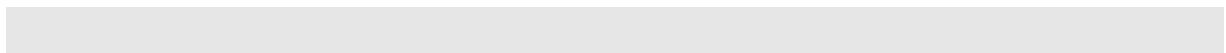




Analiza kliniczna produktu leczniczego Egiramlon[®] (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach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

Przegląd systematyczny badań.





Ekspertyzę 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 kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania	5
Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ..	7
Kluczowe informacje z analizy klinicznej	8
Streszczenie.....	13
1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej	21
2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej	22
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej	22
2.2. Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych	23
2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	24
2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego	25
2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa.....	26
2.6. Selekcja informacji	27
2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych	28
2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej	30
2.9. Synteza danych.....	31
3. Analiza problemu decyzyjnego.....	35
3.1. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym	35
3.2. Populacja.....	37
3.3. Wnioskowana technologia	37
3.4. Interwencje alternatywne stosowane we wnioskowanym wskazaniu (technologie opcjonalne).....	37
3.5. Efekty zdrowotne	39
4. Przegląd medycznych baz danych	40
4.1. Wstęp	40
4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych.....	40

[Redacted content]

10.1.1. Analiza skuteczności klinicznej produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) w bezpośrednim porównaniu do amlodypiny	59
10.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) w bezpośrednim porównaniu do amlodypiny	64
10.2. Analiza efektywności klinicznej ramiprylu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego w porównaniu do ramiprylu (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników nierandomizowanego badania klinicznego)	69
10.2.1. Analiza skuteczności klinicznej ramiprylu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej w bezpośrednim porównaniu do ramiprylu	70
10.2.2. Analiza profilu bezpieczeństwa ramiprylu i amlodypiny stosowanych w ramach terapii skojarzonej w bezpośrednim porównaniu do ramiprylu	70
10.3. Analiza skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego w porównaniu do ramiprylu (porównanie pośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych)	71
11. Badania dotyczące zastosowania wybranych technologii opcjonalnych w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego	73
11.1. Wstęp	73
11.2. Podsumowanie wyników i wniosków z badań klinicznych dotyczących zastosowania wybranych technologii opcjonalnych w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego	73
[REDAKTOR]	
12.1. Wstęp	78
[REDAKTOR]	
13. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Egiramlon®	80
13.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego i raportów o działaniach niepożądanych	80
13.2. Inne źródła danych dotyczące bezpieczeństwa	87
13.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Egiramlon®	89
14. Opracowania (badania) wtórne	90
14.1. Wstęp	90
14.2. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowania (badania) wtórnego	90
15. Dyskusja	92
16. Ograniczenia analizy klinicznej	106
17. Wnioski końcowe	114
18. Bibliografia	118
19. Spis tabel i schematów	128
20. Aneks	133
20.1. Przegląd medycznych baz danych	133
20.2. Tabelaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej	186
20.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych	189
20.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego	215
20.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. <i>critical appraisal</i>) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach	224
[REDAKTOR]	
20.7. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych	249
20.8. Analiza wyników i wniosków z badań dotyczących zastosowania wybranych technologii opcjonalnych w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego	251
[REDAKTOR]	
[REDAKTOR]	
[REDAKTOR]	
20.12. Tabele pomocnicze	276

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
ABPM	ang. <i>Ambulatory Blood Pressure Monitoring</i> ; Ambulatoryjny (24-godzinny) pomiar ciśnienia tętniczego krwi
ACCOMPLISH	ang. <i>Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension</i> ; Akronim badania klinicznego, w którym oceniano efekty kliniczne zastosowania kombinacji benazeprylu i amlodypiny w porównaniu z benazeprylem i hydrochlorotiazylem w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego.
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCOT/ ASCOT-BPLA	ang. <i>Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Arm</i> ; Akronim badania klinicznego, w którym oceniano efekty kliniczne stosowania amlodypiny w skojarzeniu z peryndoprylem w porównaniu z terapią atenolemolem i tiazylem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.
ASH	ang. <i>American Society of Hypertension</i> ; Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
ATAR	ang. <i>The Assessment of combination Therapy of Amlodipine/Ramipril</i> ; Akronim badania klinicznego, w którym oceniano efekty kliniczne produktu złożonego zawierającego amlodypinę i ramipryl względem monoterapii amlodypiną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.
CCB	ang. <i>Calcium Chanel Blocker</i> ; Antagoniści kanału wapniowego; blokery kanału wapniowego
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
DBP	ang. <i>Diastolic Blood Pressure</i> ; Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ESH	ang. <i>European Society of Hypertension</i> ; Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
EKG	Elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające

ER	Ang. <i>Extended Release</i> ; Postać leku o przedłużonym uwalnianiu
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Średnia różnica
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie.
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
NOS	ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> ; Skala oceny wiarygodności badań przeprowadzonych bez randomizacji, badań obserwacyjnych
NS	Wynik nieistotny statystycznie
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PPA (PP)	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ;
RAA	ang. <i>Renin Angiotensin Aldosterone System</i> ; Układ renina-angiotensyna-aldosteron
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ;

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



	Ryzyko względne
SBP	ang. <i>Systolic Blood Pressure</i> ; Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
URLP	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

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 [145]
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
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.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
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.

Kluczowe informacje z analizy klinicznej

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa 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.
- II. Analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [141], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [142] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [145].
- III. Analizę przeprowadzono w odniesieniu do wybranych technologii opcjonalnych, takich jak: ramipryl i amlodypina stosowane w ramach terapii skojarzonej lub produkty złożone zawierające: amlodypinę i peryndopryl; amlodypinę i lizynopryl lub ramipryl i felodypinę. Dodatkowo założono również możliwość porównania produktu leczniczego Egiramlon® z ramiprylem i amlodypiną stosowanych w monoterapii w analizowanym wskazaniu. Porównanie takie wydaje się istotne przede wszystkim ze względu na możliwość oceny stopnia wzajemnego oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego mogącego wywołać efekt addycji lub synergizmu w zakresie działania hipotensyjnego. Należy jednak wyraźnie zaznaczyć, że **amlodypina i ramipryl stosowane w monoterapii nie stanowią podstawowych komparatorów dla ocenianej technologii wnioskowanej w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego.**

IV.

[Redacted content]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



V. [Redacted text block]

VI. [Redacted text block]

[Redacted text block]

VII.

[Redacted text block]

VIII.

[Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

IX. [Redacted text block]

X. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

XI. [Redacted text block]

[Redacted content]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



Streszczenie

Cel analizy klinicznej:

- określenie efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) 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.

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

Badania włączone do analizy klinicznej:

- w wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie kilkadziesiąt publikacji; na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych;
- [Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

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

[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 kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[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]

[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 kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

W dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego uwzględniono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Egiramlon® [27] oraz dokumentu [29] dotyczącego analizowanego produktu leczniczego, a także dane z nieopublikowanego badania klinicznego [28] odnoszące się do częstości występowania określonych działań niepożądanych w czasie terapii ramiprylem w skojarzeniu z amlodypiną. Dostępne dane potwierdzają korzystny profil bezpieczeństwa analizowanego produktu złożonego/ kombinacji zawierającej ramipryl i amlodypinę, szczególnie w kontekście porównania do profilu bezpieczeństwa składowych ww. preparatu stosowanych w monoterapii.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej

Celem niniejszego opracowania jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) 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.

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych”, opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 [141], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [142] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [145].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów (C), poszukiwanych punktów końcowych - wyników (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych odnośnie: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory (C), wyniki (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonana niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników zgodnie z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,

- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [141], w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań wtórnych (badań wtórnych) projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia badań wtórnych (raportów HTA, meta-analiz oraz przeglądów systematycznych czy analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR),
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- Health Canada.

Hasła, kwerydy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* w dniach 08.08.2012 – 16.11.2012 (data ostatniego wyszukiwania: 16.11.2012).

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz Dyskusji. Badania wtórne w postaci przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

W pierwszej kolejności do analizy włączono pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych przeglądach systematycznych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanych wskazaniach był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowo pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań niepublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL),

oraz medycznych serwisów internetowych, w szczególności Towarzystw ds. Nadciśnienia Tętniczego takich jak: <http://www.nadcisnienietetnicze.pl/> (Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego),

<http://www.eshonline.org/> (*European Society of Hypertension*), <http://www.bhsoc.org/default.stm> (*British Hypertension Society*) oraz <http://www.ash-us.org/> (*American Society of Hypertension*) w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej - rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych, w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* w dniach 08.08.2012 – 16.11.2012 (data ostatniego wyszukiwania: 16.11.2012). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego

Predefiniowane kryteria, zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) – chorzy z nadciśnieniem tętniczym poddani leczeniu zastępczemu tj. chorzy, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w analizowanym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [33]),
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stosowanie produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina),
- (C) komparatory (ang. *comparison*) – ramipryl i amlodypina podawane w ramach terapii skojarzonej
[REDACTED]
[REDACTED]
- (O) punkty końcowe - wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne (skuteczność kliniczna mierzona: stopniem redukcji średniego, skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w okresie leczenia; osiągnięciem docelowych wartości ciśnienia tętniczego krwi tj. <140/90 mmHg oraz <130/80 mmHg w przypadku współistniejącej cukrzycy; redukcją ryzyka wystąpienia

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



incydentów sercowo-naczyniowych zakończonych lub niezakończonych zgonem, jak i redukcją ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn; profil bezpieczeństwa terapii mierzony ryzykiem: wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oraz zgonu z powodu działań niepożądanych),

- (S) rodzaj badań klinicznych (*ang. study*) - randomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa rozpatrywanych schematów leczenia.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację stanowili pacjenci z nadciśnieniem tętniczym poddani leczeniu zastępczemu,
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) względem ramiprylu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej [REDACTED]
- w przypadku braku badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego ramipryl oraz amlodypinę z wybranymi technologiami opcjonalnymi do analizy włączono badania bezpośrednio porównujące zastosowanie produktu leczniczego Egiramlon® z komparatorem wspólnym dla badań dotyczących zastosowania ramiprylu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej [REDACTED] jeśli przeprowadzenie porównania pośredniego również nie będzie możliwe planowano przeprowadzenie porównania mającego na celu przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnych w analizowanym wskazaniu,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności (badania nierandomizowane, bez grupy kontrolnej, obserwacyjne),
- [REDACTED]

2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex®*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań wykonano szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. Selekcja informacji

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia.



Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących np. wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (np. badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,

- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych preparatów wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowanych przez AOTM [141].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.9. Synteza danych

2.9.1. Synteza jakościowa

Szczegółowe dane z badań klinicznych, włączonych do opracowania, przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

[Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) lub średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p. We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $<0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $<0,05$).

[Redacted text block]

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowalnych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

2.9.2. Synteza ilościowa (w tym meta-analiza)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.9.3. Porównanie pośrednie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.9.4. Zestawienie danych

[Redacted text block]

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,

-
- StatsDirect®.

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



3. Analiza problemu decyzyjnego

[REDACTED]

3.1. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

[REDACTED]

Nadciśnienie tętnicze stanowi jeden z najpoważniejszych problemów zdrowotnych na świecie. Przez Światową Organizację Zdrowia uznawane jest za jedną z najważniejszych i najczęstszych przyczyn zgonów na całym świecie [158], [169], dlatego tak ważne jest jego właściwe rozpoznanie i leczenie [171]. Jest to najczęstszy modyfikowalny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, które aktualnie odpowiadają za 30% zgonów na świecie i są wiodącą przyczyną zgonów w Polsce [148], [149]. Szacunkowo 7,5 miliona osób rocznie umiera z powodu powikłań nadciśnienia, co stanowi 12,8% wszystkich zgonów na świecie [158].

Szacuje się, że w 2000 roku na nadciśnienie tętnicze chorowało około miliard osób, zaś w 2025 roku liczba ta się zwiększy do 1,5 miliarda [149]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [155], [174]. Ze względu na fakt, że **nadciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe, powinno być ono możliwie wcześnie wykrywane, jak i odpowiednio leczone** [175].

Podstawowym celem terapii hipotensyjnej jest redukcja podwyższonych wartości ciśnienia, a w konsekwencji ograniczenie rozpowszechnienia i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [153].

[REDACTED]

[REDACTED]

W wytycznych opracowanych przez *European Society of Hypertension (ESH)* z 2009 roku, a także w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego podkreśla się celowość prowadzenia terapii lekami złożonymi [154]. Wykazano, że kombinacja dwóch leków w postaci jednego preparatu zapewnia znacznie lepsze efekty niż monoterapia dużymi dawkami leku lub oddzielne podawanie kilku leków. Stosowanie leków złożonych z dwóch leków w małych dawkach, oprócz lepszej skuteczności, zapewnia istotne ograniczenie działań niepożądanych [149]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Produkt leczniczy Egiramlon® to preparat złożony, zawierający 2 substancje czynne (inhibitor konwertazy angiotensyny i antagonistę kanału wapniowego). Jedną z nich jest ramipryl 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 przyspieszenia akcji serca. Drugi ze składników produktu leczniczego Egiramlon® - amlodypina, będąca antagonistą wapnia, hamuje napływ jonów wapnia do komórek mięśnia serca i mięśni gładkich naczyń, co przyczynia się do

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



zmniejszenia napięcia i rozszerzenia mięśniówki naczyń krwionośnych i ostatecznie do istotnego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi [27].

3.2. Populacja

Populację docelową (w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej (produkt leczniczy Egiramlon®; produkt złożony: ramipryl + amlodypina) będą stanowili chorzy z nadciśnieniem tętniczym, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w analizowanym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach [27].

3.3. Wnioskowana technologia

Technologią wnioskowaną jest zastosowanie 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 preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.

Szczegółowe informacje dotyczące Charakterystyki Produkt Leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) tj.: mechanizm działania, wskazania do stosowania, dawkowanie i sposób podania, przeciwwskazania przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania oraz Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [144].

3.4. Interwencje alternatywne stosowane we wnioskowanym wskazaniu (technologie opcjonalne)

██
██

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla wnioskowanej technologii: produkt leczniczy Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego 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 brano pod uwagę: zalecenia polskich i światowych grup ekspertów, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla

porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową (dorośli), sposób podania i mechanizm działania leków, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



3.5. Efekty zdrowotne

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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



4. Przegląd medycznych baz danych

4.1. Wstęp

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

[Redacted text block]

4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

[Redacted text block]

5. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) względem wybranych komparatorów (ramiprylu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej oraz preparatów zawierających: amlodypinę i peryndopryl, amlodypinę i lizynopryl, ramipryl i felodypinę) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego (porównanie bezpośrednie)



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) lub ramiprylu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego w porównaniu do produktu złożonego zawierającego amlodypinę oraz peryndopryl (porównanie pośrednie)



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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) lub ramiprylu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego w porównaniu do produktu złożonego zawierającego amlodypinę oraz lizynopryl (porównanie pośrednie)



[Redacted text block]

- [Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) lub ramiprylu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego w porównaniu do produktu złożonego zawierającego ramipryl oraz felodypinę (porównanie pośrednie)



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[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]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



- [Redacted]
- [Redacted]

10.1.1. Analiza skuteczności klinicznej produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) w bezpośrednim porównaniu do amlodypiny

10.1.1.1. Zmiany średniego skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

10.1. Analiza efektywności klinicznej produktu złożonego Egiramlon® (ramipryl + amlodypina) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego w porównaniu do amlodypiny (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego)



[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]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[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 text block]

[Redacted text block]

10.1. Analiza efektywności klinicznej produktu złożonego Egiramlon® (ramipryl + amlodypina) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego w porównaniu do amlodypiny (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego)



[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 text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10.1. Analiza efektywności klinicznej produktu złożonego Egiramlon® (ramipryl + amlodypina) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego w porównaniu do amlodypiny (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego)



[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[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 text block]

[Redacted text block]

10.1. Analiza efektywności klinicznej produktu złożonego Egiramlon® (ramipryl + amlodypina) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego w porównaniu do amlodypiny (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego)



[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10.3. Analiza skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego w porównaniu do ramiprylu (porównanie pośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych)



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block containing the main body of the clinical analysis report]

10.3. Analiza skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego w porównaniu do ramiprylu (porównanie pośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych)



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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[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]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

13. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Egiramlon®

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych zamieszczone również w innych doniesieniach naukowych niż badania kliniczne uwzględnione we wcześniejszych rozdziałach niniejszego opracowania.

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych baz danych w celu odnalezienia informacji i/lub raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez: Europejską Agencję ds. Leków (EMA), Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA), *Health Canada*, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*, *Thompson Micromedex*®.

13.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego i raportów o działaniach niepożądanych

Charakterystyka Produktu Leczniczego Egiramlon® [27]

Zaobserwowane w czasie leczenia działania niepożądane opisano osobno dla każdej substancji czynnej z następującą częstością ich występowania: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ i $<1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ i $<1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ i $<1/1\ 000$); bardzo rzadkie ($<1/10\ 000$).

Tabela 13. Działania niepożądane związane z podawaniem ramiprylu i amlodypiny na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Egiramlon® [27].

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane	
		Ramipryl	Amlodypina
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Eozynofilia	-
	Rzadko	Zmniejszenie liczby leukocytów (w tym neutropenia i agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, małopłytkowość	-
	Bardzo rzadko	-	Leukopenia, małopłytkowość
	Nieznaną	Niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna	-
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznaną	Odczyny anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, wzrost miana przeciwciał przeciwwądrowych	-
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	Często	Zwiększenie stężenia potasu we krwi,	-
	Niezbyt często	Anoreksja, zmniejszenie apetytu	Hiperglukemia
	Nieznaną	Zmniejszenie stężenia potasu we krwi	-

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Obniżony nastrój, lęk, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	Zmiany nastroju (w tym niepokój), bezsenność, depresja
	Rzadko	Stany splątania	Splątanie
	Nieznana	Zaburzenia uwagi	-
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy, zawroty głowy	Bóle głowy, zawroty głowy, senność (zwłaszcza na początku leczenia).
	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, zaburzenia smaku	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenia, zwiększona potliwość, parestezje
	Bardzo rzadko	-	Wzmoczone napięcie mięśniowe, neuropatia obwodowa
	Nieznana	Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny, zaburzenia sprawności psychoruchowej, uczucie pieczenia, spaczenie węchu	-
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia wzroku, w tym niewyraźne widzenie	Zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie
	Rzadko	Zapalenie spojówek	-
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	-	Szumy uszne
	Rzadko	Zaburzenia słuchu, szumy uszne	-
Zaburzenia serca	Często	-	Kołatanie
	Niezbyt często	Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe	-
	Bardzo rzadko	-	Zawał mięśnia sercowego, arytmia (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, omdlenia	Uderzenia gorąca
	Niezbyt często	Uderzenia krwi	Niedociśnienie
	Rzadko	Zwężenie naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń	-
	Bardzo rzadko	-	Zapalenie naczyń,
	Nieznana	Zespół Raynauda	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej oraz śródpiersia	Często	Kaszel nieproduktywny z łaskotaniem w gardle, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność	-
	Niezbyt często	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie astmy, niedrożność nosa z powodu przekrwienia błony śluzowej	Duszność, nieżyt błony śluzowej nosa
	Bardzo rzadko	-	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienie, dyskomfort w jamie brzusznej,	Nudności, ból brzucha

		dyspepsja, biegunka, nudności, wymioty	
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki, wzrost aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyń ruchomy jelita cienkiego, ból w jamie brzusznej, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość w jamie ustnej	Wymioty, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie), suchość w jamie ustnej
	Rzadko	Zapalenie języka	-
	Bardzo rzadko	-	Zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, rozrost dziąseł
	Nieznana	Aftowe zapalenie jamy ustnej	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Skurcze mięśni, osłabienie mięśni	Obrzęk kostek
	Niezbyt często	Bóle stawów	Bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek, zwiększenie diurezy, nasilenie wcześniej występującego białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie częstości oddawania moczu
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	Często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	Obrzęk, zmęczenie
	Niezbyt często	Gorączka	Ból w klatce piersiowej, osłabienie, ból, złe samopoczucie
	Rzadko	Oslabienie	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, w szczególności plamisto-grudkowa	-
	Niezbyt często	Obrzęk naczyń ruchomy, niedrożność dróg oddechowych w wyniku obrzęku naczyń ruchomy może w wyjątkowych przypadkach doprowadzić do zgonu, świąd, nadmierna potliwość	Łysienie, plamica, przebarwienia skóry, nadmierna potliwość, świąd, wysypka, rumień
	Rzadko	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, wykwity na błonach śluzowych	-
	Bardzo rzadko	Nadwrażliwość na światło	Obrzęk naczyń ruchomy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, nadwrażliwość na światło
	Nieznana	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrzenie się łuszczycy, złuszczające zapalenie skóry, pęcherzykowata lub liszajowata osutka skórna, łysienie	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub/i zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej	-

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



	Rzadko	Żółtaczka cholestatyczna uszkodzenie hepatocytów	-
	Bardzo rzadko	-	Żółtaczka* Zapalenie wątroby*
	Nieznana	Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby cholestatyczne lub cytolityczne (bardzo rzadko zakończone zgonem)	-
Zaburzenia układu rozrodczego oraz piersi	Niezbyt często	Przemijająca impotencja, obniżenie libido	Impotencja, ginekomastia
	Nieznana	Ginekomastia	-
Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych	Niezbyt często	-	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała
	Bardzo rzadko	-	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*

*najczęściej z cholestazą.

Przeciwwskazania (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [27])

Związane z ramiprylem:

- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub jeśli obrzęk naczynioruchowy wystąpił podczas wcześniejszego stosowania inhibitorów konwertazy dla angiotensyny lub antagonistów receptora dla angiotensyny II),
- pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym,
- znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwiększenie tętnicy jednej czynnej nerki,
- drugi lub trzeci trymestr ciąży,
- ramiprylu nie wolno stosować u pacjentów z niedociśnieniem lub niestabilnych hemodynamicznie.

Związane z amlodypiną:

- 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.

Związane z produktem leczniczym Egiramlon®:

nadwrażliwość na amlodypinę, pochodne dihydropirydyny, ramipryl, inhibitory konwertazy angiotensyny lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu leczniczego Egiramlon® (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [27])

Związane z ramiprylem (szczególne grupy pacjentów)

Ciąża. Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów konwertazy angiotensyny podczas ciąży. Wyjątek jest konieczność kontynuowania leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny, u pacjentek planujących ciążę, u których należy zastosować alternatywne leczenie hipotensyjne, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów konwertazy angiotensyny i jeśli to wskazane należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Pacjenci z grupy dużego ryzyka wystąpienia niedociśnienia (*pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron; pacjenci z przejściową lub trwałą niewydolnością serca po zawale mięśnia sercowego; pacjenci zagrożeni niedokrwieniem serca lub mózgu w przypadku ostrej hipotensji*). Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron są zagrożeni ostrym, wyraźnym spadkiem ciśnienia tętniczego krwi i pogorszeniem czynności nerek na skutek hamowania konwertazy angiotensyny. Takie ryzyko występuje zwłaszcza wtedy, gdy inhibitor konwertazy angiotensyny lub towarzyszący diuretyk podaje się po raz pierwszy lub przy pierwszym zwiększeniu jego dawki. Znaczącą aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron można przewidzieć i w takich przypadkach niezbędny jest nadzór medyczny, w tym monitorowanie ciśnienia tętniczego, na przykład u pacjentów: z ciężkim nadciśnieniem tętniczym; z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca; z istotnym hemodynamicznie utrudnieniem napełniania lewej komory lub odpływu krwi z tej jamy (np. zwężenie zastawki aortalnej lub zastawki mitralnej); z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej i drugą czynną nerką; z niedoborem płynów lub soli, lub u których takie zaburzenia mogą powstać (w tym pacjentów stosujących diuretyki); z marskością wątroby i/lub wodobrzuszem; poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu ogólnemu środkami powodującymi hipotensję. Na ogół zaleca się, aby przed leczeniem skorygować odwodnienie, hipowolemię i niedobór soli (u chorych z niewydolnością serca takie działania trzeba jednak dokładnie rozważyć wobec ryzyka przeciążenia objętościowego).

Chirurgia. Zaleca się zaprzestanie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny takimi jak ramipryl, w miarę możliwości na dzień przed operacją.

Monitorowanie czynności nerek. Czynność nerek należy ocenić przed leczeniem i sprawdzać podczas leczenia, korygując dawkowanie na podstawie uzyskanych wyników, zwłaszcza w pierwszych tygodniach terapii. Szczególnie dokładnego monitorowania wymagają pacjenci z zaburzeniami

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



czynności nerek. Podczas leczenia występuje ryzyko zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

Obrzęk naczynioruchowy. Raportowano o przypadkach obrzęku naczynioruchowym u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym ramiprylem. W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego ramipryl należy odstawić i niezwłocznie rozpocząć leczenie doraźne w warunkach szpitalnych. Pacjenta trzeba obserwować co najmniej 12-24 godziny i wypisać ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

Odczyny anafilaktyczne podczas odczulania. Prawdopodobieństwo oraz nasilenie odczynów anafilaktycznych i anafilaktoidalnych na jad żmij, a także na inne alergenów, wzrastają w warunkach hamowania konwertazy angiotensyny. Przed odczulaniem należy rozważyć czasowe odstawienie ramiprylu.

Hiperkalemia. U niektórych chorych leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym ramiprylem obserwuje się hiperkalemię. Do osób zagrożonych ryzykiem rozwoju hiperkalemii należą: pacjenci z niewydolnością nerek, w wieku >70 lat, niekontrolowaną cukrzycą, stosujący sole potasu, przyjmujące diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu lub inne leki mogące podwyższyć stężenie potasu w surowicy krwi. Czynnikiem ryzyka są też stany takie jak: odwodnienie, ostra niewydolność serca lub zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca i kwasica metaboliczna. Jeśli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków jest konieczne, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy.

Neutropenia/agranulocytoza. Rzadko opisywano neutropenię/agranulocytozę, jak również trombocytopenię i niedokrwistość i donoszono o hamowaniu czynności szpiku. Zaleca się monitorowanie liczby leukocytów w celu wykrycia możliwej leukopenii. Częstsze wykonywanie badań kontrolnych doradza się w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u chorujących jednocześnie na kolagenozę (np. u chorych na toczeń rumieniowaty lub twardzinę) i u wszystkich leczonych innymi lekami, które mogą zmieniać obraz krwi.

Związane z amlodypiną (szczególne grupy pacjentów)

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Pacjenci z niewydolnością serca. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością

serca (stopień III i IV według klasyfikacji NYHA), opisywana częstość występowania obrzęku płuc była większa w grupie leczonej amlodypiną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Nie wskazywało to jednak na pogorszenie niewydolność serca.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby. Okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania, dlatego w tej grupie pacjentów amlodypinę należy podawać ze szczególną ostrożnością.

Pacjenci w podeszłym wieku. U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki amlodypiny.

Pacjenci z niewydolnością nerek. Amlodypina może być stosowana u pacjentów z niewydolnością nerek w zwykłych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie odzwierciedlają stopnia uszkodzenia nerek. Amlodypina nie jest usuwana z organizmu podczas dializy.

Inne. Otoczka kapsułki 5 mg/5 mg oraz kapsułki 10 mg/5 mg zawiera czerwień Allura AC-FD&C Red 40 (E129), otoczka kapsułki 5 mg/10 mg oraz kapsułki 10 mg/10 mg zawiera azorubinę, karmoizynę (E122). Barwniki te mogą powodować reakcje uczuleniowe.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [27])

Ciąża

Związane z ramiprylem. Nie zaleca się stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny w pierwszym trymestrze ciąży, a ich stosowanie jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów konwertazy angiotensyny podczas ciąży. Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory konwertazy angiotensyny podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie hipotensyjne, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów konwertazy angiotensyny i, jeśli to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne. Narażenie na inhibitory konwertazy angiotensyny w drugim oraz trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkalemia). Jeśli narażenie na inhibitory konwertazy angiotensyny wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



czynności nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory konwertazy angiotensyny należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia.

Związane z amlodypiną. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży. Badania naukowe na szczurach nie wykazały toksycznych efektów na przebieg ciąży za wyjątkiem opóźnienia terminu porodu i wydłużenia czasu porodu podczas stosowania dawek 50-krotnie przekraczających maksymalną zalecaną dawkę u ludzi. Stosowanie amlodypiny u kobiet w ciąży jest zalecane jedynie w przypadku, gdy nie można zastosować innego bezpiecznego leku lub gdy korzyści z jego zastosowania przewyższają ryzyko dla matki i płodu.

Raporty o działaniach niepożądanych *Food and Drug Administration, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Thompson Micromedex*

Na stronach internetowych: FDA (ang. *Food and Drug Administration*), *Health Canada*, URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*), *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex*® nie odnaleziono informacji w zakresie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu złożonego Egiramlon (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) lub ramiprylu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej.

[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]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[REDACTED]

Na podstawie przeanalizowanych doniesień naukowych należy wnioskować o dobrym, akceptowalnym profilu bezpieczeństwa produktu złożonego Egiramlon® zawierającego ramipryl oraz amlodypinę, którego stosowanie w zakresie dawek zarejestrowanych wiąże się najczęściej z występowaniem: obrzęków obwodowych, zawrotów i bólów głowy wynikających z bezpośredniego, naczyniorozszerzającego działania amlodypiny, a także występowaniem suchego kaszlu typowego dla stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny i wynikającego z ich mechanizmu działania. Korzystny profil bezpieczeństwa preparatu złożonego jest szczególnie zaznaczony w przypadku zestawienia z profilem bezpieczeństwa składowych substancji czynnych stosowanych w monoterapii.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

14.1. Wstęp

14.2. Podsumowanie wyników i wniosków z opracowania (badania) wtórnego



Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[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 kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



• [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[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]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[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]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[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]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[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 kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[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 kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

17. Wnioski końcowe

1. Produkt leczniczy Egiramlon[®] zawiera dwie substancje czynne: ramipryl i amlodypinę. Ramipryl należy do grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, natomiast amlodypina należy do grupy leków będących antagonistami wapnia. Produkt złożony Egiramlon[®] jest wskazany do stosowania w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych preparatach [27].

[Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[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]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[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 kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block containing the main body of the clinical analysis report]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

[3]

[Redacted Bibliography Content]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

[Redacted Bibliography Content]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

[Redacted Bibliography Content]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[8] [REDACTED]

[REDACTED]

[9] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[10] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted content]

[Redacted content]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

[Redacted content]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[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 kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



	[REDACTED]			
■	[REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■
■	[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 kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[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 kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

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

[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]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



	[REDACTED]			
■	[REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED]	■	■	■
■	[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 kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



	<p>[Redacted text block]</p>			
■	<p>[Redacted text block]</p>	■	■	■
■	<p>[Redacted text block]</p>	■	■	■
■	<p>[Redacted text block]</p>	■	■	■
■	<p>[Redacted text block]</p>	■	■	■

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

[REDACTED]

[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 kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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



	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

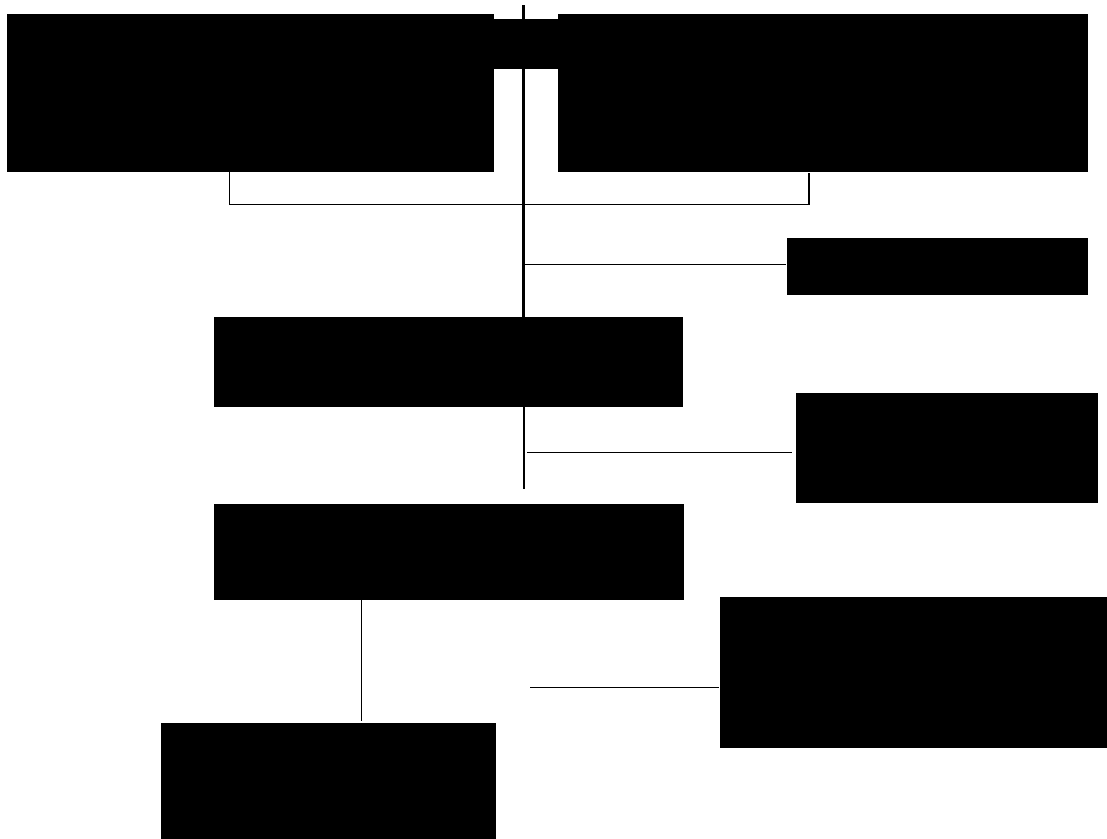
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



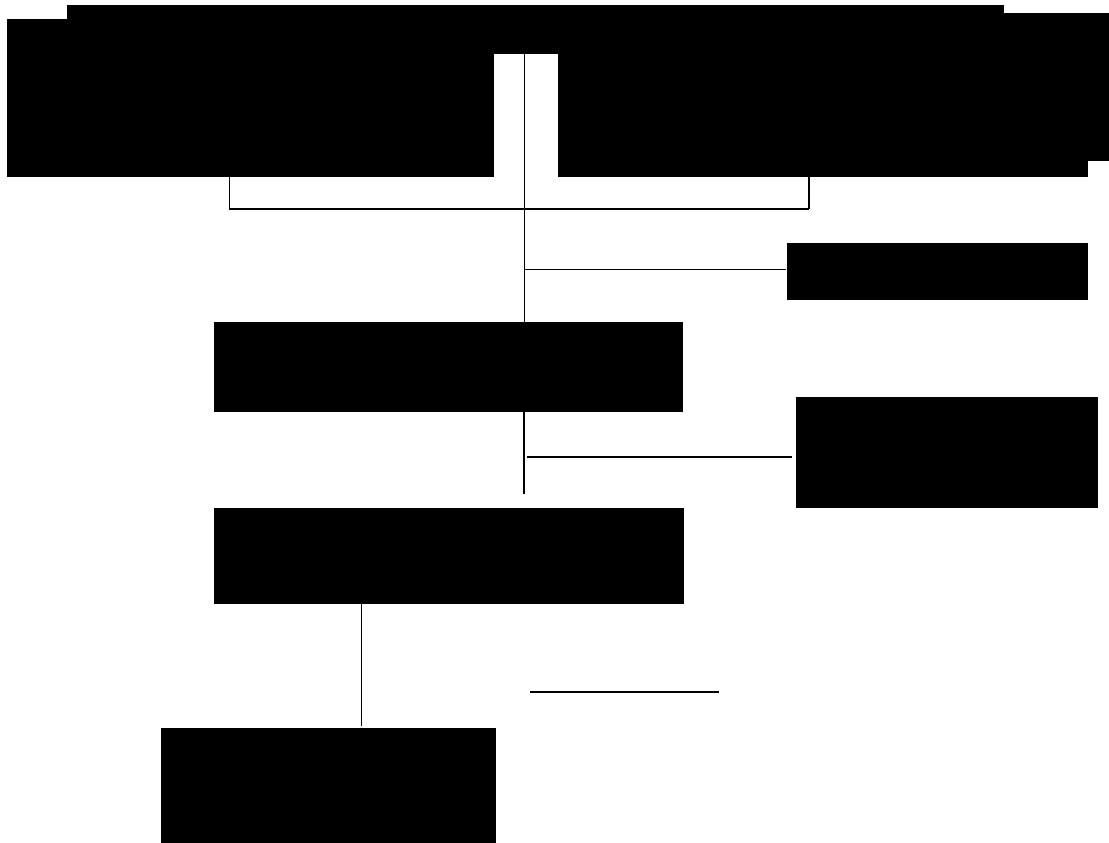
[Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

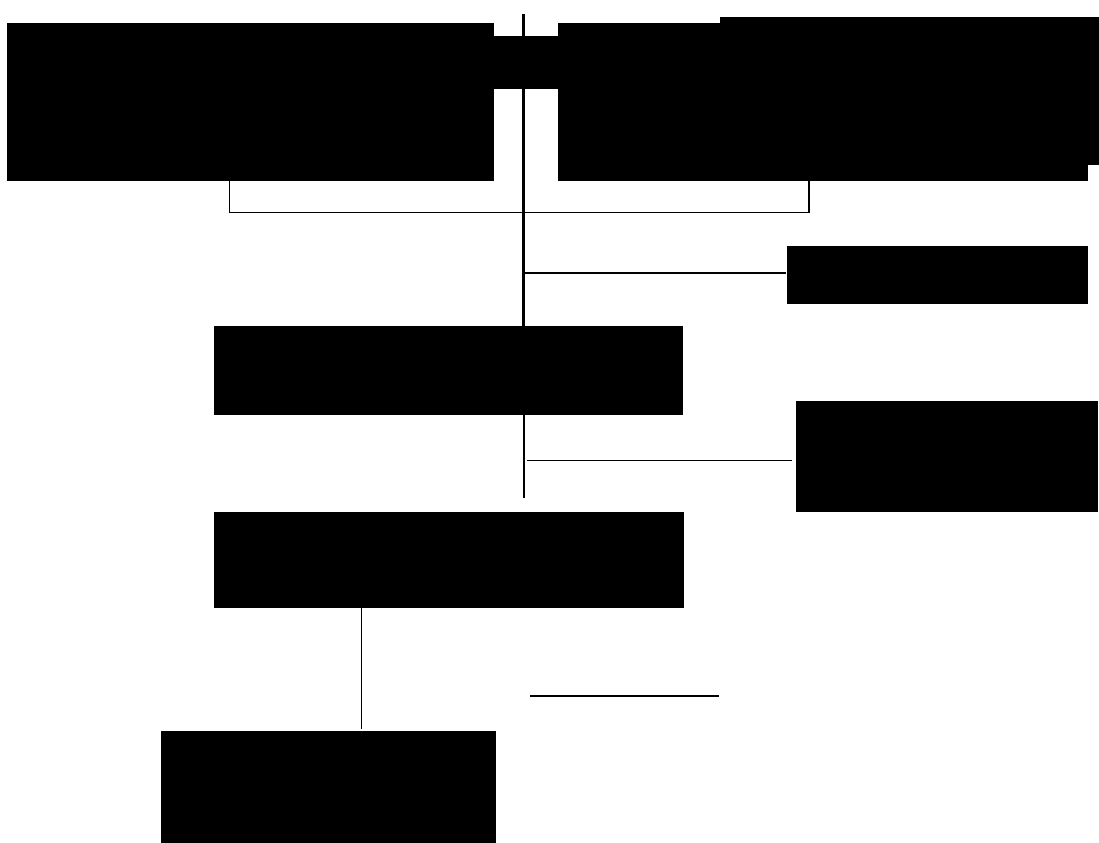
[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

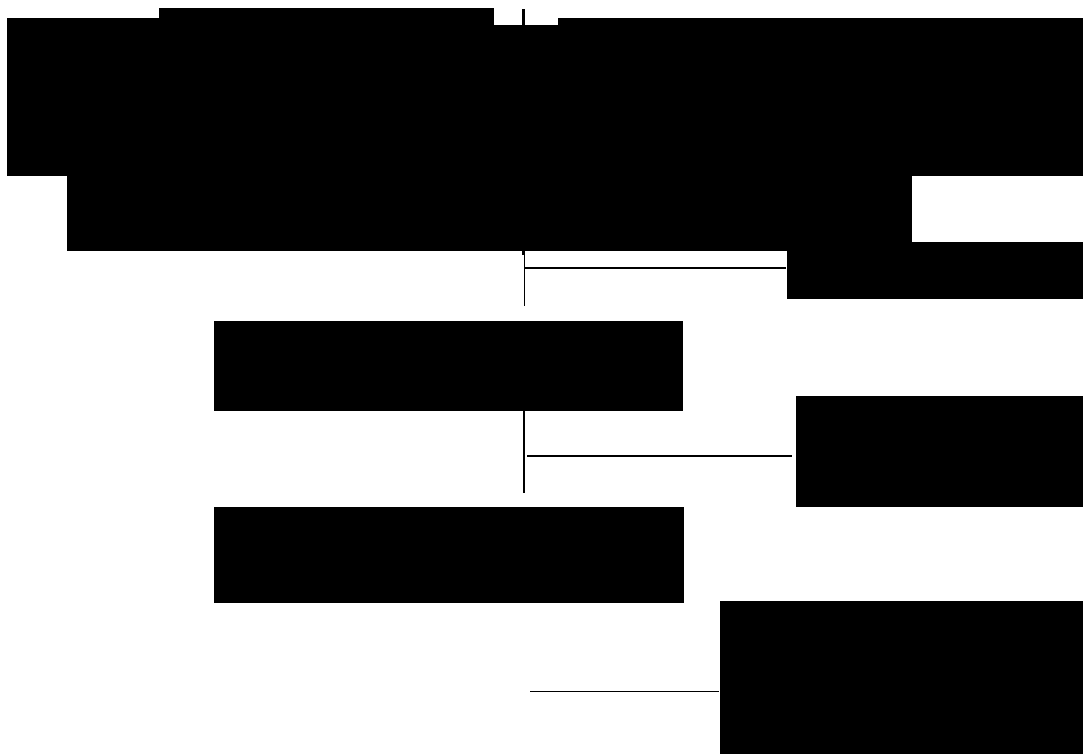
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

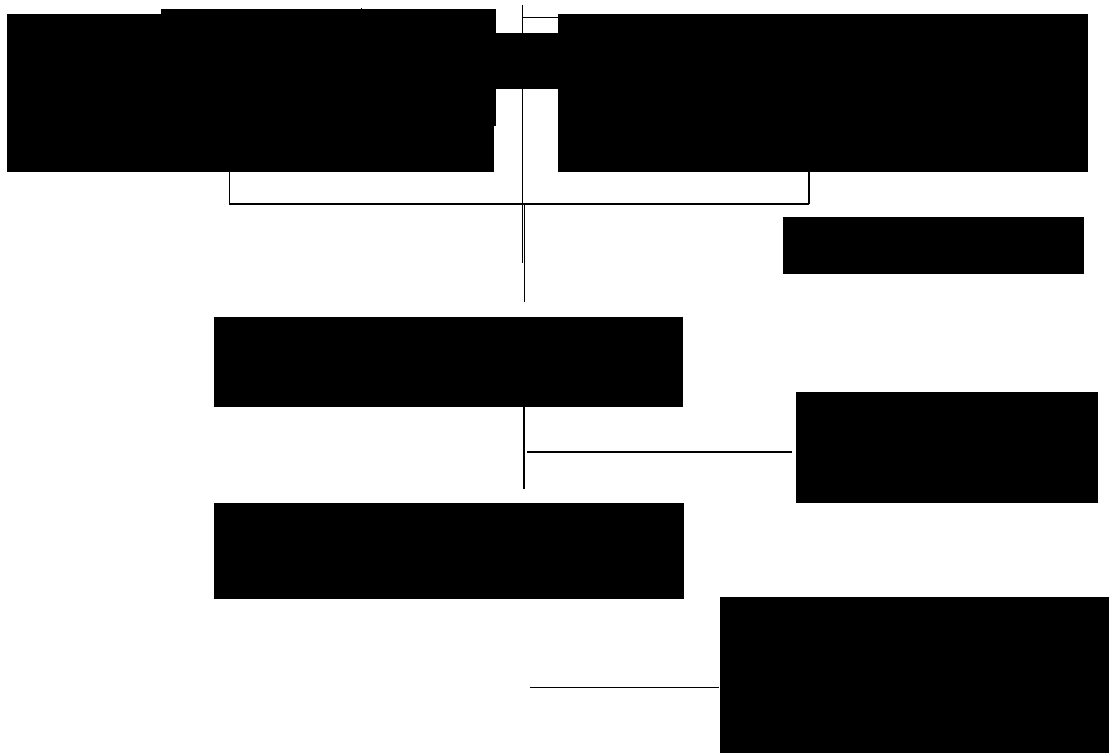


Analiza kliniczna produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach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



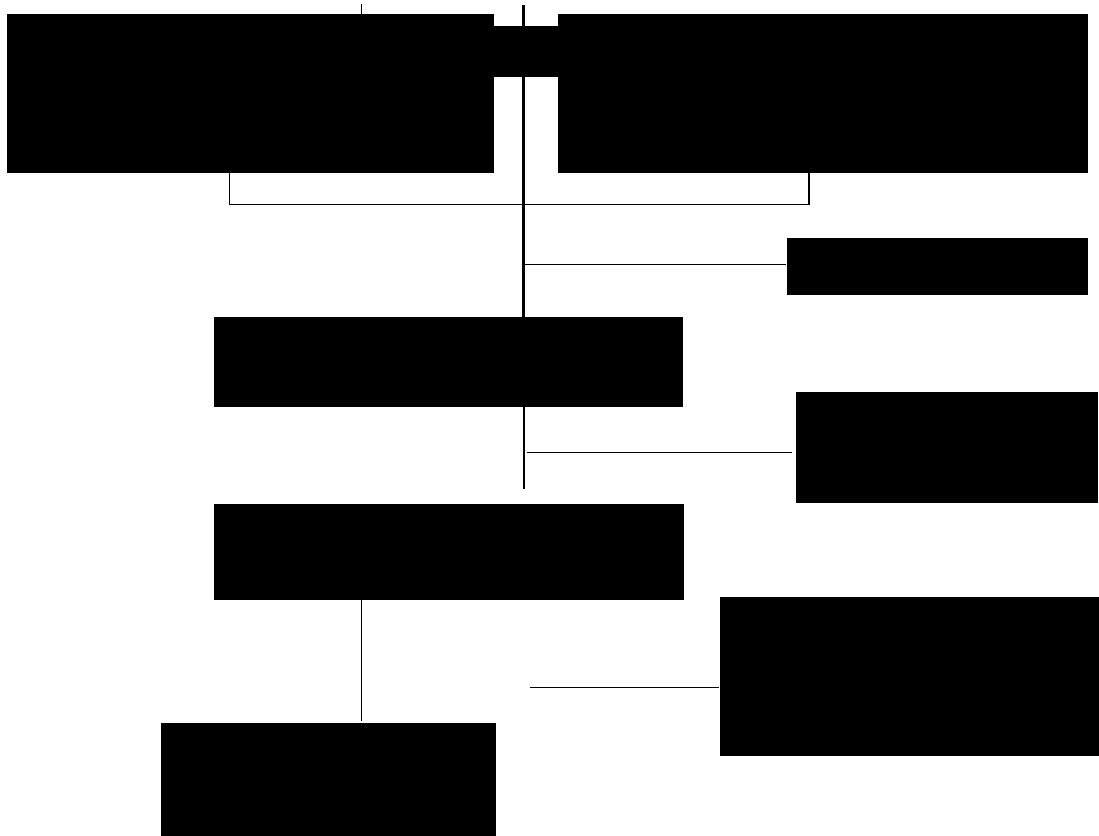
[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

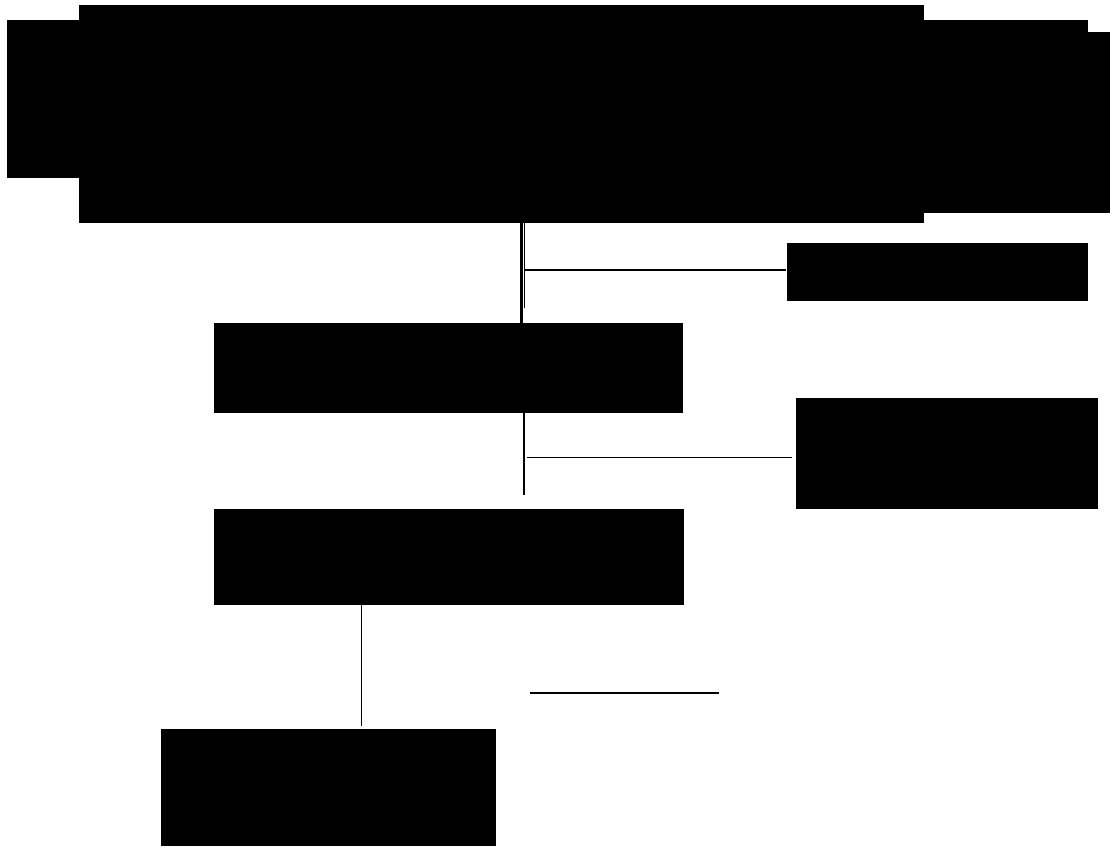


Analiza kliniczna produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach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



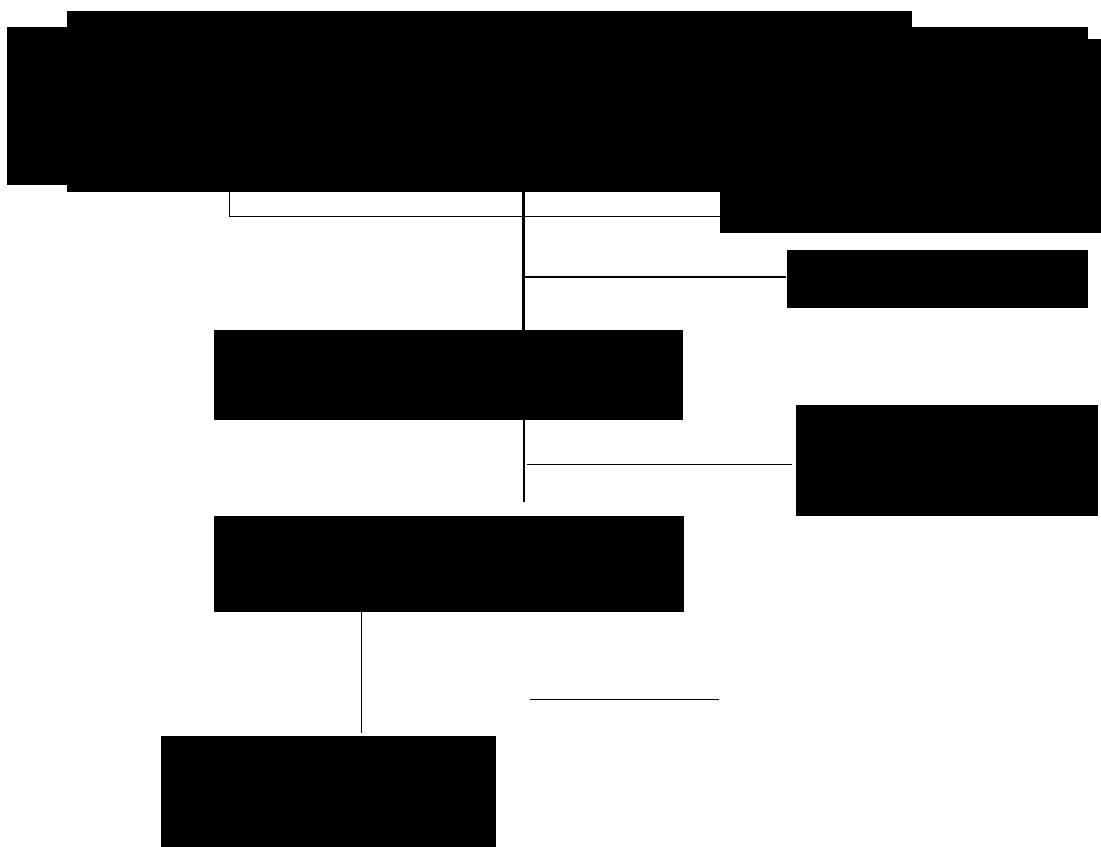
[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]



Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



20.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych

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

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Egiramlon® firmy EGIS Pharmaceuticals [27].

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE i antagoniści wapnia.

Kod ATC: C09BB07.

Mechanizm działania:

Produkt leczniczy Egiramlon® zawiera dwie substancje czynne tj. ramipryl i amlodypinę. Ramipryl należy do grupy leków będących inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę, natomiast amlodypina należy do grupy leków będących antagonistami kanału wapniowego.

Mechanizm działania ramiprylu: Ramiprylat aktywny metabolit pro leku – ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: enzym konwertujący angiotensynę, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do angiotensyny II, aktywnej substancji obkurczającej naczynia krwionośne, a także katalizuje rozkład bradykininy, aktywnej substancji rozszerzającej naczynia. Zmniejszone powstawanie angiotensyny II i zahamowanie rozpadu bradykininy prowadzą do rozszerzenia naczyń krwionośnych. W związku z tym, że angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Przeciętna odpowiedź na monoterapię inhibitorem konwertazy angiotensyny bywa słabsza u pacjentów rasy czarnej (afro-karaibskiej) z nadciśnieniem tętniczym (pacjenci zwykle z nadciśnieniem z niskim stężeniem reniny) niż u chorych innych ras. Podanie ramiprylu powoduje wyraźny spadek obwodowego oporu tętniczego. Na ogół nie ma poważnych zmian nerkowego przepływu osocza ani wskaźnika przesączania kłębuszkowego. Podanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia w pozycji leżącej i stojącej, bez kompensacyjnego przyśpieszenia czynności serca. U większości pacjentów początek działania obniżającego ciśnienie pojedynczej dawki ramiprylu staje się widoczny po upływie 1-2 godzin od podania doustnego. Maksymalny efekt działania po podaniu pojedynczej dawki doustnej występuje zwykle 3-6 godzin po zastosowaniu leku. Działanie obniżające ciśnienie utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny. Maksymalny efekt obniżający ciśnienie ciągłego leczenia ramiprylem jest na ogół widoczny po 3-4 tygodniach. Wykazano stałość działania przeciwnadciśnieniowego w warunkach leczenia długoterminowego, trwającego 2 lata. Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje szybkiego i nadmiernego wzrostu ciśnienia krwi (zjawisko z odbicia).

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



Mechanizm działania amlodypiny: Amlodypina jest antagonistą wapnia, który hamuje napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych (wolno działający bloker kanałów lub antagonistą jonów wapnia). Mechanizm działania hipotensyjnego wynika z bezpośredniego działania zmniejszającego napięcie mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej przez amlodypinę nie został w pełni ustalony, ale ważną rolę odgrywają dwa rodzaje działań:

- amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe i tym samym zmniejsza całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi pokonać praca serca. Odciążenie serca prowadzi do zmniejszenia zapotrzebowania mięśnia sercowego na energię i tlen,
- mechanizm działania prawdopodobnie polega również na rozszerzeniu głównych tętnic i tętniczek wieńcowych. Powoduje to zwiększenie podaży tlenu w mięśniu sercowym u pacjentów z napadami dławicy typu Prinzmetal'a (dławica piersiowa).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie amlodypiny jeden raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi zarówno z pozycji leżącej jak i stojącej, utrzymujące się przez 24 godziny. U pacjentów z dławicą piersiową, podawanie amlodypiny jeden raz na dobę zwiększa całkowity czas wysiłku, opóźnia wystąpienie bólu dławicowego i jednomilimetrowego obniżenia odcinka ST. Amlodypina zmniejsza zarówno częstość napadów dławicy, jak i spożycie tabletek triazotanu glicerolu. Lek nie ma niekorzystnego wpływu na metabolizm; nie wpływa na stężenie lipidów w osoczu, glukozy we krwi ani kwasu moczowego w surowicy; jest odpowiedni dla chorych z astmą [27].

Postać farmaceutyczna:

Egiramlon®, 2,5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde; Egiramlon®, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde;
Egiramlon®, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde; Egiramlon®, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde;
Egiramlon®, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde.

Wskazania do stosowania:

Produkt leczniczy Egiramlon® jest wskazany 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:

Produkt leczniczy Egiramlon® jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas oddzielnego stosowania produktów zawierających jedną substancję czynną w

takiej samej dawce, jaką zawiera produkt złożony. Zalecana dawka dobową to jedna kapsułka o określonej mocy. Produkt leczniczy Egiramlon® należy przyjmować raz na dobę, o tej samej porze, niezależnie od posiłku. Kapsulek nie wolno rozgryzać ani żuć. Produkt leczniczy złożony nie jest odpowiedni do rozpoczęcia leczenia nadciśnienia tętniczego. Jeśli konieczna okaże się zmiana dawki, należy określić oddzielnie odpowiednią dawkę poszczególnych substancji czynnych i dopiero po dostosowaniu dawki każdej z substancji czynnych można rozważyć zastosowanie produktu 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 krwi.

Szczególne grupy pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku zaburzenia czynności wątroby czas eliminacji amlodypiny może ulec wydłużeniu. Nie ustalono szczególnych wytycznych w zakresie dawkowania, ale u tych pacjentów należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania amlodypiny. 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 okazała się dawka 2,5 mg.

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 (odnośnie szczegółów – patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych dla produktów zawierających pojedynczą substancję czynną). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki amlodypiny. Amlodypina nie jest usuwana z organizmu za pomocą dializy. Należy ją 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 ≥ 60 ml/minutę, dawka początkowa nie musi być dostosowana. Maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg,
- jeśli klirens kreatyniny wynosi < 60 ml/minutę oraz u pacjentów hemodializowanych, produkt Egiramlon® jest zalecany tylko u pacjentów, u których optymalna dawka podtrzymująca ramiprylu wynosi 2,5 mg 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 krwi. W przypadku pogorszenia czynności nerek, podawanie preparatu należy

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



przerwać, a wchodzące w jego skład substancje czynne podawać w odpowiednio dostosowanych dawkach.

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

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.

Przeciwwskazania i działania niepożądane:

Przeciwwskazania i działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego Egiramlon® zostały szczegółowo omówione w rozdziale 13. niniejszego opracowania poświęconemu dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa.

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: 18 styczeń 2012 rok.

20.3.2. Charakterystyka substancji stosowanych w ramach terapii skojarzonej: amlodypina (produkt leczniczy Cardilopin®) i ramipryl (produkt leczniczy Tritace®)

Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego amlodypine (Cardilopin®)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Cardilopin® (amlodypina) firmy EGIS Pharmaceuticals PLC [136].

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:

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



Amlodypina jest lekiem dobrze tolerowanym. Działania niepożądane zamieszczone w poniższej tabeli zostały zestawione według klasyfikacji MedDRA oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 25. Działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego Cardilopin® (amlodypina) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [136].

Klasyfikacja układów i narządów	Niepożądane działanie	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność, zmiany nastroju	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum w uszach	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Często
	Zawał serca, zaburzenia rytmu serca, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyń	Nagle zaczerwienienie twarzy	Często
	Niedociśnienie	Niezbyt często
	Zapalenie naczyń	Bardzo rzadko
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, nieżyt nosa	Niezbyt często
	Kaszel	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, nudności	Często
	Wymioty, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień, przerost dziąseł, suchość w ustach	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki, nieżyt żołądka	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, plamica, zmiana koloru skóry, wzmożona potliwość, świąd, wysypka	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, ból pleców	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenie mikcji, częstomocz, moczenie nocne	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja, ginekomastia	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki, zmęczenie	Często
	Ból w klatce piersiowej, osłabienie, ból, złe samopoczucie	Niezbyt często
Badania	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	Niezbyt często

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.

Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego ramipryl (Tritace®)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Tritace® (ramipryl) firmy Sanofi – Aventis [137].

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 zawału 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 zawału).

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-

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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:

Profil działań niepożądanych ramiprylu obejmuje uporczywy suchy kaszel i reakcje wywołane hipotonią. Do ciężkich działań niepożądanych należą: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne oraz neutropenia/agranulocytoza.

Częstość występowania działań niepożądanych określa się przy użyciu następujących kryteriów: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 26. Działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego Tritace® (ramipryl) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [137].

Klasyfikacja	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
--------------	--------	----------------	--------	---------------	-------------------

układów i narządów					
Zaburzenia serca	-	Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatania, obrzęki obwodowe	-	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Eozynofilia	Leukopenia (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszona liczba płytek krwi	-	Aplazja szpiku, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, zawroty głowy	Zawroty głowy, parestezje, brak czucia smaku, zaburzenia czucia smaku	Drżenie, zaburzenia równowagi	-	Niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego, w tym udar niedokrwienno i przemijający napad niedokrwienno, upośledzenie zdolności psychomotorycznych, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu
Zaburzenia oka	-	Zaburzenia widzenia obejmujące nieostre widzenie	Zapalenie spojówek	-	-
Zaburzenia ucha i błędnika	-	-	Upośledzenie słuchu, szumy uszne	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieproduktywny, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrenie objawów astmy, obrzęk błony śluzowej jamy nosowej	-	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, dyspepsja, biegunki, nudności, wymioty zapalenie błony śluzowej przewodu	Zapalenie trzustki (przypadki śmiertelne były bardzo sporadycznie stwierdzone podczas stosowania inhibitorów ACE), podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk	Zapalenie języka	-	Aftowe zapalenie jamy ustnej

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



	pokarmowego, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, dyspepsja, biegunki, nudności, wymioty	naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość w ustach			
Zaburzenia nerek oraz dróg moczowych	-	Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, wielomocz, nasilenie uprzednio istniejącego białkomoczu, podwyższone stężenia azotu mocznikowego we krwi, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	-	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, zwłaszcza plamisto-grudkowa	Obrzęk naczynioruchowy; w wyjątkowych przypadkach zwężenie dróg oddechowych wywołane obrzękiem naczynioruchowym może zakończyć się zgonem; świąd, nadmierne pocenie się	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, onycholiza oddzielenie się paznokcia od łożyska	Nadwrażliwość na światło	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka pęcherzowa lub liszajowata na skórze lub śluzówkach, wypadanie włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni, bóle mięśniowe	Bóle stawów	-	-	-
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	Podwyższone stężenie potasu w surowicy krwi	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu	-	-	Obniżenie stężenia sodu w surowicy krwi
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, omdlenia	Uderzenia gorąca	Zwężenia naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń	-	Objaw Raynauda
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	Gorączka	Astenia	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	-	-	Reakcje anafilaktyczne i

					anafilaktoidalne, podwyższone miano przeciwciał przeciwjądrowych
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	Podwyższone aktywności transaminaz i(lub) bilirubiny sprzężonej	Żółtaczką cholestatyczną, uszkodzenie hepatocytów	-	Ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (przypadki zgonu występowały niezmiernie rzadko).
Zaburzenia układu rozrodczego oraz piersi	-	Przemijająca impotencja, obniżenie libido	-	-	Ginekomastia
Zaburzenia psychiczne	-	Obniżenie nastroju, zaburzenia lękowe, nerwowość, niepokój, zwłaszcza ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	Zaburzenia świadomości	-	Zaburzenia uwagi

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.

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



20.3.3. Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego amlodypinę + peryndopryl (Co-Prestarium®)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Co-Prestarium® (produkt złożony: amlodypina + peryndopryl) firmy Les Laboratoires Servier [138].

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

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.

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane, zgłaszane były podczas leczenia peryndoprylem i amlodypiną, podawanymi oddzielnie, są wymienione zgodnie z klasyfikacją MedDRA, dotycząca układów narządowych i następujących częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 27. Działania niepożądane związane z podawaniem amlodypiny lub peryndoprylu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Co-Prestarium® [138].

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość	
		Amlodypina	Peryndopryl
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia/neutropenia	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Agranulocytoza/pancytopenia	-	Bardzo rzadko
	Trombocytopenia	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem G6PDH	-	Bardzo rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja alergiczna: pokrzywka	Bardzo rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	Hiperglikemia	Bardzo rzadko	-
	Zwiększenie masy ciała	Niezbyt często	-
	Zmniejszenie masy ciała	Niezbyt często	-
	Hipoglikemia	-	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Niezbyt często	-
	Zmiany nastroju	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	-	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	Często	-
	Zawroty głowy	Często	Często
	Ból głowy	Często	Często
	Drżenia	Niezbyt często	-
	Zaburzenia czucia, parestezje	Niezbyt często, Niezbyt często	- Często
	Wzmoczone napięcie (hipertonie)	Bardzo rzadko	-
	Neuropatia obwodowa	Bardzo rzadko	-
	Stan splątania	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Niezbyt często	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	Niezbyt często	Często
Zaburzenia serca	Palpitacje	Często	-
	Omdlenia	Niezbyt często	-
	Bóle dławicowe	Rzadko,	-
	Dławica piersiowa	-	Bardzo rzadko
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko

	znacznego nadciśnienia u pacjentów z czynnikami ryzyka		
	Arytmia, w tym bradykardia, tachykardia komorowa, migotanie przedsionków,	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Często	-
	Niedociśnienie (i objawy związane z niedociśnieniem)	Niezbyt często	Często
	Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego nadciśnienia u pacjentów z czynnikami ryzyka	-	Bardzo rzadko
	Zapalenie naczyń	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej oraz śródpiersia	Duszność	Niezbyt często	Często
	Zapalenie błony śluzowej nosa	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Kaszel	Bardzo rzadko	Często
	Skurcz oskrzeli	-	Niezbyt często
	Eozynofilowe zapalenie płuc	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Rozrost dziąseł	Bardzo rzadko	-
	Ból brzucha, nudności	Często	Często
	Wymioty	Niezbyt często	Często
	Niestrawność	Niezbyt często	Często
	Zmieniona czynność jelit	Niezbyt często	-
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	-	Często
	Spaczenie smaku	Niezbyt często	-
	Biegunka, zaparcie	-	Często
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby, żółtaczką cholestatyczną	Bardzo rzadko	-
	Zapalenie wątroby cytolityczne lub cholestatyczne	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk Quincke'go	Bardzo rzadko	-
	Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i/lub krtani	-	Niezbyt często
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Łysienie	Niezbyt często	-
	Plamica	Niezbyt często	-
	Zaburzenia koloru skóry	Niezbyt często	-
	Zwiększone pocenie się, Pocenie się	Niezbyt często	-
	Świąd	-	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często	Często
Zespół Stevensa-Johnsona	Bardzo rzadko	-	
Zaburzenia mięśniowo-	Bóle stawów, bóle mięśni	Niezbyt często	-

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni	Niezbyt często	Często
		Ból pleców	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, częste oddawanie moczu	Niezbyt często	-
	Zaburzenia czynności nerek	-	Niezbyt często
	Ostra niewydolność nerek	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego oraz piersi	Impotencja	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ginekomastia	Niezbyt często	-
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	Obrzęk, obrzęk obwodowy	Często	-
	Zmęczenie	Często	-
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często	-
	Astenia	Niezbyt często	Często
	Ból	Niezbyt często	-
	Złe samopoczucie	Niezbyt często	-
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych: AlAT, AspAT (przeważnie jako konsekwencja cholestazy)	Bardzo rzadko	-
	Zwiększone stężenie bilirubiny w surowicy i zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	-	Rzadko
	Zwiększone stężenie mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy krwi, hiperkaliemia	-	Nieznana

Opisano wyjątkowe przypadki wystąpienia zespołu pozapiramidowego po zastosowaniu antagonistów wapnia.

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.

20.3.4. Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego amlodypinę + lizynopryl (Dironorm®)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego (produkt złożony: amlodypina i lizynopryl) firmy Gedeon Richter Polska Sp. z o.o. [139].

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 tabletka na dobę. Maksymalna dobową dawką to jedna tabletka. 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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

Działania niepożądane:

W trakcie kontrolowanego badania klinicznego częstość występowania reakcji niepożądanych u pacjentów (n=195) otrzymujących obie substancje czynne jednocześnie nie była większa niż u pacjentów otrzymujących monoterapię. Działania niepożądane były ograniczone do działań wcześniej zgłaszanych dla amlodypiny i/lub lizynoprylu. Reakcje niepożądane były zwykle łagodne, przemijające i rzadko uzasadniały przerwanie leczenia produktem Dironorm. Do najczęstszych reakcji

niepożądanych należały: ból głowy (8%), kaszel (5%) i zawroty głowy (3%). W kontrolowanych badaniach klinicznych zgłaszano niżej przedstawione reakcje niepożądane jako związane z jednoczesnym leczeniem amlodypiną i lizynoprylem albo monoterapią amlodypiną lub monoterapią lizynoprylem u $\geq 1\%$ pacjentów.

Tabela 28. Działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego Dironorm® (amlodypina + lizynopryl) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [139].

Układ	Działanie niepożądane	Dironorm (N=64)	Amlodypina (N=64)	Lizynopryl (N=68)
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	3%	1,5%	4,4%
	Ból głowy	8%	6%	8,8%
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	1,5%	4,6%	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej oraz śródpiersia	Kaszel	5%	3%	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	-	1,5%	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	1,5%	-	-

Częstość działań niepożądanych została zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/100$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) nieznanie (niemożliwe do oszacowania na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaobserwowane i zgłaszane działania niepożądane w trakcie leczenia lizynoprylem i amlodypiną przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego Dironorm® (amlodypina + lizynopryl) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [139].

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane lizynoprylu	Działania niepożądane amlodypiny
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Zahamowanie czynności szpiku, agranulocytoza, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Choroby autoimmunologiczne	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu oraz odżywiania	Bardzo rzadko	Hipoglikemia	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Wahania nastroju, zaburzenia snu	Bezsenność, wahania nastroju
	Rzadko	Zaburzenia psychiczne	-

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, bóle głowy	Senność, zawroty głowy, bóle głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku	Omdlenie, drżenie, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje
	Bardzo rzadko	-	Neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Niezbyt często	-	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	-	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Często	-	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego, tachykardia, kołatanie serca	-
	Bardzo rzadko	-	Zawał mięśnia sercowego, częstoskurcz komorowy, migotanie przedsionków, arytmia
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie ortostatyczne,	Zaczerwienie twarzy,
	Niezbyt często	Udar naczyniowy mózgu, choroba Raynauda	Niedociśnienie tętnicze
	Bardzo rzadko	-	Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel	-
	Niezbyt często	Nieżyt nosa	Duszność, nieżyt nosa
	Bardzo rzadko	Skurcz oskrzeli, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych/eozynofilowe zapalenie płuc, zapalenie zatok	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka, wymioty	Ból brzucha, nudności
	Niezbyt często	Ból brzucha, nudności, niestrawność	Wymioty, niestrawność, zaburzenia wypróżniania, suchość w ustach
	Rzadko	Suchość w ustach	-
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, obrzęk naczynioruchowy jelit	Zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, rozrost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczką zastoinowa	Zapalenie wątroby, żółtaczką, zastój żółci
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, ust, języka, głośni i/lub krtani, wysypka, świąd	Łysienie, wysypka, plamica, przebarwienia skóry, nasilona potliwość, świąd
	Rzadko	Łuszczyca, pokrzywka, łysienie	-
	Bardzo rzadko	Martwica toksyczno-rozplywowa naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, nasilona potliwość skóry. Obserwowano zespół obejmujący jeden lub kilka z następujących objawów: gorączka, zapalenie naczyń, bóle mięśni, bóle stawów/zapalenie stawów, dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwjądrowych, podwyższony odczyn Biernackiego (OB), eozynofilia i leukocytoza, wysypka, nadwrażliwość na światło lub inne objawy dermatologiczne.	Rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki	Niezbyt często	-	Bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle pleców

łącznie			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek	-
	Niezbyt często	-	Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, zwiększona częstość oddawania moczu
	Rzadko	Ostra niewydolność nerek, mocznica	-
	Bardzo rzadko	Skapomocz, bezmocz	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Impotencja	Impotencja, ginekomastia
	Rzadko	Ginekomastia	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	-	Obrzęk, zmęczenie
	Niezbyt często	Zmęczenie, astenia	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie, astenia
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Podwyższone stężenie mocznika we krwi, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy, hiperkaliemia, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych,	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała
	Rzadko	Zmniejszenie poziomu hemoglobiny, zmniejszony hematokryt, zwiększone stężenie bilirubiny w surowicy, hiponatremia	-
	Bardzo rzadko	-	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

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.

20.3.5. Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego ramipryl + felodypinę (Delmuno®)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Delmuno® (produkt złożony: ramipryl i felodypina) firmy Sanofi Aventis Deutschland GmbH [140].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnadciśnieniowe.

Kod ATC: C09BB05.

Mechanizm działania felodypiny:

Felodypina jest naczynioselektywnym antagonistą wapnia, który obniża ciśnienie tętnicze przez zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego w wyniku bezpośredniego działania rozkurczającego

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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, niedokrwienny 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.

Działania niepożądane:

Działania niepożądane, które mogą występować podczas leczenia felodypiną przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Działania niepożądane związane z podawaniem felodypiny na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Delmuno® 5+5 [140].

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥ 1/100)	Nieżyty często (> 1/1000, < 1/100)	Rzadko (> 1/10 000, < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy, parestezje	Omdlenia	-
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca, obrzęki obwodowe	-	-	Zapalenie naczyń z obecnością leukocytoklastów
Zaburzenia serca	-	Przyspieszona czynność serca, kołatanie serca	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Nudności, ból brzucha	Wymioty	Przerost dziąseł, zapalenie dziąseł
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	-	-	Hiperglikemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Wysypka, świąd	Pokrzywka	Reakcje nadwrażliwości na światło, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Zmęczenie	-	Gorączka
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	-	-	Ból stawów, ból mięśni	-
Zaburzenia psychiczne	-	-	Impotencja/zaburzenia	-

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



			czynności seksualnych	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	-	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	-	Częstomocz
Zaburzenia odporności	-	-	-	Reakcje nadwrażliwości

Działania niepożądane, które mogą występować podczas leczenia ramiprylem, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Działania niepożądane związane z podawaniem ramiprylu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Delmuno® 5+5 [140].

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$)	Niezbyt często ($> 1/1000, < 1/100$)	Rzadko ($> 1/10\ 000,$ $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Suchy, łaskoczący kaszel	-	Zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, skurcz oskrzeli, duszność, nasilenie astmy, zapalenie błony śluzowej nosa	-
Zaburzenia układu nerwowego	-	Ból głowy, zaburzenia równowagi, zaburzenie reakcji	Zawroty głowy, omdlenia, drżenie, zaburzenia odczuwania smaku i zapachu, brak smaku	Parestezje
Zaburzenia naczyniowe	-	Częstoskurcz	Obrzęk naczyniowy, uderzenie krwi	Nasilenie zaburzeń przepływu z powodu zwężenia naczyń, wywołanie lub nasilenie zjawiska Raynauda, zapalenie naczyń, przejściowy atak niedokrwienny, niedokrwienny udar lub niedokrwienie mózgu
Zaburzenia serca	-	-	Ciężkie obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, kołatanie serca, zaburzenia regulacji ortostatycznej, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca	Niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, wstrząs krążeniowy, niewydolność tętnic wieńcowych
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Nudności	Suchość w jamie ustnej, zapalenie języka, reakcje zapalne jamy ustnej i przewodu pokarmowego, dyskomfort brzucha, ból żołądka, zaburzenia trawienia, zaparcie, biegunka, wymioty	Niedrożność jelit

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i zaburzenia równowagi elektrolitowej	-	Zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi, zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych	Zmniejszenie stężenia sodu w surowicy krwi, zwiększenie miana przeciwciał przeciw jądrowych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	-	Utrata apetytu	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka, pokrzywka	-	Wysypka plamisto-grudkowa, pęcherzyca, nasilenie łuszczycy, zmiany przypominające łuszczycę, wysypka przypominająca pęcherzycę lub liszaj, zmiany na błonach śluzowych, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa i Johnsona, toksyczna martwica rozplywna naskórka, wyłysienie, oddzielanie się paznokcia od łożyska, nadwrażliwość na światło, zapalenie błon śluzowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Oslabienie, senność, zawroty głowy	Zmęczenie, nadmierne pocenie się	Gorączka
Zaburzenia oka	-	Zapalenie spojówek	Zaburzenia widzenia	-
Zaburzenia ucha i błędnika	-	-	Szum w uszach, zaburzenia słyszenia	-
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	-	-	Kurcze mięśni	Ból mięśni, ból stawów, zapalenie mięśni
Zaburzenia psychiczne	-	-	Nerwowość, obniżenie nastroju, niepokój, splątanie, zapalenia snu, uczucie lęku, senność, zmniejszenie libido	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi i(lub) stężenia bilirubiny, żółtaczką cholestatyczną	-	Zapalenie trzustki, niewydolność wątroby, zapalenie wątrobowo-komórkowe lub cholestatyczne
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	-	Częstomocz

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek i stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby białych krwinek lub płytek krwi	Agranulocytoza, pancytopenia, zaburzenie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, eozynofilia, przyspieszenie odczynu opadania krwinek czerwonych, leukocytoza
Zaburzenia odporności	-	-	Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne	-
Zaburzenia układu płciowego i piersi	-	-	Okresowe zaburzenie erekcji	-
Zaburzenia gruczołów wydzielania wewnętrznego	-	-	-	Ginekomastia

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.

[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 kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

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

20.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego



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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

■
■

■
■
■

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

20.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego



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

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

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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[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> <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> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

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

	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p> <ul style="list-style-type: none">• [Redacted text]• [Redacted text]• [Redacted text]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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 kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

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

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

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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

--	--	--	--	--

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



--	--	--	--



			[REDACTED]
--	--	--	------------

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

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

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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

--	--	--	--

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



			<p>[REDACTED]</p>
[REDACTED]	<p>[REDACTED]</p>		
[REDACTED]	<p>[REDACTED]</p>		

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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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



			[REDACTED]
--	--	--	------------

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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



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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



--	--	--	--

--	--	--	--

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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



--	--	--	--

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

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

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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



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

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

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted header row]	
[Redacted cell]	[Redacted cell]
[Redacted cell]	[Redacted cell]
[Redacted row]	
[Redacted row]	
[Redacted cell]	[Redacted cell]
[Redacted row]	
[Redacted cell]	[Redacted cell]
[Redacted cell]	[Redacted cell]
[Redacted row]	
[Redacted cell]	[Redacted cell]

[Redacted text block]

[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 text]

[Redacted text]

Analiza kliniczna 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. Przegląd systematyczny badań.



[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
III	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]

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

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.