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II; kobiet w wieku rozrodczym; osób z objawami zwiększonej aktywności układu współczulnego. Jeśli ciśnienie tętnicze krwi nie jest kontrolowane w terapii pierwszego rzutu, w drugim rzucie zaleca się dodanie blokerów kanału wapniowego zamiast diuretyków tiazydowych w celu zmniejszenia ryzyka zachorowania na cukrzycę. W przypadku, gdy konieczne jest dodania trzeciego leku rekomendowane jest zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, blokerów receptora angiotensyny II, antagonistów kanału wapniowego i diuretyków tiazydopodobnych.

Drugi etap leczenia. Zaleca się stosowanie: **blokerów kanału wapniowego w kombinacji z inhibitorem konwertazy angiotensyny** lub blokerów receptora angiotensyny II, jeśli uzyskano kontrolę ciśnienia krwi w pierwszym etapie leczenia. Diuretyki tiazydowe mogą być stosowane w przypadku, gdy terapia z zastosowaniem blokerów kanału wapniowego nie jest możliwa w drugim etapie leczenia (np. z powodu obrzęku lub nietolerancji, lub gdy istnieją dowody na niewydolność serca lub wysokie ryzyko niewydolności serca). Zastosowanie blokerów receptora angiotensyny II zamiast inhibitora konwertazy angiotensyny w kombinacji z blokerem kanału wapniowego wskazane jest w przypadku chorych rasy czarnej, pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego.

Trzeci etap leczenia. Zaleca się stosowanie: **kombinacji inhibitora konwertazy angiotensyny** lub blokera receptora angiotensyny II, **blokera kanału wapniowego** oraz diuretyków tiazydowych.

Czwarty etap leczenia. W przypadku osób, u których po leczeniu optymalną lub najlepiej tolerowaną dawką inhibitora konwertazy angiotensyny lub blokera receptora angiotensyny II z blokerem kanału wapniowego i diuretykiem, ciśnienie krwi pozostaje wyższe niż 140/90 mm Hg, zaleca się rozważanie podania czwartego leku przeciwnadciśnieniowego i/lub zasięgnięcie opinii ekspertów.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, 2010 [159]

Kobiety z nadciśnieniem tętniczym, planujące ciążę powinny uważać na stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz inhibitorów receptora angiotensynowego ze względu na wzrost ryzyka wystąpienia wad wrodzonych. Zaleca się zakończenie leczenia przeciwnadciśnieniowego u kobiet przyjmujących inhibitory konwertazy angiotensyny lub inhibitory receptora angiotensynowego, u których prawdopodobna jest ciąża (najlepiej w ciągu 2 dni od potwierdzenia ciąży) i zaproponowanie innej terapii. Rekomenduje się także zwrócenie uwagi pacjentkom na przyjmowanie chlortiazydu podczas ciąży ze względu na wzrost ryzyka wystąpienia wad wrodzonych. Kobiety w ciąży z niepowikłanym przewlekłym nadciśnieniem tętniczym powinny dążyć do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi poniżej wartości 150/100 mm Hg.

Wytyczne *International Society of Hypertension (ISH)*, *World Health Organization (WHO)* 2007 [65]

Pacjenci z ciśnieniem tętniczym krwi utrzymującym się co najmniej na poziomie 130/80 mm Hg powinni być leczeni za pomocą takich leków jak: diuretyki tiazydopodobne, **inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery kanału wapniowego**, beta-blokery. W terapii pierwszej linii rekomendowane są niskie dawki diuretyków tiazydopodobnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów kanału wapniowego.

Pacjenci z ciśnieniem tętniczym krwi utrzymującym się co najmniej na poziomie 140/90 mm Hg, u których nie jest możliwe zmniejszenie wartości ciśnienia pod kontrolą lekarza w ciągu 4-6 miesięcy przy pomocy modyfikacji stylu życia powinni przyjmować jeden z następujących leków: diuretyki tiazydopodobne, **inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery kanału wapniowego**, beta-blokery. W przypadku tych pacjentów niskie dawki diuretyków tiazydopodobnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny lub blokerów kanału wapniowego są rekomendowane jak terapia pierwszej linii.

Wytyczne *Canadian Hypertension Education Programs*, 2012 [66]

W leczeniu nadciśnienia tętniczego zaleca się stosowanie jednego z następujących leków: tiazydów, **inhibitorów konwertazy angiotensyny**, sartanów, długodziałających **blokerów kanału wapniowego**, beta-blokerów. Beta-blokery nie są wskazane do stosowania jako terapia pierwszej linii u pacjentów w wieku 60 lat i powyżej. Inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany, bezpośrednio inhibitory reniny są przeciwwskazane u kobiet w ciąży, jak również należy zachować dużą ostrożność przy przepisywaniu ich kobietom w wieku rozrodczym. **Kombinacja dwóch leków może być traktowana jako leczenie pierwszego rzutu, gdy ciśnienie tętnicze skurczowe krwi wynosi powyżej 20 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe krwi wynosi powyżej 10 mm Hg od**

docelowej wartości ciśnienia (140/90 mm Hg). Inhibitory konwertazy angiotensyny nie są rekomendowane do stosowania jako monoterapia w przypadku osób rasy czarnej.

Kombinacja leków z grup: inhibitorów konwertazy angiotensyny i sartanów nie redukuje zdarzeń sercowo-naczyniowych lepiej niż stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny w monoterapii i ma więcej działań niepożądanych, stąd ta kombinacja leków nie jest rekomendowana. Należy zachować ostrożność w łączeniu niehydropirydynowych blokerów kanału wapniowego i beta-blokerów by zmniejszyć ryzyko wystąpienia bradykardii lub bloku serca. W przypadku kombinacji leków moczopędnych oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny i/lub inhibitorów receptorów angiotensyny II zalecane jest monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu. Jeśli leki moczopędne nie były stosowane w pierwszej lub drugiej linii leczenia to w przypadku braku przeciwwskazań zaleca się ich zastosowanie w trzeciej linii.

Wytyczne *American College of Cardiology Foundation (ACCF), American Heart Association (AHA), 2011 [69]*

Według wytycznych ACCF i AHA opartych na założeniach zaktualizowanych zaleceń ESH z 2009 roku rekomenduje się u osób w podeszłym wieku stosowanie: diuretyków tiazydowych, **blokerów kanału wapniowego, inhibitorów konwertazy angiotensyny**, sartanów lub beta-blokerów. **W przypadku wzrostu ciśnienia skurczowego krwi powyżej 20 i rozkurczowego o 10 mm Hg powyżej wartości docelowej zalecane jest rozpoczęcie leczenia za pomocą dwóch leków.** Większość osób w podeszłym wieku wymaga stosowania więcej niż dwóch leków w celu kontroli nadciśnienia tętniczego.

Wytyczne *Southern African Hypertension Society (SAHS), 2012 [70]*

W przypadku niepowikłanego, pierwotnego nadciśnienia tętniczego zaleca się stosowanie takich grup leków jak: tiazydy i diuretyki tiazydopodobne, inhibitory konwertazy angiotensyny, **blokery kanału wapniowego. Terapię skojarzoną powinno rozpocząć się w momencie przekroczenia wartości ciśnienia tętniczego o 20/10 mm Hg powyżej wartości docelowej i w przypadku współistnienia innych chorób** takich jak: cukrzyca, izolowane nadciśnienie skurczowe, przewlekła choroba nerek lub inne wykryte choroby układu krążenia. Nie rekomenduje się łączenia tiazydów lub diuretyków tiazydopodobnych z beta-blokerami u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym z otyłością brzuszną. Badania pokazują, że chorzy rasy czarnej lepiej odpowiadają na diuretyki lub blokery kanału wapniowego stosowane łącznie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Wytyczne *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2007 [157]*

We wstępnym leczeniu niepowikłanego nadciśnienia tętniczego, lekami pierwszego rzutu są diuretyki tiazydowe w niskich dawkach (poziom dowodów: A). Stosowanie beta-blokerów w pierwszym rzucie nie jest rekomendowane u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym (poziom dowodów:

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



A). **Inhibitory konwertazy angiotensyny** mogą być stosowane jako leki zastępcze dla diuretyków tiazydowych w przypadku braku zwężenia tętnic nerkowych (poziom dowodów: B). U pacjentów powyżej 60 roku życia dihydropirydyny są alternatywą dla diuretyków tiazydowych w przypadku leczenia izolowanego nadciśnienia skurczowego (poziom dowodów: A). **Antagoniści kanału wapniowego** również mogą być alternatywą w przypadku stosowania diuretyków tiazydowych w leczeniu niepowikłanego nadciśnienia tętniczego (poziom dowodów: B). Alfa-adrenolityki stosowane w monoterapii nie są rekomendowane jako leczenie pierwszego rzutu (poziom dowodów: A). Stosowanie alfa-adrenolityków powinno być ograniczone do przypadków, w których inne leczenie skojarzone nie powiodło się (poziom dowodów: B). Inhibitory receptora angiotensynowego II nie są lekami pierwszego rzutu w przypadku niepowikłanego nadciśnienia tętniczego, jednakże mogą być stosowane jako alternatywa w przypadku nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (poziom dowodów: B).

2.8.3.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



3. Analizowana populacja

Populację docelową w ramach niniejszej analizy (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej - produkt złożony: ramipryl + amlodypina, Egiramlon®) stanowią chorzy z nadciśnieniem tętniczym, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego krwi podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach [30].

4. Wnioskowana technologia

Technologią wnioskowaną jest zastosowanie leków: ramipryl i amlodypina w postaci produktu złożonego Egiramlon® w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach [30].

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted content]



[Redacted content]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]
- [Redacted text block]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



• [Redacted text]

• [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



	[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>				
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

	<p>[Redacted text]</p>			<p>[Redacted text]</p>
--	------------------------	--	--	------------------------

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. Efekty zdrowotne

Ocenianymi punktami końcowymi w niniejszej analizie są efekty leczenia zastępczego nadciśnienia tętniczego istotne z klinicznego punktu widzenia:

- zmiana średniego ciśnienia tętniczego krwi (skurczowego/ rozkurczowego) po zakończeniu leczenia względem wartości początkowych,
- zmiana średniego ciśnienia tętniczego krwi (skurczowego/ rozkurczowego) monitorowanego nieinwazyjnie w sposób ciągły przez 24 godziny (po zakończeniu całego okresu leczenia lub w określonym czasie po/ przed podaniem dawek leków),
- zmiana ciśnienia tętna²,
- osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego krwi <140/ 90 mmHg (u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą <130/ 80 mmHg),
- zmiana parametrów laboratoryjnych,
- wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych zakończonych lub niezakończonych zgonem,
- zgon z jakichkolwiek przyczyn.

W ramach oceny bezpieczeństwa, brano pod uwagę ryzyko wystąpienia:

- jakichkolwiek działań niepożądanych w trakcie leczenia,
- działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych).

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

² ciśnienie tętna jest to różnica pomiędzy ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



6. Analiza rekomendacji dotyczących technologii medycznych stosowanych w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego

6.1. Oceniana technologia medyczna (produkt złożony: ramipryl + amlodypina; Egiramlon®) oraz analogiczne technologie medyczne wybrane na komparatory (technologie opcjonalne) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

A. Ramipryl + amlodypina (Egiramlon®)

Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy AOTM oraz Prezes AOTM nie wydali do tej pory (stan na: 15.11.2012) żadnych stanowisk i/lub rekomendacji odnośnie stosowania produktu złożonego: ramipryl + amlodypina (Egiramlon®) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach, jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach [20].

B. Amlodypina i ramipryl podawane jako terapia skojarzona (politerapia) oraz produkty złożone zawierające - amlodypinę i peryndopryl, amlodypinę i lizynopryl, ramipryl i felodypinę

Do chwili obecnej (stan na: 15.11.2012) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy AOTM oraz Prezes AOTM nie wydali żadnych stanowisk i/lub rekomendacji odnośnie stosowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego: amlodypiny i ramiprylu podawanych w ramach terapii skojarzonej oraz produktów złożonych zawierających: amlodypinę i peryndopryl; amlodypinę i lizynopryl; ramipryl i felodypinę [20].

W dniu 24 października 2011 roku Rada Konsultacyjna wydała jednak stanowisko nr 93/2011, w którym uważa za zasadne zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancje czynną *perindoprilum*” [160]. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje zmianę poziomu i sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancje czynną *perindoprilum*” (rekomendacja 78/2011) [161].

7.1. Oceniana technologia medyczna (produkt złożony: ramipryl + amlodypina; Egiramlon®) oraz analogiczne technologie medyczne wybrane na komparatory (technologie opcjonalne) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych



Ponadto, 21 listopada 2011 roku Rada Konsultacyjna wydała stanowisko nr 98/2011, w którym uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancje czynną *perindoprilum*” [162]. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych ani zmiany poziomu i sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancje czynną *perindoprilum*” (rekomendacja 82/2011) [163].

6.2. Rekomendacje dla ocenianej technologii wnioskowanej i analogicznych technologii medycznych wybranych na komparatory (technologie opcjonalne) stosowanych w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego w krajach europejskich, Kanadzie i Australii

[Redacted content]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted content]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text]

A. [Redacted text]

B. [Redacted text]

C. [Redacted text]

D. [Redacted text]

E. [Redacted text]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[REDACTED]

6.3. Wnioskowany sposób finansowania ocenianej technologii

Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami produkt leczniczy Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) może być wykorzystywany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach [30]. Ponieważ produkt leczniczy Egiramlon® zarejestrowany jest tylko we wskazaniu, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku przyjęto, że lek będzie finansowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, o której mowa w art. 11 pkt. 1 Ustawy [186].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block]

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Podsumowanie

I. Dokument został sporządzony w celu określenia kierunków i zakresu analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.

II. [Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

III. Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy AOTM oraz Prezes AOTM nie wydali do tej pory (stan na: 15.11.2012) żadnych stanowisk i/lub rekomendacji odnośnie stosowania produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach [20].

IV. [REDACTED]

[REDACTED]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block]

[Redacted Bibliography Content]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted Bibliography Content]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted content]

[Redacted Bibliography Content]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



9. Spis tabel i rysunków

Spis tabel

[Redacted content]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

10. Aneks

10.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) firmy EGIS Pharmaceutical PLC [30].

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory ACE i antagoniści wapnia.

Kod ATC: C09 BB07.

Mechanizm działania ramiprylu:

Ramiprylat, aktywny metabolit pro leku-ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (enzym konwertujący angiotensynę; kinaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do angiotensyny II, aktywnej substancji obkurczającej naczynia, a także katalizuje rozkład bradykininy, aktywnej substancji rozszerzającej naczynia. Zmniejszone powstawanie angiotensyny II i zahamowanie rozpadu bradykininy prowadzą do rozszerzenia naczyń. W związku z tym, że angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielanie aldosteronu. Podanie ramiprylu powoduje wyraźny spadek obwodowego oporu tętniczego. Podanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia w pozycji leżącej i stojącej, bez kompensacyjnego przyspieszenia czynności serca. U większości pacjentów początek działania obniżającego ciśnienie pojedynczej dawki ramiprylu staje się widoczny po upływie 1-2 godzin od podania doustnego.

Mechanizm działania amlodypiny:

Amlodypina jest antagonistą wapnia, który hamuje napływ jonów wapnia do komórek mięśnia serca i mięśni gładkich naczyń (wolno działający bloker kanału lub antagonistą jonów wapnia). Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego wynika z bezpośredniego działania zmniejszającego napięcie mięśni gładkich naczyń krwionośnych. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podawanie amlodypiny jeden raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej, utrzymujące się przez 24 godziny.

Postać farmaceutyczna:

Kapsułki twarde.

Wskazania do stosowania:

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



- **w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.**

Dawkowanie i sposób podawania:

Zalecana dawka dobową to jedna kapsułka o określonej mocy. Produkt leczniczy Egiramlon® należy przyjmować raz na dobę o tej samej porze niezależnie od posiłku. Kapsułek nie wolno rozgryzać ani żuć. Złożony produkt leczniczy nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia nadciśnienia. Jeśli konieczna okaże się zmiana dawki, należy określić oddzielnie odpowiednią dawkę poszczególnych substancji czynnych i dopiero po zastosowaniu dawki każdej z substancji można rozważyć zastosowanie produktu leczniczego Egiramlon®.

Dorośli: W przypadku pacjentów leczonych diuretykami zalecana jest ostrożność ze względu na możliwość nadmiernej utraty płynów i(lub) soli. Należy monitorować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy.

Dzieci i młodzież: Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Egiramlon® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Pacjenci w podeszłym wieku: Osobom w podeszłym wieku można podawać zazwyczaj stosowane dawki amlodypiny, należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki. Należy podać mniejszą dawkę ramiprylu oraz wolniej dostosowywać dawkę ze względu na większe ryzyko działań niepożądanych. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Egiramlon® u pacjentów bardzo osłabionych i w bardzo podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Aby określić optymalną dawkę początkową i podtrzymującą u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dawki ramiprylu i amlodypiny należy dostosowywać oddzielnie. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki amlodypiny. Amlodypina nie jest usuwana z organizmu za pomocą dializy. Amlodypinę należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów dializowanych. Dobową dawkę ramiprylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy określić na podstawie klirensu kreatyniny. Jeśli klirens kreatyniny wynosi co najmniej 60 ml/min dawka początkowa nie musi być dostosowana. Maksymalna dobową dawkę ramiprylu wynosi 10 mg. Jeśli klirens kreatyniny wynosi poniżej 60 ml/min oraz u hemodializowanych pacjentów z nadciśnieniem, produkt leczniczy Egiramlon® jest zalecany u pacjentów, u których optymalna dawka podtrzymująca ramiprylu wynosi 2,5 lub 5 mg. U pacjentów

dializowanych produkt leczniczy Egiramlon® należy podawać kilka godzin po zakończeniu dializy. W trakcie leczenia produktem leczniczym Egiramlon® należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. W przypadku pogorszenia czynności nerek, podawanie produktu leczniczego Egiramlon® należy przerwać, a wchodzące w jego skład substancje czynne podawać w odpowiednio dostosowanych dawkach.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: W przypadku zaburzenia czynności wątroby czas eliminacji amlodypiny może ulec wydłużeniu. Nie ustalono szczegółowych wytycznych w zakresie dawkowania, ale u tych pacjentów należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania amlodypiny. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie ramiprylem można rozpocząć wyłącznie pod ścisłą kontrolą lekarza, a maksymalna dawka wynosi 2,5 mg na dobę. Produkt leczniczy Egiramlon® jest zalecany wyłącznie u pacjentów, u których podczas ustalania dawki podtrzymującej ramiprylu optymalna dawka okazała się dawka 2,5 mg.

Przeciwwskazania związane stosowaniem ramiprylu:

- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub jeśli obrzęk naczynioruchowy wystąpił podczas wcześniejszego stosowania inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA),
- pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym,
- znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy jedynej czynnej nerki,
- drugi i trzeci trymestr ciąży,
- pacjenci z niedociśnieniem lub niestabilni hemodynamicznie.

Przeciwwskazania związane z stosowaniem amlodypiny:

- ciężkie niedociśnienie,
- wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny),
- zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aorty znacznego stopnia),
- niestabilna hemodynamicznie niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.

Przeciwwskazania związane z stosowaniem produktu leczniczego Egiramlon®:

- nadwrażliwość na amlodypinę, pochodne dihydropirydyny, ramipryl, inhibitory ACE lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Działania niepożądane:

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

EGIS Pharmaceuticals PLC, H-1106 Budapeszt, Keresztúri út 30-38, Węgry.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19610-19614.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
18.01.2012.

12.2. Charakterystyki produktów leczniczych podawanych jako terapia skojarzona: Cardilopin® (amlodypina) i Tritace® (ramipryl)

Amlodypina

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Cardilopin® (amlodypina) firmy EGIS Pharmaceuticals PLC [31].

Grupa farmakoterapeutyczna: blokery kanału wapniowego działające głównie na naczynia, pochodne dihydropirydyny.

Kod ATC: C08CA01.

Mechanizm działania:

Przedstawiono przy omawianiu Charakterystyki Produktu Leczniczego Egiramlon®.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka.

Wskazania do stosowania:

- **leczenie nadciśnienia tętniczego** (w leczeniu pierwszego rzutu może być zastosowana w monoterapii w celu normalizacji ciśnienia krwi u większości chorych); u pacjentów, u których monoterapia jest nieskuteczna, korzystne może być zastosowanie amlodypiny w leczeniu skojarzonym (amlodypinę można podawać w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny),
- leczenie choroby niedokrwiennej serca, spowodowanej zwężeniem [stabilna dławica piersiowa] i (lub) skurczem naczynia [dławica piersiowa typu Prinzmetal] (leczenie pierwszego rzutu);

amlodypinę można stosować w monoterapii lub skojarzeniu z azotanami i (lub) lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne).

Dawkowanie i sposób podawania (w nadciśnieniu tętniczym):

Do podawania wyłącznie doustnego.

Dorośli: W leczeniu nadciśnienia tętniczego dawka początkowa wynosi 5 mg, podawana raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę w zależności od efektu klinicznego. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, leków blokujących receptory beta-adrenergiczne oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny nie wymaga modyfikowania dawki amlodypiny.

Pacjenci w podeszłym wieku: Zaleca się dawkowanie przedstawione powyżej. Amlodypina stosowana w takich samych dawkach jest jednakowo dobrze tolerowana przez chorych w podeszłym wieku i młodszych.

Dzieci: Skuteczność i profil bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u dzieci nie zostały ustalone.

Upośledzenie czynności nerek: Amlodypinę można stosować u chorych z niewydolnością nerek w zwykłych dawkach.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników preparatu.

Działania niepożądane

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego® Cardilopin® (amlodypina) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

EGIS Pharmaceuticals PLC, Keresztúri út 30-38, 1106 Budapeszt, Węgry.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Cardilopin, 2,5 mg - pozwolenie nr 9073;

Cardilopin, 5 mg - pozwolenie nr 9074, Cardilopin, 10 mg - pozwolenie nr 9075.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:

30.11.2001 / 07.07.2006.

Ramipryl

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Tritace® (ramipryl) firmy Sanofi – Aventis [32].

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, zwykle.

Kod ATC: C09AA05.

Mechanizm działania:

Przedstawiono przy omawianiu Charakterystyki Produktu Leczniczego Egiramlon®.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka.

Wskazania do stosowania:

- **leczenie nadciśnienia tętniczego,**
- profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego (zmniejszenie chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z: jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej; cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka),
- leczenie chorób nerek (początkowe stadium cukrzycowej neuropatii kłębuszkowej stwierdzone na podstawie obecności mikroalbuminurii; jawna nefropatia cukrzycowa stwierdzona na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego; jawna nefropatia kłębuszkowa o etiologii innej niż cukrzycowa stwierdzona na podstawie białkomoczu ≥ 3 g/dobę),
- leczenie objawowej niewydolności serca,
- prewencja wtórna u pacjentów po ostrym zawale serca: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca - produkt należy włączyć do leczenia w okresie > 48 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca (od trzeciej doby po zawale).

Dawkowanie i sposób podawania w przypadku nadciśnienia tętniczego:

Dawka powinna być zindywidualizowana w zależności od profilu pacjenta i kontroli ciśnienia tętniczego. Produkt leczniczy Tritace® może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami hipotensyjnymi z innych grup.

Dawka początkowa: Produkt leczniczy Tritace® powinien być włączany do leczenia stopniowo z dawką początkową 2,5 mg na dobę. W grupie pacjentów z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-

aldosteron może dojść do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi po podaniu dawki początkowej. W tej grupie pacjentów zalecane jest rozpoczynanie od dawki 1,25 mg i rozpoczynanie leczenia pod nadzorem lekarskim.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca: Dawka może być zwiększona dwukrotnie w okresie od dwóch do czterech tygodni w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego; maksymalna dawka produktu Tritace® wynosi 10 mg/dobę. Lek jest zwykle dawkowany raz na dobę.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych bądź inny inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę,
- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany uprzednim stosowaniem inhibitorów ACE bądź antagonistów receptora angiotensyny II- AIIRA),
- pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym,
- istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy do jedynej czynnej nerki,
- drugi i trzeci trymestr ciąży,
- u pacjentów z hipotonią i niestabilnych hemodynamicznie.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Tritace® (ramipryl) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Sanofi – Aventis Deutschland GmbH, Bruningstrase 50, D – 65926 Frankfurt nad Menem, Niemcy.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4782, 4783, 9160.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:

24.02.2000/ 29.03.2005/ 15.03.2006/ 21.05.2008.

12.3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Co-Prestarium® (produkt złożony: amlodypina + peryndopryl)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Co-Prestarium® (produkt złożony: amlodypina + peryndopryl) firmy Les Laboratoires Servier [33].

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i blokerów kanałów wapniowych.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



Kod ATC: C09BB04.

Mechanizm działania amlodypiny:

Przedstawiono przy omawianiu Charakterystyki Produktu Leczniczego Egiramlon®.

Mechanizm działania peryndoprylu:

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę I w angiotensynę II (inhibitor ACE). Enzym konwertujący, kinaza jest egzopeptydazą, która przekształca angiotensynę I w kurczącą naczynia angiotensynę II; dodatkowo pobudza rozkład bradykininy (substancji rozszerzającej naczynia) do nieczynnych heptapeptydów. Zahamowanie ACE skutkuje zmniejszeniem stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie negatywnego sprzężenia zwrotnego spowodowanego uwalnianiem reniny) oraz zmniejszenia sekrecji aldosteronu. Z powodu inaktywacji bradykininy, zahamowanie ACE także powoduje zwiększoną aktywność krążących miejscowych układów kalikreina-kinina (i na tej drodze także zostaje aktywowany układ prostaglandyn). Prawdopodobne jest, że ten mechanizm bierze udział w działaniu obniżającym ciśnienie tętnicze i odpowiada za część działań niepożądanych (np. kaszel).

Postać farmaceutyczna:

Tabletka.

Wskazania do stosowania:

- **leczenie substytucyjne w terapii nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej u pacjentów, którzy już stosują peryndoprylu i amlodypiny, w takich samych dawkach.**

Dawkowanie i sposób podawania:

Podanie doustne. Jedna tabletka na dobę w pojedynczej dawce, przyjmowanej najlepiej rano, przed posiłkiem. Stosowanie złożonego preparatu o ustalonych dawkach nie jest odpowiednie do rozpoczęcia terapii. Jeśli konieczna jest zmiana dawkowania, można zalecić zmodyfikowanie dawki produktu leczniczego Co-Prestarium® lub można rozważyć zastosowanie poszczególnych składników preparatu w postaci oddzielnych tabletek.

Pacjenci z niewydolnością nerek oraz w podeszłym wieku: Wydalanie peryndoprylatu u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z niewydolnością nerek jest zmniejszone. Dlatego też zazwyczaj stosowane postępowanie medyczne powinno obejmować częstą kontrolę stężenia kreatyniny i potasu.

Produkt leczniczy Co-Prestarium® może być stosowany u pacjentów z klirensiem kreatyniny większym lub równym 60 ml/min, nie powinien być stosowany u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 60 ml/min. U tych pacjentów dawkę należy dobierać indywidualnie z zastosowaniem pojedynczych składników produktu. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem niewydolności nerek.

Pacjenci z niewydolnością wątroby: Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby nie zostało ustalone. Dlatego produkt leczniczy Co-Prestarium® należy stosować z zachowaniem środków ostrożności.

Dzieci i młodzież: Produkt leczniczy Co-Prestarium® nie powinien być stosowany u dzieci oraz młodzieży z powodu nieustalonej skuteczności i tolerancji peryndoprylu i amlodypiny, stosowanych oddzielnie, jak i w skojarzeniu.

Przeciwwskazania:

Związane z zastosowaniem peryndoprylu

- nadwrażliwość na peryndopryl lub inne inhibitory ACE,
- obrzęk naczynioruchowy związany z wcześniejszym podawaniem inhibitorów ACE, w wywiadzie,
- dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy,
- drugi i trzeci trymestr ciąży.

Związane z zastosowaniem amlodypiny

Przedstawiono przy omawianiu Charakterystyki Produktu Leczniczego Egiramlon® oraz Cardilopin®.

Związane z produktem leczniczym Co-Prestarium®

- wszystkie powyżej,
- nadwrażliwość na którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Działania niepożądane

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Co-Prestarium® (produkt złożony: amlodypina + peryndopryl) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Les Laboratoires Servier, 22 rue Garnier, 92200 Neuilly sur Seine, Francja.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14896, 14897, 14898, 14899.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
05.11.2008

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



12.4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dironorm® (produkt złożony: amlodypina + lizynopryl)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Dironorm® (produkt złożony: amlodypina + lizynopryl) firmy Gedeon Richter Polska Sp. z o.o. [34].

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory ACE i blokery kanału wapniowego.

Kod ATC: C09BB03.

Mechanizm działania amlodypiny:

Przedstawiono przy omawianiu Charakterystyki Produktu Leczniczego Egiramlon®.

Mechanizm działania lizynoprylu:

Lizynopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), który powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, a co za tym idzie, aldosteronu oraz zwiększa stężenia rozszerzającej naczynia bradykininy. Lizynopryl zmniejsza opór obwodowy i ciśnienie tętnicze krwi. Zmniejszeniu oporu obwodowego krwi może towarzyszyć zwiększenie pojemności wyrzutowej serca przy niezmienionej częstotliwości pracy serca, a także wzrost przepływu nerkowego. U pacjentów z hiperglikemią lizynopryl przyczynia się do przywrócenia zaburzonej czynności śródbłonna. Działanie przeciwnadciśnieniowe lizynoprylu zwykle występuje jedną godzinę po podaniu i osiąga maksymalne stężenie po 6 godzinach. Działanie leku utrzymuje się przez 24 godziny - również w zależności od dawki. Działanie przeciwnadciśnieniowe lizynoprylu utrzymuje się także w leczeniu długoterminowym. Nagłe przerwanie leczenia lizynoprylem nie wiąże się ze znaczącym efektem z odbicia (wzrostem ciśnienia krwi).

Postać farmaceutyczna:

Tabletka.

Wskazania do stosowania:

- **leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których ciśnienie krwi jest skutecznie regulowane jednoczesnym podawaniem lizynoprylu i amlodypiny w tych samych dawkach.**

Dawkowanie i sposób podawania:

Zalecana dawka to jedna tabletkę na dobę. Maksymalna dobową dawkę to jedna tabletkę. Spożycie posiłku nie ma wpływu na wchłanianie produktu leczniczego Dironorm®, dlatego można go stosować niezależnie od posiłków.

Dzieci i młodzież: Nie należy stosować produktu leczniczego Dironorm® u dzieci i młodzieży, ponieważ nie ustalono jego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku: Przeprowadzone badania kliniczne nie wykazały zmian skuteczności bądź profilu bezpieczeństwa stosowania amlodypiny lub lizynoprylu związanych z wiekiem. W celu ustalenia optymalnej dawki podtrzymującej u pacjentów w podeszłym wieku, u każdego pacjenta indywidualnie należy stopniowo zwiększać skojarzone dowolnie dawki lizynoprylu i amlodypiny. Produkt leczniczy Dironorm® jest wskazany jedynie u pacjentów, u których w wyniku stopniowego zwiększania dawki optymalna dawka podtrzymująca lizynoprylu i amlodypiny wynosi odpowiednio 10 mg i 5 mg.

Pacjenci z niewydolnością nerek: W celu ustalenia optymalnej dawki początkowej oraz dawki podtrzymującej u pacjentów z niewydolnością nerek, u każdego pacjenta indywidualnie należy stopniowo zwiększać oddzielnie dawki lizynoprylu i amlodypiny. Produkt leczniczy Dironorm® jest wskazany jedynie u pacjentów, u których w wyniku stopniowego zwiększania dawki ustala się optymalną dawkę podtrzymującą lizynoprylu i amlodypiny jako odpowiednio 10 mg i 5 mg. Podczas leczenia produktem leczniczym Dironorm® należy nadal kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu i sodu w surowicy krwi. W razie pogorszenia czynności nerek produkt leczniczy Dironorm® należy odstawić i zastąpić go odpowiednio dobranymi dawkami poszczególnych składników tego leku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: U pacjentów z niewydolnością wątroby czas eliminacji amlodypiny może być wydłużony. Nie ustalono dokładnych zaleceń dawkowania w takich przypadkach, dlatego produkt leczniczy Dironorm® należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na lizynopryl lub którykolwiek inhibitor ACE,
- nadwrażliwość na amlodypinę lub którąkolwiek inną pochodną dihydropirydyny,
- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciężkie niedociśnienie,
- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE,
- obrzęk naczynioruchowy dziedziczny lub idiopatyczny,
- remadynamicznie istotne zwężenie drogi odpływu lewej komory (zwężenie aorty, kardiomiopatia przerostowa) zwężenie zastawki dwudzielnej lub wstrząs kardiogeny,

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



- niewydolność serca po ostrym zawale serca (w ciągu pierwszych 28 dni),
- niestabilna dławica piersiowa (za wyjątkiem anginy Prinzmetalą),
- ciąża i laktacja.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Dironorm® (produkt złożony: amlodypina + lizynopryl) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Gedeon Richter Polska Sp. z o.o., Ul. Ks. J. Poniatowskiego 5, 05-825 Grodzisk Mazowiecki.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15436.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2009.

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.10.2010.

12.5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Delmuno® (produkt złożony: ramipryl + felodypina)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Delmuno® (produkt złożony: ramipryl + felodypina) firmy Sanofi Aventis Deutschland GmbH [35].

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnadciśnieniowe.

Kod ATC: C09 B B05.

Mechanizm działania felodypiny:

Felodypina jest naczynioselektywnym antagonistą wapnia, który obniża ciśnienie tętnicze przez zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego w wyniku bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń. Ze względu na selektywne działanie na mięśnie gładkie tętniczek, felodypina w dawkach terapeutycznych nie wpływa na kurczliwość i przewodnictwo w mięśniu serca. Felodypina zmniejsza opór naczyń nerkowych. Współczynnik filtracji kłębuszkowej pozostaje bez zmian. W przypadku zaburzenia czynności nerek, wskaźnik filtracji kłębuszkowej może wzrastać. Felodypina posiada łagodne działanie natriuretyczne/ diuretyczne, w związku z czym nie występuje retencja płynów.

Mechanizm działania ramiprylu:

Przedstawiono przy omawianiu Charakterystyki Produktu Leczniczego Egiramlon®.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka.

Wskazania do stosowania:

- **leczenie nadciśnienia samoistnego u pacjentów leczonych takimi samymi dawkami ramiprylu i felodypiny jak zawarte w produkcie leczniczym Delmuno®.**

Dawkowanie i sposób podawania:

Dorośli, w tym pacjenci w podeszłym wieku: jedna tabletka raz na dobę. Maksymalna dawka wynosi dwie tabletki raz na dobę.

Dzieci i młodzież: Nie ma wystarczających danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Delmuno® u dzieci. Produkt leczniczy Delmuno® nie powinien być podawany dzieciom.

Pacjenci z niewydolnością nerek i przyjmujący leki moczopędne: Pacjenci z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 20-60 ml/min) i pacjenci otrzymujący leki moczopędne - dawkowanie takie jak dla pojedynczych składników produktu złożonego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Pacjenci z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby - dawkowanie takie jak dla pojedynczych składników produktu złożonego. Maksymalna dobową dawką ramiprylu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wynosi 2,5 mg.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na felodypinę (lub inne pochodne dihydropirydyny), ramipryl, inny inhibitor ACE lub pozostałe substancje wchodzące w skład produktu,
- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie,
- stany niewydolności hemodynamicznej np.: wstrząs kardiogeny, nieleczona niewydolność serca, ostry zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, niedokrwieny udar mózgu,
- blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby,
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 20 ml/min) oraz pacjenci dializowani,
- hemodynamiczne zwężenie tętnic nerkowych: obustronnym lub jednostronnym w przypadku jedynej czynnej nerki,
- ciąża,
- karmienie piersią.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Delmuno® (produkt złożony: ramipryl + felodypina) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Bruningstrasse 50, D-65926 Frankfurt nad Menem, Niemcy.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9731.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.01.2003.

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.09.2008.

12.6. Dodatkowe tabele i rysunki uzupełniające Analizę Problemu Decyzyjnego (APD)

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



■	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
■	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]
■	[Redacted]
■	[Redacted]
■	[Redacted]
■	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]				
	■	■	■	■	■
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.



[REDACTED]	[REDACTED]				
	■	■	■	■	■
[REDACTED]		[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing several lines of blacked-out content]

Informacja o Centrum HTA

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.