

Sakubitryl/walsartan (Entresto[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, marzec 2023

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

Tomasz Macioch
Maciej Niewada

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa, Polska

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	7
1 Cel analizy.....	9
2 Problem zdrowotny.....	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.2 Rozpoznawanie	11
2.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	12
2.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą	14
2.5 Aktualne postępowanie medyczne.....	15
2.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	17
2.7 Wybór populacji docelowej.....	20
3 Interwencja	21
3.1 Charakterystyka interwencji.....	21
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	22
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	22
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	23
3.1.4 Mechanizm działania	24
3.1.5 Przedawkowanie	25
3.1.6 Działania niepożądane	25
3.1.7 Kompetencje personelu.....	27
3.2 Status refundacyjny w Polsce	27
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla sakubitryl/walsartan.....	27
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla sakubitryl/walsartan.....	29
3.5 Rekomendacje refundacyjne	31
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	31
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	35
4 Technologie opcjonalne.....	40
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	40
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	41
4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów	55
4.3.1 Enalapril	55
4.3.2 Benazepryl chlorowodorku	60
4.3.3 Cilazapryl	65
4.3.4 Lizynopryl.....	70
4.3.5 Peryndopryl.....	76
4.3.6 Chinapryl.....	84

4.3.7	Ramipryl	89
5	Efekty zdrowotne	96
6	Rodzaj i jakość dowodów	98
7	Podsumowanie	99
	Spis tabel	100
	Bibliografia	102

Wykaz skrótów i akronimów

ACC	Fundacja Amerykańskiego Kolegium Kardiologicznego (ang. <i>American College of Cardiology Foundation</i>)
ACEi	Inhibitory konwertazy angiotensyny
AF	Migotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i>)
AHA	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>American Heart Association</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	Antagoniści receptora angiotensyny
ARNI	Inhibitor receptora angiotensyny-neprylizyny
ASA	Kwas acetylosalicylowy
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AT1	Angiotensyna II typu 1 (ang. <i>angiotensin II type 1</i>)
AWMSG	Walijska agencja HTA - All Wales Medicines Strategy Group
b. d.	Brak danych
BB	Beta-blokery
BC	Kolumbia Brytyjska (ang. <i>British Columbia</i>)
BPM	Uderzenia na minutę (ang. <i>beats per minute</i>)
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCS	Kanadyjskie Towarzystwo Sercowo-Naczyniowe (ang. <i>Canadian Cardiovascular Society</i>)
CGMP	Cykliczny guanozyno-3',5'-monofosforan
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CVD	Chemiczne osadzanie z fazy gazowej (ang. <i>Chemical Vapour Deposition</i>)
DALY	Wskaźnik określający lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
DCS	Duńskie Towarzystwo Kardiologiczne (duń. <i>Dansk Cardiologisk Selskab</i>)
EF	Fracja wyrzutowa (ang. <i>ejection Fraction</i>)
eGFR	wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. <i>europaean public assessment report</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	Niemiecka agencja HTA - Gemeinsamer Bundesausschuss
GDMT	(ang. <i>guideline-directed medical treatment therapy</i>)
GMMMG	Greater Manchester Medicines Management Group

GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GVS	Niderlandzka lista refundacyjna leków
HAS	Francuska agencja HTA - Haute Autorite de Sante
HF	Niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>)
HF-mrEF	Niewydolność serca o pośredniej frakcji wyrzutowej (ang. <i>heart failure with mid-range ejection fraction</i>)
HF-pEF	Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. <i>heart failure with preserved ejection fraction</i>)
HF-rEF	Niewydolność serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową (ang. <i>heart failure with reduced ejection fraction</i>)
HFS	Amerykańskie Towarzystwo Niewydolności Serca (ang. <i>Heart Failure Society of America</i>)
H-ISDN	Połączenie hydralazyny i diazotanu izosorbidu (ang. <i>hydralazine-isosorbide dinitrate</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
KCCQ	Kwestionariusz Kardiomiopatii Kansas City (ang. <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>)
LBBB	Blok lewej odnogi pęczka Hisa (ang. <i>left bundle branch block</i>)
LBQ657	Aktywny metabolit sakubitrylu
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricle ejection fraction</i>)
MI	Zawał serca
MRA	Antagoniści receptora mineralokortykoidowego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
n.r.	nie raportowano
NCPE	Irlandzka agencja HTA - National Centre for Pharmacoeconomics
NEP	Neprylizyna
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHFA	Australijska Narodowa Fundacja Serca (ang. <i>National Heart Foundation of Australia</i>)
NHS	Narodowa Służba Zdrowia (Wielka Brytania) (ang. <i>National Health Service</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence
NIHR	Brytyjski narodowy instytut badawczy - National Institute for Health Research
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
NP	Peptydy natriuretyczne (ang. <i>Natriuretic peptides</i>)

NYHA	New York Heart Association
OB	Odczyn Biernackiego
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odpowieź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)
p	istotność statystyczna
PBS	Australijska agencja HTA - Pharmaceutical Benefits Scheme
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
PNS	Przewlekła niewydolność serca
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PUFA	Omega-3 wielonienasycone kwasy tłuszczowe (ang. <i>polyunsaturated fatty acids</i>)
QALY	Długość życia skorygowana o jego jakość (z ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
r.ż.	Rok życia
RAASi	Inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. <i>Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RSS	Schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SBP	Ciśnienie skurczowe (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SCD	Nagły zgon sercowy (ang. <i>sudden cardiac death</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SGLT2i	Inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego typu 2
SIADH	Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Szkocka agencja HTA - Scottish Medicines Consortium
SR	Przegląd systematyczny (ang. <i>systematic review</i>)
UK	Zjednoczone Królestwo, Wielka Brytania
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>years of life lost</i>)
ZN	Niderlandzka agencja HTA - Zorginstituut Nederland

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych sakubitrylu/walsartanu (Entresto®) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Problem zdrowotny

Niewydolność serca (ICD-10: I50) (HF, ang. heart failure) to stan, w którym w wyniku zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju, bądź właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższeniu ciśnienia napętniania, co powoduje objawy kliniczne (zwłaszcza ograniczenie tolerancji wysiłku i nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody). Niewydolność serca dzieli się tradycyjnie na odrębne fenotypy w zależności od zmierzonej frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, left ventricular ejection fraction). Niewydolność serca z obniżoną LVEF (HFrEF, ang. heart failure with reduced ejection fraction) definiuje się jako wartości $\leq 40\%$, tj. istotne pogorszenie czynności skurczowej LV.

Epidemiologia

Według szacunków w Europie i Ameryce Północnej HF występuje u 1-2% osób dorosłych, przy czym chorobowość zwiększa się gwałtownie po 75 r.ż. do 10-20% osób w wieku 70-80 lat. Zgodnie z danymi z Map Potrzeb Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zapadalność na niewydolność serca w Polsce wyniosła 125 515 (329,61/100 000), natomiast rozpowszechnienie wynosiło 741 582 (1 947,41/100 000), a śmiertelność 126 761 (332,88/100 000). Odsetek pacjentów z HFrEF szacowany jest na około 60% pacjentów z niewydolnością serca

Metody leczenia

Zgodnie z europejskimi wytycznymi (ESC 2021) oraz polskimi wytycznymi (PTK 2021) farmakoterapia zalecana u pacjentów z niewydolnością serca (w II-IV klasie wg NYHA) z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF $\leq 40\%$) obejmuje zalecenia dotyczące stosowania:

- ACEi u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (klasa zaleceń I; poziom wiarygodności danych A);
- beta-adrenolityków u stabilnych pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (klasa zaleceń I; poziom wiarygodności danych A);
- MRA u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (klasa zaleceń I; poziom wiarygodności danych A);
- dapagliflozyny lub empagliflozyny u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (klasa zaleceń I; poziom wiarygodności danych A);
- połączenia sakubitrylu i walsartanu zamiast ACEi u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (klasa zaleceń I; poziom wiarygodności danych B).

Sytuacja refundacyjna

Obecnie preparat Entresto nie jest refundowany w Polsce.

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią pacjenci z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi Sakubitryl/walsartan (Entresto®);
- (C) komparatory, do których należy:
 - Inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagoniści receptora dla angiotensyny (RAASi);
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej:
 - zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych lub pierwsza hospitalizacja z powodu pogorszenia niewydolności serca;
 - zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych;
 - pierwsza hospitalizacja z powodu pogorszenia niewydolności serca;
 - zgon z jakiegokolwiek przyczyny;
 - wystąpienie migotania przedsionków (w grupie pacjentów, u których w momencie randomizacji wcześniej tego nie odnotowano);
 - zmniejszenie sprawności nerek;
 - zmiana wyniku w punktacji klinicznej KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) po 8 miesiącach w stosunku do oceny wyjściowej;
 - działania niepożądane w tym szczególnie:
 - poważne zdarzenia niepożądane.
- (S) typ badań, tj.:
 - Opracowania pierwotne:
 - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne.
 - Opracowania wtórne:
 - przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.
 - Badania efektywności praktycznej:
 - jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych sakubitryl/walsartan (Entresto®) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*) w odniesieniu do zastosowania Entresto w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- wyniki zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentację analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentację efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentację aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Niewydolność serca (ICD-10: I50) (HF, ang. heart failure) to stan, w którym w wyniku zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju, bądź właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższeniu ciśnienia napętniania, co powoduje objawy kliniczne (zwłaszcza ograniczenie tolerancji wysiłku i nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody).[Szczeklik 2015] Niewydolność serca dzieli się tradycyjnie na odrębne fenotypy w zależności od zmierzonej frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, left ventricular ejection fraction):

- niewydolność serca z obniżoną LVEF definiuje się jako wartości $\leq 40\%$, tj. istotne pogorszenie czynności skurczowej LV. Stan ten określa się jako HF_rEF (ang. heart failure with reduced ejection fraction);
- niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową (lub z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową), u których LVEF wynosi od 41% do 49% ((HF_mrEF, ang. heart failure with mildly reduced ejection fraction);
- niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, którą rozpoznaje się u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi HF, u których stwierdza się nieprawidłowości strukturalne i/lub czynnościowe w sercu oraz/lub zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych, ale LVEF wynosi $\geq 50\%$ (HF_pEF, ang. heart failure with preserved ejection fraction).

2.1.1.1 Etiologia i patogeneza

Przewlekła niewydolność serca może być następstwem dysfunkcji mięśnia sercowego, zaburzeń rytmu, wad zastawkowych i chorób osierdzia. Niedokrwistość, niewydolność nerek czy też niedoczynność tarczycy oraz stosowanie leków kardiodepresyjnych mogą przyczynić się do zaostrzenia niewydolności serca, ale rzadko bywają jej przyczyną. Przyczyny ostrego obrzęku płuc oraz wstrząsu kardiogenego są podobne jak w przypadku przewlekłej niewydolności serca, chociaż obrzęk płuc rzadko jest następstwem chorób osierdzia. W Europie najczęstszą przyczyną niewydolności serca w grupie pacjentów poniżej 75 r.ż., jest dysfunkcja mięśnia sercowego w następstwie zawału serca; zwykle towarzyszy jej jednoznaczne upośledzenie funkcji skurczowej. Pośród pacjentów w podeszłym wieku, którzy są diagnozowani mniej intensywnie, precyzyjne rozpoznanie niewydolności serca i jej etiologii jest znacznie trudniejsze, także z powodu współwystępowania wielu innych chorób. W tej grupie wiekowej istotniejszymi przyczynami niewydolności serca są: skurczowe nadciśnienie tętnicze i przerost serca, utrata komórek miokardium oraz włóknienie, która manifestuje się przede wszystkim upośledzeniem czynności rozkurczowej. Etiologia niewydolności serca jest uzależniona od pochodzenia etnicznego, warunków socjoekonomicznych, a także regionu geograficznego. Niewydolność serca może być także następstwem wielu dodatkowych czynników, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa i wady zastawkowe. [Remme 2002]

2.2 Rozpoznawanie

Rozpoznanie niewydolności serca wymaga stwierdzenia obecności objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych NS oraz obiektywnych cech dysfunkcji serca (badania obrazowe). Do typowych objawów należą duszność, męczliwość i obrzęki kostek. Objawy podmiotowe i przedmiotowe są niewystarczająco dokładne, aby można było rozpoznawać NS. W ramach oceny pacjentów z podejrzeniem NS zaleca się następujące badania dodatkowe:

- elektrokardiogram (EKG)
- oznaczenia peptydów natriuretycznych
 - peptydu natriuretycznego typu B (BNP, B-type natriuretic peptide) (norma <35 pg/ml),
 - N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, N-terminal
 - pro-B-type natriuretic peptide) (norma<125 pg/ml) lub
 - środkowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu A (MR-proANP, mid-regional pro-atrial natriuretic peptide) (norma<40 pmol/l).
- podstawowe badania laboratoryjne krwi, takie jak stężenie mocznika i elektrolitów w surowicy, morfologia krwi obwodowej oraz badania czynności wątroby i tarczycy, w celu różnicowania między HF a innymi stanami, a także uzyskania informacji prognostycznych oraz wskazówek mogących ukierunkować leczenie.
- echokardiografia jest zalecana jako podstawowe badanie w celu oceny czynności serca. Echokardiografia oprócz określenia LVEF (patrz Tab. 1) dostarcza również informacji na temat innych parametrów, takich jak wielkość jam serca, ekscentryczny lub koncentryczny LVH, regionalne zaburzenia czynności skurczowej (które mogą wskazywać na CAD, kardiomiopatię takotsubo lub zapalenie mięśnia sercowego), czynność RV, nadciśnienie płucne, czynność zastawek oraz wskaźniki czynności rozkurczowej.
- zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej w celu oceny innych potencjalnych przyczyn duszności (np. choroby płuc). Może ono również dostarczyć danych przemawiających za rozpoznaniem HF (np. zastój w krążeniu płucnym lub powiększenie serca). [PTK 2021]

Tab. 1. Klasyfikacja niewydolności serca w zależności od wartości LVEF

Rodzaj HF	Definicja		
	Kryterium 1	Kryterium 2	Kryterium 3
HF ze zredukowaną frakcją wyrzutową (HF-rEF)	LVEF <40%	Objawy podmiotowe ± przedmiotowe	-
HF o pośredniej frakcji wyrzutowej (HF-mrEF)	LVEF 40-49%	Objawy podmiotowe ± przedmiotowe	1. Podwyższony poziom peptydów natriuretycznych 2. Co najmniej jedno dodatkowe kryterium: <ul style="list-style-type: none"> • istotna strukturalna choroba serca • dysfunkcja rozkurczowa
HF z zachowaną frakcją wyrzutową (HF-pEF)	LVEF ≥50%	Objawy podmiotowe ± przedmiotowe	1. Podwyższony poziom peptydów natriuretycznych

Rodzaj HF	Definicja		
	Kryterium 1	Kryterium 2	Kryterium 3
			2. Co najmniej jedno dodatkowe kryterium: <ul style="list-style-type: none"> • istotna strukturalna choroba serca • dysfunkcja rozkurczowa

HF-niewydolność serca, LVEF - Frakcja wyrzutowa lewej komory

2.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Objawy stanowią wypadkową tzw. niewydolności wstecznej i niewydolności rzutu, i występują w różnych konstelacjach, w zależności od tego, która komora serca jest niewydolna:

1. Objawy niewydolności lewokomorowej (zastoju w krążeniu małym):
 - a) podmiotowe - duszność (w spoczynku lub podczas wysiłku), kaszel
 - b) przedmiotowe - trzeszczenia i rżężenia, którym mogą towarzyszyć świsty i furczenia
2. Objawy niewydolności prawokomorowej (zastoju w krążeniu dużym):
 - a) podmiotowe - obrzęki zlokalizowane w najniższej położonych częściach ciała; ból lub uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej wskutek powiększenia wątroby; nykturia; brak łaknienia, nudności i zaparcie,
 - b) przedmiotowe - płyn przesiękowy w jamach ciała - jamach opłucnej i jamie brzusznej; powiększenie i tkiwość wątroby w badaniu palpacyjnym; stwardniała, zanikowa wątroba występuje w następstwie wieloletniej PNS; niewielkiego stopnia żółtaczką; nadmierne wypełnienie żył szyjnych, niekiedy refluks wątrobowo-szyjny oraz objaw Kussmaula (paradoksalne zwiększenie ciśnienia w żyłach szyjnych podczas wdechu).
3. Objawy wspólne i inne (w tym objawy małego rzutu serca):
 - a) podmiotowe - zmniejszona tolerancja wysiłku, przy większym zaawansowaniu PNS skąpomocz,
 - b) przedmiotowe - bledność i ochłodzenie skóry kończyn, wzmożona potliwość, rzadko sinica obwodowa; tachykardia i III ton serca (często w dysfunkcji skurczowej lewej komory) lub IV ton serca, wzmożona akcentacja składowej płucnej II tonu; niekiedy szmer związany z wadą serca stanowiącą pierwotną przyczynę PNS lub wtórną do powiększenia serca; zmniejszenie amplitudy ciśnienia tętniczego, niewielkie podwyższenie ciśnienia rozkurczowego; tętno naprzemienne, tętno dziwaczne; oddech Cheyne'a i Stokesa; objawy zaburzeń przepływu mózgowego, zwłaszcza u osób starszych; niekiedy stan podgorączkowy wskutek obkurczenia naczyń skórnych i ograniczenia utraty ciepła.

4. Objawy PNS ze zwiększoną pojemnością minutową serca, wynikające z krążenia hiperkinetycznego:

a) zwiększona amplituda ciśnienia tętniczego; unoszące uderzenie koniuszkowe; duże i chybkie tętno, czasami tętno włośniczkowe; tachykardia; zmiany osłuchowe; zwiększone ocieplenie i zaczerwienienie skóry; w razie przetoki tętniczo-żylny zwolnienie czynności serca po uciśnięciu przetoki.

5. Objawy kliniczne rozkurczowej PNS są podobne do objawów PNS z dysfunkcją skurczową - duszność wysiłkowa i inne objawy zastoju w krążeniu płucnym, natomiast zwykle nie występują wyraźne objawy hipoperfuzji obwodowej.

Na ocenie stopnia pogorszenia wydolności czynnościowej opiera się klasyfikacja ciężkości PNS wg New York Heart Association (NYHA). [Szczeklik 2015]

Tab. 2. Klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association

Klasa	Wydolność wysiłkowa
I	bez ograniczeń - zwykły wysiłek fizyczny nie powoduje większego zmęczenia, duszności ani kołatania serca
II	niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej - bez dolegliwości w spoczynku, ale zwykła aktywność powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność
III	znaczne ograniczenie aktywności fizycznej - bez dolegliwości w spoczynku, ale aktywność mniejsza niż zwykła powoduje wystąpienie objawów
IV	każda aktywność fizyczna wywołuje dolegliwości; objawy podmiotowe niewydolności serca występują nawet w spoczynku, a jakakolwiek aktywność nasila dolegliwości

Przebieg naturalny

PNS jest chorobą postępującą. Stopniowo pogarsza się wydolność czynnościowa, a stopień jej pogorszenia stanowi podstawę powszechnie stosowanej klasyfikacji niewydolności serca według New York Heart Association.

Pogłębieniu się PNS sprzyja głównie nieleczona lub leczona nieskutecznie choroba podstawowa, przede wszystkim choroba niedokrwienna serca i nadciśnienie tętnicze.

Przyczyny zaostrzeń PNS:

- Ostre zespoły wieńcowe;
- Zła kontrola ciśnienia tętniczego;
- Zaburzenia rytmu - tachyarytmie (najczęściej migotanie przedsionków) lub bradyarytmie;
- Zatorowość płucna;
- Zapalenie wsierdzia i mięśnia sercowego;
- Stany krążenia hiperkinetycznego;
- Zakażenia (zwłaszcza zapalenie płuc);
- Pogorszenie wydolności nerek;
- Jatrogenne:
 - a) Nadmierna podaż sodu i płynów

b) Stosowanie leków:

- o ujemnym działaniu chronotropowym lub inotropowym;
 - kardiotoksycznych;
 - powodujących zatrzymanie sodu i wody;
 - powodujących pogorszenie wydolności nerek;
 - zaburzenia czynności tarczycy wywołane przez amiodaron.;
- Nadużywanie alkoholu;
 - Używanie kokainy. [Szczeklik 2005]

Powikłania

Powikłania przewlekłej niewydolności serca:

- Nagła śmierć sercowa – jest przyczyną 30-50% zgonów chorych z przewlekłą niewydolnością serca;
- Migotanie przedsionków - występuje u 10-30% chorych z przewlekłą niewydolnością serca w II i III klasie NYHA, u 40-50% chorych z przewlekłą niewydolnością serca w klasie IV NYHA oraz u około 4% chorych z bezobjawową dysfunkcją lewej komory;
- Zatorowość, zwłaszcza do ośrodkowego układu nerwowego. [Szczeklik 2005]

Rokowanie

Śmiertelność w objawowej dysfunkcji skurczowej lewej komory wynosi około 10% rocznie. Mediana czasu przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych wynosi 6 lat. [Szczeklik 2015]

2.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Według szacunków w Europie i Ameryce Północnej HF występuje u 1-2% osób dorosłych, przy czym chorobowość zwiększa się gwałtownie po 75 r.ż. do 10-20% osób w wieku 70-80 lat. [Szczeklik 2015]

Dane epidemiologiczne dla Polski oszacowano w oparciu o Mapy Potrzeb Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, które raportują dane za 2021 rok. [Mapy Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026] Zgodnie z tymi danymi, zapadalność na niewydolność serca wyniosła 125 515 (329,61/100 000), natomiast rozpowszechnienie wynosiło 741 582 (1 947,41/100 000) i odnotowano 126 761 (332,88/100 000) zgonów związanych z tą chorobą. Liczebność populacji pacjentów z niewydolnością serca oszacowano w oparciu o dane przedstawiające chorobowość niewydolności serca. Pominęto dane na temat zapadalności na niewydolność serca, ponieważ jest ona na poziomie śmiertelności. (Tab. 3).

Tab. 3. Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ - dane za 2021 r.

	Wartości bezwzględne			Wartości na 100 000 os.		
	K	M	K + M	K	M	K + M
Epidemiologia						
zapadalność	62 169	63 346	125 515	315,99	344,16	329,61
chorobowość	388 076	353 506	741 582	1 972,5	1 920,59	1 947,41
zgony	65 715	61 046	126 761	334,01	331,66	332,88

K - kobiety; M - mężczyźni.

Kolejnym etapem w wyznaczaniu populacji docelowej było oszacowanie liczebności populacji pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. W tym celu wykorzystano dane z długoterminowego rejestru ESC na temat niewydolności serca (odsetek pacjentów ze zmniejszoną frakcją wyrzutową) - patrz Tab. 4.

Tab. 4. Liczebność populacji pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

	Niewydolność serca	Odsetek	Niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową
Epidemiologia			
Chorobowość	741 582	60%	444 949

2.5 Aktualne postępowanie medyczne

Zgodnie z europejskimi wytycznymi (ESC 2021) oraz polskimi wytycznymi (PTK 2021)^{*} farmakoterapia zalecana u pacjentów z niewydolnością serca (w II-IV klasie wg NYHA) z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF \leq 40%) obejmuje zalecenia dotyczące stosowania:

- ACEi u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (klasa zaleceń I; poziom wiarygodności danych A);
- beta-adrenolityków u stabilnych pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (klasa zaleceń I; poziom wiarygodności danych A);
- MRA u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (klasa zaleceń I; poziom wiarygodności danych A);
- dapagliflozyny lub empagliflozyny u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (klasa zaleceń I; poziom wiarygodności danych A);
- połączenia sakubitrylu i walsartanu zamiast ACEi u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (klasa zaleceń I; poziom wiarygodności danych B).

^{*} Wytyczne ESC 2021 zostały przyjęte i opublikowane w polskim tłumaczeniu przez PTK 2021.

Inne zalecane w wytycznych ESC 2021 i PTK 2021 leki wskazane u wybranych pacjentów z niewydolnością serca (w II-IV klasie według NYHA) z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF $\leq 40\%$) obejmowały:

- diuretyki u pacjentów z HFrEF i objawami przedmiotowymi i/lub podmiotowymi zastoju w celu zmniejszenia objawów HF, poprawy wydolności fizycznej oraz zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF; klasa zaleceń I; poziom wiarygodności danych C
- ARB (kandesartan, losartan i walsartan) stosowane w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u objawowych pacjentów, którzy nie tolerują ACEI ani ARNI (pacjenci powinni również otrzymywać beta-adrenolityk i MRA) (klasa zaleceń I; poziom wiarygodności danych B);

W ramach postępowania medycznego należy rozważyć:

- iwabradynę u objawowych pacjentów z LVEF $\leq 35\%$, rytmem zatokowym i spoczynkową czynnością serca ≥ 70 uderzeń/min pomimo stosowania beta-adrenolityku w dawce o skuteczności udokumentowanej w badaniach klinicznych (lub mniejszej dawce, która jest maksymalną tolerowaną), ACEI (lub ARNI) i MRA, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa zaleceń IIa; poziom wiarygodności danych B);
- iwabradynę u objawowych pacjentów z LVEF $\leq 35\%$, rytmem zatokowym i spoczynkową czynnością serca ≥ 70 uderzeń/min, którzy nie tolerują beta-adrenolityku lub mają do niego przeciwwskazania, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Pacjenci powinni otrzymywać również ACEI (lub ARNI) i MRA (klasa zaleceń IIa; poziom wiarygodności danych C);
- połączenie hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu u pacjentów, którzy identyfikują się jako osoby rasy czarnej, z LVEF $\leq 35\%$ lub LVEF $< 45\%$ w połączeniu z powiększoną lewą komorą, w III-IV klasie według NYHA pomimo leczenia za pomocą ACEI (lub ARNI), beta-adrenolityku i MRA, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu; (klasa zaleceń IIa; poziom wiarygodności danych B).

Wytyczne wskazują również na możliwość rozważenia:

- wericiguatu u pacjentów w II-IV klasie według NYHA, u których nastąpiło pogorszenie HF pomimo leczenia za pomocą ACEI (lub ARNI), beta-adrenolityku i MRA, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF (klasa zaleceń IIb; poziom wiarygodności danych B);
- połączenia hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu u objawowych pacjentów z HFrEF, którzy nie tolerują ACEI, ARB ani ARNI (lub leki te są u nich przeciwwskazane), w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (klasa zaleceń IIb; poziom wiarygodności danych B);
- digoksyny u objawowych pacjentów z HFrEF i rytmem zatokowym pomimo leczenia za pomocą ACEI (lub ARNI), beta-adrenolityku i MRA w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji zarówno z wszystkich przyczyn, jak i z powodu HF (klasa zaleceń IIb; poziom wiarygodności danych B).

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Entresto, byłby on pierwszym refundowanym w Polsce złożonym produktem leczniczym zawierającym walsartan (antagonistę receptora angiotensyny) w połączeniu z sakubitrylem (inhibitorem neprylizyny) zalecanym w wytycznych zamiast ACEi u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (klasa zaleceń I; poziom wiarygodności danych B).

2.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 15.02.2023 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Ze względu na postęp w dziedzinie kardiologii pominięto dokumenty opublikowane przed 2021 rokiem. Zidentyfikowano dokumenty wytycznych praktyki klinicznej następujących organizacji:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) z 2021 roku;
- European Society of Cardiology (ESC) z 2021 roku;
- American Heart Association, American College of Cardiology Foundation, Heart Failure Society of America (AHA/ACC/HFS) z 2022 roku;
- Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) z 2022 roku;

W Tab. 5 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych. Technologia wnioskowana zaznaczona jest kolorem zielonym.

Tab. 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTK 2021 (Polska)	Wytyczne ESC, które zostały przyjęte i opublikowane w polskim tłumaczeniu przez PTK.
ESC 2021(Europa)	<p>Farmakoterapia zalecana u pacjentów z niewydolnością serca (w II-IV klasie wg NYHA) z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF\leq40%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACEI jest zalecany u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu; klasa zaleceń I; poziom wiarygodności danych A • Beta-adrenolityk jest zalecany u stabilnych pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu; klasa zaleceń I; poziom wiarygodności danych A • MRA jest zalecany u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu; klasa zaleceń I; poziom wiarygodności danych A • Dapagliflozyna lub empagliflozyna są zalecane u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu; klasa zaleceń I; poziom wiarygodności danych A • Połączenie sakubitrilu i walsartanu jest zalecane zamiast ACEI u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu; klasa zaleceń I; poziom wiarygodności danych B <p>Inne leki wskazane u wybranych pacjentów z niewydolnością serca (w II-IV klasie według NYHA) z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF \leq40%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diuretyki są zalecane u pacjentów z HFrEF i objawami przedmiotowymi i/lub podmiotowymi zastoju w celu zmniejszenia objawów HF, poprawy wydolności fizycznej oraz zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF; klasa zaleceń I; poziom wiarygodności danych C • ARB (kandesartan, losartan i walsartan) jest zalecany w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u objawowych pacjentów, którzy nie tolerują ACEI ani ARNI (pacjenci powinni również otrzymywać beta-adrenolityk i MRA); klasa zaleceń I; poziom wiarygodności danych B

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Iwabradynę należy rozważyć u objawowych pacjentów z LVEF $\leq 35\%$, rytmem zatokowym i spoczynkową czynnością serca ≥ 70 uderzeń/min pomimo stosowania beta-adrenolityku w dawce o skuteczności udokumentowanej w badaniach klinicznych (lub mniejszej dawce, która jest maksymalną tolerowaną), ACEI (lub ARNI) i MRA, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych; klasa zaleceń IIa; poziom wiarygodności danych B • Iwabradynę należy rozważyć u objawowych pacjentów z LVEF $\leq 35\%$, rytmem zatokowym i spoczynkową czynnością serca ≥ 70 uderzeń/min, którzy nie tolerują beta-adrenolityku lub mają do niego przeciwwskazania, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Pacjenci powinni otrzymywać również ACEI (lub ARNI) i MRA; klasa zaleceń IIa; poziom wiarygodności danych C • Vericiguat można rozważyć u pacjentów w II-IV klasie według NYHA, u których nastąpiło pogorszenie HF pomimo leczenia za pomocą ACEI (lub ARNI), beta-adrenolityku i MRA, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF; klasa zaleceń IIb; poziom wiarygodności danych B • Połączenie hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu należy rozważyć u pacjentów, którzy identyfikują się jako osoby rasy czarnej, z LVEF $\leq 35\%$ lub LVEF $< 45\%$ w połączeniu z powiększoną lewą komorą, w III-IV klasie według NYHA pomimo leczenia za pomocą ACEI (lub ARNI), beta-adrenolityku i MRA, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu; klasa zaleceń IIa; poziom wiarygodności danych B • Połączenie hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu można rozważyć u objawowych pacjentów z HFrEF, którzy nie tolerują ACEI, ARB ani ARNI (lub leki te są u nich przeciwwskazane), w celu zmniejszenia ryzyka zgonu; klasa zaleceń IIb; poziom wiarygodności danych B • Digoksynę można rozważyć u objawowych pacjentów z HFrEF i rytmem zatokowym pomimo leczenia za pomocą ACEI (lub ARNI), beta-adrenolityku i MRA w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji (zarówno z wszystkich przyczyn, jak i z powodu HF); klasa zaleceń IIb; poziom wiarygodności danych B
AHA/ACC/HFSA 2022 (USA)	<ul style="list-style-type: none"> • Hamowanie układu renina-angiotensyna jest zalecane w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności u pacjentów z HFrEF, a ARNi, ACEi lub ARB są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu. Jeśli chorzy mają przewlekłą objawową HFrEF z objawami II lub III klasy NYHA i tolerują ACEi lub ARB, powinni zostać przeniesieni na ARNi ze względu na poprawę chorobowości i śmiertelności. ARNi zaleca się jako leczenie de novo u hospitalizowanych chorych z ostrą HF przed wypisem ze szpitala, ze względu na poprawę stanu zdrowia, redukcję biomarkera prognostycznego NT-proBNP oraz poprawę parametrów przebudowy LV w porównaniu z ACEi/ARB. Chociaż dane są ograniczone, zastosowanie ARNi może być skuteczne jako leczenie de novo u pacjentów z objawową przewlekłą HFrEF w celu uproszczenia postępowania. ARB można stosować jako alternatywę dla ACEi w przypadku nieznosnego kaszlu lub jako alternatywę dla ACEi i ARNi u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie. W przypadku zmiany leczenia z ACEi na ARNi lub odwrotnie, odstęp między dawkami ACEi i ARNi powinien wynosić co najmniej 36 godzin. • Leczenie beta-blokerami zmniejsza ryzyko zgonu oraz łączne ryzyko zgonu lub hospitalizacji u pacjentów z HFrEF. Ponadto leczenie to może poprawić LVEF, złagodzić objawy HF i poprawić stan kliniczny. Badania kliniczne wykazały, że beta-adrenolityki powinny być przepisywane wszystkim pacjentom z rozpoznaniem HFrEF, w tym pacjentom przebywającym w szpitalu, o ile nie występują przeciwwskazania lub nie są one tolerowane. Te korzyści ze stosowania beta-adrenolityków obserwowano u pacjentów z chorobą wieńcową lub bez niej oraz u pacjentów z cukrzycą lub bez niej, starszych pacjentów, a także u kobiet oraz różnych grup rasowych i etnicznych, ale nie u pacjentów z AF. Nawet jeśli objawy nie ustąpią, należy kontynuować długotrwałe leczenie, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Beta-adrenolityki należy rozpoczynać od małych dawek i należy dotożyć wszelkich starań, aby osiągnąć dawki docelowe beta-adrenolityków, które okazały się skuteczne w dużych badaniach klinicznych, zgodnie z tolerancją. • MRA (znane również jako antagoniści aldosteronu lub anty-mineralokortykoidy) wykazują stałą poprawę śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacji z powodu HF i SCD w szerokim zakresie pacjentów z HFrEF. Pacjenci zagrożeni dysfunkcją nerek lub hiperkaliemią wymagają ścisłego monitorowania, a eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m² lub stężenie potasu w surowicy $\geq 5,0$ mEq/l są przeciwwskazaniami do rozpoczęcia MRA. Ze względu na większą selektywność eplerenonu w stosunku do receptora aldosteronu, działania niepożądane, takie jak ginekomastia i krwawienia z pochwy, obserwuje się rzadziej u pacjentek przyjmujących eplerenon niż u pacjentek przyjmujących spironolakton.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Kilka badań z randomizacją u pacjentów z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną CVD lub wysokim ryzykiem CVD wykazało, że SGLT2i zapobiega hospitalizacji z powodu HF w porównaniu z placebo. Odnotowano ogólną redukcję hospitalizacji z powodu HF o 31%, niezależnie od obecności lub braku wcześniej istniejącej HF, chociaż tylko 10% do 14% uczestników miało HF na początku badania. Korzyść wydaje się niezależna od efektu obniżania poziomu glukozy.⁸ Dlatego rozpoczęto kilka badań oceniających skuteczność SGLT2i w odniesieniu do wyników u pacjentów z HF, niezależnie od obecności cukrzycy typu 2. W badaniu DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) i EMPEROR-Reduced (EMPagliflozin outcomE tRial u pacjentów z przewłektą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową) wykazano korzyści ze stosowania SGLT2i (odpowiednio dapagliflozyna i empagliflozyna) w porównaniu z placebo na wyniki (mediana okresu obserwacji, 16-18 miesięcy). Pacjenci włączeni do badania mieli objawową przewłektą HFrEF (LVEF \leq40%, klasa II do IV wg NYHA oraz podwyższone stężenie peptydów natriuretycznych) i otrzymywali już GDMT. Ważnymi wykluczeniami były eGFR $<$20 (zredukowany EMPEROR) lub $<$30 ml/min/1,73 m² (DAPA-HF), cukrzyca typu 1 lub niższe SBP $<$95 do 100 mm Hg. Dwa RCT, V-HeFT I (badanie rozszerzające naczynia krwionośne serca) i A-HeFT (badanie afroamerykańskiej niewydolności serca), wykazały korzyści z połączenia diazotanu hydralazyny i izosorbidu u samodzielnie zidentyfikowanych Afroamerykanów. A-HeFT został zakończony wcześniej z powodu dowodów na niezwykle korzyści, ale wynik jest podatny na niewielką liczbę zdarzeń i wymogi wczesnego zaprzestania RCT. Korzyści w obu badaniach zaobserwowano tylko przy dawkach uzyskanych w tych badaniach, które są wyższe niż dawki zwykle stosowane w praktyce klinicznej i przy krótko działającej terapii azotanami. Wykorzystywanie tego schematu było skromne w wyniku złożoności schematu medycznego i szeregu działań niepożądanych związanych z lekami. Nawet po przepisaniu istnieje wyraźne niedostateczne wykorzystanie w oparciu o bardzo niskie wskaźniki uzupełniania recept. Terapia medyczna oparta na rasie również pozostaje wyzwaniem, a trwające badania koncentrują się obecnie na hipotezach biologicznych, w szczególności na braku europejskiego pochodzenia, co może być związane z reakcją na tę kombinację. Nie ma wystarczających danych, aby kierować się stosowaniem diazotanu hydralazyny-izosorbidu z ARNi. U pacjentów z HFrEF, którzy nie mogą otrzymać leków pierwszego rzutu, takich jak ARNi, ACEi lub ARB, skierowanie do specjalisty HF może dostarczyć wskazówek dotyczących dalszego postępowania, ponieważ stosowanie hydralazyny i diazotanu izosorbidu u tych pacjentów jest niepewne. Badania dotyczące profilaktyki chorób układu krążenia, w tym HF, wykazały, że suplementacja PUFA omega-3 powoduje zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem o 10% do 20%, gdy jest stosowana z innymi terapiami opartymi na dowodach. Hiperkaliemia jest powszechna w HF i może prowadzić do zaburzeń rytmu serca i niedoboru GDMT. Wykazano, że dwa nowsze leki wiążące potas w przewodzie pokarmowym – patiromer i cyklokrzemian sodu cyrkonu – obniżają stężenie potasu i umożliwiają leczenie RAASi u pacjentów z HF.
DCS 2022 (Dania)	<ul style="list-style-type: none"> Inhibitory ACE i blokery receptora angiotensyny II (ARB) Inhibitory ACE stanowią standardowe leczenie pacjentów z HFrEF i poprawiają przeżywalność bez zauważalnej zmiany objawów. ARB podaje się pacjentom, u których podczas leczenia inhibitorem ACE rozwinął się uporczywy suchy kaszel bez innego wyjaśnienia (kompensacji) lub z innym niedopuszczalnym skutkiem ubocznym. Receptor angiotensyny i inhibitor neptylizyny (ARNi) ARNi jest wskazany u pacjentów z HFrEF, gdy spełnione są następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> Pacjent jest rutynowo poddawany próbom zwiększania dawki do w pełni tolerowanych dawek inhibitora ACE/ARB, MRA, SGLT-2i i beta-blokera. Jednak ARNi może być lekiem pierwszego wyboru (bez zwiększania dawki ACEi/ARB) u wybranych pacjentów, u których istnieje duże prawdopodobieństwo dalszego występowania HFrEF. Będą to zazwyczaj pacjenci bez potencjalnej odwracalnej przyczyny (odwracalnymi przyczynami mogą być np. LBBB, nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków z HF potencjalnie wywołaną tachykardią). Utrzymujące się objawy niewydolności serca (NYHA II-IV). W przypadku wątpliwości, czy objawy są spowodowane niewydolnością serca, zwłaszcza w I-II skali NYHA, wskazanie powinno być poparte podwyższonym BNP/proBNP lub nowym badaniem echokardiograficznym. Skurczowe ciśnienie krwi \geq95 mmHg. Zasadniczo nie jest zalecany u pacjentów z eGFR $<$30 ml/min. Inhibitor ACE zostaje odstawiony na 36 godzin przed rozpoczęciem ARNi. Beta-blokery. Podawany każdemu, kto ma lub miał objawową HFrEF, poprawia przeżycie. Diuretyki. Podawany każdemu, kto ma oznaki zatrzymania płynów. Antagoniści receptora mineralokortykoidów (MRA)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie MRA jest rutynowo zalecane w przewlekłej niewydolności serca (NYHA II-IV) i LVEF \leq 40% w celu zwiększenia przeżycia. Zarówno spironolakton, jak i eplerenon mogą być stosowane jako leki pierwszego rzutu. Zasadniczo nie należy stosować MRA u pacjentów z niewydolnością nerek (s-kreatynina $>$220 mikromol/l, eGFR $<$30 ml/min lub P-potas $>$5,0 mmol/l). • Inhibitor SGLT-2 W objawowej HFrEF zaleca się stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2). Efekt jest mniejszy przy EF $>$40%, ale można go podawać wybranym pacjentom z objawami przedmiotowymi/podmiotowymi HFmrEF i HFpEF. Leczenie jest ogólnie wskazane u pacjentów z niewydolnością serca, cukrzycą typu 2 lub upośledzoną czynnością nerek. W przypadku innych pacjentów należy spełnić następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> - przewlekła HFrEF z LVEF \leq40% (lub pacjenci z LVEF $<$60% z objawami przedmiotowymi/podmiotowymi) - objawy związane z niewydolnością serca (NYHA II-IV) - ciśnienie skurczowe \geq95 mmHg - eGFR \geq20 ml/min • Iwabradyna Rozważane u pacjentów z rytmem zatokowym i utrzymującymi się objawami (NYHA II-IV) po zwiększeniu dawki inhibitora ACE/ARB/ARNi, beta-blokera, MRA i inhibitora SGLT2, gdy EF nadal wynosi \leq35%, a częstość akcji serca $>$ 70 uderzeń /min mierzone przez 5 min odpoczynku. Nie ma udokumentowanej korzyści w zakresie przeżycia podczas stosowania iwabradyny, ale leczenie może zmniejszyć ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca. • Digoksyna Nie stosuje się rutynowo, ale u pacjentów z migotaniem przedsionków oraz u wybranych pacjentów z rytmem zatokowym z niedopuszczalnymi objawami pomimo leczenia w/w lekami. Nie ma udokumentowanej korzyści w zakresie przeżycia podczas stosowania digoksyny, ale leczenie może zmniejszyć liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca, a zatem ma charakter wyłącznie objawowy. Korzystne jest dawkowanie do najniższej części zakresu terapeutycznego. • Wspomagająca terapia farmakologiczna do rozważenia w HFrEF <ul style="list-style-type: none"> - Hydralazyna + diazotan izosorbidu - Dożylne podawanie żelaza - Q10 - Inotropia

W najważniejszych dla Polski wytycznych ESC z 2021 zaleca się, aby zastępować ACEI lub ARB połączeniem sakubitrylu z walsartanem u ambulatoryjnych pacjentów z HFrEF.

2.7 Wybór populacji docelowej

Zarejestrowane wskazanie to:

- Leczenie dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Populacja wnioskowana do refundacji jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem, i tym samym jest zgodna z wytycznymi klinicznymi ESC/PTK.

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu sakubitryl/walsartan w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową do obrotu została wydana 19.11.2015r.

Sakubitryl/walsartan w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 08.07.2015 r.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące sakubitryl/walsartan. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 6 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Entresto].

Tab. 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Entresto 24 mg/26 mg tabletki powlekane; EAN 5909991245443 Entresto 49 mg/51 mg tabletki powlekane; EAN 5909991245467 Entresto 97 mg/103 mg tabletki powlekane; EAN 5909991245498 Tabletki są dostępne w opakowaniach zawierających 14, 20, 28, 56, 168 lub 196 tabletek oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 7 pudełek tekturowych, po 28 tabletek każde. Tabletki 49 mg/51 mg i 97 mg/103 mg są także dostępne w opakowaniach zbiorczych zawierających 3 pudełka tekturowe po 56 tabletek każde.
Kod ATC	C09DX04
Substancja czynna	Entresto 24 mg/ 26 mg tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera 24,3 mg sakubitrylu i 25,7 mg walsartanu (w postaci kompleksu soli sodowych sakubitrylu i walsartanu). Entresto 49 mg/51 mg tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera 48,6 mg sakubitrylu i 51,4 mg walsartanu (w postaci kompleksu soli sodowych sakubitrylu i walsartanu). Entresto 97 mg/103 mg tabletki powlekane Każda tabletki zawiera 97,2 mg sakubitrylu i 102,8 mg walsartanu (w postaci kompleksu soli sodowych sakubitrylu i walsartanu).
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Entresto to jedna tabletki 49 mg/51 mg podawana dwa razy na dobę. Po 2-4 tygodniach dawkę tę należy podwoić do dawki docelowej, czyli jednej tabletki 97 mg/103 mg podawanej dwa razy na dobę, w zależności od tolerancji pacjenta.
Droga podania	Doustna

Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Skojarzenie sakubitrylu/walsartanu charakteryzuje się mechanizmem działania właściwym dla blokera receptora angiotensyny i inhibitora neprylizyny poprzez jednoczesne hamowanie neprylizyny (obojętnej endopeptydazy; NEP) za pośrednictwem LBQ657, aktywnego metabolitu proleku sakubitrylu oraz poprzez blokowanie receptora angiotensyny II typu 1 (AT1) przez walsartan. Komplementarne korzyści dla układu sercowo-naczyniowego związane ze stosowaniem sakubitrylu/walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca przypisuje się zwiększeniu stężenia peptydów rozkładanych przez neprylizynę, takich jak peptydy natriuretyczne (NP), przez LBQ657 i jednoczesnemu zahamowaniu działania angiotensyny II przez walsartan. Działanie NP polega na aktywacji związanych z błoną receptorów sprzężonych z cyklazą guanylową, co skutkuje zwiększeniem stężenia przekaźnika II rzędu, cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP), co może prowadzić do rozszerzenia naczyń, wydalania sodu z moczem i diurezy, zwiększenia wskaźnika przesączania kłębuszkowego i przepływu krwi przez nerki, zahamowania uwalniania reniny i aldosteronu, zmniejszenia aktywności układu współczulnego oraz działań zapobiegających przerostowi i włóknieniu. Walsartan hamuje niekorzystne działanie angiotensyny II na układ sercowo-naczyniowy i nerki poprzez selektywną blokadę receptora AT1, a także hamuje uwalnianie aldosteronu zależne od angiotensyny II. Zapobiega to długotrwałej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron, która mogłaby spowodować zwężenie naczyń, zatrzymanie sodu i płynów przez nerki, aktywację wzrostu i proliferacji komórek, a w konsekwencji nieprawidłową przebudowę układu sercowo-naczyniowego.</p>
--	---

Źródło: ChPL Entresto

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 7. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze pozwolenie: 19 listopada 2015 Przedłużenie pozwolenia: 25 czerwca 2020 Komisja Europejska
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową
Status leku sierociego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania.

Źródło: ChPL Entresto

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Leczenie dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Entresto to jedna tabletki 49 mg/51 mg podawana dwa razy na dobę. Po 2-4 tygodniach dawkę tę należy podwoić do dawki docelowej, czyli jednej tabletki 97 mg/103 mg podawanej dwa razy na dobę, w zależności od tolerancji pacjenta.

Jeśli u pacjenta wystąpią problemy z tolerancją leku (skurczowe ciśnienie krwi [SBP] \leq 95 mmHg, objawy niedociśnienia, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek), zaleca się dostosowanie jednocześnie podawanych leków, czasowe obniżenie dawki lub przerwanie podawania produktu leczniczego Entresto.

W badaniu PARADIGM-HF produkt leczniczy Entresto był podawany w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w niewydolności serca, zamiast inhibitora ACE lub innego antagonisty receptora angiotensyny II (ARB). Doświadczenie u pacjentów nieprzyjmujących obecnie inhibitora ACE lub ARB lub przyjmujących małe dawki tych produktów leczniczych jest ograniczone, dlatego u tych pacjentów zaleca się dawkę początkową 24 mg/ 26 mg dwa razy na dobę i powolne zwiększanie dawki (podwajanie dawki co 3-4 tygodnie).

Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy $>5,4$ mmol/l lub z SBP <100 mmHg. U pacjentów z SBP ≥ 100 do 110 mmHg należy rozważyć podanie dawki początkowej 24 mg/26 mg dwa razy na dobę.

Nie należy podawać produktu leczniczego Entresto jednocześnie z inhibitorem ACE lub z ARB. Nie wolno rozpoczynać podawania produktu leczniczego Entresto przez co najmniej 36 godzin od przerywania leczenia inhibitorem ACE ze względu na potencjalne ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas jednoczesnego leczenia inhibitorem ACE.

Walsartan zawarty w produkcie leczniczym Entresto ma większą biodostępność niż walsartan zawarty w innych lekach dostępnych na rynku w postaci tabletek.

W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze. Nie zaleca się dzielenia lub rozkruszania tabletek.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku dawka leku powinna być dostosowana do stanu czynnościowego nerek.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (wyliczony wskaźnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²) należy rozważyć dawkę początkową 24 mg/26 mg dwa razy na dobę. Ponieważ doświadczenie kliniczne u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) jest ograniczone, produkt leczniczy Entresto należy stosować z zachowaniem ostrożności i zaleca się stosowanie dawki początkowej 24 mg/26 mg dwa razy na dobę. Brak jest doświadczenia ze stosowaniem produktu leczniczego Entresto u pacjentów ze schyłkową

niewydolnością nerek, dlatego stosowanie produktu leczniczego Entresto w tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki, gdy produkt leczniczy Entresto jest podawany pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A w skali Child-Pugh). Doświadczenie kliniczne u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia B w skali Child-Pugh) lub z wartościami AST/ALT powyżej dwukrotności górnej granicy normy jest ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Entresto u tych pacjentów, a zalecana dawka początkowa wynosi 24 mg/26 mg dwa razy na dobę. Produkt leczniczy Entresto jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, marskością żółciową lub cholestazą (stopnia C w skali Child-Pugh).

Dzieci i młodzież

31 marca 2023 Entresto otrzymał pozytywną opinię CHMP dla zastosowania w niewydolności serca u dzieci. Pozytywna opinia opiera się na ostatecznych danych z 52-tygodniowego badania fazy III PANORAMA-HF - największego badania dotyczącego niewydolności serca u dzieci, jakie kiedykolwiek przeprowadzono, oraz ekstrapolacji danych dotyczących niewydolności serca u dorosłych z badania III fazy PARADIGM-HF na dzieci.

Sposób podawania

Podanie doustne. Produkt leczniczy Entresto może być podawany z pokarmem lub bez. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna; antagoniści receptora angiotensyny II, inne mieszaniny, kod ATC: C09DX04

Skojarzenie sakubitrylu/walsartanu charakteryzuje się mechanizmem działania właściwym dla blokera receptora angiotensyny i inhibitora neprylizyny poprzez jednoczesne hamowanie neprylizyny (obojętnej endopeptydazy; NEP) za pośrednictwem LBQ657, aktywnego metabolitu proleku sakubitrylu oraz poprzez blokowanie receptora angiotensyny II typu 1 (AT1) przez walsartan. Komplementarne korzyści dla układu sercowo-naczyniowego związane ze stosowaniem sakubitrylu/walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca przypisuje się zwiększeniu stężenia peptydów rozkładanych przez neprylizynę, takich jak peptydy natriuretyczne (NP), przez LBQ657 i jednoczesnemu zahamowaniu działania angiotensyny II przez walsartan. Działanie NP polega na aktywacji związanych z błoną receptorów sprzężonych z cyklazą guanylową, co skutkuje zwiększeniem stężenia przekaźnika II rzędu, cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP), co może prowadzić do rozszerzenia naczyń, wydalania sodu z moczem i diurezy, zwiększenia wskaźnika przesączania kłębuszkowego i przepływu krwi przez nerki, zahamowania uwalniania reniny i aldosteronu, zmniejszenia aktywności układu współczulnego oraz działań zapobiegających przerostowi i włóknieniu.

Walsartan hamuje niekorzystne działanie angiotensyny II na układ sercowo-naczyniowy i nerki poprzez selektywną blokadę receptora AT1, a także hamuje uwalnianie aldosteronu zależne od angiotensyny II. Zapobiega to długotrwałej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron, która mogłaby spowodować zwężenie naczyń, zatrzymanie sodu i

płynów przez nerki, aktywację wzrostu i proliferacji komórek, a w konsekwencji nieprawidłową przebudowę układu sercowo-naczyniowego.

3.1.5 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. U zdrowych ochotników badano podanie pojedynczej dawki 583 mg sakubitrylu/617 mg walsartanu oraz dawek wielokrotnych wynoszących 437 mg sakubitrylu/463 mg walsartanu (14 dni) i były one dobrze tolerowane.

Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie, z uwagi na obniżenie ciśnienia krwi wywołane działaniem sakubitrylu/walsartanu. Należy zastosować leczenie objawowe.

Ten produkt leczniczy prawdopodobnie nie jest usuwany z ustroju podczas hemodializy z uwagi na wysoki stopień wiązania z białkami.

3.1.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia sakubitrylem/walsartanem była niedociśnienie (17,6%), hiperkaliemia (11,6%) i zaburzenia czynności nerek (10,1%). U pacjentów leczonych sakubitrylem/walsartanem zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego (0,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania, poczynając od najczęstszych zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości objawy niepożądane uszeregowano według zmniejszającego się nasilenia.

Tab. 8. Wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Terminologia zalecana	Kategoria częstości
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia*	Bardzo często
	Hipokaliemia	Często
	Hipoglikemia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
	Ból głowy	Często
	Omdlenia	Często
	Ortostatyczne zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie*	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Terminologia zalecana	Kategoria częstości
	Hipotonia ortostatyczna	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
	Nudności	Często
	Zapalenie żołądka	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy*	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek*	Bardzo często
	Niewydolność nerek (niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek)	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Często
	Ostabienie	Często
Zaburzenia psychiczne	Omamy słuchowe i wzrokowe	Rzadko
	Zaburzenia snu	Rzadko
	Paranoja	Bardzo rzadko

*Patrz opis wybranych działań niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych sakubitrylem/walsartanem zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego. W badaniu PARADIGM-HF obrzęk naczynioruchowy zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych sakubitrylem/walsartanem w porównaniu z 0,2% pacjentów leczonych enalapilem. Większą częstość występowania obrzęku naczynioruchowego zgłaszano u pacjentów rasy czarnej leczonych sakubitrylem/walsartanem (2,4%) i enalapilem (0,5%).

Hiperkaliemia i stężenie potasu w surowicy

W badaniu PARADIGM-HF hiperkaliemię i stężenia potasu w surowicy >5,4 mmol/l zgłaszano odpowiednio u 11,6% i 19,7% pacjentów leczonych sakubitrylem/walsartanem oraz u 14,0% i 21,1% pacjentów leczonych enalapilem. Ciśnienie krwi W badaniu PARADIGM-HF niedociśnienie i klinicznie istotne niskie skurczowe ciśnienie krwi (<90 mmHg oraz spadek o >20 mmHg względem wartości wyjściowych) zgłaszano odpowiednio u 17,6% i 4,76% pacjentów leczonych sakubitrylem/walsartanem w porównaniu z 11,9% i 2,67% pacjentów leczonych enalapilem.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu PARADIGM-HF zaburzenia czynności nerek były zgłaszane u 10,1% pacjentów leczonych sakubitrylem/walsartanem i 11,5% pacjentów leczonych enalapilem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu

medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

3.1.7 Kompetencje personelu

Entresto należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od przyjmowania dawki 24 mg/26 mg lub 49 mg/51 mg dwa razy na dobę (jedną tabletkę rano i jedną tabletkę wieczorem). Lekarz określi dokładną dawkę początkową dla pacjenta, uwzględniając wcześniej stosowane leki. Następnie lekarz będzie dostosowywał dawkę leku Entresto w zależności od odpowiedzi na leczenie, aż do ustalenia dawki optymalnej dla pacjenta. Zazwyczaj zalecana dawka docelowa wynosi 97 mg/103 mg dwa razy na dobę (jedna tabletkę rano i jedna tabletkę wieczorem).

Podanie doustne. Produkt leczniczy Entresto może być podawany z pokarmem lub bez. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody. Nie zaleca się dzielenia lub rozkruszania tabletek.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie preparat Entresto nie jest refundowany w Polsce.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla sakubitryl/walsartan

Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności zgodnie z zapisami art. 14. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (leki wydawane bezpłatnie lub w ramach odpłatności ryczałtowej, 30% lub 50% – owej).

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 13 września 2022 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2023 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1.01.2023 roku ustalono na 3490 zł a od 1 lipca 2023 na 3600 PLN.



[REDACTED]

W związku z tym, że zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu urzędowa cena jest skalkulowana zgodnie z art. 13.3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [AEK Entresto, Ustawa refundacyjna 2011].

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 11.

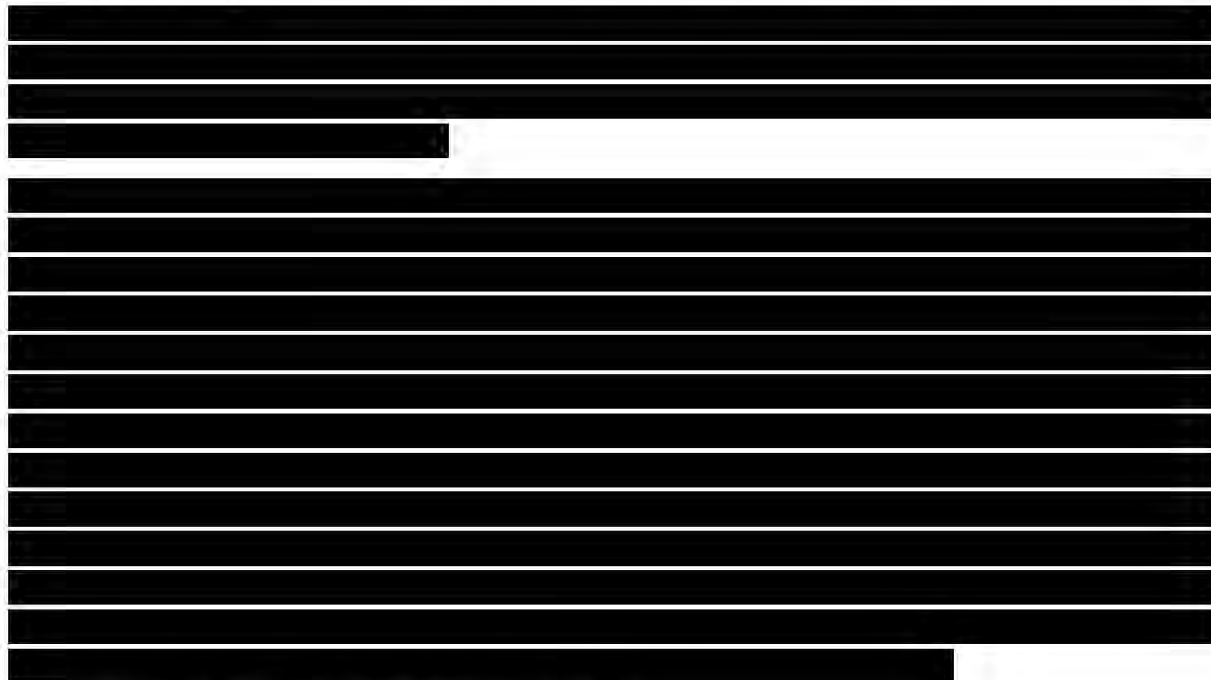
Tab. 11. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla sakubitryl/walsartan

Uzasadnienie kategorii odpłatności

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności zgodnie z zapisami art. 14. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (leki wydawane bezpłatnie lub w ramach odpłatności ryczałtowej, 30% lub 50%-owej).



Uzasadnienie kwalifikacji do grupy limitowej

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania leku Entresto® ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową w ramach refundacji aptecznej.

1. Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do leku Entresto® - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.
2. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do leku Entresto®, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

Entresto® jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.

W Analizie klinicznej [AEK Entresto] wykazano, że stosowanie sakubitrylu/walsartanu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do standardowego postępowania - spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej.

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce a także wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca ($LVEF \leq 35\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności serca przedstawiono w Tabl.12.

Tab. 12. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii Entresto.

Nr i data wydania	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2016, 106/2016 i 107/2016 z dnia 10 października 2016 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 63/2016 z dnia 14 października 2016 r.</p>	<p>Entresto (sakubitryl/walsartan)</p>	<p>Dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF_≤35%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności serca.</p>	<p><u>SRP 105/2016</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entresto (sakubitryl/walsartan) tabletką powł., 24 mg/26 mg, 28 tabl. powł., EAN 5909991245443 na poziomie odpłatności ryczałtowej, w ramach odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku. Rada nie akceptuje zaproponowanego RSS.</p> <p><u>SRP 106/2016</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entresto (sakubitryl/walsartan) tabletką powł., 49 mg/51 mg, 56 tabl. powł., EAN 5909991245467 na poziomie odpłatności ryczałtowej, w ramach odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku. Rada nie akceptuje zaproponowanego RSS.</p> <p><u>SRP 107/2016</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entresto (sakubitryl/walsartan) tabletką powł., 97 mg/103 mg, 56 tabl. powł., EAN 5909991245498 na poziomie odpłatności ryczałtowej, w ramach odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku. Rada nie akceptuje zaproponowanego RSS.</p>	<p><u>REK 63/2016</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dane wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii względem enalaprilu. Dostępne jest jedno randomizowane badanie przeprowadzone na dużej populacji, gdzie Entresto wykazało istotną statystycznie przewagę względem enalaprilu między innymi dla takich punktów końcowych jak: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zgony ogółem, pogorszenie objawów wg NYHA o ≥ 1 klasę, nasilenie HF prowadzące do intensyfikacji leczenia.</p> <p>Biorąc pod uwagę zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że stosowanie wnioskowanego leku w porównaniu z enalaprilem, wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia niedociśnienia. Natomiast uwzględniając ciężkie zdarzenia niepożądane wnioskowaną interwencję cechowało wyższe ryzyko wystąpienia choroby serca. Zestawienie pozostałych zdarzeń niepożądanych w powyższych grupach nie wykazało różnic istotnych statystycznie bądź też wnioskowany lek okazał się bezpieczniejszy. Jednakże analizę kliniczną cechują pewne ograniczenia np. ponad połowa pacjentów w badaniu przyjmowało MRA oraz było wcześniej hospitalizowanych, natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów u których pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB), lekach z grupy BB oraz MRA, którzy w przeciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji. Dodatkowo zgodnie z wytycznymi klinicznymi w sytuacji nietolerancji ACEi powinno zastosować się ARB, dlatego też jako komparator powinno się uznać także leki z grupy ARB. Wnioskodawca nie przedstawił badań dla takiego porównania.</p>

Nr i data wydania	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
			<p>Uzasadnienie Produkt leczniczy Entresto to preparat złożony będący połączeniem sakubitrylu i walsartanu. Analiza kliniczna oparta głównie na wynikach randomizowanego, wielośrodkowego, podwójnie zaslepionego badania PARADIGM-HF, wykazała wyższość wnioskowanego produktu nad komparatorem w odniesieniu do śmiertelności ogółem, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstości hospitalizacji. Wnioskowanie jest jednak ograniczone, ponieważ grupa pacjentów uczestniczących w badaniu składała się z osób młodszych, o mniej zaawansowanej chorobie i dłuższym oczekiwanym przeżyciu w porównaniu do populacji, której lek ma być dedykowany w ramach ocenianego wniosku. Stosowanie leku we wnioskowanym wskazaniu zalecają również wytyczne praktyki klinicznej oraz eksperci kliniczni. Istnieją podstawy do utworzenia dla przedmiotowej technologii odrębnej grupy limitowej, ponieważ lek daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do komparatorów oraz cechuje się odmiennym mechanizmem działania.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa wskazuje, że w niektórych parametrach lek cechuje się gorszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z komparatorem. Dlatego podczas rozpoczynania terapii z użyciem Entresto należy pamiętać o ryzyku niedociśnienia, objawów obrzęku naczynioruchowego, zaburzenia czynności nerek, ryzyku rabdomiolizy oraz monitorować stężenie potasu. Istnieją obawy rozwoju chorób neurodegeneracyjnych w związku z możliwością gromadzenia się amyloidu beta w mózgu, ale dotychczasowe wyniki badań nie potwierdziły tych obaw. Z powyższych względów należy okresowo monitorować bezpieczeństwo leku oraz weryfikować decyzję o refundacji.</p>	<p>Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę wskazuje na kosztową opłacalność interwencji niezależnie od przyjętego wariantu (z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka czy też nie) oraz perspektywy. Jednakże interpretując jej wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia jakimi się ona cechuje. Jednym z nich jest fakt, że zanim pacjent trafił do randomizowanej fazy badania PARADIGM-HF to wcześniej otrzymywał enalapril oraz sakubitryl/walsartan. Pacjenci, którzy nie tolerowali maksymalnej dawki podawanych leków nie byli włączani do dalszej fazy (randomizowanej części). Ograniczenie to dotyczy również części klinicznej, gdyż efekt uzyskany w badaniu można interpretować jako skuteczność interwencji u pacjentów, którzy tolerują maksymalną dawkę leku, a nie w populacji zgodnej z wnioskiem. Dlatego też zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca przedstawił instrument podziału ryzyka, który pozwoli na uzyskanie przedstawionych wyników poprzez zwrot kosztów za leczenie pacjentów nietolerujących maksymalnych dawek leku.</p> <p>Dodatkowym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest przyjęcie w modelu 30-letniego horyzontu czasowego (interpretowany jako dożywni). Badanie, na którym oparto model ekonomiczny posiadało okres obserwacji równy 27 miesięcy. W przypadku gdy w modelu wnioskodawcy horyzont czasowy zostanie zmieniony z dożywni na równy z czasem obserwacji w badaniu, to ICUR (z perspektywy NFZ/wspólnej) wzrośnie do około 732/735 tys. PLN/QALY bez RSS i 637/640 tys. PLN/QALY z RSS, czyniąc technologię nieefektywną kosztowo. Wyniku tego nie należy interpretować jako bardziej poprawnego od przedstawionego przez wnioskodawcę, ale jako jeden z wariantów analizy wrażliwości i pokazujący obszar niepewności.</p> <p>Koszty płatnika przedstawione w analizie wpływu na budżet mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych, gdyż, mimo wykorzystania danych z trzech polskich rejestrów, uzyskano 3 różne oszacowania liczebności populacji.</p>

Nr i data wydania	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
			<p>W analizie ekonomicznej wnioskodawcy lek jest efektywny kosztowo przy założeniu długiego horyzontu czasowego, który przekracza dotychczasowe obserwacje. Model przyjęty jako podstawa analizy posiada wiele innych istotnych ograniczeń, które mogą prowadzić do przeszacowania efektywności kosztowej. Istnieje również ryzyko, że w ramach refundacji aptecznej lek może być nadużywany i stosowany w znacznie szerszej populacji niż wnioskowana, dlatego należy zabezpieczyć budżet płatnika przed nadmiernymi wydatkami. Należy zaproponować inny rodzaj RSS. Wnioskodawca powinien zaproponować dodatkowo RSS obejmujący zwrot za stosowanie przez pacjenta niepełnej dawki leku. Należy również zauważyć, że zaproponowana cena zbytu netto leku jest wyższa niż maksymalna cena zbytu netto w Wielkiej Brytanii, dlatego należy rozważyć obniżenie ceny zbytu leku.</p>	<p>Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych z czego 7 pozytywnych, a 1 negatywną. Pozytywne wskazywały na skuteczność sakubitrylu/walsartanu w leczeniu pacjentów z przewlekłą objawową niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową oraz na istotną statystycznie różnicę w redukcji ryzyka śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji związanych z niewydolnością serca na niekorzyść ACEi. Jednakże nawet pozytywne rekomendacje zwracały również uwagę na niepewności związane z badaniem PARADIGM-HF (tj. w badaniu brali udział młodszy pacjenci z większą tolerancją na sakubitryl/walsartan). Natomiast negatywną rekomendację uzasadniono potencjalnym zastosowaniem leku u pacjentów nie spełniających wymaganych kryteriów, tj. występowanie objawów choroby w klasie II-IV NYHA z LVEF\leq35% oraz stosowanie ACEi lub ARB w stałych dawkach, aczkolwiek dopuszczono możliwość finansowania leku u pojedynczych pacjentów spełniających określone kryteria diagnostyczne.</p>

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla sakubitryl/walsartan. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 16.02.2023 r.):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.hsric.nihr.ac.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Rekomendacje refundacyjne dla sakubitryl/walsartan.

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
NICE, 2016	Pozytywna	<p>Sakubitryl/walsartan jest zalecany jako opcja leczenia objawowej przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową wyłącznie u osób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z objawami klasy II do IV według New York Heart Association (NYHA) oraz • z frakcją wyrzutową lewej komory wynoszącą 35% lub mniej oraz • którzy już przyjmują stałą dawkę inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokerów receptora angiotensyny II (ARB). <p>Leczenie sakubitrylem/walsartanem powinien rozpocząć specjalista chorób serca mający dostęp do wielodyscyplinarnego zespołu ds. niewydolności serca. Dostosowanie dawki i monitorowanie powinno być wykonywane przez najbardziej odpowiedniego członka zespołu, zgodnie z wytycznymi NICE dotyczącymi przewlekłej niewydolności serca u dorosłych: diagnostyka i postępowanie.</p>

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
		Niniejsze wytyczne nie mają na celu wpłynięcia na sytuację pacjentów, których leczenie sakubitrylem-walsartanem rozpoczęto w NHS przed opublikowaniem tych wytycznych. Leczenie tych pacjentów może być kontynuowane bez zmian w jakichkolwiek ustaleniach dotyczących finansowania, które obowiązywały przed opublikowaniem niniejszych wytycznych, dopóki oni i ich klinicyści NHS nie uznają za stosowne zaprzestania leczenia.
GMMMG, 2021	Pozytywna	Sakubitryl/walsartan (Entresto®) jest klasyfikowany przez GMMMG jako lek ZIELONY (po inicjacji specjalistycznej). (Leki, które są odpowiednie do ciągłego przepisywania w ramach podstawowej opieki zdrowotnej po rozpoczęciu przez specjalistyczną służbę. Wymagany jest niewielki lub żaden monitoring.) Zalecany jest jako leczenie w tej samej grupie osób, którą rekomenduje NICE.
Scottishmedicines, 2016	Pozytywna	Sakubitryl/walsartan (Entresto®) jest dopuszczony do użytku w NHS Scotland. Wskazanie u dorosłych pacjentów w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Sakubitryl/walsartan, w porównaniu z inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę, istotnie zmniejszają częstość łącznego wyniku zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu niewydolności serca, częstość składowych wyników i śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny.
AWMSG, 2015	Negatywna	Wskazanie u dorosłych pacjentów w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG dzięki ocenie NICE.
NCPE, 2016	Pozytywna?	NCPE wydało zalecenie dotyczące opłacalności sakubitrylu/walsartanu (Entresto). Po ocenie wniosku wnioskodawcy przez NCPE sakubitryl/walsartan (Entresto) uznano za opłacalny w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. NCPE uważa, że sakubitryl/walsartan (Entresto) jest opłacalny i popiera refundację leku. Jednak wprowadzenie leku może mieć znaczący wpływ na budżet, dlatego w celu optymalizacji opłacalności konieczne jest, aby odpowiedni pacjenci, np. z niewydolnością serca NYHA II do IV i LVEF \leq 35% otrzymywali produkt. Można rozważyć system składania wniosków o refundację w ramach programu zarządzania lekami HSE.
HAS, 2017	Negatywna?	ENTRESTO jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z frakcją wyrzutową.

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
		<p>Biorąc pod uwagę ograniczone dane dostępne w niektórych populacjach, które mogą otrzymać produkt ENTRESTO, a mianowicie u pacjentów z niewydolnością serca w stadium IV, u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, niewyselekcjonowanych wstępnie i włączonych do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Komitet życzy sobie, aby dane uzasadniały skuteczność (w szczególności śmiertelność całkowita i sercowo-naczyniowa) oraz tolerancji (zwłaszcza w odniesieniu do obrzęku naczynioruchowego) preparatu ENTRESTO u tych pacjentów.</p>
<p>Zorginstituutnederland, 2022 i 2023</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>(2022) Sakubitryl/walsartan jest obecnie uwzględniony w GVS. Sakubitryl/walsartan jest refundowany u pacjentów w wieku 18 lat i starszych z objawową przewlekłą niewydolnością serca klasy NYHA II do IV ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (LVEF \leq 35%), którzy nie mogą być odpowiednio leczeni inhibitorem ACE/blokerem receptora angiotensyny II w połączeniu z beta-blokerem i stosować ten lek jako zamiennik inhibitora ACE/blokera receptora angiotensyny II.</p> <p>(2023) Narodowy Instytut Zdrowia rekomenduje Panu Ministrowi rozszerzenie obecnego Wykazu 2 o grupę pacjentów, dla których ustalono dodatkową wartość terapeutyczną. Ponadto, doradzamy Panu Ministrowi, aby pacjenci, którzy obecnie są leczeni sakubitrylem/walsartanem w ramach wnioskowanego wskazania również kwalifikowali się do refundacji.</p>
<p>G-ba, 2016</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Zatwierdzony obszar zastosowania: Entresto® stosuje się u dorosłych pacjentów w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Dodatkowa korzyść leku w stosunku do odpowiedniej terapii porównawczej. Odpowiednia terapia porównawcza: Inhibitory ACE i, jeśli są wskazania, beta-adrenolityki, biorąc pod uwagę status regulacyjny Stopień i prawdopodobieństwo wystąpienia dodatkowej korzyści w porównaniu z inhibitorami ACE (enalaprilem) w skojarzeniu z beta-blokerem: Pacjenci bez cukrzycy: Sugestia znacznej dodatkowej korzyści. Pacjenci z cukrzycą: Wskazówka drobnej dodatkowej korzyści.</p>

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
IQWiG, 2016	Pozytywna	<p>Stała kombinacja sakubitrylu i walsartanu (nazwa handlowa: Entresto) została zatwierdzona od listopada 2015 r. dla osób dorosłych z objawową, przewlekłą niewydolnością serca, u których czynność pompy (frakcja wyrzutowa) jest ograniczona. We wczesnej ocenie korzyści Instytut Jakości i Efektywności w Opiece Zdrowotnej (IQWiG) zbadał teraz, czy ta kombinacja leków zapewnia pacjentom dodatkową korzyść w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą.</p> <p>W związku z tym przeważają pozytywne efekty w zakresie śmiertelności, konieczności hospitalizacji z powodu niewydolności serca i jakości życia. Nie jest to kwestionowane przez negatywny wpływ w przypadku mniej poważnych skutków ubocznych, dlatego z ogólnych danych można wywnioskować znaczną dodatkową korzyść.</p>
Pharmac, 2018	Pozytywna	<p>Mamy przyjemność ogłosić duży pakiet finansowania obejmujący dziesięć leków w siedmiu kluczowych obszarach terapeutycznych w ramach umowy z Novartis New Zealand Limited (Novartis).</p> <p>Pięć nowych leków zostanie sfinansowanych, a dostęp do trzech innych zostanie rozszerzony od 1 października 2018 r. Decyzja ta zapewni znaczne korzyści zdrowotne nawet 50 000 Nowozelandczyków cierpiących na różne schorzenia.</p> <p>Podsumowując, niniejsza decyzja spowoduje następujące zmiany od 1 października 2018 r.:</p> <p>Dofinansowanie pięciu nowych zabiegów: Secukinumab (Cosentyx) na ciężką przewlekłą łuszczycę plackowatą Sacubitryl z walsartanem (Entresto) na przewlekłą niewydolność serca Wildagliptyna (Galvus) na cukrzycę typu 2 Wildagliptyna z metforminą (Galvumet) na cukrzycę typu 2 Ruksolitynib (Jakavi) na zwłóknienie szpiku</p>
CADTH, 2021	Pozytywna	<p>CADTH Canadian Drug Expert Committee zaleca, aby sakubitryl/walsartan był refundowany w leczeniu niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową u pacjentów z niewydolnością serca klasy II lub III według New York Heart Association w celu zmniejszenia częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu niewydolności serca, tylko jeśli spełnione są następujące warunki.</p> <p>Warunki zwrotu kosztów</p>

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
		<p>1. Pacjent ma obniżoną frakcję wyrzutową lewej komory (< 40%).</p> <p>2. U pacjenta występują objawy klasy II do III według New York Heart Association pomimo co najmniej czterech tygodni leczenia stabilną dawką inhibitora konwertazy angiotensyny lub antagonisty receptora angiotensyny II w skojarzeniu z beta-blokerem i innymi zalecanymi terapiami, w tym antagonistą aldosteronu (jeśli jest tolerowany).</p> <p>3. Pacjent ma w osoczu peptyd natriuretyczny typu B ≥ 150 pg/ml lub N-końcowy prohormon peptydu natriuretycznego typu B ≥ 600 pg/ml; lub poziom peptydu natriuretycznego typu B w osoczu ≥ 100 pg/ml lub poziom N-końcowego prohormonu peptydu natriuretycznego typu B ≥ 400 pg/ml, jeśli pacjent był hospitalizowany z powodu niewydolności serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</p>

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2021].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): *Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.* [AOTMiT 2016]

Mając na uwadze powyższe, w poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię. W przypadku, w którym Entresto byłby dopiero wprowadzany na rynek po uzyskaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, zgodnie z wytycznymi klinicznymi zastąpiłby (przynajmniej częściowo) farmakoterapię za pomocą inhibitorów konwertazy angiotensyny. Stąd ACEi zostały wybrane jako komparator dla analizy klinicznej i ekonomicznej. Wybrany komparator spełnia wymagania minimalne dla analiz HTA zawarte w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia. Niemniej w praktyce Entresto jest już dostępny od kilku lat na rynku, a zmiana sposobu finansowania (refundacja) prawdopodobnie nie wpłynie istotnie na dostępność leku dla pacjentów (refundacja nie zmieni istotnie kosztów po stronie pacjenta). Stąd w praktyce w analizie wpływu na budżet Entresto nie ma potrzeby oceniać przejmowania rynku ACEi (jest on przejmowany zarówno w scenariuszu obecnym jak i nowym), ponieważ nie wpływa to na wyniki analizy.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
ACEi	Wybór komparatora jest zgodny z minimalnymi wymogami dla analiz HTA zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia, gdyż umożliwia porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Ponadto, enalapril, benazepryl chlorowodorku, cilazapryl, lizynopryl, peryndopryl, chinapryl, ramipryl posiadają udowodnioną skuteczność w odniesieniu do redukcji śmiertelności w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca, a także stanowi interwencję refundowaną i powszechnie stosowaną w praktyce klinicznej w Polsce

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przeegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2021].*

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone (poziom odpłatności - ryczałt):

- Benazeprili hydrochloridum
- Cilazaprilum;
- Enalapriili maleas;
- Lisinoprilum;
- Perindoprilum;
- Quinaprilum;
- Ramiprilum.

Wyżej wymienione leki są refundowane w ramach listy A1 Obwieszczenia MZ tj. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż leki te są stosowane zarówno w leczeniu niewydolności serca jak i swoistego lub pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Część z nich jest refundowana także u dzieci we wskazaniach pozarejestrowanych - nadciśnienie tętnicze u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia.

Zestawienie technologii opcjonalnych refundowanych w Polsce przedstawiono w Tab. 15. Zestawienie ograniczono do produktów jednoskładnikowych zarejestrowanych w niewydolności serca.

Tab. 15. Sposób i poziom finansowania ACEi ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Benazepryl chlorowodoru												
Benazeprili hydrochloridum	Lotensin, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990118915	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	17,39	18,26	6,91	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	17,35
Benazeprili hydrochloridum	Lotensin, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909990119011	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	24,84	26,08	13,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	23,74
Benazeprili hydrochloridum	Lotensin, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990118816	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,96	13,61	3,46	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	14,37
Cilazapryl												
Cilazaprilum	Cazaprol, tabl. powł., 1 mg	30 szt.	05909990678648	2022-01-01	3 lata	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,70	8,09	2,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,74
Cilazaprilum	Cazaprol, tabl. powł., 2,5 mg	28 szt.	05909990678655	2022-01-01	3 lata	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	11,93	12,53	5,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,07
Cilazaprilum	Cazaprol, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990678679	2022-01-01	3 lata	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	19,35	20,32	10,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	18,70
Cilazaprilum	Cilan, tabl. powł., 1 mg	30 szt.	05909990066667	2022-01-01	3 lata	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	10,26	10,77	2,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,42

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cilazaprilum	Cilan, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909990066780	2022-01-01	3 lata	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	13,82	14,51	5,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	13,79
Cilazaprilum	Cilan, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990066803	2022-01-01	3 lata	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	22,02	23,12	11,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	21,36
Enalapril												
Enalapril maleas	Enarenal, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990015030	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	4,69	4,92	5,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,19
Enalapril maleas	Enarenal, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990015054	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	9,21	9,67	11,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,91
Enalapril maleas	Enarenal, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990020836	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	8,67	9,10	11,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,34
Enalapril maleas	Enarenal, tabl., 20 mg	60 szt.	05909990020829	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	16,04	16,84	21,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,80
Enalapril maleas	Enarenal, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990014934	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	2,91	3,06	2,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,88
Enalapril maleas	Enarenal, tabl., 5 mg	60 szt.	05909990014958	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	5,82	6,11	5,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,38

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lizynopryl												
Lisinoprilum	LisiHEXAL 10, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991013417	2022-01-01	3 lata	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,29	7,65	5,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,92
Lisinoprilum	LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	30 szt.	05909991477790	2022-11-01	3 lata	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	10,15	10,66	11,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,90
Lisinoprilum	LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	30 szt.	05909991357337	2021-11-01	3 lata	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	10,21	10,72	11,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,96
Lisinoprilum	LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	30 szt.	05909991365691	2021-11-01	3 lata	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	10,26	10,77	11,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	9,01
Lisinoprilum	LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	30 szt.	05909991013516	2022-01-01	3 lata	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	14,58	15,31	11,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	13,55
Lisinoprilum	LisiHEXAL 5, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991013318	2022-01-01	3 lata	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	3,65	3,83	2,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,65
Lisinoprilum	Lisinoratio 10, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990939817	2022-01-01	3 lata	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	9,72	10,21	5,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	9,48
Lisinoprilum	Lisinoratio 20, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990939916	2022-01-01	3 lata	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	15,66	16,44	11,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	14,68

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lisinoprilum	Lisinoratio 5, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990939718	2022-01-01	3 lata	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,48	6,80	2,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,62
Lisinoprilum	Lisiprol, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990682447	2022-01-01	3 lata	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	10,04	10,54	5,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,08
Lisinoprilum	Lisiprol, tabl., 20 mg	28 szt.	05909990682461	2022-01-01	3 lata	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	15,98	16,78	10,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	15,17
Lisinoprilum	Lisiprol, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990682409	2022-01-01	3 lata	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,48	6,80	2,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,56
Lisinoprilum	Ranopril, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909991133122	2022-01-01	3 lata	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,34	7,71	5,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,25
Lisinoprilum	Ranopril, tabl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909991133023	2022-01-01	3 lata	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	13,50	14,18	10,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,57
Lisinoprilum	Ranopril, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909991132927	2022-01-01	3 lata	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	3,67	3,85	2,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,60
Peryndopryl z tert-butyloaminą												
tert-Butylamini Perindoprilum	Vidotin, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990653614	2022-01-01	3 lata	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	8,10	8,51	5,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,78

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Chinapryl												
Quinapril	Pulsaren 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909991165710	2021-07-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,79	13,43	7,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,43
Quinaprilum	Accupro 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990707010	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	10,69	11,22	3,70	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,81
Quinaprilum	Accupro 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990707119	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	16,99	17,84	7,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	16,83
Quinaprilum	Accupro 40, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991080129	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	26,03	27,33	13,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	24,99
Quinaprilum	Accupro 5, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990706914	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	8,01	8,41	1,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,95
Quinaprilum	Acurenal, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991125516	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	10,80	11,34	3,70	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,93
Quinaprilum	Acurenal, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909991125615	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	15,12	15,88	7,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	14,87
Quinaprilum	Acurenal, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990953882	2022-09-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	25,26	26,52	14,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	23,92

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Quinaprilum	Acurenal, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991125417	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,94	8,34	1,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,88
Ramipryl												
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991308971	2022-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	10,07	10,57	15,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,80
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991340766	2021-03-01 - dla kolumny M, 2021-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	10,10	10,61	15,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,80
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990571468	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,10	12,71	17,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,80
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990571475	2022-03-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	24,80	26,04	33,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	25,60
Ramiprilum	Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990571499	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,05	6,35	9,30	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,40
Ramiprilum	Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	60 szt.	05909990571505	2022-03-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,40	13,02	17,79	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,80
Ramiprilum	Apo-Rami, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990653379	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	14,15	14,86	19,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,95

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Apo-Rami, tabl., 2,5 mg	28 szt.	05909990653355	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	3,60	3,78	5,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,32
Ramiprilum	Apo-Rami, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990653362	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,19	7,55	10,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,97
Ramiprilum	ApoRami/Ramipril Aurovitas, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991326012	2022-09-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	14,90	15,65	20,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,80
Ramiprilum	ApoRami/Ramipril Aurovitas, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991325954	2022-09-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,45	7,82	10,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,40
Ramiprilum	Axtil, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990337989	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	15,91	16,71	21,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,80
Ramiprilum	Axtil, tabl., 2,5 mg	30 szt.	05909990337958	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	3,96	4,16	5,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,43
Ramiprilum	Axtil, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990337972	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,92	8,32	11,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,56
Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990661756	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	14,04	14,74	19,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,95

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabletki, 10 mg	30 szt.	05909991369910	2022-07-01 - dla kolumny M, 2022-07-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	9,94	10,44	15,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,80
Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991344603	2021-03-01 - dla kolumny M, 2021-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	10,10	10,61	15,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,80
Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991477813	2022-11-01 - dla kolumny M, 2022-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	10,80	11,34	16,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,80
Ramiprilum	Piramil 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30 szt.	05909990212170	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	4,64	4,87	5,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,14
Ramiprilum	Piramil 5 mg, tabletki, 5 mg	30 szt.	05909991369903	2022-07-01 - dla kolumny M, 2022-07-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,17	7,53	10,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,40
Ramiprilum	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991338268	2022-11-01 - dla kolumny M, 2022-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,18	7,54	10,49	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,40
Ramiprilum	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991479305	2022-11-01 - dla kolumny M, 2022-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,18	7,54	10,49	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,40
Ramiprilum	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990212248	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,56	7,94	10,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,40

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Polpril, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990924653	2021-03-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	14,71	15,45	20,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Polpril, kaps. twarde, 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990694655	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	15,97	16,77	20,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,53
Ramiprilum	Polpril, tabl., 2,5 mg	28 szt.	05909990924608	2021-03-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	3,67	3,85	5,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,38
Ramiprilum	Polpril, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990924646	2021-03-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,35	7,72	10,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,11
Ramiprilum	Polpril, kaps. twarde, 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990694631	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,87	8,26	10,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,65
Ramiprilum	Ramicor, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991093334	2021-03-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	10,10	10,61	15,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Ramicor, tabl. powł., 2,5 mg	28 szt.	05909991093280	2021-03-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	2,65	2,78	4,30	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
Ramiprilum	Ramicor, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909991093303	2021-03-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	5,08	5,33	8,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,97

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Ramipril Genoptim, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991316655	2020-11-01 - dla kolumny M, 2020-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	11,88	12,47	17,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Ramipril Genoptim, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991316464	2020-11-01 - dla kolumny M, 2020-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	5,94	6,24	9,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,97
Ramiprilum	Ramistad 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990017461	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	10,15	10,66	15,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Ramistad 2,5, tabl., 2,5 mg	28 szt.	05909990017447	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	3,46	3,63	5,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
Ramiprilum	Ramistad 5, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990017454	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	5,56	5,84	8,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,97
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991452100	2023-03-01 - dla kolumny M, 2023-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	13,39	14,06	18,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991411640	2023-01-01 - dla kolumny M, 2023-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	13,48	14,15	18,70	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991447540	2021-09-01 - dla kolumny M, 2021-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	13,48	14,15	18,70	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,95

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991458348	2022-11-01 - dla kolumny M, 2022-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	13,48	14,15	18,70	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991427153	2020-11-01 - dla kolumny M, 2020-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	13,59	14,27	18,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991463403	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	13,59	14,27	18,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991401566	2022-11-01 - dla kolumny M, 2022-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	13,61	14,29	18,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990916016	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	15,98	16,78	20,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,54
Ramiprilum	Tritace 2,5, tabl., 2,5 mg	28 szt.	05909990478217	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,37	7,74	5,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,28
Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991482398	2022-11-01 - dla kolumny M, 2022-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,24	7,60	10,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,99
Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991480448	2022-11-01 - dla kolumny M, 2022-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,24	7,60	10,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,99

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991480523	2023-03-01 - dla kolumny M, 2023-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,24	7,60	10,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,99
Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990478316	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	9,83	10,32	10,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,71
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991447939	2021-09-01 - dla kolumny M, 2021-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	13,82	14,51	19,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991427276	2021-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	14,15	14,86	19,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991461973	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	14,15	14,86	19,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990610532	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	15,55	16,33	21,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,80
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	90 szt.	05909991004392	2021-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	46,66	48,99	58,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	38,40
Ramiprilum	Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30 szt.	05909990610440	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	3,89	4,08	5,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,35

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Vivace 2,5 mg, tabl., 2.5 mg	90 szt.	05909991004378	2021-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	11,66	12,24	16,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	9,60
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991447953	2021-09-01 - dla kolumny M, 2021-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,91	7,26	10,05	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,97
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991427252	2021-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,01	7,36	10,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,97
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991461959	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,01	7,36	10,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,97
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990610495	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,78	8,17	11,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,40
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	90 szt.	05909991004385	2021-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	23,33	24,50	30,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	19,20

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

4.3.1 Enalapril

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące enalaprilu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 16 podsumowano charakterystykę enalaprilu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Enarenal].

Tab. 16. Charakterystyka komparatorów – enalapril.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Enarenal, 5 mg, tabletki Enarenal, 10 mg, tabletki Enarenal, 20 mg, tabletki Opakowanie: 30 lub 60 tabletek. Kody EAN: 05909990015030, 05909990015054, 05909990020836, 05909990020829, 05909990014934, 05909990014958
Kod ATC	C09A A02
Substancja czynna	enalapril
Wnioskowane wskazanie	Leczenie objawowej niewydolności serca; Zapobieganie objawowej niewydolności serca u pacjentów z bezobjawowym zaburzeniem czynności (dysfunkcją) lewej komory serca (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$).
Dawkowanie	Dawkę produktu leczniczego należy dostosować indywidualnie do potrzeb pacjenta oraz zależnie od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego. Dawka początkowa produktu Enarenal u pacjentów z objawową niewydolnością serca lub bezobjawowymi zaburzeniami czynności lewej komory serca wynosi 2,5 mg; należy ją podawać pod ścisłym nadzorem lekarza w celu ustalenia wpływu na ciśnienie tętnicze na początku leczenia. Jeśli po rozpoczęciu leczenia niewydolności serca produktem Enarenal nie występuje objawowe niedociśnienie lub gdy zostało ono wyrównane, dawkę enalaprylu należy zwiększać stopniowo do zazwyczaj stosowanej dawki podtrzymującej 20 mg, podawanej w dawce pojedynczej lub w dwóch dawkach podzielonych, w zależności od tolerancji produktu przez pacjenta. Zaleca się, aby dostosowywanie dawki odbywało się w okresie 2 do 4 tygodni. Maksymalna dawka wynosi 40 mg na dobę, podawana w dwóch dawkach podzielonych.
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Enalapril jest prolekiem (pochodną dwóch aminokwasów, L-alaniny i L-proliny). Enzym konwertujący angiotensynę (ACE) jest dipeptydazą peptydylu katalizującą przekształcanie angiotensyny I do substancji wywołującej skurcz naczyń krwionośnych - angiotensyny II. Po wchłonięciu, enalapril jest hydrolizowany do enalaprylatu, który hamuje ACE. W wyniku hamowania ACE następuje zmniejszenie angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reniny w osoczu, a w konsekwencji do zmniejszonego wydzielania aldosteronu.

Źródło: ChPL Enarenal

4.3.1.1 Zarejestrowane wskazania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego;

- Leczenie objawowej niewydolności serca;
- Zapobieganie objawowej niewydolności serca u pacjentów z bezobjawowym zaburzeniem czynności (dysfunkcją) lewej komory serca (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$).

4.3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkę produktu leczniczego należy dostosować indywidualnie do potrzeb pacjenta oraz zależnie od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego. Podanie doustne.

W leczeniu objawowej niewydolności serca, Enarenal stosuje się w skojarzeniu z lekami moczopędnymi oraz w razie potrzeby, z glikozydami naporstnicy lub β -adrenolitykami. Dawka początkowa produktu Enarenal u pacjentów z objawową niewydolnością serca lub bezobjawowymi zaburzeniami czynności lewej komory serca wynosi 2,5 mg; należy ją podawać pod ścisłym nadzorem lekarza w celu ustalenia wpływu na ciśnienie tętnicze na początku leczenia. Jeśli po rozpoczęciu leczenia niewydolności serca produktem Enarenal nie występuje objawowe niedociśnienie lub gdy zostało ono wyrównane, dawkę enalaprylu należy zwiększać stopniowo do zazwyczaj stosowanej dawki podtrzymującej 20 mg, podawanej w dawce pojedynczej lub w dwóch dawkach podzielonych, w zależności od tolerancji produktu przez pacjenta. Zaleca się, aby dostosowywanie dawki odbywało się w okresie 2 do 4 tygodni. Maksymalna dawka wynosi 40 mg na dobę, podawana w dwóch dawkach podzielonych.

Tab. 17. Dawkowanie enalaprylu.

Tydzień	Dawka mg/dobę
Tydzień 1	1 - 3 dzień: 2,5 mg/dobę* w dawce pojedynczej 4 - 7 dzień: 5 mg/dobę w dwóch dawkach podzielonych
Tydzień 2	10 mg/dobę w dawce pojedynczej lub w dwóch dawkach podzielonych
Tydzień 3 i 4	20 mg/dobę w dawce pojedynczej lub w dwóch dawkach podzielonych

* Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub przyjmujących leki moczopędne

Ponieważ opisywano występowanie niedociśnienia oraz (rzadziej) niewydolności nerek w jego następstwie, przed rozpoczęciem jak i w trakcie leczenia produktem Enarenal, należy monitorować ciśnienie tętnicze oraz czynność nerek. O ile to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia produktem Enarenal należy zmniejszyć dawkę stosowanych leków moczopędnych. Wystąpienie niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki produktu Enarenal nie przesądza, że wystąpi ono ponownie podczas przewlekłego stosowania i nie wyklucza dalszego stosowania produktu. W tym przypadku również należy kontrolować stężenie potasu w surowicy oraz czynność nerek.

4.3.1.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny, kod ATC: C09A A02

Enalapril jest prolekiem (pochodną dwóch aminokwasów, L-alaniny i L-proliny). Enzym konwertujący angiotensynę (ACE) jest dipeptydazą peptydylu katalizującą przekształcanie angiotensyny I do substancji wywołującej skurcz naczyń krwionośnych - angiotensyny II. Po wchłonięciu, enalapril jest hydrolizowany do enalaprylatu, który hamuje ACE. W wyniku hamowania ACE następuje zmniejszenie angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do

zwiększenia aktywności reniny w osoczu (w następstwie zahamowania ujemnego sprzężenia zwrotnego uwalniania reniny), a w konsekwencji do zmniejszonego wydzielania aldosteronu.

4.3.1.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Enarenal z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$);
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem
- ACE;
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;
- Drugi i trzeci trymestr ciąży.

4.3.1.5 Przedawkowanie

Istnieją ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. W zależności od stopnia przedawkowania można spodziewać się następujących objawów: ciężkie niedociśnienie tętnicze po ok. 6 godzinach po przyjęciu tabletek, z współistniejącym zahamowaniem układu renina-angiotensyna i stanem osłupienia. Innymi objawami mogą być: wstrząs krążeniowy, zaburzenia równowagi elektrolitowej, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, kołatanie serca, bradykardia, zawroty głowy, niepokój i kaszel. Po przyjęciu enalaprylu w dawkach 300 mg i 440 mg, stężenie enalaprylatu w osoczu było odpowiednio 100- i 200-krotnie większe niż po przyjęciu stosowanych dawek terapeutycznych. Jeżeli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze należy ułożyć pacjenta w pozycji jak we wstrząsie, podać dożylnie roztwór soli fizjologicznej. Należy rozważyć podanie angiotensyny II w postaci wlewu dożylnego i (lub) podanie dożylnie katecholamin. Jeśli spożycie leku wystąpiło niedawno należy zastosować środki służące eliminacji enalaprylu (np. wywołanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie środków adsorbujących i siarczanu sodu). Enalaprylat może być usunięty z krążenia za pomocą hemodializy. W przypadku bradykardii nie poddającej się leczeniu farmakologicznemu, należy zastosować rozrusznik serca. Należy kontrolować parametry życiowe, często oznaczać stężenie kreatyniny i elektrolitów w surowicy.

4.3.1.6 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas stosowania enalaprylu z przedstawioną poniżej częstością: 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: niedokrwistość (w tym niedokrwistość aplastyczna i hemolityczna)
Rzadko: neutropenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości

hematokrytu, małopłytkowość, agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, pancytopenia, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, choroby autoimmunologiczne

Zaburzenia endokrynologiczne

Nieznana: zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: hipoglikemia

Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne

Często: bóle głowy, depresja

Niezbyt często: dezorientacja, senność, bezsenność, nerwowość, parestezje, zawroty głowy pochodzenia obwodowego

Rzadko: niezwykle marzenia senne, zaburzenia snu

Zaburzenia oka

Bardzo często: nieostre widzenie

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Często: niedociśnienie (w tym niedociśnienie ortostatyczne), omdlenie, ból w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, tachykardia.

Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne, kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy*, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego u pacjentów z grupy dużego ryzyka

Rzadko: objaw Raynauda

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo często: kaszel

Często: duszność

Niezbyt często: wydzielina z nosa, ból gardła i chrypka, skurcz oskrzeli / astma

Rzadko: nacieki w płucach, zapalenie błony śluzowej nosa, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych / eozynofilowe zapalenie płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności

Często: biegunka, ból brzucha, zaburzenia smaku

Niezbyt często: niedrożność jelit, zapalenie trzustki, wymioty, niestrawność, zaparcie, brak łaknienia, podrażnienie żołądka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wrzód trawienny

Rzadko: zapalenie / owrzodzenie (afty) jamy ustnej, zapalenie języka

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelit

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby (wątrobowokomórkowe lub cholestatyczne), zapalenie wątroby, w tym martwica, zastój żółci (w tym żółtaczką)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, nadwrażliwość / obrzęk naczyń: obserwowano obrzęk naczyń: twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani

Niezbyt często: nadmierne pocenie się, świąd, pokrzywka, wypadanie włosów

Rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, złuszczające zapalenie skóry, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, pęcherzyca, erytrodermia

Opisano również zespół, który może obejmować niektóre lub wszystkie spośród następujących objawów: gorączka, zapalenie błon surowiczych, zapalenie naczyń, ból / zapalenie mięśni, ból / zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych, przyspieszone OB, eozynofilia i leukocytoza. Może wystąpić wysypka, nadwrażliwość na światło i inne objawy skórne.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zaburzenia nerek, niewydolność nerek, białkomocz

Rzadko: skąpomocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: impotencja

Rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: osłabienie

Często: uczucie zmęczenia

Niezbyt często: kurcze mięśni, zaczerwienienie twarzy, szum uszny, złe samopoczucie, gorączka

Badania diagnostyczne

Często: hiperkaliemia, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy

Niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika we krwi, hiponatremia

Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy.

*Częstości występowania w badaniach klinicznych były porównywalne zarówno w grupie placebo jak i grupie otrzymującej substancję czynną.

4.3.1.7 Kompetencje personelu

Dawka początkowa produktu Enarenal u pacjentów z objawową niewydolnością serca lub bezobjawowymi zaburzeniami czynności lewej komory serca wynosi 2,5 mg; należy ją podawać pod ścisłym nadzorem lekarza w celu ustalenia wpływu na ciśnienie tętnicze na początku leczenia. Jeśli po rozpoczęciu leczenia niewydolności serca produktem Enarenal

nie występuje objawowe niedociśnienie lub gdy zostało ono wyrównane, dawkę enalaprilu należy zwiększać stopniowo do zazwyczaj stosowanej dawki podtrzymującej 20 mg, podawanej w dawce pojedynczej lub w dwóch dawkach podzielonych, w zależności od tolerancji produktu przez pacjenta. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

4.3.2 Benazepryl chlorowodorku

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące benazeprylu chlorowodorku. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 18 podsumowano charakterystykę benazeprylu chlorowodorku, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Lotensin].

Tab. 18. Charakterystyka komparatorów – benazepryl chlorowodorku.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Lotensin, 5 mg, tabletki Lotensin, 10 mg, tabletki Lotensin, 20 mg, tabletki Opakowanie: 28 tabletek. Kody EAN: 05909990118915, 05909990119011, 05909990118816
Kod ATC	C 09 AA 07
Substancja czynna	benazepryl chlorowodorku
Wnioskowane wskazanie	Leczenie wspomagające w zastoinowej niewydolności serca (w klasie II-IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego - NYHA).
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg raz na dobę. W związku z ryzykiem gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi po podaniu pierwszej dawki, pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Lotensin po raz pierwszy należy bardzo starannie monitorować. Jeżeli po 2-4 tygodniach stosowania nie wystąpi zadowalające zmniejszenie objawów niewydolności serca, dawkę leku można zwiększyć do 5 mg raz na dobę, pod warunkiem, że u pacjenta nie wystąpiła hipotonia ortostatyczna lub inne istotne działania niepożądane. Zależnie od reakcji klinicznej dawkę można zwiększać do 10 mg lub do dawki maksymalnej, tj. 20 mg raz na dobę, w odpowiednich odstępach czasu. Dawkowanie raz na dobę jest zwykle skuteczne. Niektórzy pacjenci reagują lepiej, gdy stosują lek dwa razy na dobę. Kontrolowane badania kliniczne wskazują, że u pacjentów z bardziej zaawansowaną niewydolnością serca (klasa IV według NYHA) zwykle można stosować mniejsze dawki produktu leczniczego Lotensin, niż u pacjentów z postacią łagodną do umiarkowanej (klasa II i III według NYHA). U pacjentów z ZNS i klirensiem kreatyniny < 30 ml/min. dawkę dobową można zwiększyć do 10 mg, jednakże może okazać się, że początkowa mała dawka (2,5 mg raz na dobę) jest najbardziej odpowiednia.
Droga podania	Podanie doustne.

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Lotensin (benazeprylu chlorowoderek) jest prolekiem, który po hydrolizie do substancji czynnej, benazeprylatu, hamuje enzym, konwertazę angiotensyny (ACE) i blokuje przekształcenie angiotensyny I w angiotensynę II. Osłabia tym samym wszystkie reakcje, w których pośredniczy angiotensyna II, tzn. skurcz naczyń krwionośnych i pobudzenie wydzielania aldosteronu, który ułatwia wchłanianie zwrotne sodu i wody w kanalikach nerkowych oraz zwiększa pojemność minutową serca. Lotensin osłabia odruchowe (współczulne) przyspieszenie czynności serca, powstałe jako reakcja na rozszerzenie naczyń krwionośnych.
--	---

Źródło: ChPL Lotensin

4.3.2.1 Zarejestrowane wskazania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego;
- Leczenie wspomagające w zastoinowej niewydolności serca (w klasie II-IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego - NYHA).

4.3.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg raz na dobę. W związku z ryzykiem gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi po podaniu pierwszej dawki, pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Lotensin po raz pierwszy należy bardzo starannie monitorować. Jeżeli po 2-4 tygodniach stosowania nie wystąpi zadowalające zmniejszenie objawów niewydolności serca, dawkę leku można zwiększyć do 5 mg raz na dobę, pod warunkiem, że u pacjenta nie wystąpiła hipotonia ortostatyczna lub inne istotne działania niepożądane. Zależnie od reakcji klinicznej dawkę można zwiększać do 10 mg lub do dawki maksymalnej, tj. 20 mg raz na dobę, w odpowiednich odstępach czasu. Dawkowanie raz na dobę jest zwykle skuteczne. Niektórzy pacjenci reagują lepiej, gdy stosują lek dwa razy na dobę. Kontrolowane badania kliniczne wskazują, że u pacjentów z bardziej zaawansowaną niewydolnością serca (klasa IV według NYHA) zwykle można stosować mniejsze dawki produktu leczniczego Lotensin, niż u pacjentów z postacią łagodną do umiarkowanej (klasa II i III według NYHA). U pacjentów z ZNS i kliresem kreatyniny < 30 ml/min. dawkę dobową można zwiększyć do 10 mg, jednakże może okazać się, że początkowa mała dawka (2,5 mg raz na dobę) jest najbardziej odpowiednia.

4.3.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory konwertazy angiotensyny; kod ATC: C 09 AA 07

Lotensin (benazeprylu chlorowoderek) jest prolekiem, który po hydrolizie do substancji czynnej, benazeprylatu, hamuje enzym, konwertazę angiotensyny (ACE) i blokuje przekształcenie angiotensyny I w angiotensynę II. Osłabia tym samym wszystkie reakcje, w których pośredniczy angiotensyna II, tzn. skurcz naczyń krwionośnych i pobudzenie wydzielania aldosteronu, który ułatwia wchłanianie zwrotne sodu i wody w kanalikach nerkowych oraz zwiększa pojemność minutową serca. Lotensin osłabia odruchowe (współczulne) przyspieszenie czynności serca, powstałe jako reakcja na rozszerzenie naczyń krwionośnych.

4.3.2.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie w związku z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE, a także dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;
- Nadwrażliwość na inne inhibitory ACE lub inne pochodne sulfonamidów;
- Drugi i trzeci trymestr ciąży;
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia benazeprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem;
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lotensin z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min./1,73 m²).

4.3.2.5 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Chociaż dane na temat przedawkowania benazeprylu są ograniczone, głównym objawem przedawkowania, jakiego należałoby się spodziewać, jest nasilone niedociśnienie tętnicze, które może wystąpić z zaburzeniami elektrolitowymi i niewydolnością nerek. Poza tym, wstrząs, osłupienie, bradykardia, zaburzenia stężenia elektrolitów i kreatyniny w surowicy krwi.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Jeżeli lek został przyjęty niedawno, należy wywołać wymioty, podać węgiel aktywowany w celu zmniejszenia wchłaniania, lek przeczyszczający i (lub) zastosować płukanie żołądka. Czynny metabolit benazeprylat tylko w nieznacznym stopniu jest usuwany drogą dializy. Dlatego też zastosowanie dializy należy rozważyć tylko u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, w celu ułatwienia naturalnej eliminacji leku (patrz punkt 4.4). W przypadku znacznego niedociśnienia tętniczego należy podać dożylnie roztwór soli fizjologicznej.

4.3.2.6 Działania niepożądane

Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży jest podobny do obserwowanego u dorosłych pacjentów. Brak informacji dotyczących długotrwałego stosowania leku u dzieci i młodzieży oraz jego wpływu na wzrost, dojrzewanie płciowe czy ogólny rozwój.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z częstością występowania, począwszy od występujących najczęściej, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane produktu Lotensin przedstawiono poniżej.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu, liczby leukocytów i płytek krwi.

Bardzo rzadko: niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość.

Częstość nieznana: leukopenia, neutropenia, agranulocytoza.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy, obrzęk warg lub twarzy.

Częstość nieznana: reakcje rzekomoanafilaktyczne.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: hiperkaliemia.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: bezsenność, nerwowość, parestezje.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zawroty głowy.

Rzadko: senność.

Bardzo rzadko: zaburzenia smaku.

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo rzadko: szum w uszach.

Zaburzenia serca

Często: kołatanie serca, objawy ortostatyczne.

Rzadko: niedociśnienie ortostatyczne, ból w klatce piersiowej, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu

serca.

Bardzo rzadko: zawał mięśnia sercowego lub epizod niedokrwienności mózgu.

Zaburzenia naczyniowe

Często: udarzenia gorąca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel, objawy ze strony górnych dróg oddechowych.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: niespecyficzne zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Rzadko: biegunka, zaparcie, nudności, wymioty, bóle brzucha.

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki, niedrożność jelit.

Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby (głównie cholestatyczne), żółtaczka cholestatyczna.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, nagłe zaczerwienienie twarzy, świąd, nadwrażliwość na światło.

Rzadko: pęcherzyca, pokrzywka.

Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona.

Częstość nieznana: zaostrzenie łuszczycy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: bóle stawów, zapalenie stawów, bóle mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: częste oddawanie moczu.

Rzadko: zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi.

Bardzo rzadko: zaburzenie czynności nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: uczucie zmęczenia.

Po wprowadzeniu benazeprylu do obrotu zgłaszano następujące zdarzenia niepożądane o nieznanej częstości występowania: obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, reakcje rzekomoanafilaktyczne, hiperkaliemia, agranulocytoza, neutropenia.

Badania diagnostyczne

Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, u < 0,1% pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym leczonych tylko produktem Lotensin, obserwowano nieznaczne zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) oraz stężenia kreatyniny w surowicy, które ustępowały po odstawieniu leku. Większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów istnieje u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki moczopędne lub u osób ze zwężeniem tętnicy nerkowej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.3.2.7 Kompetencje personelu

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek leczenie produktem Lotensin należy rozpoczynać od małych dawek, pod ścisłym nadzorem lekarza, ostrożnie zwiększając dawki

i kontrolując czynność nerek w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów z niedociśnieniem tętniczym leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza, najlepiej w szpitalu, oraz kontrolować ich stan ogólny przez pierwsze dwa tygodnie leczenia, a ponadto zapewnić ścisłą kontrolę podczas każdej zmiany dawkowania benazeprylu i (lub) leku moczopędnego. Podobne uwagi mogą dotyczyć pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

4.3.3 Cilazapryl

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cilazaprylu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 19 podsumowano charakterystykę cilazaprylu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Cazaprol].

Tab. 19. Charakterystyka komparatorów – cilazapryl.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cazaprol, 1 mg, tabletki Cazaprol, 2.5 mg, tabletki Cazaprol, 5 mg, tabletki Opakowanie: 30 (w przypadku 1mg) lub 28 tabletek (w przypadku 2,5 mg oraz 5 mg). Kody EAN: 05909990678648, 05909990678655, 05909990678679
Kod ATC	C09AA08
Substancja czynna	cilazapryl
Wnioskowane wskazanie	Leczenie przewlekłej niewydolności serca
Dawkowanie	Cazaprol należy podawać raz na dobę. Produkt Cazaprol można przyjmować przed jedzeniem lub po jedzeniu, ponieważ spożycie posiłku nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na wchłanianie produktu. Produkt Cazaprol należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze. Leczenie produktem Cazaprol należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem medycznym od zalecanej dawki początkowej 0,5 mg raz na dobę. Dawka ta powinna być utrzymywana przez około 1 tydzień. Jeśli wspomniana dawka jest dobrze tolerowana, można ją zwiększać w tygodniowych odstępach w zależności od stanu klinicznego pacjenta, do 1,0 mg lub 2,5 mg. Maksymalna dawka dobową w tej grupie pacjentów wynosi 5,0 mg. Zalecane dawkowanie cylazaprylu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca opiera się raczej na poprawie objawów niż danych wskazujących, iż cylazapryl zmniejsza zachorowalność i śmiertelność w tej grupie pacjentów.
Droga podania	Podanie doustne.

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt Cazaprol jest wybiórczym, długodziałającym inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) hamującym aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron i konwersję nieaktywnej angiotensyny I do angiotensyny II, która jest substancją o silnym działaniu naczynioskurczowym. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, działanie produktu Cazaprol podawanego w zalecanych dawkach utrzymuje się do 24 godzin.
--	---

Źródło: ChPL Cazaprol

4.3.3.1 Zarejestrowane wskazania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.
- Leczenie przewlekłej niewydolności serca.

4.3.3.2 Dawkowanie i sposób podania

Cazaprol należy podawać raz na dobę. Produkt Cazaprol można przyjmować przed jedzeniem lub po jedzeniu, ponieważ spożycie posiłku nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na wchłanianie produktu. Produkt Cazaprol należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze.

Leczenie produktem Cazaprol należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem medycznym od zalecanej dawki początkowej 0,5 mg raz na dobę. Dawka ta powinna być utrzymywana przez około 1 tydzień. Jeśli wspomniana dawka jest dobrze tolerowana, można ją zwiększać w tygodniowych odstępach w zależności od stanu klinicznego pacjenta, do 1,0 mg lub 2,5 mg. Maksymalna dawka dobową w tej grupie pacjentów wynosi 5,0 mg. Zalecane dawkowanie cylazaprylu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca opiera się raczej na poprawie objawów niż danych wskazujących, iż cylazapryl zmniejsza zachorowalność i śmiertelność w tej grupie pacjentów.

4.3.3.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, kod ATC: C09AA08

Produkt Cazaprol jest wybiórczym, długodziałającym inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) hamującym aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron i konwersję nieaktywnej angiotensyny I do angiotensyny II, która jest substancją o silnym działaniu naczynioskurczowym. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, działanie produktu Cazaprol podawanego w zalecanych dawkach utrzymuje się do 24 godzin.

4.3.3.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na cylazapryl, jakąkolwiek substancję pomocniczą lub jakikolwiek inne inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE);
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z uprzednim leczeniem inhibitorem ACE;
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;

- Drugi i trzeci trymestr ciąży;
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Cazaprol z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$);
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia cylazaprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem.

4.3.3.5 Przedawkowanie

Objawy

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Objawy przedawkowania inhibitorów ACE to niedociśnienie, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, palpacje, bradykardia, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Postępowanie przy przedawkowaniu

Zalecane leczenie przedawkowania polega na dożylnym podaniu 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu. Jeśli wystąpi niedociśnienie, należy ułożyć pacjenta w pozycji antywstrząsowej. Można również rozważyć wlew angiotensyny II i (lub) dożylne podanie katecholamin. W razie bradykardii odpornej na leczenie zaleca się wszczepienie rozrusznika serca. Należy stale monitorować oznaki życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Jeśli wskazane, cylazaprylat, aktywna postać cylazaprylu, może być częściowo usunięty z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy.

4.3.3.6 Działania niepożądane

- Bardzo często ($\geq 1/10$);
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$);
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
- Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących, przypisywanych cylazaprylowi zdarzeń niepożądanych, które obserwuje się u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE należy: kaszel, wysypka skórna i zaburzenie czynności nerek. Kaszel występuje częściej u kobiet oraz u osób niepalących. Jeśli pacjent toleruje kaszel, zasadne może być kontynuowanie leczenia. W niektórych przypadkach pomocne może być zmniejszenie dawki. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie na tyle, aby przerwać leczenie, są przyczyną odstawienia produktu u mniej niż 5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE.

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem cylazaprylu i (lub) innych inhibitorów ACE. Szacunkowe dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych są oparte na odsetku pacjentów zgłaszających każde działanie niepożądane podczas badań klinicznych cylazaprylu, w których wzięło udział w sumie 7171 pacjentów. Działania niepożądane, które nie były obserwowane podczas badań klinicznych cylazaprylu, lecz były zgłaszane w przypadku stosowania innych inhibitorów ACE lub pochodziły z raportów otrzymanych w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, zostały sklasyfikowane jako „rzadkie”.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Rzadko: Neutropenia, agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Niezbyt często: Obrzęk naczynioruchowy (może obejmować twarz, wargi, język, krtani lub przewód pokarmowy).

Rzadko: Anafilaksja.

Zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować zapalenie naczyń, ból mięśni, ból stawów/zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych, podwyższone OB, eozynofilię i leukocytozę).

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: Bóle głowy.

Niezbyt często: Zaburzenia smaku.

Rzadko: Niedokrwienie mózgu, przemijający napad niedokrwienny, udar niedokrwienny.

Neuropatia obwodowa.

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: Niedokrwienie mięśnia sercowego, dławica piersiowa, tachykardia, palpacje.

Rzadko: Zawał mięśnia sercowego, arytmia.

Zaburzenia naczyń:

Często: Zawroty głowy.

Niezbyt często: Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne. Objawy niedociśnienia mogą obejmować omdlenia, osłabienie, zawroty głowy i zaburzenia widzenia.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: Kaszel.

Niezbyt często: Duszność, skurcz oskrzeli, zapalenie błony śluzowej nosa.

Rzadko: Śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: Nudności.

Niezbyt często: Suchość błony śluzowej jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, zmniejszony apetyt, biegunka, wymioty.

Rzadko: Zapalenie języka, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych (w tym aminotransferaz, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotranspeptydazy).

Cholestatyczne zapalenie wątroby z martwicą lub bez martwicy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: Wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa.

Rzadko: Łuszczycowe zapalenie skóry, łuszczycyca (zaostrenie), liszaj płaski, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, pemfigoid pęcherzowy, pęcherzyca, mięsak Kaposiego, zapalenie naczyń/plamica, reakcje nadwrażliwości na światło, łysienie, oddzielanie się paznokcia od łożyska.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Niezbyt często: Kurcze mięśni, ból mięśni, ból stawów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Rzadko: Zaburzenie czynności nerek, ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi.

Hiperkaliemia, hiponatremia, białkomocz, zespół nerczycowy, zapalenie nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: Impotencja.

Rzadko: Ginekomastia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: Zmęczenie.

Niezbyt często: Nadmierna potliwość, nagłe zaczerwienienie twarzy, osłabienie, zaburzenia snu.

4.3.3.7 Kompetencje personelu

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zalecana jest mniejsza dawka początkowa wynosząca 0,5 mg raz na dobę, a leczenie należy rozpocząć pod kontrolą lekarza. U pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarza, od małych dawek cylazaprylu i ostrożnie je zwiększać. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

4.3.4 Lizynopryl

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące lizynoprylu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 20 podsumowano charakterystykę enalaprilu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL LisiHEXAL].

Tab. 20. Charakterystyka komparatorów – lizynopryl.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	LisiHEXAL, 10 mg, tabletki LisiHEXAL, 20 mg, tabletki LisiHEXAL 5 mg, tabletki Opakowanie:30 tabletek Kody EAN: 05909991013417, 05909991477790, 05909991357337, 05909991365691, 05909991013516, 05909991013318
Kod ATC	C09AA03
Substancja czynna	lizynopryl
Wnioskowane wskazanie	Zastoinowa niewydolność serca
Dawkowanie	<p>Produkt leczniczy podawany jest doustnie. Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków, w pojedynczej dawce dobowej. Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych jeden raz na dobę, LisiHEXAL należy przyjmować każdego dnia o tej samej porze.</p> <p>Dawkowanie początkowe</p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg na dobę i może być zwiększana w razie konieczności. Leczenie zastoinowej niewydolności krążenia lizynoprylem należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych pod ścisłą kontrolą lekarską. Dotyczy to również pacjentów z grup zwiększonego ryzyka (leczonych dużymi dawkami pętlowych leków moczopędnych (np. >80 mg furosemidu na dobę) lub kilkoma lekami moczopędnymi jednocześnie, pacjentów z hipowolemią, hiponatremią (stężenie sodu w surowicy <130 mEq/l) lub skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi <90 mmHg, pacjentów otrzymujących duże dawki leków rozszerzających naczynia, pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy 1,7 mg/dl (>150 μmol/l) oraz osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). U pacjentów, u których ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego jest zwiększone, konieczne jest wyrównanie zaburzeń przed rozpoczęciem podawania lizynoprylu i, jeśli to możliwe, zmniejszenie dawki leku moczopędnego. Należy kontrolować wpływ pierwszej dawki lizynoprylu na ciśnienie tętnicze oraz zastosować małe dawki początkowe (2,5 mg na dobę), podawane pod ścisłym nadzorem lekarskim. Największe obniżenie ciśnienia krwi występuje w przybliżeniu po 6-8 godzinach od podania dawki początkowej. Kontrolę czynności układu krążenia, szczególnie ciśnienia tętniczego, należy kontynuować do czasu stabilizacji wartości ciśnienia krwi. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi i czynność nerek, gdyż opisywano przypadki ciężkiej hipotonii i (rzadziej) wynikającej z niej niewydolności nerek podczas stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny. Wystąpienie hipotonii po podaniu początkowej dawki lizynoprylu nie wyklucza możliwości późniejszego, ostrożnego zwiększenia dawki leku po skutecznym wyrównaniu niedociśnienia.</p> <p>Dawkowanie w leczeniu podtrzymującym</p>

	Dawkę początkową należy zwiększać stopniowo w zależności od reakcji pacjenta na leczenie do uzyskania najczęściej stosowanej dawki podtrzymującej (od 5 do 20 mg). W badaniach klinicznych dawki były zwiększane co 4 tygodnie. Dobowe dawki podtrzymujące wynoszą zwykle od 5 mg do 20 mg podawane jednorazowo. Nie należy zwiększać kolejnych dawek lizynoprylu o więcej niż 10 mg. Wielkość dawki należy dostosowywać do skuteczności działania leku, oceniając nasilenie objawów niewydolności serca. Lizynopryl można stosować w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i preparatami naparstnicy.
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Lizynopryl jest inhibitorem konwertazy angiotensyny. W warunkach in vivo obserwowano zależność między hamowaniem aktywności konwertazy angiotensyny w osoczu a stężeniem lizynoprylu w surowicy. Korzystne działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny w nadciśnieniu tętniczym i niewydolności serca wynika przede wszystkim z hamowania osoczowego układu renina-angiotensyna-aldosteron. Renina jest endogennym enzymem syntetyzowanym przez nerki i uwalnianym do krążenia, gdzie przekształca angiotensynogen do angiotensyny I, która jest względnie nieaktywnym dekapeptydem. Angiotensyna I przekształcana jest następnie przez konwertazę angiotensyny (peptydylodipeptydazę) do angiotensyny II. Angiotensyna II jest silnym czynnikiem kurczącym naczynia krwionośne, który odpowiada za skurcz tętnic i zwiększone ciśnienie tętnicze krwi, a także pobudza nadnercza do wydzielania aldosteronu. Hamowanie konwertazy angiotensyny powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do osłabionego działania skurczowego na naczynia i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Choć ten ostatni efekt jest niewielki, obok utraty sodu i płynów może spowodować nieznaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Przerwanie ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy angiotensyną II a wydzielaniem reniny powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza. Inną funkcją konwertazy jest rozkład bradykininy (kininy peptydowej o silnym działaniu rozkurczowym na naczynia) do nieczynnych metabolitów. Hamowanie konwertazy angiotensyny powoduje zwiększenie aktywności układu kalikreinowo-kininowego w krążeniu ogólnoustrojowym oraz miejscowo, co przyczynia się do rozszerzenia naczyń na obwodzie poprzez aktywację układu prostaglandynowego. Możliwe, że ten mechanizm odgrywa rolę w działaniu hipotensyjnym inhibitorów konwertazy angiotensyny i odpowiada za powstanie niektórych działań niepożądanych.

Źródło: ChPL LisiHEXAL

4.3.4.1 Zarejestrowane wskazania

- Nadciśnienie tętnicze samoistne i naczyniowo-nerkowe, niezależnie od stopnia nasilenia, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipotensyjnymi;
- Zastoinowa niewydolność serca, w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potasu oraz, w razie konieczności, z pochodnymi naparstnicy;
- Ostry zawał serca u pacjentów stabilnych hemodynamicznie bez wstrząsu kardiogenego, z ciśnieniem tętniczym krwi większym niż 100 mmHg;
- Mikroalbuminuria w przebiegu cukrzycy

4.3.4.2 Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy podawany jest doustnie. Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków, w pojedynczej dawce dobowej. Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych jeden raz na dobę, LisiHEXAL należy przyjmować każdego dnia o tej samej porze.

Dawkowanie początkowe

Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg na dobę i może być zwiększana w razie konieczności. Leczenie zastoinowej niewydolności krążenia lizynoprylem należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych pod ścisłą kontrolą lekarską. Dotyczy to również pacjentów z grup zwiększonego ryzyka (leczonych dużymi dawkami pętlowych leków moczopędnych (np. >80 mg furosemidu na dobę) lub kilkoma lekami moczopędnymi jednocześnie, pacjentów z hipowolemią, hiponatremią (stężenie sodu w surowicy <130 mEq/l) lub skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi <90 mmHg, pacjentów otrzymujących duże dawki leków rozszerzających naczynia, pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy 1,7 mg/dl (>150 µmol/l) oraz osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). U pacjentów, u których ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego jest zwiększone, konieczne jest wyrównanie zaburzeń przed rozpoczęciem podawania lizynoprylu i, jeśli to możliwe, zmniejszenie dawki leku moczopędnego. Należy kontrolować wpływ pierwszej dawki lizynoprylu na ciśnienie tętnicze oraz zastosować małe dawki początkowe (2,5 mg na dobę), podawane pod ścisłym nadzorem lekarskim. Największe obniżenie ciśnienia krwi występuje w przybliżeniu po 6-8 godzinach od podania dawki początkowej. Kontrolę czynności układu krążenia, szczególnie ciśnienia tętniczego, należy kontynuować do czasu stabilizacji wartości ciśnienia krwi. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi i czynność nerek, gdyż opisywano przypadki ciężkiej hipotonii i (rzadziej) wynikającej z niej niewydolności nerek podczas stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny. Wystąpienie hipotonii po podaniu początkowej dawki lizynoprylu nie wyklucza możliwości późniejszego, ostrożnego zwiększenia dawki leku po skutecznym wyrównaniu niedociśnienia.

Dawkowanie w leczeniu podtrzymującym

Dawkę początkową należy zwiększać stopniowo w zależności od reakcji pacjenta na leczenie do uzyskania najczęściej stosowanej dawki podtrzymującej (od 5 do 20 mg). W badaniach klinicznych dawki były zwiększane co 4 tygodnie. Dobowe dawki podtrzymujące wynoszą zwykle od 5 mg do 20 mg podawane jednorazowo. Nie należy zwiększać kolejnych dawek lizynoprylu o więcej niż 10 mg. Wielkość dawki należy dostosowywać do skuteczności działania leku, oceniając nasilenie objawów niewydolności serca. Lizynopryl można stosować w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i preparatami naparstnicy.

4.3.4.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny. Kod ATC: C09AA0

Lizynopryl jest inhibitorem konwertazy angiotensyny. W warunkach in vivo obserwowano zależność między hamowaniem aktywności konwertazy angiotensyny w osoczu a stężeniem lizynoprylu w surowicy. Korzystne działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny w nadciśnieniu tętniczym i niewydolności serca wynika przede wszystkim z hamowania osoczkowego układu renina-angiotensyna-aldosteron. Renina jest endogennym enzymem

syntetyzowanym przez nerki i uwalnianym do krążenia, gdzie przekształca angiotensynogen do angiotensyny I, która jest względnie nieaktywnym dekapeptydem. Angiotensyna I przekształcana jest następnie przez konwertazę angiotensyny (peptydyldipeptydazę) do angiotensyny II. Angiotensyna II jest silnym czynnikiem kurczącym naczynia krwionośne, który odpowiada za skurcz tętnic i zwiększone ciśnienie tętnicze krwi, a także pobudza nadnercza do wydzielania aldosteronu. Hamowanie konwertazy angiotensyny powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do osłabionego działania skurczowego na naczynia i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Choć ten ostatni efekt jest niewielki, obok utraty sodu i płynów może spowodować nieznaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Przerwanie ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy angiotensyną II a wydzielaniem reniny powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza. Inną funkcją konwertazy jest rozkład bradykininy (kininy peptydowej o silnym działaniu rozkurczowym na naczynia) do nieczynnych metabolitów. Hamowanie konwertazy angiotensyny powoduje zwiększenie aktywności układu kalikreinowo-kininowego w krążeniu ogólnoustrojowym oraz miejscowo, co przyczynia się do rozszerzenia naczyń na obwodzie poprzez aktywację układu prostaglandynowego. Możliwe, że ten mechanizm odgrywa rolę w działaniu hipotensyjnym inhibitorów konwertazy angiotensyny i odpowiada za powstanie niektórych działań niepożądanych.

4.3.4.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na lizynopryl, na inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, który wystąpił podczas wcześniejszego leczenia inhibitorami ACE;
- Dziedziczny lub samoistny obrzęk naczynioruchowy;
- Ciąża;
- Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m² pc.);
- Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie wolno rozpoczynać leczenia lizynoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan.

4.3.4.5 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować niedociśnienie tętnicze, wstrząs sercowo-naczyniowy, zaburzenia równowagi elektrolitowej, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, lęk i kaszel.

Zalecany sposób leczenia przedawkowania jest dożylnie podanie roztworu soli fizjologicznej.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji przeciwwstrząsowej. Jeśli leki te są dostępne, należy także rozważyć podanie angiotensyny

II we wlewie dożylnym i (lub) dożylnie podanie katecholamin. Jeśli zażycie leku nastąpiło niedawno, należy zastosować metody zmierzające do usunięcia lizynoprylu (np. wywołanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie środków adsorbujących i siarczanu sodu). Lizynopryl można usunąć z krążenia ogólnego metodą hemodializy. W przypadku bradykardii niepoddającej się leczeniu należy zastosować rozrusznik serca. Należy często kontrolować parametry życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

4.3.4.6 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane i zgłaszane podczas leczenia lizynoprylem i innymi inhibitorami ACE występowały z następującą częstością: 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).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu

Bardzo rzadko: zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia, choroby autoimmunologiczne

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne

Zaburzenia endokrynologiczne

Rzadko: zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: hipoglikemia

Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne

Często: zawroty głowy, bóle głowy

Niezbyt często: zmiany nastroju, parestezje, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omamy

Rzadko: splątanie, zaburzenia węchu

Częstość nieznana: objawy depresji, omdlenie

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe

Często: działanie ortostatyczne (w tym niedociśnienie ortostatyczne)

Niezbyt często: zawał serca lub udar mózgu, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup ryzyka (patrz punkt 4.4), kołatanie serca, tachykardia, zjawisko Raynauda

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel

Niezbyt często: zapalenie błony śluzowej nosa

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli, zapalenie zatok, alergiczne/eozynofilowe zapalenie płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, wymioty

Niezbyt często: nudności, ból brzucha, niestrawność

Rzadko: suchość błony śluzowej jamy ustnej

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki, obrzęk naczynioruchowy jelit, zapalenie wątroby (wątrobowokomórkowe lub cholestatyczne), żółtaczką i niewydolność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka, świąd

Rzadko: pokrzywka, łysienie, łuszczyca, nadwrażliwość i (lub) obrzęknaczynioruchowy: obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani

Bardzo rzadko: pocenie się, pęcherzyca, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, chłoniak rzekomy skóry

Opisano zespół chorobowy, który może obejmować jeden lub więcej spośród wymienionych objawów: gorączkę, zapalenie naczyń, bóle mięśni, bóle stawów i (lub) zapalenie stawów, dodatnie przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), zwiększony OB, eozynofilię i leukocytozę, wysypkę, nadwrażliwość na światło lub inne objawy skórne.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: zaburzenia czynności nerek

Rzadko: mocznica, ostra niewydolność nerek

Bardzo rzadko: skąpomocz/bezmocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: impotencja

Rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: uczucie wyczerpania, osłabienie

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperkaliemia

Rzadko: zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, hiponatremia

Dane z badań klinicznych dotyczące bezpieczeństwa stosowania wskazują, że dzieci i młodzież z nadciśnieniem tętniczym zasadniczo dobrze tolerują leczenie lizynoprylem, a profil bezpieczeństwa w tej grupie wiekowej i u dorosłych jest porównywalny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.3.4.7 Kompetencje personelu

W przypadku leczenia zastoinowej niewydolności serca leczenie lizynoprylem należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską (w przypadku ciężkiej niewydolności krążenia w warunkach szpitalnych). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których przed rozpoczęciem leczenia lizynoprylem nie można odstawić leku moczopędnego, podawanie lizynoprylu należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarza od podania mniejszej jednorazowej dobowej dawki początkowej, wynoszącej 2,5 mg lub 5 mg. Leczenie zastoinowej niewydolności krążenia lizynoprylem należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych pod ścisłą kontrolą lekarską. U pacjentów, u których ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego jest zwiększone, konieczne jest wyrównanie zaburzeń przed rozpoczęciem podawania lizynoprylu i, jeśli to możliwe, zmniejszenie dawki leku moczopędnego. Należy kontrolować wpływ pierwszej dawki lizynoprylu na ciśnienie tętnicze oraz zastosować małe dawki początkowe (2,5 mg na dobę), podawane pod ścisłym nadzorem lekarskim. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego rozpoczynanie leczenia i dostosowanie dawki powinny odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarską. Podobne uwagi dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których ciężkie niedociśnienie tętnicze może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru. Przy współistniejącym nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. Leczenie tych pacjentów należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską, od małych dawek, które należy ostrożnie zwiększać. U pacjentów z obrzękiem obejmującym język, głośnię lub krtań może wystąpić niedrożność dróg oddechowych, zwłaszcza w przypadku wcześniejszego zabiegu chirurgicznego w obrębie dróg oddechowych. W takich przypadkach należy natychmiast zastosować leczenie doraźne. Może ono polegać na podaniu adrenaliny i (lub) mechanicznym utrzymaniu drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien być pod ścisłą obserwacją lekarską do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. Pacjenci otrzymujący inhibitory ACE, których wystąpi żółtaczką lub znacznie zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, powinni odstawić lizynopryl i pozostawać pod odpowiednią kontrolą lekarza. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

4.3.5 Peryndopryl

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące peryndoprylu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

W Tab. 21 podsumowano charakterystykę peryndoprylu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL].

Tab. 21. Charakterystyka komparatorów – peryndopryl.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Vidotin, 4 mg, tabletki Opakowanie: 30 tabletek. Kody EAN: 05909990653614
Kod ATC	C09AA04
Substancja czynna	peryndopryl z tert-butyloaminą
Wnioskowane wskazanie	Leczenie objawowej niewydolności serca (dotyczy tylko tabletek o mocy 4 mg).
Dawkowanie	Zaleca się, aby leczenie peryndoprylem, na ogół podawanym w skojarzeniu z lekiem moczopędnym nie oszczędzającym potasu i (lub) z digoksyną i (lub) z beta-adrenolitykiem rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza, od zalecanej dawki początkowej wynoszącej 2 mg, podawanej rano. Dawkę tę można zwiększyć po 2 tygodniach, do dawki 4 mg raz na dobę, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta. Dawkę należy dostosowywać na podstawie reakcji klinicznej danego pacjenta. W przypadku ciężkiej niewydolności serca oraz u innych pacjentów należących do grupy dużego ryzyka leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą. U pacjentów, u których występuje duże ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego, np. u pacjentów z niedoborem elektrolitów z hiponatremią lub bez hiponatremii, u pacjentów z hipowolemią lub po intensywnym leczeniu lekami moczopędnymi, zaburzenia te powinny być wyrównane przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vidotin.
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (enzym konwertujący angiotensynę, ACE). Enzym konwertujący, czyli kinaza, jest egzoptydazą, która umożliwia przekształcenie angiotensyny I w zwężającą naczynia angiotensynę II, a ponadto powoduje rozpad rozszerzającej naczynia bradykininy do nieczynnego heptapeptydu. Hamowanie ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (poprzez zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego na uwalnianie reniny) i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Ponieważ konwertaza angiotensyny inaktywuje bradykininę, hamowanie ACE prowadzi również do zwiększenia aktywności krążących i miejscowych układów kalikreiny-kininy (a w efekcie również do aktywacji układu prostaglandyn). Możliwe, że ten mechanizm przyczynia się do działania obniżającego ciśnienie tętnicze inhibitorów ACE i jest częściowo odpowiedzialny za niektóre działania niepożądane leków z tej grupy (np. kaszel). Peryndopryl działa za pośrednictwem czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity nie wykazują działania hamującego konwertazę angiotensyny in vitro.

Źródło: ChPL Vidotin

4.3.5.1 Zarejestrowane wskazania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego;

- Leczenie objawowej niewydolności serca (dotyczy tylko tabletek o mocy 4 mg).
- Leczenie stabilnej choroby wieńcowej [zmniejszenie ryzyka incydentów sercowych u pacjentów po przebyłym zawale mięśnia sercowego i (lub) po zabiegu rewaskularyzacji].

4.3.5.2 Dawkowanie i sposób podania

Zaleca się, aby leczenie peryndoprylem, na ogół podawanym w skojarzeniu z lekiem moczopędnym nie oszczędzającym potasu i (lub) z digoksyną i (lub) z beta-adrenolitykiem rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza, od zalecanej dawki początkowej wynoszącej 2 mg, podawanej rano. Dawkę tę można zwiększyć po 2 tygodniach, do dawki 4 mg raz na dobę, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta. Dawkę należy dostosowywać na podstawie reakcji klinicznej danego pacjenta. W przypadku ciężkiej niewydolności serca oraz u innych pacjentów należących do grupy dużego ryzyka (pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i ze skłonnością do występowania zaburzeń elektrolitowych, pacjenci otrzymujący równocześnie leki moczopędne i (lub) leki rozszerzające naczynia krwionośne) leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą. U pacjentów, u których występuje duże ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego, np. u pacjentów z niedoborem elektrolitów z hiponatremią lub bez hiponatremii, u pacjentów z hipowolemią lub po intensywnym leczeniu lekami moczopędnymi, zaburzenia te powinny być wyrównane przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vidotin. Należy dokładnie kontrolować ciśnienie tętnicze, czynność nerek i stężenie potasu w surowicy, zarówno przed, jak i w trakcie leczenia produktem leczniczym Vidotin. Podanie doustne.

4.3.5.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny, kod ATC: C09AA04

Mechanizm działania Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (enzym konwertujący angiotensynę, ACE). Enzym konwertujący, czyli kinaza, jest egzoptydazą, która umożliwia przekształcenie angiotensyny I w zwężającą naczynia angiotensynę II, a ponadto powoduje rozpad rozszerzającej naczynia bradykininy do nieczynnego heptapeptydu. Hamowanie ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (poprzez zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego na uwalnianie reniny) i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Ponieważ konwertaza angiotensyny inaktywuje bradykininę, hamowanie ACE prowadzi również do zwiększenia aktywności krążących i miejscowych układów kalikreiny-kininy (a w efekcie również do aktywacji układu prostaglandyn). Możliwe, że ten mechanizm przyczynia się do działania obniżającego ciśnienie tętnicze inhibitorów ACE i jest częściowo odpowiedzialny za niektóre działania niepożądane leków z tej grupy (np. kaszel). Peryndopryl działa za pośrednictwem czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity nie wykazują działania hamującego konwertazę angiotensyny in vitro.

4.3.5.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na jakikolwiek inny inhibitor ACE;

- Obrzęk naczynioruchowy związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE w wywiadzie;
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;
- Drugi i trzeci trymestr ciąży;
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Vidotin z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$);
- Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan;
- Procedury pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym;
- Znaczne obustronne zwężenie tętnicy nerkowej lub zwężenie tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki;
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Vidotin wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem.

4.3.5.5 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować niedociśnienie tętnicze, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel. Zalecaną metodą leczenia w przypadku przedawkowania jest podanie we wlewie dożylnym roztworu sodu chlorku o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). W razie wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy położyć w pozycji przeciw wstrząsowej. Można również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylne podanie katecholamin, jeśli leki te są dostępne. Peryndopryl może zostać usunięty z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy. W przypadku bradykardii odpornej na leczenie farmakologiczne wskazane jest zastosowanie rozrusznika serca. Konieczne jest ciągłe monitorowanie parametrów życiowych, stężenia elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

4.3.5.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa peryndoprylu jest zgodny z profilem bezpieczeństwa inhibitorów ACE:

Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych oraz obserwowane po zastosowaniu peryndoprylu to: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, parestezja, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia widzenia, szum uszny, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, ból brzucha, zaparcie, biegunka, zaburzenie smaku, niestrawność, nudności, wymioty, świąd, wysypka, kurcze mięśni i astenia.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu peryndoprylu do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane, z przedstawioną poniżej częstością występowania:

- bardzo często ($\geq 1/10$);
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane zestawiono w poniższych tabelach (Tab. 22, Tab. 23 i Tab. 24). Wiersze określone symbolem „*” oznaczają częstość określoną w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.

Tab. 22. Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych – peryndopryl.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często*
	Agranulocytoza lub pancytopenia	Bardzo rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	Bardzo rzadko
	Leukopenia/neutropenia	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6PDH (patrz punkt 4.4).	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość	Bardzo rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	Niezbyt często*
	Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*
	Hiponatremia	Niezbyt często*
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia nastroju	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	Niezbyt często
	Depresja	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często
	Ból głowy	Często
	Parestezja	Często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często
	Senność	Niezbyt często*
	Omdlenie	Niezbyt często*
	Splątanie	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	Często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często*
	Tachykardia	Niezbyt często*
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
	Zaburzenia rytmu serca	Bardzo rzadko
	Zawał serca, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko

Tab. 23. Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych – peryndopryl c.d. (1/2).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie (i objawy związane z niedociśnieniem)	Często
	Zapalenie naczyń	Niezbyt często*
	Nagle zaczerwienienie twarzy i szyi	Rzadko
	Udar, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
	Objaw Raynauda	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
	Duszność	Często
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często
	Zaparcie	Często
	Biegunka	Często
	Zaburzenia smaku	Często
	Niestrawność	Często
	Nudności	Często
	Wymioty	Często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko

Tab. 24. Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych – peryndopryl c. d. (2/2).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
	Wysypka	Często
	Pokrzywka (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości na światło	Niezbyt często*
	Pemfigoid	Niezbyt często*
	Nadmierne pocenie się	Niezbyt często
	Nasilenie łuszczycy	Rzadko*
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często
	Ból stawów	Niezbyt często*
	Ból mięśni	Niezbyt często*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	Niezbyt często
	Bezmocz/skąpomocz	Rzadko
	Ostra niewydolność nerek	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*
	Złe samopoczucie	Niezbyt często*
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często*
	Gorączka	Niezbyt często*
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Rzadko
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko
Urazy, zatrucia, i powikłania po zabiegach	Upadki	Niezbyt często*

4.3.5.7 Kompetencje personelu

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 2 mg, a leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza. W przypadku objawowej niewydolności serca zaleca się, aby leczenie peryndoprylem, na ogół podawanym w skojarzeniu z lekiem moczopędnym nie oszczędzającym potasu i (lub) z digoksyną i (lub) z beta-adrenolitykiem rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza, od zalecanej dawki początkowej wynoszącej 2 mg, podawanej rano. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek rutynowa kontrola stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi jest częścią normalnej praktyki lekarskiej. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarskim, z zastosowaniem małych dawek i ostrożnym zwiększaniem dawki. W przypadku

wystąpienia obrzęku naczynioruchowego w obrębie język, głośnię lub krtań i może spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie doraźne. Może ono obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską, aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

4.3.6 Chinapryl

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące chinaprylu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 25 podsumowano charakterystykę chinaprylu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Pulsaren].

Tab. 25. Charakterystyka komparatorów – chinapryl.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Pulsaren, 20 mg, tabletki Opakowanie: 30 tabletek Kod EAN: 05909991165710
Kod ATC	C 09 AA 06
Substancja czynna	chinapryl
Wnioskowane wskazanie	Zastoinowa niewydolność mięśnia sercowego.
Dawkowanie	Chinapryl jest wskazany jako lek pomocniczy do stosowania w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i (lub) glikozydami naparstnicy. Zalecana dawka początkowa u chorych z niewydolnością serca wynosi 5 mg raz lub dwa razy na dobę. Po podaniu produktu Pulsaren pacjenta należy uważnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia objawów hipotonii. Jeśli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, dawkę chinaprylu można zwiększać do osiągnięcia dawki skutecznej, wynoszącej zazwyczaj 10 mg do 40 mg na dobę, podawanej w dwóch dawkach podzielonych wraz z dotychczas stosowanymi lekami.
Droga podania	Podanie doustne.

<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Chinapryl jest szybko hydrolizowany do chinaprylatu (kwas chinaprylu, główny metabolit), który u ludzi oraz w badaniach na zwierzętach działa jako silny inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ACE). Enzym konwertujący angiotensynę jest petydylową dipeptydazą, która katalizuje konwersję angiotensyny I do angiotensyny II, która ma silne właściwości obkurczające naczynia i bierze udział w kontroli napięcia naczyniowego działając przez różne mechanizmy, między innymi poprzez pobudzanie wydzielania aldosteronu przez korę nadnerczy. Sposób działania chinaprylu u ludzi i zwierząt polega na hamowaniu aktywności krążącego i tkankowego enzymu konwertującego angiotensynę, wpływając na zmniejszenie aktywności naczyniokurczącej i zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Zahamowanie ujemnego wpływu zwrotnego angiotensyny II na wydzielanie reniny prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (PRA). Mimo, że podstawowy mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego produktu leczniczego odbywa się przez układ renina-angiotensyna-aldosteron, chinapryl obniża ciśnienie tętnicze także u pacjentów z nadciśnieniem niskoreninowym. Monoterapia chinaprylem jest skuteczna w leczeniu nadciśnienia u pacjentów wszystkich ras, efekt ten był jednak nieco mniejszy u pacjentów rasy czarnej (przeważnie pacjenci z niskim stężeniem reniny) w porównaniu do pacjentów innych ras. Konwertaza angiotensyny (ACE) jest identyczna z kinazą typu II, enzymem rozkładającym bradykininę, silnym peptydem rozszerzającym naczynia; jednak nie wiadomo czy zwiększenie aktywności bradykininy odgrywa rolę w terapeutycznym wpływie chinaprylu.</p>
---	--

Źródło: ChPL Pulsaren

4.3.6.1 Zarejestrowane wskazania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego w monoterapii jak również w skojarzeniu z lekami moczopędnymi z grupy tiazydów i lekami beta-adrenolitycznymi
- Leczenie zastoinowej niewydolności mięśnia sercowego w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i (lub) glikozydami naparstnicy.

4.3.6.2 Dawkowanie i sposób podania

Chinapryl jest wskazany jako lek pomocniczy do stosowania w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i (lub) glikozydami naparstnicy. Zalecana dawka początkowa u chorych z niewydolnością serca wynosi 5 mg raz lub dwa razy na dobę. Po podaniu produktu Pulsaren pacjenta należy uważnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia objawów hipotonii. Jeśli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, dawkę chinaprylu można zwiększać do osiągnięcia dawki skutecznej, wynoszącej zazwyczaj 10 mg do 40 mg na dobę, podawanej w dwóch dawkach podzielonych wraz z dotychczas stosowanymi lekami. Podanie doustne.

4.3.6.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny. Kod ATC: C 09 AA 06

Chinapryl jest szybko hydrolizowany do chinaprylatu (kwas chinaprylu, główny metabolit), który u ludzi oraz w badaniach na zwierzętach działa jako silny inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ACE). Enzym konwertujący angiotensynę jest petydylową dipeptydazą, która katalizuje konwersję angiotensyny I do angiotensyny II, która ma silne

właściwości obkurczające naczynia i bierze udział w kontroli napięcia naczyniowego działając przez różne mechanizmy, między innymi poprzez pobudzenie wydzielania aldosteronu przez korę nadnerczy. Sposób działania chinaprylu u ludzi i zwierząt polega na hamowaniu aktywności krążącego i tkankowego enzymu konwertującego angiotensynę, wpływając na zmniejszenie aktywności naczyniokurczącej i zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Zahamowanie ujemnego wpływu zwrotnego angiotensyny II na wydzielanie reniny prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (PRA). Mimo, że podstawowy mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego produktu leczniczego odbywa się przez układ renina-angiotensyna-aldosteron, chinapryl obniża ciśnienie tętnicze także u pacjentów z nadciśnieniem niskoreninowym. Monoterapia chinaprylem jest skuteczna w leczeniu nadciśnienia u pacjentów wszystkich ras, efekt ten był jednak nieco mniejszy u pacjentów rasy czarnej (przeważnie pacjenci z niskim stężeniem reniny) w porównaniu do pacjentów innych ras. Konwertaza angiotensyny (ACE) jest identyczna z kinazą typu II, enzymem rozkładającym bradykininę, silnym peptydem rozszerzającym naczynia; jednak nie wiadomo czy zwiększenie aktywności bradykininy odgrywa rolę w terapeutycznym wpływie chinaprylu.

4.3.6.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na chinapryl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym stosowaniem innych inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE);
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;
- Drugi i trzeci trymestr ciąży;
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Pulsaren z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/1,73 m²).

4.3.6.5 Przedawkowanie

Dawka doustna LD50 dla chinaprylu u myszy i szczurów wynosi 1440 do 4280 mg/kg mc. Brak informacji dotyczącej leczenia przedawkowania chinaprylu. Brak danych dotyczących przedawkowania chinaprylu u ludzi. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania byłyby objawy związane z ciężkim niedociśnieniem, stan taki należy leczyć zwiększając objętość płynów we wlewie. Leczenie jest objawowe i podtrzymujące, zgodnie z obowiązującymi standardami medycznymi. Hemodializa i dializa otrzewnowa ma niewielki wpływ na eliminację chinaprylu i chinaprylatu.

4.3.6.6 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

- 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).

Do najczęstszych działań niepożądanych zaobserwowanych w badaniach klinicznych należały: ból głowy (7,2%), zawroty głowy (5,5%), kaszel (3,9%), zmęczenie (3,5%), katar (3,2%), nudności i (lub) wymioty (2,8%) oraz bóle mięśni (2,2%). Działania niepożądane zestawiono w poniższych tabelach (Tab. 26 i Tab. 27).

Tab. 26. Tabelaaryczny wykaz działań niepożądanych – chinapryl.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Częstość nieznana	Neutropenia, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego Częstość nieznana	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często	Hiperkaliemia
Zaburzenia psychiczne Często Niezbędnie często	Bezsenność Nerwowość, depresja, dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego Często Niezbędnie często Rzadko Częstość nieznana	Zawroty głowy, bóle głowy, parestezja Senność, przemijający atak niedokrwienny (TIA) Zaburzenia równowagi Omdlenie, incydent naczyniowo-mózgowy
Zaburzenia oka Niezbędnie często Bardzo rzadko	Niedowidzenie Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika Niezbędnie często	Szum uszny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca Niezbędnie często	Kołatanie serca, dławica piersiowa, tachykardia, zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe Często Niezbędnie często Rzadko Częstość nieznana	Niedociśnienie Rozszerzenie naczyń krwionośnych Omdlenia Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Często Niezbędnie często Rzadko Częstość nieznana	Kaszel, zapalenie gardła, duszność, katar Zapalenie zatok, zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli Eozynofilowe zapalenie płuc Skurcz oskrzeli W pojedynczych przypadkach, obrzęk naczynioruchowy obejmujący górne drogi oddechowe powodował niedrożność dróg oddechowych zakończoną zgonem

Tab. 27. Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych – chinapryl c. d.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, bóle brzucha
Niezbyt często	Suchość błony śluzowej ust lub gardła, wzdęcia
Rzadko	Zaburzenia smaku, zaparcia, zapalenie języka
Bardzo rzadko	Niedrożność jelit, obrzęk naczyńioruchowy jelit
Częstość nieznana	Zapalenie trzustki*
Zapalenie wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	Żółtaczką, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Świąd, wysypka, zwiększona potliwość, obrzęk naczyńioruchowy
Rzadko	Pokrzywka, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca
Bardzo rzadko	Wykwit łuszczycopodobny
Częstość nieznana	Zespół Stevensa- Johnsona, złuszczające zapalenie skóry, łysienie, martwica naskórka, nadwrażliwość na światło. Zmianom skórnym może towarzyszyć gorączka, ból mięśni oraz stawów (zapalenie stawów), zapalenie naczyń krwionośnych, zapalenie błon surowiczych i niektóre zmiany w wynikach badań laboratoryjnych (eozynofilia, leukocytoza i (lub) zwiększone miano przeciwciał przeciwwjadrowych, zwiększone OB)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Ból pleców, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Zaburzenia czynności nerek, zapalenie dróg moczowych, białkomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, astenia
Niezbyt często	Gorączka, obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi**
Częstość nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu Zmniejszenie wartości hematokrytu i liczby białych krwinek jak również zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny. U pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6-PDH donoszono o pojedynczych przypadkach występowania niedokrwistości hemolitycznej

* Zapalenie trzustki odnotowano u pacjentów stosujących inhibitory ACE; w niektórych przypadkach zakończone były zgonem; ** Prawdopodobieństwo wystąpienia opisanych nasileni działań niepożądanych u pacjentów jednocześnie stosujących diuretyki i chinapryl jest większe u pacjentów stosujących monoterapię. Działania te zwykle ustępują wraz z czasem trwania terapii. Podczas stosowania innych inhibitorów ACE zaobserwowano wystąpienie układowego zapalenia naczyń oraz ginekomastię; nie można jednak wykluczyć, że objawy te są charakterystyczne w tej grupie pacjentów.

4.3.6.7 Kompetencje personelu

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, u których istnieje zwiększone ryzyko nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego, leczenie produktem Pulsaren należy rozpocząć od zalecanej dawki pod ścisłym nadzorem lekarza. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

4.3.7 Ramipryl

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ramiprylu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 28 podsumowano charakterystykę ramiprylu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Ampril].

Tab. 28. Charakterystyka komparatorów – ramiprylu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ampril, 5 mg, tabletki Ampril, 10 mg, tabletki Opakowanie: 30 lub 60 tabletek. Kody EAN: 05909991308971, 05909991340766, 05909990571468, 05909990571475, 05909990571499, 05909990571505
Kod ATC	C09AA05
Substancja czynna	ramipryl
Wnioskowane wskazanie	Leczenie objawowej niewydolności serca.
Dawkowanie	Dawka początkowa U pacjentów, których stan ustabilizowano lekiem moczopędnym, zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę. Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca Podwojenie dawki powinno być przeprowadzane co jeden do dwóch tygodni, do maksymalnej dawki dobowej 10 mg. Zalecane jest podawanie leku w dwóch dawkach podzielonych.
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ramiprylat, aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji naczyniokurczącej - angiotensyny II, jak również rozpad bradykininy działającej naczyniorozkurczowo. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozpadu bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń. Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat wywołuje zmniejszenie wydzielania aldosteronu.

Źródło: ChPL Ampril

4.3.7.1 Zarejestrowane wskazania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego;

- Leczenie chorób nerek;
- Leczenie objawowej niewydolności serca (Profilaktyka wtórna u pacjentów po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca - produkt leczniczy Ampril należy włączyć do leczenia w okresie >48 godzin od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego).

4.3.7.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawka początkowa

U pacjentów, których stan ustabilizowano lekiem moczopędnym, zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę.

Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca

Podwojenie dawki powinno być przeprowadzane co jeden do dwóch tygodni, do maksymalnej dawki dobowej 10 mg. Zalecane jest podawanie leku w dwóch dawkach podzielonych. Podanie doustne.

4.3.7.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, proste, kod ATC C09AA05.

Ramiprylat, aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji naczyniokurczącej - angiotensyny II, jak również rozpad bradykininy działającej naczyniorozkurczowo. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozpadu bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń. Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat wywołuje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Średnia odpowiedź na monoterapię inhibitorami ACE jest mniejsza u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i małą aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów pozostałych ras.

4.3.7.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą bądź inny inhibitor ACE (enzymu konwertującego angiotensynę);
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany uprzednim stosowaniem inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II - ang. AIIIRAs);
- Pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym;
- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy jedynej czynnej nerki;
- Drugi i trzeci trymestr ciąży;

- Nie należy stosować ramiprylu u pacjentów z niedociśnieniem lub niestabilnych hemodynamicznie;
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ampril z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$);
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia produktem Ampril wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem.

4.3.7.5 Przedawkowanie

Objawy

Do objawów związanych z przedawkowaniem inhibitorów ACE należą: nadmierne rozszerzenie obwodowego łożyska naczyniowego (ze znacznym obniżeniem ciśnienia tętniczego, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe oraz niewydolność nerek.

Leczenie

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Do zalecanych metod należą: zabiegi usuwające substancję czynną z organizmu (płukanie żołądka, podawanie adsorbentów) oraz środki zapewniające stabilność hemodynamiczną, w tym podawanie agonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensinamide). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego w procesie hemodializy.

4.3.7.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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 ($< 1/10\ 000$);
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Działania niepożądane zestawiono w poniższych tabelach (Tab. 29, Tab. 30, Tab. 31).

Tab. 29. Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych – ramipryl.

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Eozynofilia	Zmniejszona liczba białych krwinek (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszona liczba erytrocytów, zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszona liczba płytek krwi		Aplazja szpiku, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, podwyższone miano przeciwciał przeciwjądrowych
Zaburzenia endokrynologiczne					Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
Zaburzenia metaboliczne i zaburzenia odżywiania	Zwiększone stężenie potasu we krwi	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu			Zmniejszone stężenie sodu we krwi
Zaburzenia psychiczne		Obniżenie nastroju, zaburzenia lękowe, nerwowość, niepokój, zwłaszcza ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	Zaburzenia świadomości		Zaburzenia uwagi
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, utrata smaku, zaburzenia smaku	Drżenie, zaburzenia równowagi		Niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego, w tym udar niedokrwienno i przemijający napad niedokrwienno, zaburzenie
					zdolności psychomotorycznych, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu

Tab. 30. Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych – ramipryl c.d. (1/2).

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia, w tym nieostre widzenie	Zapalenie spojówek		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zaburzenia słuchu, szumy uszne		
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe			
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie ortostatyczne, omdlenie	Uderzenia gorąca	Zwężenie naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń		Objaw Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieproduktywne, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie objawów astmy, obrzęk błony śluzowej jamy nosowej			
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, dyspepsja, biegunka, nudności, wymioty	Zapalenie trzustki (przypadki śmiertelne były bardzo sporadycznie stwierdzone podczas stosowania inhibitorów ACE), podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość w jamie ustnej	Zapalenie języka		Aftowe zapalenie jamy ustnej

Tab. 31. Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych – ramipryl c.d. (2/2).

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych i (lub) bilirubiny sprzężonej	Żółtaczką cholestatyczną, uszkodzenie hepatocytów		Ciężka niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytotoxiczne zapalenie wątroby (przypadki zgonu występowały niezmiernie rzadko)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka zwłaszcza palmisto-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	Kurcze mięśni, bóle mięśniowe	Bóle stawów			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenia czynności nerek, w tym ciężka niewydolność nerek, wielomocz, nasilenie uprzednio istniejącego białkomoczu, podwyższone stężenie azotu mocznikowego we krwi, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Przemijająca impotencja, obniżenie libido			Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	Gorączka	Astenia		

4.3.7.7 Kompetencje personelu

W grupie pacjentów z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron może dojść do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. W tej grupie pacjentów zalecane jest rozpoczynanie od dawki 1,25 mg i rozpoczynanie leczenia pod nadzorem lekarskim. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie produktem leczniczym Ampril należy rozpoczynać tylko pod ścisłą kontrolą lekarską, a maksymalna dawka dobową wynosi 2,5 mg. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

Skuteczność i bezpieczeństwo

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy:

- zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych lub pierwsza hospitalizacja z powodu pogorszenia niewydolności serca[†];

Drugorzędowe punkty końcowe:

- zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych;
- pierwsza hospitalizacja z powodu pogorszenia niewydolności serca;
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny,
- wystąpienie migotania przedsionków (w grupie pacjentów, u których w momencie randomizacji wcześniej tego nie odnotowano),
- zmniejszenie sprawności nerek[‡],
- zmiana wyniku w punktacji klinicznej KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) po 8 miesiącach w stosunku do oceny wyjściowej.

[†] Według publikacji McMurray 2013, badanie o wystarczającej mocy statystycznej aby wykryć względne zmniejszenie ryzyka o 15% zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

[‡] Zdefiniowany jako schyłkowa niewydolność nerek lub zmniejszenie wartości eGFR o przynajmniej 50% lub zmniejszenie o ponad 30 ml/min/1,73 m² od randomizacji do mniej niż 60 ml/min/1,73 m².

Bezpieczeństwo

- zdarzenia niepożądane,
- dodatkowa ocena bezpieczeństwa.

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

Poniżej przedstawiono punkty końcowe uwzględnione w ramach oceny GRADE wraz z wagami poszczególnych punktów. (patrz Tab. 32).

Tab. 32. Wagi punktów końcowych wg GRADE.

Punkt końcowy	Waga punktu słownie	Waga punktu numerycznie
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca	Krytyczna	9
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	Krytyczna	9
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	Krytyczna	8
Złożony wyniki nerkowy	Istotna	6
Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca	Krytyczna	7

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*) bezpośrednio porównujące Entresto i inhibitory konwertazy angiotensyny. Uwzględniano także opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwoje badaczy) oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie Entresto w analizowanej populacji pacjentów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sakubitryl/walsartan (Entresto®) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową w porównaniu do inhibitorów konwertazy angiotensyny, a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) przedstawiono w Tab. 33.

Tab. 33. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową
Interwencja (I)	Sakubitryl/walsartan (Entresto®)
Komparator (C)	Inhibitory konwertazy angiotensyny
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> - zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych lub pierwsza hospitalizacja z powodu pogorszenia niewydolności serca; - zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych; - pierwsza hospitalizacja z powodu pogorszenia niewydolności serca; - zgon z jakiegokolwiek przyczyny; - wystąpienie migotania przedsionków (w grupie pacjentów, u których w momencie randomizacji wcześniej tego nie odnotowano); - zmniejszenie sprawności nerek; - zmiana wyniku w punktacji klinicznej KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) po 8 miesiącach w stosunku do oceny wyjściowej; bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane; - dodatkowa ocena bezpieczeństwa.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja niewydolności serca w zależności od wartości LVEF	11
Tab. 2. Klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association	13
Tab. 3. Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ - dane za 2021 r.....	15
Tab. 4. Liczebność populacji pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.	15
Tab. 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej	17
Tab. 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	21
Tab. 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	22
Tab. 8. Wykaz działań niepożądanych	25
.....	
.....	
Tab. 11. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	29
Tab. 12. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii Entresto.....	32
Tab. 13. Rekomendacje refundacyjne dla sakubitrylu/walsartanu.	35
Tab. 14. Zestawienie wybranych komparatorów.	40
Tab. 15. Sposób i poziom finansowania ACEi ze środków publicznych (NFZ).	42
Tab. 16. Charakterystyka komparatorów – enalaprylu.	55
Tab. 17. Dawkowanie enalaprylu.	56
Tab. 18. Charakterystyka komparatorów – benazeprylu chlorowodoru.....	60
Tab. 19. Charakterystyka komparatorów – cilazaprylu.	65
Tab. 20. Charakterystyka komparatorów – lizynoprylu.	70
Tab. 21. Charakterystyka komparatorów – peryndoprylu.	77
Tab. 22. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych – peryndoprylu.....	81
Tab. 23. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych – peryndoprylu c.d. (1/2).	82
Tab. 24. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych – peryndoprylu c.d. (2/2).	83
Tab. 25. Charakterystyka komparatorów – chinaprylu.	84
Tab. 26. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych – chinaprylu.	87
Tab. 27. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych – chinaprylu c.d.	88
Tab. 28. Charakterystyka komparatorów – ramiprylu.....	89
Tab. 29. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych – ramiprylu.	92
Tab. 30. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych – ramiprylu c.d. (1/2).....	93
Tab. 31. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych – ramiprylu c.d. (2/2).....	94
Tab. 32. Wagi punktów końcowych wg GRADE.	97

Tab. 33. Kontekst kliniczny wg schematu PICO..... 99

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016.
<http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [Dostęp: 01.10.2020].
- ChPL leków uwzględnionych w analizie** ChPL pochodzące ze strony Rejestru produktów leczniczych,
<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- EMA 2012** European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.
- Mapy Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026** Mapy Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535. PMID: 19622551; PMCID: PMC2714657.
- Remme 2002** Prof. Willem J. Remme, Prof. Karl Swedberg; ROZPOZNANIE PRZEWLEKŁEJ NIEWYDOLNOŚCI SERCA, *Folia Cardiol.* 2002, supl. A, A1-A48 Copyright © 2002 Via Medica ISSN 1507-4145
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Szczeklik 2015** Interna Szczeklika 2015; Andrzej Szczeklik, Piotr Gajewski; Wydawca: MP; ISBN: 978-83-7430-461-0
- Ustawa o minimalnym wynagrodzeniu za pracę 2022r.** Rozporządzenie Rady Ministrów z 13 września 2022 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2023 r.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Ustawa refundacyjna 2022r.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
- Szczeklik 2005** Choroby wewnętrzne, podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM, wydanie I, pod redakcją prof. dr hab. Andrzeja Szczeklika, Kraków 2005