

**POLPRIL NEBI®
(RAMIPRYL + NEBIWOLOL)
W ZAKRESIE WSKAZAŃ ZGODNYCH
Z ZAREJESTROWANYMI**

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.0

Poznań, czerwiec 2026

WYKONAWCA

HTA FORMEDIS Sp. z o. o.

ul. Matejki 6/4

60-770 Poznań

NIP / VAT 783-178-09-84

tel. + 48 799 048 842

biuro@formedis.pl

AUTORZY

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

ZAMAWIAJĄCY

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A

KONFLIKT INTERESÓW

Opracowanie przygotowane na zlecenie i sfinansowane przez Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

Brak innego konfliktu interesów u wszystkich autorów.

OŚWIADCZENIA

Wykonawca przy sporządzeniu niniejszego Opracowania:

- + Dołożył należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Współpracował z osobami, które dołożyły należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Przedmiot Umowy został wykonany zgodnie z ustaleniami, przepisami prawa oraz jest kompletny z punktu widzenia celu, któremu ma służyć.

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW	3
STRESZCZENIE	5
1. CEL ANALIZY	9
2. METODYKA	11
2.1 ŹRÓDŁA DANYCH PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	11
2.2 STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	11
2.3 KRYTERIA SELEKCJI BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	11
2.4 SELEKCJA BADAŃ	13
3. BADANIA WŁĄCZONE DO ANALIZY	14
3.1 SPIS WŁĄCZONYCH BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	16
3.2 OCENA JAKOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	16
4. WYNIKI OCENY BIORÓWNOWAŻNOŚCI	17
4.1 BADANIE CRO-PK-23-364 / NEB-RAM-01	17
4.2 BADANIE RDW470/0138/1	22
4.3 BADANIA <i>IN VITRO</i>	25
4.4 PODSUMOWANIE	26
5. WYNIKI SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA Z RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ	28
6. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA – URPLWMIPB, WHO, FDA	33
6.1 CHPL POLPRIL NEBI®	34
6.1.1 Przeciwwskazania	34
6.1.2 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	34
6.1.3 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	38
6.1.4 Wpływ na płodność, ciążę i laktację	41
6.1.5 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	42
6.1.6 Działania niepożądane	42
6.1.7 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie	45
7. PODSUMOWANIE I DISKUSJA	47
8. OGRANICZENIA	50
9. ZGODNOŚĆ ANALIZ Z WYMAGANIAMI ROZPORZĄDZENIA W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ	51
10. ZAŁĄCZNIKI	52
10.1 STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ DLA POPULACJI OBECNIE OBJĘTĄ REFUNDACJĄ W RAMACH WSKAZAŃ DO STOSOWANIA RAMIPRYLU I NEBIWOLOLU	52
10.2 NARZĘDZIA OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ	55
10.3 OCENA JAKOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	56
10.4 CHARAKTERYSTYKA WŁĄCZONYCH BADAŃ PIERWOTNYCH	57
10.5 POWODY ODRZUCENIA PUBLIKACJI NA ETAPIE ANALIZY PEŁNYCH TEKSTÓW	64
11. SPIS TABEL	65
12. SPIS RYSUNKÓW	66
13. BIBLIOGRAFIA	67

Wykaz skrótów

WYKAZ SKRÓTÓW METODYCZNYCH

ADRs	zdarzenia podejrzewane o związek przyczynowy ze stosowanym lekiem	<i>Suspected Adverse Drug Reactions</i>
AEs	zdarzenia niepożądane	<i>Adverse Events</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	-
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego	-
CI	przedział ufności	<i>Confidence Interval</i>
EMA	Europejska Agencja Leków	<i>European Medicines Agency</i>
FAERS	system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	<i>Food and Drug Administration</i>
HTA	Ocena Technologii Medycznych	<i>Health Technology Assessment</i>
NA	nie dotyczy	<i>Not Applicable</i>
NOS	-	<i>Newcastle–Ottawa Scale</i>
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RWE	dane z rzeczywistej praktyki klinicznej	<i>Real-World Evidence</i>
SAEs	poważne zdarzenia niepożądane	<i>Serious Adverse Events</i>
SD	odchylenie standardowe	<i>standard deviation</i>
TEAEs	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	<i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	-
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia	<i>World Health Organization</i>

WYKAZ SKRÓTÓW DZIEDZINOWYCH

ACEi	inhibitory konwertazy angiotensyny	<i>angiotensin-converting enzyme inhibitors</i>
AUC(0–∞)	pole pod krzywą stężenie–czas od momentu podania do nieskończoności	<i>Area Under the plasma Concentration–time curve from time zero to infinity</i>
AUC(0–t)	pole pod krzywą stężenie–czas od momentu podania do ostatniego oznaczalnego punktu czasowego	<i>Area Under the plasma Concentration–time curve from time zero to the last measurable concentration</i>
AUC(0–72)	pole pod krzywą stężenie–czas od momentu podania do 72 godzin	<i>Area Under the plasma concentration–time Curve from time zero to 72 hours</i>
BMI	wskaźnik masy ciała	<i>Body Mass Index</i>
C _{max}	maksymalne stężenie leku w osoczu	<i>maximum observed plasma concentration</i>
CV	współczynnik zmienności	<i>Coefficient of Variation</i>
DBP	ciśnienie krwi rozkurczone	<i>Diastolic Blood Pressure</i>
EC	doraźne połączenie leków	<i>Extemporaneous Combination</i>
FDC	produkty złożone o ustalonej dawce	<i>fixed-dose combination</i>
GMR	stosunek średnich geometrycznych	<i>geometric means ratio</i>
h	godzina	<i>hour</i>
HCl	kwas solny	<i>hydrochloric acid</i>
M	stężenie molowe	<i>molar concentration</i>
mg	miligram	<i>milligram</i>
N	liczba uczestników uwzględnionych w analizie	<i>Number</i>
NEB	nebiwolol	-
PDC	odsetek dni objętych leczeniem	<i>proportion of days covered</i>
pg/ml	pikogram na mililitr	<i>picogram per millilitre</i>
pH	miara kwasowości lub zasadowości roztworu	<i>potential of hydrogen</i>
PK	farmakokinetyka/farmakokinetyczny	<i>Pharmacokinetics/Pharmacokinetic</i>
RAAS	układ renina–angiotensyna–aldosteron	<i>Renin-Angiotensin-Aldosterone-system</i>
RAM	ramipryl	-
SBP	ciśnienie krwi skurczone	<i>Systolic Blood Pressure</i>

$t_{1/2}$	końcowy okres półtrwania	<i>terminal half-life</i>
t_{max}	czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu	<i>time to maximum plasma concentration</i>
T/R	stosunek wartości dla produktu badanego do produktu referencyjnego	<i>Test/Reference ratio</i>

WYKAZ PRZYWOŁANYCH AKTÓW PRAWNYCH I DOKUMENTÓW

Obwieszczenie refundacyjne	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r. (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2026 r. poz. 46).
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345).
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253).
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 1461).
Wytyczne HTA	Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 Wytyczne oceny technologii medycznych. Wyroby medyczne. Część I. Wyroby o zastosowaniu profilaktycznym u terapeutycznym, wersja 1.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, czerwiec 2021

Streszczenie

CEL

Celem Analizy Klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Polpril Nebi® (*ramipryl + nebiwolol*) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, tj.

- + leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego,
- + leczenie przewlekłej niewydolności serca,
- + leczenie choroby wieńcowej,
- + leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca,
- + leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą chorobą wieńcową,

jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona na podstawie badań klinicznych, które zostały zidentyfikowane i opracowane zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi HTA* Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie ze strategią wyszukiwania, opartą na hasłach dotyczących charakterystyki ocenianej technologii.

W ramach przeprowadzenia przeglądu systematycznego dla ocenianej interwencji w kryteriach selekcji badań skupiono się przede wszystkim na punktach końcowych dotyczących skuteczności sercowo-naczyniowej, kontroli ciśnienia tętniczego oraz bezpieczeństwa terapii. Oceniano ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, pogorszenia niewydolności lub innej choroby serca, a także zmiany wartości SBP i DBP oraz odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości ciśnienia tętniczego. W zakresie bezpieczeństwa analizowano częstość zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych, zdarzeń specjalnego zainteresowania oraz poważnych zdarzeń niepożądanych.

Do przeglądu włączano badania eksperymentalne z grupą kontrolną, badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz badania wtórne z przeprowadzoną metaanalizą. Dodatkowo przedstawiono badania wykazujące biorównoważność stosowania ramiprylu z nebiwololem w postaci produktu złożonego względem stosowania obydwu substancji w oddzielnych produktach leczniczych.

W ramach analizy klinicznej uwzględniano publikacje w języku polskim i angielskim o charakterze publikacji pełnotekstowych.

DOWODY NAUKOWE

W analizie kluczowe znaczenie miały dowody porównujące stosowanie preparatu złożonego względem terapii prowadzonej z wykorzystaniem oddzielnych tabletek zawierających poszczególne substancje czynne. Podejście to wynika bezpośrednio z charakterystyki populacji docelowej określonej w ChPL, obejmującej pacjentów wcześniej skutecznie leczonych tymi samymi substancjami czynnymi stosowanymi równolegle w osobnych produktach leczniczych, co odpowiada terapii substytucyjnej.

W wyniku przeglądu baz medycznych do analizy nie odnaleziono badań klinicznych, w tym badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leczenia skojarzonego ramiprylem i nebiwololem. Do niniejszej analizy włączono pojedyncze badanie dotyczące oceniające biorównoważność ramiprylu + nebiwololu w postaci preparatu złożonego względem terapii skojarzonej stosowanej w postaci oddzielnych preparatów Nebilet® 5 mg (nebiwolol) i Cardace® 10 mg (ramipryl).

Dodatkowo do analizy włączono dokument dostarczony przez Zleceniodawcę stanowiący przegląd kliniczny (*Clinical Overview Polpharma*) dla wnioskowanej interwencji,

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Biorównoważność

W analizowanych dokumentach wykazano biorównoważność produktu złożonego zawierającego ebiwolol/ramipryl 5/ 10 mg względem jednoczesnego podania oddzielnych preparatów nebiwololu 5 mg i ramiprylu 10 mg. Ocena opierała się na standardowych parametrach farmakokinetycznych, m.in.: AUC i Cmax, a w przypadku ramiprylu dodatkowo uwzględniono jego aktywny metabolit — ramiprylat. We wszystkich analizach 90% przedziały ufności dla stosunku produktu badanego do referencyjnego mieściły się w standardowym zakresie akceptacji biorównoważności od 80,00 do 125,00%.

Kluczowe wyniki badania CRO-PK-23-364/NEB-RAM-01:

- dla nebiwololu GMR wynosił:
 - + Cmax: **97,26%**; 90% CI: **92,36; 102,43**,
 - + AUC(0–t): **98,91%**; 90% CI: **95,37; 102,57**,
 - + AUC(0–∞): **99,28%**; 90% CI: **95,86; 102,83**;
- dla ramiprylu GMR wynosił:
 - + Cmax: **110,12%**; 90% CI: **100,99; 120,07**,
 - + AUC(0–t): **106,66%**; 90% CI: **101,89; 111,66**,
 - + AUC(0–∞): **106,53%**; 90% CI: **101,76; 111,51**;
- eksploracyjna analiza ramiprylatu również potwierdziła porównywalną ekspozycję:
 - + Cmax: **103,87%**; 90% CI: **98,92; 109,07**,
 - + AUC(0–t): **102,16%**; 90% CI: **99,75; 104,63**,
 - + AUC(0–∞): **100,70%**; 90% CI: **97,64; 103,85**.

Kluczowe wyniki badania RDW470/0138/1:

+	
+	
+	
+	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badania uwalniania *in vitro*

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie RWE

[REDACTED]

[REDACTED]

Kluczowe wyniki badania RDW470/0123/1:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

BEZPIECZEŃSTWO

Biorównoważność

Profil bezpieczeństwa produktu złożonego nebiwolol/ ramipryl 5/ 10 mg był porównywalny z profilem jednoczesnego stosowania oddzielnych preparatów nebiwololu i ramiprylu.

W badaniu CRO-PK-23-364/NEB-RAM-01 odnotowano 38 TEAEs u 22 uczestników, przy czym częstość zdarzeń była taka sama po produkcie złożonym i po schemacie referencyjnym pod względem liczby uczestników z TEAEs (po 13 uczestników; 24,07%). Wszystkie TEAEs miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, a najczęściej zgłaszano ból głowy, zawroty głowy i biegunkę; nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych.

Badanie RWE

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

- + Polpril Nebi® stanowi farmakokinetycznie równoważną formę terapii ramiprylem i nebiwololem względem stosowania obu substancji w osobnych produktach leczniczych.
- + Profil bezpieczeństwa Polpril Nebi® jest porównywalny z profilem jednoczesnego stosowania oddzielnych produktów ramiprylu i nebiwololu; nie odnotowano nowych sygnałów bezpieczeństwa ani poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

+ [Redacted text block]

- + W ocenianym wskazaniu Polpril Nebi® pełni funkcję terapii substytucyjnej u dorosłych pacjentów już skutecznie leczonych ramiprylem i nebiwololem w takich samych dawkach, ale w oddzielnych produktach leczniczych. W tym kontekście wykazanie biorównoważności uzasadnia oczekiwanie porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa produktu złożonego względem dotychczas stosowanego skojarzenia oddzielnych produktów leczniczych.

Podsumowując, dostępne dowody wskazują, że Polpril Nebi® jest równoważną farmakokinetycznie, skuteczną i akceptowalnie bezpieczną formą leczenia skojarzonego ramiprylem i nebiwololem u dorosłych pacjentów w ocenianych wskazaniach obejmujących nadciśnienie tętnicze, przewlekłą niewydolność serca i chorobę wieńcową, w tym ich współwystępowanie. Produkt nie wprowadza nowego mechanizmu terapeutycznego względem stosowania obu substancji w oddzielnych produktach leczniczych, ale upraszcza schemat leczenia poprzez zastosowanie preparatu złożonego, co może zwiększać wygodę terapii i potencjalnie wspierać przestrzeganie zaleceń terapeutycznych.

1. Cel analizy

Celem Analizy Klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Polpril Nebi® (ramipryl + nebiwolol) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, tj.

- + leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego,
- + leczenie przewlekłej niewydolności serca,
- + leczenie choroby wieńcowej,
- + leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca,
- + leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą chorobą wieńcową,

jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.

Zdefiniowana populacja docelowa spełnia kryteria określone w Charakterystyce produktu leczniczego (wskazanie rejestracyjne) leku Polpril Nebi® [1].

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* [2] analiza skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Polpril Nebi® (ramipryl + nebiwolol) została przeprowadzona w porównaniu z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (komparatorami) stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

Opracowane w ramach analizy problemu decyzyjnego pytanie badawcze raportu sformułowane w ramach schematu PICOS, przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Protokół raportu oceny technologii medycznej Polpril Nebi® (ramipryl + nebiwolol) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Element PICO	Opis
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z: + nadciśnieniem tętniczym samoistnym, + przewlekłą niewydolnością serca, + chorobą wieńcową, + nadciśnieniem tętniczym samoistnym z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca, + nadciśnieniem tętniczym samoistnym z towarzyszącą chorobą wieńcową, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby podczas jednoczesnego stosowania nebiwololu i ramiprylu w oddzielnych produktach leczniczych, w dawkach odpowiadających produktowi złożonemu
Interwencja (I)	ramipryl w dawce 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg w skojarzeniu z nebiwololem w dawce 5 mg stosowane w postaci produktu złożonego
Komparator (C)	ramipryl w skojarzeniu z nebiwololem (w dawkach analogicznych, jak we wnioskowanej interwencji) stosowane w postaci oddzielnych produktów leczniczych
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: + ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, + ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego zakończonego/niezakończonego zgonem, + ryzyko hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, + ryzyko hospitalizacji z powodu rewaskularyzacji wieńcowej, + ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu jakichkolwiek zdarzeń sercowo-naczyniowych, + ryzyko wystąpienia lub pogorszenia niewydolności i/lub innej choroby serca, + zmiana poziomu ciśnienia skurczowego (SBP, ang. Systolic Blood Pressure), + zmiana poziomu ciśnienia rozkurczowego (DBP, ang. Diastolic Blood Pressure), + odsetek pacjentów z uzyskanym docelowym poziomem ciśnienia tętniczego; ocena bezpieczeństwa: + częstość występowania zdarzeń niepożądanych, + częstość występowania działań niepożądanych, + częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania,

	+ częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs, ang. Serious Adverse Events)
Typy badań (S)	+ badania pierwotne – badania eksperymentalne z grupą kontrolną, + badania wtórne – przeglądy systematyczne z metaanalizą badań RCT, + badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – badania obserwacyjne z grupą kontrolną, + badania biorównoważności

2. Metodyka

Niniejszy przegląd systematyczny został przeprowadzony spełniając wymogi formalne rozporządzenia, wymogi Wytycznych HTA Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3] oraz zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration [4].

Przegląd systematyczny zrealizowano uwzględniając następujące etapy:

- + opracowanie strategii wyszukiwania,
- + przeszukanie określonych medycznych baz danych,
- + selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- + ekstrakcja i ocena istotności statystycznej wyników,
- + analiza danych,
- + opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

2.1 Źródła danych pierwotnych i wtórnych

Wyszukiwanie badań pierwotnych oraz wtórnych przeprowadzono w bazach medycznych Cochrane Library, Medline (via Pubmed) oraz Embase. Dodatkowo przeszukiwano strony takie jak: ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register oraz w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB), Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*).

W ramach wyszukiwania uzupełniającego wykonano przegląd niesystematyczny z pomocą przeglądarki internetowej i przeszukiwano odniesienia bibliograficzne z publikacji włączonych do niniejszej Analizy Klinicznej.

2.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Analiza efektywności klinicznej składa się z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę jej wykonania oparto o zalecenia umieszczone w aktualnych na dzień złożenia wniosku wytycznych AOTMiT 2016 [3], zgodnie ze schematem PICOS, zdefiniowanej i przedstawionej w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego (APD Polpril Nebi).

Strategię opracowano uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując wyniki odnalezionych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego ramiprylu + nebiwololu zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Deskryptory i słowa kluczowe zastosowane do zdefiniowania obszaru wyszukiwania zapewniały wysoką czułość procesu. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, dla optymalizacji czułości wyszukiwania, nie zastosowano słów kluczowych odnoszących się do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań klinicznych dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych.

2.3 Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych

Przeprowadzono wyszukiwanie badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leczenia skojarzonego ramiprylem i nebiwololem w postaci preparatu złożonego zawierającego obie substancje czynne w jednej kapsułce. Uwzględniono zarówno badania prowadzone w warunkach kontrolowanych (badania

eksperymentalne z grupą kontrolną), jak i badania realizowane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE, ang. *real-world evidence*). Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie badań dotyczących biorównoważności pomiędzy preparatem złożonym zawierającym ramipryl i nebiwolol a terapią skojarzoną obejmującą te same substancje czynne stosowane jednocześnie w postaci oddzielnych tabletek.

Przeprowadzono wyszukiwanie uwzględniające w strategii wyłącznie słowa kluczowe określające interwencję, tj. ramipryl i nebiwolol, dostosowane do specyfiki poszczególnych baz medycznych. Strategii nie ograniczano o słowa kluczowe dotyczące populacji, ze względu na wnioskowanie o zastosowanie leku w pełnym zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi.

Założono, że kluczowe znaczenie dla niniejszej analizy mają badania porównujące stosowanie preparatu złożonego względem terapii prowadzonej z wykorzystaniem oddzielnych tabletek zawierających poszczególne substancje czynne. Podejście to wynika bezpośrednio z charakterystyki populacji docelowej określonej w ChPL, obejmującej pacjentów wcześniej skutecznie leczonych tymi samymi substancjami czynnymi stosowanymi równolegle w osobnych produktach leczniczych, co odpowiada terapii substytucyjnej.

Jednocześnie w ramach tego przeglądu włączano również odnalezione i zgodne z kryteriami włączenia badania wtórne. Kwerendy i wyniki wyszukiwania przedstawiono w Załączniku 10.1.

Tabela 2. Kryteria włączenia i wyłączenia badań pierwotnych i wtórnych dla leczenia skojarzonego ramiprylu i nebiwololu do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego

Kategoria	Kryteria	
	Włączenia	Wykluczenia
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z: + nadciśnieniem tętniczym samoistnym, + przewlekłą niewydolnością serca, + chorobą wieńcową, + nadciśnieniem tętniczym samoistnym z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca, + nadciśnieniem tętniczym samoistnym z towarzyszącą chorobą wieńcową, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby podczas jednoczesnego stosowania nebiwololu i ramiprylu w oddzielnych produktach leczniczych, w dawkach odpowiadających produktowi złożonemu.	Inna niż określona w kryteriach włączenia. Uczestnicy badania należący do rasy innej niż rasa biała, o ile nie są dostępne osobne wyniki dla podgrupy uczestników rasy białej.
Interwencja (I)	Ramipryl w dawce 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg w skojarzeniu z nebiwololem w dawce 5 mg stosowane w postaci produktu złożonego	Podanie produktu złożonego w innej postaci farmaceutycznej niż doustna. Wykluczano badania, w ramach których ramipryl nie był stosowany w skojarzeniu z nebiwololem lub w których nebiwolol nie był stosowany w skojarzeniu z ramiprylem.
Komparator (C)	Ramipryl w skojarzeniu z nebiwololem (w dawkach analogicznych, jak we wnioskowanej interwencji) stosowane w postaci oddzielnych produktów leczniczych	Inny niż określony w kryteriach włączenia.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: + ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych; + ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego zakończonego/niezakończonym zgonem; + ryzyko hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej; + ryzyko hospitalizacji z powodu rewaskularyzacji wieńcowej; + ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki były włączane, wyłącznie w przypadku badań, w których celem było wykazanie biorównoważności.

	jakichkolwiek zdarzeń sercowo-naczyniowych; + ryzyko wystąpienia lub pogorszenia niewydolności i/lub innej choroby serca; + zmiana poziomu ciśnienia skurczowego (SBP, ang. Systolic Blood Pressure), + zmiana poziomu ciśnienia rozkurczowego (DBP, ang. Diastolic Blood Pressure). + odsetek pacjentów z uzyskanym docelowym poziomem ciśnienia tętniczego. Ocena bezpieczeństwa: + częstość występowania zdarzeń niepożądanych; + częstość występowania działań niepożądanych; + częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania; + częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs, ang. Serious Adverse Events).	
Rodzaj włączonych badań (S)	+ Badania pierwotne – badania eksperymentalne z grupą kontrolną i badania RWE. + Badania wtórne – przeglądy systematyczne z metaanalizą badań RCT. + Badania biorównoważności.	Przeglądy niesystematyczne, opisy/serie przypadków, opracowania poglądowe, analizy zbiorcze, badania jednoramienne.
Język publikacji	Język angielski lub polski.	Inny niż określony w kryteriach włączenia.
Dostępność tekstu publikacji	Pełny tekst dostępny online.	Streszczenia/Abstrakty/Publikacje niepełno tekstowe.

2.4 Selekcja badań

Selekcja badań pierwotnych i wtórnych, została przeprowadzona niezależnie przez dwóch analityków (I.B-B. i M.C.). W przypadku niezgodności między analitykami, dotyczących zasadności włączenia badania do analizy, dążono do porozumienia z pomocą trzeciej osoby.

Selekcję badań przeprowadzono w oparciu o kontekst kliniczny według schematu PICOS z uwzględnieniem określonych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. W pierwszym etapie dokonywano selekcji badań na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Etap selekcji badań przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia RAYYAN [5].

3. Badania włączone do analizy

Wyszukiwanie systematyczne badań pierwotnych i wtórnych, oceniających skuteczność stosowania Polpril Nebi® (zastosowanie ramiprylu i nebiwololu w pojedynczej kapsułce) w populacji zgodnej z zarejestrowaną, przeprowadzono w dniu 14.05.2026 r.

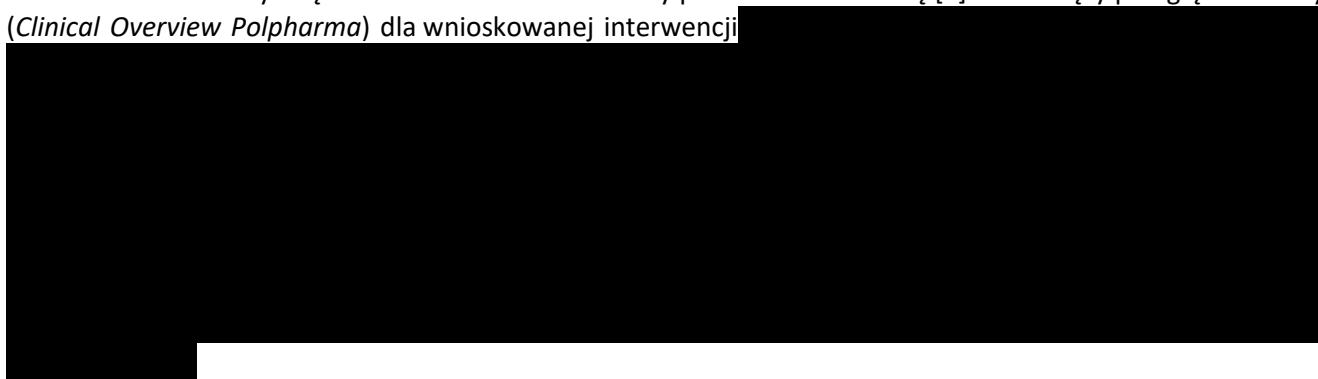
W wyniku przeprowadzonego przeglądu w bazach medycznych, włączono do analizy łącznie 61 rekordów (wszystkie pochodziły z przeszukiwanych baz medycznych). Po procesie deduplikacji objętych przeglądem pozostało 45 abstraktów. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 3 publikacje. Współczynnik zgodności między analitykami wynosił 100% na etapie włączenia badań na podstawie tytułów i streszczeń.

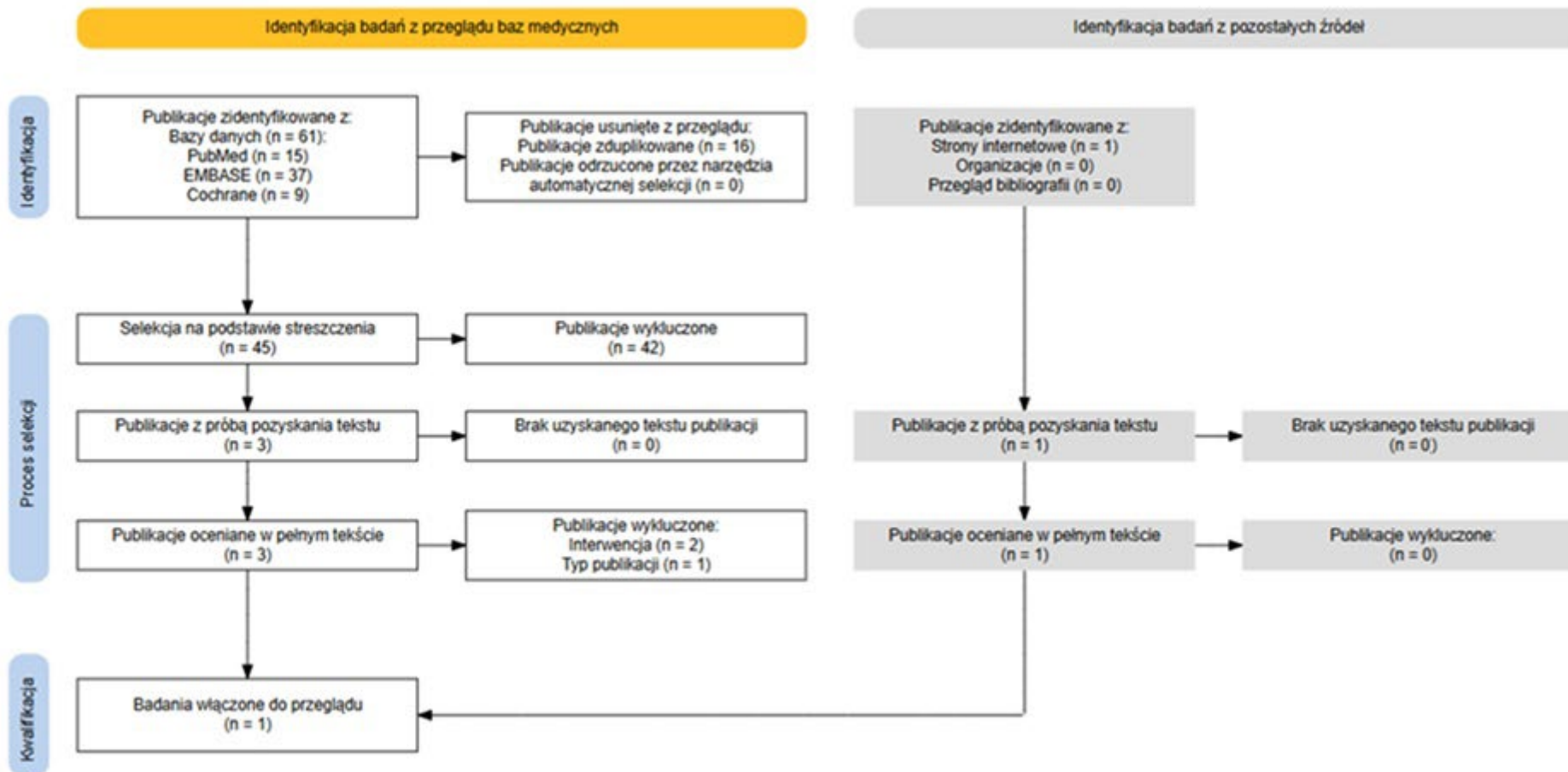
W wyniku przeglądu baz medycznych do analizy nie włączono żadnych publikacji dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leczenia skojarzonego ramiprylem i nebiwololem, ze względu na brak zidentyfikowanych badań klinicznych, w tym badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Nie odnaleziono również badań pierwotnych i wtórnych, w ramach których widniała jednoznaczna informacja dotycząca zastosowania preparatu złożonego ramipryl + nebiwolol.

W wyniku przeglądu badań z pozostałych źródeł, do analizy włączono 1 publikację, w której przedstawiono dane dotyczące oceniające biorównoważność ramiprylu + nebiwololu w postaci preparatu złożonego względem terapii skojarzonej stosowanej w postaci oddzielnych preparatów Nebilet® 5 mg (nebiwolol) i Cardace® 10 mg (ramipryl), zidentyfikowaną z bazy badań klinicznych ISRCTN [6].

Poniżej załączono diagram PRISMA, na którym przedstawiono proces identyfikacji i selekcji badań w ramach przeglądu systematycznego. Na etapie przeglądu tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów wskazano liczbę wykluczonych publikacji wraz z uzasadnieniem decyzji o ich odrzuceniu w przypadku analizowania publikacji w pełnym tekście. Przyczyny wykluczenia badań na etapie oceny w pełnym tekście przedstawiono w Załączniku 10.5.

Dodatkowo do analizy włączono dokument dostarczony przez Zleceniodawcę [7] stanowiący przegląd kliniczny (*Clinical Overview Polpharma*) dla wnioskowanej interwencji





Rysunek 1. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego dla Polpril Nebi® (ramipryl + nebiwolol)

3.1 Spis włączonych badań pierwotnych i wtórnych

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego włączono pojedyncze badanie oceniające biorównoważność ramiprylu + nebiwololu w postaci preparatu złożonego względem terapii skojarzonej stosowanej w postaci oddzielnych preparatów Nebilet® 5 mg (nebiwolol) i Cardace® 10 mg (ramipryl) – **badanie CRO-PK-23-364/ NEB-RAM-01 [6]**.

Dodatkowo do analizy włączono również badanie biorównoważności dostarczone przez Zleceniodawcę,

– **badanie RDW470/0138/1 [7]**.

Ponadto uwzględniono retrospektywne badanie dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej dostarczone przez Zleceniodawcę, odnoszące się do terapii skojarzonej nebiwololem i ramiprylem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym

– **badanie RDW470/0123/1 [7]**. Badanie to włączono do analizy uzupełniająco,

Szczegółową charakterystykę każdego z wyżej wymienionych badań przedstawiono w Załączniku 10.4.

3.2 Ocena jakości badań włączonych do analizy

Odnalezione badanie RWE RDW470/0123/1 oceniono za pomocą skali NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) dla badań kohortowych. Mając na uwadze charakter pozostałych dostępnych dowodów klinicznych (badania biorównoważności), odstąpiono od przeprowadzania formalnej oceny jakości dla tych badań.

Narzędzia zastosowane do przeprowadzenia oceny zostały przedstawione w Załączniku 10.2

Dokładny opis oceny jakości badania RDW470/0123/1 opisano w Załączniku 10.3.

4. Wyniki oceny biorównoważności

W ramach oceny biorównoważności produktu złożonego zawierającego nebiwolol i ramipryl zidentyfikowano dwa dokumenty opisujące badania farmakokinetyczne, w których porównywano produkt złożony zawierający nebiwolol/ ramipryl w dawce 5/ 10 mg z jednoczesnym podaniem odpowiednich produktów jednoskładnikowych. Celem obu badań była ocena, czy ekspozycja ogólnoustrojowa na nebiwolol i ramipryl po zastosowaniu produktu złożonego jest porównywalna z ekspozycją uzyskaną po jednoczesnym podaniu tych substancji czynnych w oddzielnych produktach leczniczych.

Ocenę biorównoważności oparto na standardowych parametrach farmakokinetycznych: AUC, tj. polu pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu, odzwierciedlającym całkowitą ekspozycję organizmu na substancję czynną, oraz C_{max}, tj. maksymalnym stężeniu substancji czynnej w osoczu po podaniu leku. W badaniach oceniano te parametry na podstawie profili stężenie-czas oznaczanych w próbkach osocza.

W badaniu CRO-PK-23-364/ NEB-RAM-01 *Bioequivalence of Nebivolol and Ramipril following their oral co-administration as fixed and extemporaneous combination in healthy subjects* [6] oceniano biorównoważność produktu testowego Nebivolol/ Ramipril 5/ 10 mg (FDC) względem leczenia referencyjnego (EC) obejmującego jednoczesne podanie Nebilet® 5 mg oraz Cardace® 10 mg jako oddzielnych produktów leczniczych. Badanie miało charakter otwarty, randomizowany, jednodawkowy, fazy I, w schemacie *cross-over*, obejmującym dwa sposoby leczenia, trzy okresy oraz trzy sekwencje. Określenie „jednodawkowe” oznacza, że w każdym okresie badania uczestnik otrzymywał pojedynczą dawkę ocenianego leczenia. Trzy okresy oznaczały trzy odrębne sesje farmakokinetyczne, rozdzielone co najmniej 14-dniowym okresem *wash-out*, natomiast trzy sekwencje określały kolejność, w jakiej uczestnicy otrzymywali produkt testowy i referencyjny. Zgodnie ze schematem badania w sekwencji A uczestnicy otrzymywali kolejno FDC-EC-EC, w sekwencji B: EC-EC-FDC, a w sekwencji C: EC-FDC-EC. Drugorzędowym celem badania była ocena bezpieczeństwa i tolerancji pojedynczych dawek nebiwololu 5 mg i ramiprylu 10 mg podawanych w postaci FDC oraz EC.

Drugim dokumentem był przesłany przez Zleceniodawcę – *Clinical Overview* [7], w którym opisano badanie RDW470/0138/1



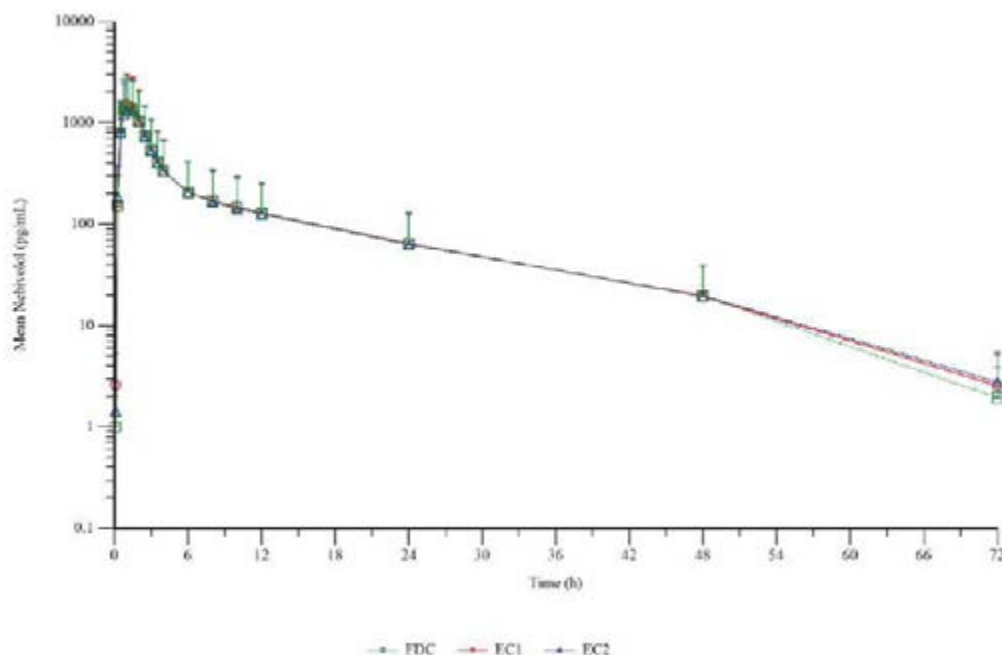
4.1 Badanie CRO-PK-23-364 / NEB-RAM-01

Cel i metodyka:

Celem badania była ocena biorównoważności produktu złożonego o ustalonych dawkach nebiwololu/ ramiprylu 5/ 10 mg FDC względem jednoczesnego podania nebiwololu 5 mg i ramiprylu 10 mg w oddzielnych preparatach (EC, ang. *Extemporaneous Combination*) u zdrowych ochotników. Badanie zaprojektowano jako otwarte, randomizowane, jednodawkowe badanie I fazy w układzie *cross-over*, obejmujące dwa schematy leczenia, trzy okresy i trzy sekwencje leczenia. Sponsorem badania była firma Menarini Ricerche S.p.A., a badanie przeprowadzono w ośrodku CROSS Research Phase I Unit w Szwajcarii.

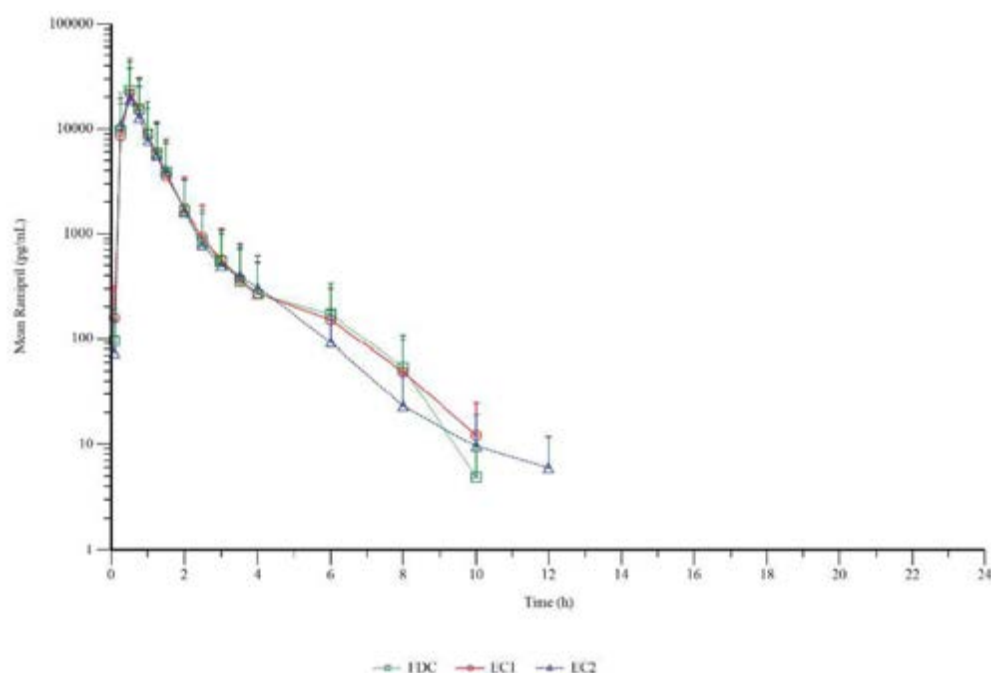
Do badania włączono 54 zdrowych ochotników, po 18 osób do każdej z trzech sekwencji leczenia. Wszyscy uczestnicy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego produktu i zostali włączeni do populacji oceny bezpieczeństwa. Badanie zgodnie z protokołem ukończyło 50 uczestników.

Na rysunku poniżej przedstawiono zmiany średniego stężenia nebiwololu w osoczu w kolejnych punktach czasowych po podaniu produktu złożonego zawierającego nebiwolol i ramipryl (FDC) oraz po podaniu preparatów referencyjnych stosowanych osobno (EC1, EC2).



Rysunek 2. Średnie stężenie nebiwololu w osoczu w czasie po podaniu produktu złożonego oraz preparatów referencyjnych [6]

Na rysunku poniżej przedstawiono zmiany średniego stężenia ramiprylu w osoczu w kolejnych punktach czasowych po podaniu produktu złożonego zawierającego nebiwolol i ramipryl (FDC) oraz po podaniu preparatów referencyjnych stosowanych osobno (EC1, EC2).



Rysunek 3. Średnie stężenie ramiprylu w osoczu w czasie po podaniu produktu złożonego oraz preparatów referencyjnych [6]

Biorównoważność produktu złożonego nebiwololu/ ramiprylu 5/ 10 mg (FDC) względem schematu referencyjnego obejmującego jednoczesne podanie oddzielnych produktów nebiwololu 5 mg i ramiprylu 10 mg (EC) oceniano na podstawie parametrów farmakokinetycznych wyznaczonych z profili stężenie-czas.

Parametrami oceny były C_{max}, czyli maksymalne stężenie leku w osoczu, oceniane osobno dla nebiwololu i ramiprylu (ang. *maximum observed plasma concentration*), AUC(0–t), czyli pole pod krzywą stężenie-czas od momentu podania do ostatniego oznaczalnego punktu czasowego (ang. *Area Under the plasma Concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration*) oraz AUC(0–∞), tj. pole pod krzywą stężenie-czas od momentu podania do nieskończoności (ang. *Area Under the plasma concentration-time Curve from time zero to infinity*). Parametry te odzwierciedlają odpowiednio: maksymalne stężenie leku w osoczu, wykorzystywane jako wskaźnik szczytowej ekspozycji i pośrednio szybkości wchłaniania (C_{max}), całkowitą ekspozycję organizmu na substancję czynną do ostatniego oznaczalnego punktu czasowego [AUC(0–t)] oraz całkowitą ekspozycję ekstrapolowaną do nieskończoności [AUC(0–∞)].

Dla logarytmicznie transformowanych parametrów farmakokinetycznych wyznaczano stosunek średnich geometrycznych produktu badanego do referencyjnego (GMR, ang. *geometric means ratio*) oraz 90% przedziały ufności. Biorównoważność uznawano za potwierdzoną, jeżeli 90% CI dla GMR mieścił się w zakresie akceptacji 80,00-125,00%.

W ramach oceny farmakokinetycznej analizowano również dodatkowe parametry, obejmujące AUC(0-72), t_{max} oraz t_{1/2}. AUC(0-72) definiowano jako pole pod krzywą stężenie-czas od momentu podania produktu leczniczego do 72 godzin po dawkowaniu, stanowiące miarę ekspozycji na substancję czynną w tym przedziale czasowym. Parametr t_{max} określał czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu i służył do charakterystyki szybkości uzyskania stężenia maksymalnego. Parametr t_{1/2} oznaczał końcowy okres półtrwania, tj. czas potrzebny do zmniejszenia stężenia substancji czynnej w fazie eliminacji o połowę.

Wyniki:

Wartości parametrów farmakokinetycznych nebiwololu i ramiprylu w osoczu oraz wyniki testu biorównoważności między produktem złożonym (FDC) a schematem referencyjnym (EC) podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 3. Parametry farmakokinetyczne nebiwololu i ramiprylu oraz wyniki oceny biorównoważności produktu FDC względem EC [6]

Substancja	Parametr	FDC	EC1	EC2	Zmienność wewnątrzobniczna CV %	GMR (%)	90% CI
Nebiwolol	C _{max} (pg/ml)	1571,5 ± 1,31	1680,52 ± 1,36	1569,7 ± 1,40	18,11; 20,4	97,26	92,36; 102,43
	AUC(0–t) (h*pg/ml)	6421,11 ± 1,45	6569,33 ± 1,43	6445,47 ± 1,41	12,69; 13,28	98,91	95,37; 102,57
	AUC(0–∞) (h*pg/ml)	6803,79 ± 1,43	6920,45 ± 1,41	6814,38 ± 1,39	12,22; 12,9	99,28	95,86; 102,83
	AUC(0–72) (h*pg/ml)	6635,6 ± 1,43	6754,7 ± 1,41	6634,04 ± 1,39	–	NA	NA
	t _{max} (h)	1 (0,5–2,5)	1 (0,5–2,5)	1 (0,5–3,5)	–	NA	NA
	t _{1/2} (h)	13,82 ± 1,20	13,7 ± 1,20	14,18 ± 1,18	–	NA	NA
Ramipryl	C _{max} (pg/ml)	22060,45 ± 1,71	21015,34 ± 1,68	19334,28 ± 1,82	30,75; 33,66	110,12	100,99; 120,07
	AUC(0–t) (h*pg/ml)	16912,22 ± 1,65	16553,27 ± 1,60	15295,55 ± 1,62	16; 18,3	106,66	101,89; 111,66
	AUC(0–∞) (h*pg/ml)	17433,41 ± 1,65	17161,96 ± 1,61	15724,99 ± 1,61	15,99; 18,35	106,53	101,76; 111,51

	t_{max} (h)	0,5 (0,25–1,25)	0,5 (0,25–2)	0,5 (0,25–1,5)	–	NA	NA
	t_{1/2} (h)	1,08 ± 2,21	1,23 ± 2,25	0,92 ± 1,96	–	NA	NA
Wartości przedstawiono jako średnie geometryczne ± geometryczne odchylenie standardowe (SD), z wyjątkiem t _{max} , który podano jako medianę i zakres.							

Skróty: AUC(0–∞) – pole pod krzywą stężenie–czas od momentu podania do nieskończoności (ang. Area Under the plasma concentration–time Curve from time zero to infinity), AUC(0–72) – pole pod krzywą stężenie–czas od momentu podania do 72 godzin (ang. Area Under the plasma concentration–time Curve from time zero to 72 hours), AUC(0–t) – pole pod krzywą stężenie–czas od momentu podania do ostatniego oznaczalnego punktu czasowego (ang. Area Under the plasma concentration–time Curve from time zero to the last measurable concentration), CI – przedział ufności (ang. Confidence Interval), C_{max} – maksymalne stężenie leku w osoczu (ang. maximum plasma concentration), CV – współczynnik zmienności (ang. Coefficient of Variation), EC1 – pierwsze podanie schematu referencyjnego, tj. jednoczesne podanie nebiwololu 5 mg i ramiprylu 10 mg w oddzielnych tabletkach (ang. Extemporaneous Combination, first intake), EC2 – drugie podanie schematu referencyjnego, tj. jednoczesne podanie nebiwololu 5 mg i ramiprylu 10 mg w oddzielnych tabletkach (ang. Extemporaneous Combination, second intake), FDC – produkt złożony o ustalonych dawkach (ang. Fixed-Dose Combination), GMR – stosunek średnich geometrycznych produktu badanego do referencyjnego (ang. Geometric Mean Ratio), h – godzina (ang. hour), NA – nie dotyczy (ang. Not Applicable), pg/ml – pikogram na mililitr (ang. picogram per millilitre), PK – farmakokinetyka/farmakokinetyczny (ang. Pharmacokinetics/Pharmacokinetic), SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation), t_{1/2} – końcowy okres półtrwania (ang. terminal half-life), t_{max} – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (ang. time to maximum plasma concentration)

W przypadku nebiwololu stosunek średnich geometrycznych produktu badanego do referencyjnego (GMR) był bardzo zbliżony do 100% dla parametrów C_{max}, AUC(0–t) oraz AUC(0–∞), co wskazuje na porównywalną ekspozycję po podaniu produktu złożonego (FDC) oraz schematu referencyjnego (EC). Wartości 90% przedziałów ufności dla GMR mieściły się w przyjętym zakresie biorównoważności 80,00–125,00% dla wszystkich trzech parametrów farmakokinetycznych. Wyniki te potwierdziły biorównoważność produktu FDC i EC w zakresie szybkości i stopnia wchłaniania nebiwololu. Dodatkowo oceniano AUC(0–72), które było zbliżone po podaniu FDC, EC1 i EC2 i wynosiło odpowiednio 6 635,6 ± 1,43; 6 754,7 ± 1,41 oraz 6 634,04 ± 1,39 h*pg/ml. Mediana t_{max} wynosiła 1 godzinę we wszystkich schematach leczenia, przy zakresie 0,5–2,5 h dla FDC i EC1 oraz 0,5–3,5 h dla EC2. Wartości t_{1/2} były również porównywalne i wynosiły 13,82 ± 1,20 h dla FDC, 13,7 ± 1,20 h dla EC1 oraz 14,18 ± 1,18 h dla EC2.

W przypadku ramiprylu wartości GMR wynosiły około 110% dla C_{max} oraz około 107% dla parametrów AUC, co wskazuje na nieco większą szybkość i stopień wchłaniania ramiprylu po podaniu produktu złożonego (FDC) w porównaniu ze schematem referencyjnym (EC). Różnice te nie przekraczały jednak granic akceptacji biorównoważności. Wartości GMR mieściły się w zakresie od 80,00 do 125,00%, a 90% przedziały ufności dla AUC(0–t) i AUC(0–∞) pozostawały w standardowym zakresie akceptacji 80,00–125,00%. Dla C_{max} ramiprylu 90% CI mieścił się zarówno w rozszerzonym zakresie akceptacji od 77,96 do 128,27%, dopuszczonym dla substancji o dużej zmienności, jak i w standardowym zakresie od 80,00 do 125,00%. Wyniki te potwierdziły biorównoważność produktu złożonego FDC względem schematu referencyjnego EC także dla ramiprylu. W przypadku ramiprylu AUC(0–72) nie było raportowane, ponieważ pobieranie próbek dla ramiprylu prowadzono do 24 godzin po podaniu dawki. Mediana t_{max} wynosiła 0,5 h dla wszystkich schematów leczenia, przy zakresie 0,25–1,25 h dla FDC, 0,25–2 h dla EC1 oraz 0,25–1,5 h dla EC2. Wartości t_{1/2} były zbliżone i wynosiły 1,08 ± 2,21 h dla FDC, 1,23 ± 2,25 h dla EC1 oraz 0,92 ± 1,96 h dla EC2.

Dodatkowo przeprowadzono eksploracyjną analizę farmakokinetyki ramiprylatu, głównego aktywnego metabolitu ramiprylu. Szczegółowe wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Parametry farmakokinetyczne ramiprylatu oraz wyniki oceny biorównoważności produktu FDC względem EC [6]

Substancja	Parametr	FDC	EC1	EC2	Zmienność wewnątrzobniczna CV %	GMR (%)	90% CI
Ramiprylat	C _{max} (pg/ml)	32197,61 ± 1,72	29832,85 ± 1,72	32208,6 ± 1,60	16,75; 14,98	103,87	98,92; 109,07
	AUC(0–t) (h*pg/ml)	268963,6 ± 1,34	253140,69 ± 1,33	273821,03 ± 1,26	8,14; 7,17	102,16	99,75; 104,63
	AUC(0–∞) (h*pg/ml)	338536,78 ± 1,32	317868,83 ± 1,27	355582,74 ± 1,29	10,53; 10,26	100,70	97,64; 103,85

	AUC(0–72) (h*pg/ml)	268961,68 ± 1,34	253137,73 ± 1,33	273818,63 ± 1,26	–	NA	NA
	t_{max} (h)	2 (1–3,5)	2 (1,25–4)	2 (1–4)	–	NA	NA
	t_{1/2} (h)	42,47 ± 1,72	41,22 ± 1,69	46,17 ± 1,72	–	NA	NA
Wartości przedstawiono jako średnie geometryczne ± geometryczne odchylenie standardowe (SD), z wyjątkiem t _{max} , który podano jako medianę i zakres.							

AUC(0–∞) – pole pod krzywą stężenie–czas od momentu podania do nieskończoności (ang. Area Under the plasma concentration–time Curve from time zero to infinity), AUC(0–72) – pole pod krzywą stężenie–czas od momentu podania do 72 godzin (ang. Area Under the plasma concentration–time Curve from time zero to 72 hours), AUC(0–t) – pole pod krzywą stężenie–czas od momentu podania do ostatniego oznaczalnego punktu czasowego (ang. Area Under the plasma concentration–time Curve from time zero to the last measurable concentration), CI – przedział ufności (ang. Confidence Interval), C_{max} – maksymalne stężenie leku w osoczu (ang. maximum plasma concentration), CV – współczynnik zmienności (ang. Coefficient of Variation), EC1 – pierwsze podanie schematu referencyjnego, tj. jednoczesne podanie nebiwololu 5 mg i ramiprylu 10 mg w oddzielnych tabletkach (ang. Extemporaneous Combination, first intake), EC2 – drugie podanie schematu referencyjnego, tj. jednoczesne podanie nebiwololu 5 mg i ramiprylu 10 mg w oddzielnych tabletkach (ang. Extemporaneous Combination, second intake), FDC – produkt złożony o ustalonych dawkach (ang. Fixed-Dose Combination), GMR – stosunek średnich geometrycznych produktu badanego do referencyjnego (ang. Geometric Mean Ratio), h – godzina (ang. hour), NA – nie dotyczy (ang. Not Applicable), pg/ml – pikogram na mililitr (ang. picogram per millilitre), PK – farmakokinetyka/farmakokinetyczny (ang. Pharmacokinetics/Pharmacokinetic), SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation), t_{1/2} – końcowy okres półtrwania (ang. terminal half-life), t_{max} – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (ang. time to maximum plasma concentration)

W analizie tej również wykazano porównywalną ekspozycję po zastosowaniu produktu złożonego i schematu referencyjnego: GMR dla C_{max} wyniósł 103,87% (90% CI: 98,92; 109,07), dla AUC(0–t) 102,16% (90% CI: 99,75; 104,63), a dla AUC(0–∞) 100,70% (90% CI: 97,64; 103,85). Wszystkie wartości mieściły się w zakresie od 80,00 do 125,00%, co dodatkowo wspierało wniosek o biorównoważności ocenianych schematów.

Dodatkowo wartości AUC(0–72) były zbliżone po podaniu FDC, EC1 i EC2 i wynosiły odpowiednio 268 961,68 ± 1,34; 253 137,73 ± 1,33 oraz 273 818,63 ± 1,26 h*pg/ml. Mediana t_{max} była taka sama dla FDC, EC1 i EC2 i wynosiła 2 godziny, przy zakresach odpowiednio 1–3,5; 1,25–4 oraz 1–4 h. Końcowy okres półtrwania (t_{1/2}) był również porównywalny między schematami i wynosił 42,47 ± 1,72 h dla FDC, 41,22 ± 1,69 h dla EC1 oraz 46,17 ± 1,72 h dla EC2.

WYNIKI DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA:

Ogółem w trakcie badania odnotowano 38 zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (TEAEs, ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*) u 22 uczestników (40,74%). Po podaniu produktu referencyjnego (EC), który stosowano w dwóch okresach badania, zgłoszono 23 TEAEs u 13 uczestników (24,07%), natomiast po podaniu produktu badanego (FDC) zgłoszono 15 TEAEs u 13 uczestników (24,07%). Wszystkie raportowane TEAEs miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. Spośród zgłoszonych TEAEs 29 zdarzeń uznano za związane z badanym leczeniem: 18 TEAEs po EC oraz 11 TEAEs po FDC. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: ból głowy — u 4 uczestników (7,41%) po EC i u 5 uczestników (9,26%) po FDC, zawroty głowy — u 3 uczestników (5,56%) po EC i u 2 uczestników (3,7%) po FDC, oraz biegunka — u 1 uczestnika (1,85%) zarówno po EC, jak i po FDC. Pozostałe działania niepożądane występowały pojedynczo: po EC zgłoszono niewyraźne widzenie, nudności, odruchy wymiotne, ból stawów, ból pleców, zaburzenia smaku i niedociśnienie, natomiast po FDC — niestrawność i ból mięśni.

Nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs, ang. *Serious Adverse Events*) ani innych istotnych zdarzeń niepożądanych występujących po leczeniu (TEAEs). Dwa TEAEs zgłoszone podczas sesji leczenia produktem złożonym (FDC) jako niezwiązane z badanym leczeniem, tj. blok przedsionkowo-komorowy II stopnia oraz akarodermatitis, doprowadziły do wycofania z badania dwóch uczestników, u których wystąpiły te zdarzenia.

Wyniki laboratoryjnych badań bezpieczeństwa były zasadniczo w zakresie normy lub zostały uznane przez badacza za nieistotne klinicznie. U jednego uczestnika stwierdzono jednak klinicznie istotną wartość poza zakresem normy, tj. obniżone stężenie hemoglobiny. Nieprawidłowość ta została zgłoszona jako TEAE w postaci

niedokrwistości, uznana za mało prawdopodobnie związaną z badanym leczeniem, miała charakter przemijający i nie budziła obaw dotyczących bezpieczeństwa.

Większość parametrów EKG mieściła się w zakresie normy lub została uznana przez badacza za nieistotną klinicznie, z wyjątkiem bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia, który badacz zgłosił jako TEAE o łagodnym nasileniu, niezwiązane z badanym leczeniem. Wyniki parametrów życiowych były prawidłowe lub nieistotne klinicznie, z wyjątkiem jednego uczestnika, u którego 6 godzin po podaniu dawki w pierwszej sesji farmakokinetycznej wystąpiło istotne obniżenie ciśnienia tętniczego. W kolejnym punkcie oceny, 12 godzin po podaniu dawki, ciśnienie tętnicze u tego uczestnika nadal było nieprawidłowe, ale nieistotne klinicznie. Nieprawidłowe wartości ciśnienia tętniczego zgłoszono jako TEAE — niedociśnienie — związane z badanym leczeniem, o umiarkowanym nasileniu na początku, które w ciągu czterech minut zmniejszyło się do łagodnego.

Wnioski:

Biorównoważność między produktem złożonym nebiwolol/ ramipryl 5/ 10 mg FDC — produkt badany — a jednoczesnym podaniem nebiwololu 5 mg i ramiprylu 10 mg EC — produkt referencyjny — została w pełni wykazana w zakresie szybkości i stopnia wchłaniania zarówno nebiwololu, jak i ramiprylu, zgodnie z wymaganiami aktualnych wytycznych EMA dotyczących badań biorównoważności. Wartości 90% przedziałów ufności dla stosunków średnich geometrycznych mieściły się w całości w uprzednio określonych granicach akceptacji 80,00-125,00% dla C_{max} i AUC(0–t) nebiwololu oraz dla AUC(0–t) ramiprylu. W przypadku C_{max} ramiprylu wartość GMR mieściła się w zakresie akceptacji 80,00-125,00%, a jej 90% przedział ufności mieścił się zarówno w obliczonych rozszerzonych granicach akceptacji 77,96-128,27% (dopuszczonych dla substancji o dużej zmienności), jak i w standardowym zakresie 80,00-125,00%.

Eksploacyjna analiza farmakokinetyczna ramiprylatu, głównego aktywnego metabolitu ramiprylu, również potwierdziła biorównoważność między produktem badanym i referencyjnym.

Badanie wykazało porównywalny profil bezpieczeństwa produktu NEB/ RAM 5/ 10 mg FDC względem NEB 5 mg + RAM 10 mg EC. Zarówno po produkcie badanym, jak i referencyjnym obserwowano małą częstość TEAEs, które ustąpiły lub były w trakcie ustępowania do końca badania.

4.2 Badanie RDW470/0138/1

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible][illegible]

(90% CI: 101,76; 111,51). Wyniki te potwierdziły porównywalną szybkość i stopień wchłaniania nebiwololu oraz ramiprylu po podaniu produktu złożonego i schematu referencyjnego.



Profil bezpieczeństwa w obu badaniach był akceptowalny. Raportowane zdarzenia niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie, nie obserwowano sygnałów bezpieczeństwa podważających możliwość stosowania produktu złożonego.

Uzyskane dane farmakokinetyczne oraz wyniki oceny bezpieczeństwa potwierdzają zasadność zastosowania produktu złożonego o ustalonych dawkach nebiwololu i ramiprylu w miejsce jednoczesnego podawania tych substancji czynnych w oddzielnych produktach leczniczych.

5. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z rzeczywistej praktyki klinicznej

Cel i metodyka:

Celem retrospektywnego badania rzeczywistej praktyki klinicznej RDW470/0123/1 [7]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

¹ różnica uznawana za klinicznie istotną dotyczy obniżenia SBP o 5 mmHg, co wiąże się z redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego, źródło: Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S, et al. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. Lancet. 2021;397(10285):1625-1636

						
---	---	---	---	--	---	---





















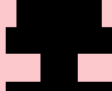
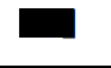
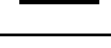
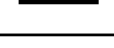
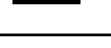
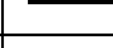
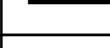
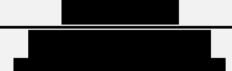
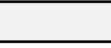
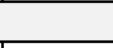
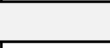
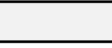


[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa – URPLWMiPB, WHO, FDA

W celu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Polpril Nebi® (ramipryl + nebiwolol), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach danych trzech agencji regulacyjnych, odpowiedzialnych za wydawanie zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*).

Przeprowadzono również wyszukiwanie w bazach danych zawierających zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, ang. *Suspected Adverse Drug Reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance), prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS), prowadzonej przez FDA oraz *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO *Uppsala Monitoring System*.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.05.2026 r.

W ramach wyszukiwania zidentyfikowano na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Polpril Nebi® [9].

URPLWMiPB

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Polpril Nebi® to ryzyka, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko, w taki sposób, żeby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie przyjmowany. Istotne ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanego lub potencjalnego. Zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób możemy udowodnić zależność ryzyka od stosowania produktu Polpril Nebi®. Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy, po wzięciu pod uwagę dostępnych danych, ale ten związek nie jest dotychczas w pełni ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, których obecnie brakuje i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych (np. dotyczące bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania leku).

Tabela 11. Istotne zidentyfikowane ryzyka, istotne potencjalne ryzyka oraz brakujące informacje dla preparatu Polpril Nebi na podstawie planu zarządzania ryzykiem

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	Brak
Istotne potencjalne ryzyka	Brak
Brakujące informacje	Brak

Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

Informacja dotycząca bezpieczeństwa zawarta w proponowanej informacji o produkcie leczniczym jest zgodna z informacją dla leku referencyjnego.

6.1 ChPL Polpril Nebi®

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Polpril Nebi® dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku [1].

6.1.1 Przeciwwskazania

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Polpril Nebi®, przeciwwskazaniami do stosowania leku są:

- 1) Nadwrażliwość na substancje czynne lub inne inhibitory ACE (enzymu konwertującego angiotensynę, ang. *Angiotensin Converting Enzyme, ACE*), lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- 2) Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub spowodowany wcześniejszym obrzękiem naczynioruchowym podczas stosowania inhibitorów ACE lub AIIRA).
- 3) Zabiegi pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku.
- 4) Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy nerkowej w jednej czynnej nerce.
- 5) Drugi i trzeci trymestr ciąży.
- 6) Polpril Nebi® nie może być stosowany u pacjentów z niedociśnieniem lub niestabilnością hemodynamiczną.
- 7) Jednoczesne stosowanie Polpril Nebi® z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- 8) Jednoczesne stosowanie z sakubitrylu z walsartanem. Nie wolno rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po 36 godzinach od ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem.
- 9) Niewydolność wątroby lub zaburzenia czynności wątroby.
- 10) Ostra niewydolność serca, wstrząs kardiogeny lub epizody niewyrównanej niewydolności serca wymagające dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym.
- 11) Zespół chorej zatoki, w tym blok zatokowo-przedsionkowy.
- 12) Blok serca II i III stopnia (bez wszczepionego stymulatora).
- 13) Skurcz oskrzeli i astma oskrzelowa w wywiadzie.
- 14) Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy.
- 15) Kwasica metaboliczna.
- 16) Bradykardia (częstość akcji serca < 60 uderzeń na minutę przed rozpoczęciem leczenia).
- 17) Niedociśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie krwi $< 90 \text{ mmHg}$).
- 18) Ciężkie zaburzenia krążenia obwodowego.

6.1.2 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża

Leki z grup inhibitorów ACE, takie jak ramipryl, nie powinny być włączane do leczenia w czasie ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących zajście w ciążę, zaleca się zmianę sposobu leczenia hipotensyjnego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało potwierdzone. W przypadku rozpoznania ciąży stosowanie inhibitorów ACE należy natychmiast przerwać, a w razie konieczności należy włączyć inne leczenie.

Pacjenci o podwyższonym ryzyku hipotonii

Pacjenci z bardzo dużą aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron

Pacjenci ze wzmożoną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron mają zwiększone ryzyko wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i zaburzeń czynności nerek w wyniku zahamowania działania ACE, zwłaszcza jeśli inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie diuretyk jest podawany po raz pierwszy, a także po pierwszym zwiększeniu dawki.

Należy podejrzewać obecność istotnej aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron i konieczny jest nadzór medyczny obejmujący monitorowanie ciśnienia tętniczego, w przypadku:

- + pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym;
- + pacjentów ze zdekompensowaną zastoinową niewydolnością serca;
- + pacjentów z hemodynamicznie istotnym zaburzeniem napływu bądź odpływu z lewej komory (np. stenoza zastawki aortalnej lub mitralnej);
- + pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką;
- + pacjentów, u których występuje lub może wystąpić odwodnienie lub niedobór sodu (w tym pacjentów leczonych diuretykami);
- + pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem;
- + pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczulanych środkami mogącymi wywoływać hipotonię.

Ogólnie przed włączeniem leczenia zalecane jest skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoborów sodu (choć u pacjentów z niewydolnością serca należy starannie rozważyć podjęcie powyższych działań uwzględniając ryzyko przeciążenia objętościowego).

Przemijająca bądź stała niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego

Pacjenci z podwyższonym ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego bądź mózgu w przypadku ostrej hipotonii
Początkowa faza leczenia wymaga specjalnego nadzoru medycznego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawki początkowe powinny być niższe, a kolejne dawki powinny być stopniowo zwiększane ze względu na większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza u pacjentów w bardzo podeszłym wieku i wyniszczonych. Należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. Jednak ze względu na ograniczone doświadczenie u pacjentów powyżej 75 lat, należy zachować ostrożność i bardzo dokładnie kontrolować tych pacjentów.

Zabiegi chirurgiczne

W miarę możliwości wskazane jest odstawienie inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak ramipryl, na dzień przed zabiegiem chirurgicznym.

Kontrolowanie czynności nerek

Czynność nerek należy oceniać przed leczeniem i w trakcie leczenia, a dawkowanie należy dostosowywać zwłaszcza w początkowych tygodniach leczenia. Szczególnie dokładna kontrola jest wymagana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Istnieje ryzyko zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy stwierdzano u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem.

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy zaprzestać leczenia ramiprylem.

Należy podjąć niezbędne działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez przynajmniej 12 do 24 godzin. Pacjenta należy wypisać ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy jelit opisywano u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem. Ta grupa pacjentów zgłaszała się do lekarza z bólami brzucha (z nudnościami lub wymiotami lub bez nich).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki ramiprylu. Nie rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez zaburzeń). U pacjentów przyjmujących już jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i anafilaktoidalnych na jad owadów i inne alergeny wzrasta pod wpływem zahamowania działania ACE. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania ramiprylu przed odczulaniem.

Hiperkaliemia

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu.

Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprim lub ko-trimoksazol (znany także jako trimetoprim z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub antagonistami receptora angiotensyny oraz u pacjentów w podeszłym wieku (>70 lat), u pacjentów ze źle kontrolowaną cukrzycą lub pacjentów przyjmujących inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu, lub w takich stanach jak odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna może wystąpić hiperkaliemia.

Leki moczopędne oszczędzające potas i antagoniści receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, należy także kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek.

Neutropenia/agranulocytoza

Rzadko obserwowano neutropenię i (lub) agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość. Donoszono również o przypadkach hamowania czynności szpiku kostnego. Zaleca się kontrolę liczby leukocytów, aby umożliwić wykrycie leukopenii. Częstsze badania kontrolne należy wykonywać w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów z kolagenozami (np. toczeń rumieniowaty układowy lub twardzina) i u wszystkich leczonych innymi lekami, które mogą wywoływać zmiany w obrazie krwi.

Różnice etniczne

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów pozostałych ras.

Podobnie jak inne inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów pozostałych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania nadciśnienia tętniczego z małą aktywnością reniny w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Opisywano występowanie kaszlu w trakcie stosowania inhibitorów ACE. Typowo kaszel jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE należy brać pod uwagę w procesie diagnostyki różnicowej kaszlu.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-system*, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu.

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi należy ściśle monitorować.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą wszystkich leków blokujących receptory beta-adrenergiczne:

Znieczulenie ogólne

Utrzymująca się blokada receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ryzyko arytmii w czasie wprowadzenia do znieczulenia oraz intubacji. Jeśli blokada receptorów beta-adrenergicznych jest przerywana w celu przygotowania pacjenta do zabiegu chirurgicznego, należy przerwać podawanie beta-adrenolityków co najmniej na 24 godziny przed zabiegiem.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania niektórych środków znieczulających, wpływających depresyjnie na mięsień sercowy. Można zapobiec wystąpieniu reakcji ze strony nerwu błędnego poprzez dożylne podanie atropiny.

Układ sercowo-naczyniowy

Nie należy stosować leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z nieleczoną zastoinową niewydolnością serca, aż do ustabilizowania się ich stanu.

U pacjentów z chorobą wieńcową leczenie beta-adrenolitykami należy przerywać stopniowo, tj. przez ponad 1-2 tygodnie. W razie konieczności należy w tym samym czasie rozpocząć leczenie zastępcze, aby zapobiec zaostrzeniu dławicy piersiowej.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą wywoływać bradykardię: jeśli częstość tętna wynosi poniżej 50-55 uderzeń na minutę w spoczynku i (lub) pacjent odczuwa objawy wskazujące na bradykardię, dawkę należy zmniejszyć.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leków beta-adrenolitycznych:

- + u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub zespół Raynauda, chromanie przestankowe), ponieważ może wystąpić zaostrzenie tych zaburzeń;
- + u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia, ze względu na negatywny wpływ beta-adrenolityków na czas przewodzenia;
- + u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetala z powodu ryzyka niehamowanego skurczu tętnic wieńcowych za pośrednictwem receptorów alfa: leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą zwiększać liczbę i czas trwania napadów dławicowych.

Zwykle nie zaleca się jednoczesnego podawania nebiwololu z antagonistami kanału wapniowego typu werapamilu i diltiazemu, z lekami przeciwarytmicznymi klasy I oraz z lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi ośrodkowo.

Metabolizm/układ endokrynologiczny

Polpril Nebi® nie wpływa na stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą. Należy jednak u tych pacjentów zachować ostrożność, ponieważ nebiwolol może maskować niektóre objawy hipoglikemii (tachykardia, kołatanie serca).

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy tachykardii w nadczynności tarczycy. Nagłe odstawienie produktu może nasilić objawy.

Układ oddechowy

U pacjentów z przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc leki blokujące receptory beta-adrenergiczne należy stosować ostrożnie, ponieważ leki te mogą nasilać zwężenie dróg oddechowych.

Inne

Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie powinni przyjmować beta-adrenolityki jedynie po dokładnym rozważeniu.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą zwiększać wrażliwość na alergenów oraz ciężkość reakcji anafilaktycznych.

Rozpoczęcie leczenia przewlekłej niewydolności serca nebiwolem wymaga regularnej obserwacji. Dawkowanie i sposób podawania opisane są w punkcie 4.2. Nie należy nagle przerywać leczenia, chyba że jest to wyraźnie zalecone.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

6.1.3 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane leczenie skojarzone

Leczenie pozaustrojowe, w którym krew ma kontakt z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja przez niektóre błony wysokoprzepływowe (np. poliakrylonitrylowe) i afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu - ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych. Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie błony dializacyjnej innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem złożonym zawierającym sakubitril i walsartan jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego.

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii.

Leczenie skojarzone wymagające zachowania ostrożności

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów leczonych ramiprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając ramipryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Dlatego nie zaleca się leczenia skojarzonego ramiprylem i wymienionymi wyżej lekami. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Heparyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. diuretyki) i inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ostre zatrucie alkoholem, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna): może wystąpić zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego.

Sympatomimetyki wazopresyjne i inne substancje (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, adrenalina), które mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie ramiprylu: zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego.

Allopurynol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje, które mogą zmieniać liczbę krwinek: zwiększone prawdopodobieństwo reakcji hematologicznych.

Sole litu: inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu i w ten sposób nasilać jego toksyczność. Należy kontrolować stężenie litu we krwi.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina: mogą występować reakcje hipoglikemiczne. Zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne i kwas acetylosalicylowy: możliwość osłabienia przeciwnadciśnieniowego działania ramiprylu. Ponadto jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu.

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) i wildagliptyną może prowadzić do zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Należy zachować ostrożność na początku leczenia.

Poniższe interakcje dotyczą wszystkich leków blokujących receptory beta-adrenergiczne:

Niezalecane leczenie skojarzone:

Leki przeciwwarytmiczne klasy I (chinidyna, hydrochinidyna, cybenzolina, flekainid, dyzopiramid, lidokaina, meksyletyna, propafenon): może wystąpić nasilony wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz zwiększone ujemne działanie inotropowe.

Antagoniści kanału wapniowego typu werapamilu/diltiazemu: ujemny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylnie podanie werapamilu pacjentom leczonym beta-adrenolitykiem może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia i bloku przedsionkowo-komorowego.

Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo (klonidyna, guanfacyna, moksonidyna, metylodopa, rylmenidyna): jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych działających ośrodkowo może nasilić niewydolność serca poprzez zmniejszenie napięcia współczulnego (zmniejszenie częstości akcji serca i pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń). Nagłe odstawienie leku, zwłaszcza poprzedzające przerwanie leczenia beta-adrenolitykiem, może zwiększyć ryzyko „nadciśnienia z odbicia”.

Leczenie skojarzone wymagające zachowania ostrożności:

Leki przeciwwarytmiczne klasy III (amiodaron): może wystąpić nasilony wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Środki do znieczulenia ogólnego - halogenowe środki wziewne: jednoczesne podawanie antagonistów receptorów beta-adrenergicznych i środków do znieczulenia ogólnego może tłumić odruchową tachykardię i zwiększać ryzyko niedociśnienia. Należy stosować ogólną zasadę unikania nagłego odstawienia leku beta-adrenolitycznego. Należy poinformować anestezjologa o przyjmowaniu przez pacjenta leku Polpril Nebi®.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe: chociaż nebiwolol nie wpływa na stężenie glukozy, jednoczesne stosowanie może maskować niektóre objawy hipoglikemii (kołatanie serca, tachykardia).

Baklofen (lek zwiotczający mięśnie), amifostyna (przeciwnowotworowy lek pomocniczy): jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi prawdopodobnie nasila zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, dlatego należy odpowiednio dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

Leczenie skojarzone, które należy rozważyć:

Glikozydy naparstnicy: jednoczesne stosowanie może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Badania kliniczne nebiwololu nie wykazały klinicznych objawów interakcji. Nebiwolol nie wpływa na kinetykę digoksyny.

Antagoniści kanału wapniowego typu dihydropirydyny (amlodypina, felodypina, lacydypina, nifedypina, nikardypina, nimodypina, nitrendypina): jednoczesne stosowanie może zwiększyć ryzyko niedociśnienia, nie można też wykluczyć zwiększonego ryzyka dalszego pogorszenia czynności komór serca u pacjentów z niewydolnością serca.

Leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe, barbiturany i pochodne fenotiazyny), azotany organiczne jak również inne leki przeciwnadciśnieniowe: jednoczesne stosowanie może nasilać hipotensyjne działanie beta-adrenolityków (działanie addycyjne).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): brak wpływu na obniżające ciśnienie krwi działanie nebiwololu.

Leki sympatykomimetyczne: jednoczesne stosowanie może osłabiać działanie antagonistów receptorów beta-adrenergicznych. Beta-adrenolityki mogą prowadzić do niehamowanej aktywności alfa-adrenergicznej produktów sympatykomimetycznych, zarówno z działaniem alfa- jak i beta-adrenergicznym (ryzyko nadciśnienia tętniczego, ciężkiej bradykardii i bloku serca).

Interakcje farmakokinetyczne

Ponieważ w metabolizmie nebiwololu bierze udział izoenzym CYP2D6, jednoczesne stosowanie substancji hamujących ten enzym, zwłaszcza paroksetyny, fluoksetyny, tiorydazyny i chinidyny może prowadzić do zwiększonego stężenia nebiwololu w osoczu, z czym wiąże się zwiększone ryzyko bradykardii i działań niepożądanych.

Jednoczesne stosowanie cymetydyny zwiększa stężenie nebiwololu w osoczu, bez zmiany działania klinicznego. Jednoczesne podawanie ranitydyny nie wpływało na farmakokinetykę nebiwololu. Nebiwolol i leki zobojętniające mogą być stosowane jednocześnie pod warunkiem, że PolprilNebi podawany jest z posiłkiem, a leki zobojętniające pomiędzy posiłkami.

Jednoczesne stosowanie nebiwololu i nikardypiny nieznacznie zwiększa stężenia obu leków w osoczu, bez zmiany ich działania klinicznego. Jednoczesne przyjmowanie alkoholu, furosemidu lub hydrochlorotiazydu nie wpływało na farmakokinetykę nebiwololu. Nebiwolol nie wpływa na farmakokinetykę i farmakodynamikę warfaryny.

6.1.4 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ramipryl

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży. Stosowanie inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane.

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży, należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Inhibitory ACE przyjmowane w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywierają toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia).

Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i budowy czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy ściśle obserwować w kierunku hipotonii.

Nebiwolol

Działanie farmakologiczne nebiwololu może mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) na płód/noworodka. Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co wiąże się z opóźnieniem wzrostu, wewnątrzmacicznym obumarciem płodu, poronieniem lub porodem przedwczesnym. U płodu i noworodka mogą wystąpić objawy niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia). Jeśli leczenie lekami beta-adrenolitycznymi jest konieczne, zalecane są leki wybiórczo blokujące receptory beta1-adrenergiczne.

Nie należy stosować nebiwololu podczas ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne. Jeśli uznano, że leczenie nebiwolem jest konieczne, należy monitorować maciczno-łożyskowy przepływ krwi i rozwój płodu. W przypadku szkodliwych działań na ciążę lub płód, należy rozważyć leczenie alternatywne. Noworodki muszą znajdować się pod ścisłą kontrolą. Objawy hipoglikemii i bradykardii najczęściej występują w ciągu pierwszych trzech dni.

Karmienie piersią

Dotyczące ramiprylu

Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących stosowania ramiprylu w okresie karmienia piersią, ramipryl nie jest zalecany i wskazane jest stosowanie innych schematów terapeutycznych o lepiej określonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku noworodków i wcześniaków.

Dotyczące nebiwololu

Badania na zwierzętach wykazały, że nebiwolol przenika do mleka. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego. Większość beta-adrenolityków, zwłaszcza związki lipofilne, takie jak nebiwolol i jego czynne metabolity, przenika do mleka, chociaż w zmiennych ilościach. Z tego powodu nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania nebiwololu.

Płodność

Nebiwolol nie miał wpływu na płodność szczurów, z wyjątkiem dawek kilkakrotnie wyższych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, kiedy obserwowano działania niepożądane na męskie i żeńskie narządy rozrodcze szczurów i myszy. Wpływ nebiwololu na płodność ludzi jest nieznan.

6.1.5 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane (np. objawy obniżenia ciśnienia tętniczego, takie jak zawroty głowy lub zmęczenie) mogą zaburzać zdolność pacjenta do koncentracji i reagowania, stanowiąc zagrożenie w sytuacjach, gdy te zdolności są szczególnie istotne (np. prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn). Sytuacje te występują głównie na początku leczenia lub podczas zmiany z innych leków. Po podaniu pierwszej dawki lub po kolejnych zwiększeniach dawki nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn przez kilka godzin.

6.1.6 Działania niepożądane

Ramipryl

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

Częstość występowania działań niepożądanych określono 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 ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Tabela 12. Działania niepożądane związane ze stosowaniem ramiprylu

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Eozynofilia	Zmniejszenie liczby białych krwinek, w tym neutropenia lub agranulocytoza; zmniejszenie liczby czerwonych krwinek; zmniejszone stężenie hemoglobiny; zmniejszona liczba płytek krwi		Niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia endokrynologiczne					Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego — SIADH
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne; podwyższone miano przeciwciał przeciwdrozwych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Podwyższone stężenie potasu we krwi	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu			Obniżenie stężenia sodu we krwi
Zaburzenia psychiczne		Obniżenie nastroju, zaburzenia lękowe,	Stan splątania		Zaburzenia uwagi

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
		nerwowość, niepokój, zaburzenia snu, w tym senność			
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, zawroty głowy	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, brak czucia smaku, zaburzenia czucia smaku	Drżenie, zaburzenia równowagi		Niedokrwienie mózgu, w tym niedokrwienno i przemijający niedokrwienno epizod; upośledzenie zdolności psychomotorycznych; uczucie pieczenia; zaburzenia wężu
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia obejmujące 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, kołatania, obrzęk obwodowy			
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, omdlenie	Uderzenia gorąca	Zwężenia naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń		Objaw Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, dyspepsja, biegunka, nudności, wymioty	Zapalenie trzustki — bardzo rzadko zgłaszano przypadki śmiertelne podczas stosowania inhibitorów ACE; podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych; obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego; ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka; zaparcie; suchość w jamie ustnej	Zapalenie języka		Aftowe zapalenie jamy ustnej
Zaburzenia żołądka i jelit		Zwiększenie aktywności aminotransferaz i/lub stężenia bilirubiny sprzężonej	Żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie hepatocytów		Ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytotoxiczne zapalenie wątroby — przypadki

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
					zgonu występowały bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, zwłaszcza plamisto-grudkowa	Obrzęk naczynioruchowy; w wyjątkowych przypadkach zwężenie dróg oddechowych wywołane obrzękiem naczynioruchowym może zakończyć się zgonem; świąd, nadmierne pocenie się	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, onycholiza — oddzielenie się płytki paznokciowej od jej łożyska	Nadwrażliwość na światło	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrzenie tarczycy, tłuszczopodobne zapalenie skóry, pęcherzykowata lub liszajowata osutka, wysypka na błonach śluzowych, tęsień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni, ból mięśni	Ból stawów			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, wielomocz, nasilenie uprzednio istniejącego białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Przemijająca impotencja, zmniejszenie libido			Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	Gorączka	Astenia		

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo ramiprylu monitorowano u 325 dzieci i nastolatków, w wieku od 2 do 16 lat, w 2 badaniach klinicznych. Podczas gdy charakter i stopień ciężkości zdarzeń niepożądanych są podobne jak w przypadku osób dorosłych, częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych jest większa u dzieci:

- + Częstoskurcz, przekrwienie błony śluzowej nosa i nieżyt nosa występują „często” (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży oraz „niezbýt często” (tj. $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$) w populacji pacjentów dorosłych.
- + Zapalenie spojówek występuje „często” (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży oraz „rzadko” (tj. $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) w populacji pacjentów dorosłych.
- + Drżenie i pokrzywka występują „niezbýt często” (tj. $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży oraz „rzadko” (tj. $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) w populacji pacjentów dorosłych.

Ogólny profil bezpieczeństwa ramiprylu w przypadku pacjentów z grupy dzieci i młodzieży nie różni się znacząco od profilu bezpieczeństwa obserwowanego wśród osób dorosłych.

Nebiwolol

Zgłoszone działania niepożądane, które w większości przypadków miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, wymieniono w tabeli poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Tabela 13. Działania niepożądane związane ze stosowaniem nebiwololu

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				Obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne		Koszmary senne, depresja		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy, parestezje		Omdlenia	
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia		
Zaburzenia serca		Bradykardia, niewydolność serca, spowolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego i (lub) blok przedsionkowo-komorowy		
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze, chromanie przestankowe lub jego nasilenie		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Skurcz oskrzeli		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie, nudności, biegunka	Dyspepsja, wzdęcia, wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, wysypka rumieniowa	Nasilenie łuszczycy	Pokrzywka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Impotencja		
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	Zmęczenie, obrzęk			

Podczas stosowania niektórych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne obserwowano także następujące działania niepożądane: omamy, psychozy, splątanie, oziębienie/zasinienie kończyn, objaw Raynauda, suchość oczu i zespół oczno-śluzówkowo-skrótny typowy dla praktołolu.

6.1.7 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ramipryl

Nie stwierdzono ostrej toksyczności ramiprylu podawanego doustnie u gryzoni i psów.

Przeprowadzono badania obejmujące długotrwałe doustne podawanie ramiprylu u szczurów, psów i małp.

U tych trzech gatunków stwierdzano zaburzenia równowagi elektrolitowej i zmiany w obrazie krwi.

U psów i małp zaobserwowano znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, przy stosowaniu dawek dobowych na poziomie 250 mg/kg na dobę, będące wyrazem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu.

Szczury, psy i małpy tolerowały dawki dobowe wynoszące odpowiednio 2, 2,5 i 8 mg/kg na dobę; nie występowało szkodliwe działanie.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, królików i małp nie stwierdzono żadnych właściwości teratogennych. Płodność nie uległa zmniejszeniu ani u samic, ani u samców szczura.

Podawanie ramiprylu szczurom płci żeńskiej w czasie ciąży i laktacji prowadziło do nieodwracalnego uszkodzenia nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa przy dawkach dobowych większych bądź równych 50 mg/kg masy ciała.

Rozszerzone badania mutagenności z zastosowaniem różnych systemów testowych nie wykazały właściwości mutagennych ani genotoksycznych ramiprylu.

Nieodwracalne uszkodzenie nerek zaobserwowano u bardzo młodych szczurów, którym podano pojedynczą dawkę ramiprylu.

Nebiwolol

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących genotoksyczności, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa oraz rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Działania niepożądane dotyczące funkcji rozrodczych odnotowano jedynie podczas stosowania dużych dawek kilkakrotnie większych niż maksymalna zalecana dawka dobową u ludzi.

7. Podsumowanie i dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Polpril Nebi® (*ramipryl+nebiwolol*) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, tj.

- + leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego,
- + leczenie przewlekłej niewydolności serca,
- + leczenie choroby wieńcowej,
- + leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca,
- + leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą chorobą wieńcową,

jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.

Zdefiniowana populacja docelowa spełnia kryteria określone w Charakterystyce produktu leczniczego (wskazanie rejestracyjne) leku Polpril Nebi®, zgodnie z aktualnymi zaleceniami stosowania terapii skojarzonej RAM+NEB w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych w obowiązujących polskich i międzynarodowych wytycznych klinicznych.

Odstąpiono od szczegółowej analizy skuteczności substancji bazowych stosowanych oddzielnie, tj. ramiprylu i nebiwololu, przyjmując, że ich efektywność kliniczna jest dobrze udokumentowana, a produkty lecznicze zawierające te substancje są już objęte refundacją. Ponowną ocenę skuteczności ramiprylu i nebiwololu uznano zatem za niewnoszącą istotnej wartości z perspektywy niniejszej analizy. Kluczowe znaczenie przypisano natomiast badaniom porównującym stosowanie preparatu złożonego względem terapii prowadzonej z wykorzystaniem oddzielnych tabletek zawierających te same substancje czynne. Podejście to wynika bezpośrednio z charakterystyki populacji docelowej określonej w ChPL, obejmującej pacjentów wcześniej skutecznie leczonych ramiprylem i nebiwololem stosowanymi równolegle w osobnych produktach leczniczych, co odpowiada terapii substytucyjnej.

Podstawę oceny stanowiły dwa badania biorównoważności, badania uwalniania *in vitro* oraz retrospektywne badanie rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące skojarzonego stosowania ramiprylu i nebiwololu.

W badaniach biorównoważności wykazano, że produkt złożony nebiwolol/ramipryl 5/ 10 mg zapewnia porównywalną ekspozycję farmakokinetyczną względem jednoczesnego stosowania nebiwololu 5 mg i ramiprylu 10 mg w oddzielnych produktach leczniczych. Dla nebiwololu, ramiprylu oraz ramiprylatu wartości 90% przedziałów ufności dla stosunków średnich geometrycznych parametrów farmakokinetycznych mieściły się w przyjętym zakresie akceptacji biorównoważności. Wyniki te potwierdzają porównywalną szybkość i stopień wchłaniania substancji czynnych po podaniu produktu złożonego oraz schematu referencyjnego.

Dane farmakokinetyczne potwierdzają zatem możliwość zastosowania produktu złożonego o ustalonych dawkach ramiprylu i nebiwololu w miejsce jednoczesnego stosowania obu substancji czynnych w oddzielnych produktach leczniczych. Produkt złożony nie wprowadza nowego mechanizmu działania, ale stanowi uproszczoną formę terapii o potwierdzonej równoważności farmakokinetycznej względem skojarzenia obu substancji czynnych w oddzielnych produktach leczniczych.

Wyniki badań *in vitro* dodatkowo wspierają możliwość ekstrapolacji danych uzyskanych dla mocy 10/ 5 mg na niższe moce produktu, tj. 5/ 5 mg oraz 2,5/ 5 mg. Profile uwalniania ramiprylu i nebiwololu były podobne pomiędzy mocą badaną *in vivo* a niższymi mocami produktu w różnych mediach rozpuszczania. Spełnienie kryteriów określonych w wytycznych EMA dotyczących badań biorównoważności uzasadniało odstąpienie od przeprowadzenia dodatkowych badań biorównoważności *in vivo* dla niższych mocy produktu.

Profil bezpieczeństwa produktu złożonego oceniany w badaniach biorównoważności był porównywalny z profilem bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania oddzielnych produktów ramiprylu i nebiwololu.

Obserwowane zdarzenia niepożądane miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie. Nie odnotowano nowych sygnałów bezpieczeństwa ani ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wskazywałyby na dodatkowe ryzyko związane ze stosowaniem produktu złożonego względem terapii oddzielnymi preparatami.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując, w ocenianym wskazaniu Polpril Nebi® ma pełnić funkcję terapii substytucyjnej u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedni efekt leczenia podczas jednoczesnego stosowania ramiprylu i nebiwololu w takich samych dawkach, ale w oddzielnych produktach leczniczych. Z tego względu kluczowe znaczenie dla oceny technologii ma wykazanie porównywalnej ekspozycji farmakokinetycznej produktu złożonego względem równoczesnego podania obu substancji czynnych osobno. Podejście to jest zgodne z regulacyjną rolą badań biorównoważności, w których porównywalność produktów oceniana jest na podstawie 90% przedziałów ufności dla stosunku średnich geometrycznych parametrów farmakokinetycznych produktu badanego i referencyjnego [8].

W tym kontekście brak bezpośrednich danych dla wszystkich twardych punktów końcowych klinicznych, takich jak ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, pogorszenia niewydolności serca czy odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości ciśnienia tętniczego, nie stanowi zasadniczego ograniczenia dla oceny produktu w analizowanym wskazaniu substytucyjnym. Polpril Nebi® nie jest bowiem oceniany jako nowa strategia terapeutyczna ani nowy mechanizm działania, lecz jako

uproszczona postać leczenia u pacjentów już odpowiadających na skojarzenie tych samych substancji czynnych w tych samych dawkach.

Wykazanie biorównoważności uzasadnia oczekiwanie porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa produktu złożonego względem dotychczas stosowanego skojarzenia oddzielnych produktów leczniczych. Tym samym dwa badania biorównoważności, uzupełnione badaniami uwalniania *in vitro* oraz badaniem rzeczywistej praktyki klinicznej, stanowią adekwatną podstawę do oceny Polpril Nebi® jako terapii substytucyjnej, przy zachowaniu ostrożności w interpretacji danych RWE wynikającej z tego, że badanie to stanowi jedynie dowód wspierający rzeczywiste stosowanie takiego skojarzenia w praktyce klinicznej.

Z perspektywy klinicznej i refundacyjnej kluczowe znaczenie ma fakt, że zastosowanie preparatu złożonego pozwala zastąpić dwie oddzielne tabletki jedną tabletką zawierającą te same substancje czynne. Takie uproszczenie schematu leczenia zwiększa wygodę terapii, zmniejsza obciążenie pacjenta związane z codziennym przyjmowaniem leków oraz zwiększa szanse na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. W praktyce oznacza to, że refundacja produktu Polpril Nebi® może wspierać bardziej konsekwentną realizację leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego przy zachowaniu tej samej podstawy farmakologicznej terapii.

8. Ograniczenia

Niniejsza analiza kliniczna wiąże się z występowaniem pewnych ograniczeń, które należy uwzględnić przy ocenie efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

- + Podstawowym ograniczeniem dostępnej bazy dowodowej jest brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących produkt złożony ramipryl/nebiwolol z jednoczesnym stosowaniem ramiprylu i nebiwololu w oddzielnych produktach leczniczych w zakresie twardych punktów końcowych, takich jak zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych, pogorszenie niewydolności serca czy osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Odnalezione badanie RWE dostarcza danych dotyczących kontroli ciśnienia tętniczego, adherencji, kontynuacji leczenia oraz bezpieczeństwa terapii skojarzonej w praktyce klinicznej, jednak obejmowało pacjentów niewystarczająco odpowiadających na monoterapię ramiprylem lub nebiwolem, u których dopiero włączano leczenie skojarzone. Tym samym badanie to wspiera kliniczną zasadność jednoczesnego stosowania obu substancji czynnych, ale nie stanowi bezpośredniej oceny substytucji oddzielnych produktów produktem złożonym u pacjentów już stabilnie i skutecznie leczonych takim skojarzeniem. W tym kontekście kluczowe znaczenie mają badania biorównoważności, które wykazały porównywalną ekspozycję farmakokinetyczną Polpril Nebi® względem jednoczesnego stosowania ramiprylu i nebiwololu w oddzielnych produktach leczniczych. Oceniane wskazanie ma charakter substytucyjny i dotyczy pacjentów już odpowiadających na te same substancje czynne stosowane w tych samych dawkach, dlatego wykazana biorównoważność uzasadnia oczekiwanie porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa obu schematów leczenia.
- + W dwóch badaniach biorównoważności wykazano farmakokinetyczną równoważność produktu złożonego względem jednoczesnego stosowania oddzielnych produktów ramiprylu i nebiwololu, jednak należy wskazać, że w badaniach biorównoważności nie odnoszono się wprost do nazwy handlowej Polpril Nebi®, lecz do produktu złożonego ramipryl/ nebiwolol w ocenianych dawkach.
- + Dane dotyczące bezpieczeństwa w badaniach biorównoważności należy interpretować z ostrożnością ze względu na ograniczoną liczebność prób i krótkotrwałą ekspozycję. Badania te pozwalają na ocenę wczesnej tolerancji i identyfikację najczęstszych zdarzeń niepożądanych występujących po jednorazowym podaniu produktu, ale nie umożliwiają pełnej oceny długoterminowego bezpieczeństwa w populacji pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. W szczególności nie pozwalają na wiarygodną ocenę częstości rzadkich działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania ani poważnych zdarzeń niepożądanych w warunkach długotrwałego stosowania.
- + Uzupełniające badanie RDW470/0123/1 dostarcza danych z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących stosowania terapii skojarzonej ramiprylem i nebiwolem, jednak również posiada ograniczenia metodologiczne.

+ [REDACTED]

9. Zgodność analiz z wymaganiami Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań

Element / definicja	Podstawa	Komentarz (rozdział)
Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: + charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; + charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, med. wnioskowaną technologią; + parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; + metodyki badań	§ 4 ust. 1 pkt 3 i 4	2, 3
Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	§ 4 ust. 1 pkt 5	2, 3
Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	§ 4 ust. 3 pkt 1	4, 5
Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	§ 4 ust. 3 pkt 2	3.1
Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	§ 4 ust. 3 pkt 3	10.1
Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	§ 4 ust. 3 pkt 4	2, 3, 10.5
Charakterystykę każdego z badań pierwotnych włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	§ 4 ust. 3 pkt 5	10.4
Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	§ 4 ust. 3 pkt 5	10.4
Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	§ 4 ust. 3 pkt 5	10.4
Charakterystyki grupy osób badanych	§ 4 ust. 3 pkt 5	10.4
Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	§ 4 ust. 3 pkt 5	10.4
Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	§ 4 ust. 3 pkt 5	10.4
Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	§ 4 ust. 3 pkt 5	10.4
Wskazania źródeł finansowania badania	§ 4 ust. 3 pkt 5	10.4
Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	§ 4 ust. 3 pkt 6	4, 5
Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja med. Żywności i Leków)	§ 4 ust. 3 pkt 7	6
W przypadku gdy nie istnieje technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	§ 4 ust. 4	n.d
Opis problemu zdrowotnego	§ 4 ust. 1 pkt 1	2 w APD
Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	§ 4 ust. 1 pkt 1	2.2.6, 2.3.6, 2.4.6 w APD
Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	§ 4 ust. 1 pkt 2	4, 8.1 w APD

10. Załączniki

10.1 Strategia wyszukiwania badań dla populacji obecnie objętą refundacją w ramach wskazań do stosowania ramiprylu i nebiwololu

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 14.05.2026

Nr	Kwerenda	Wynik
1	Alpha,Alpha'-(Iminobis(Methylene))bis(6-Fluoro-3,4-dihydro)-2H-1-benzopyran-2-methanol[Title/Abstract] - Schema: all	0
2	Alpha,Alpha'-(Iminobis(Methylene))bis(6-Fluoro-3,4-dihydro)-2H-1-benzopyran-2-methanol[Title/Abstract]	0
3	Nebilet[Title/Abstract]	18
4	R 67555[Title/Abstract]	1
5	R-67555[Title/Abstract] - Schema: all	0
6	R-67555[Title/Abstract]	0
7	R67555[Title/Abstract]	1
8	Nebivolol Hydrochloride[Title/Abstract]	30
9	Bystolic[Title/Abstract]	9
10	Lobivon[Title/Abstract] - Schema: all	0
11	Lobivon[Title/Abstract]	0
12	Silostar[Title/Abstract] - Schema: all	0
13	Silostar[Title/Abstract]	0
14	"Nebivolol"[Mesh]	919
15	nebiwolol[Title/Abstract]	1,233
16	((((((((((Alpha,Alpha'-(Iminobis(Methylene))bis(6-Fluoro-3,4-dihydro)-2H-1-benzopyran-2-methanol[Title/Abstract]) OR (Nebilet[Title/Abstract])) OR (R 67555[Title/Abstract])) OR (R-67555[Title/Abstract])) OR (R67555[Title/Abstract])) OR (Nebivolol Hydrochloride[Title/Abstract])) OR (Bystolic[Title/Abstract])) OR (Lobivon[Title/Abstract])) OR (Silostar[Title/Abstract])) OR ("Nebivolol"[Mesh])) OR (nebiwolol[Title/Abstract])	1,304
17	ramipril[Title/Abstract]	2,604
18	"Ramipril"[Mesh]	2,193
19	Triatec[Title/Abstract]	10
20	Acovil[Title/Abstract]	1
21	Altace[Title/Abstract]	13
22	Delix[Title/Abstract]	5
23	Ramace[Title/Abstract]	3
24	Tritace[Title/Abstract]	8
25	Zabien[Title/Abstract] - Schema: all	0
26	Zabien[Title/Abstract]	0
27	HOE-498[Title/Abstract]	52
28	HOE498[Title/Abstract]	11
29	HOE 498[Title/Abstract]	52
30	Carasel[Title/Abstract]	1
31	Vesdil[Title/Abstract]	1
32	((((((((((((((ramipril[Title/Abstract]) OR ("Ramipril"[Mesh])) OR (Triatec[Title/Abstract])) OR (Acovil[Title/Abstract])) OR (Altace[Title/Abstract])) OR (Delix[Title/Abstract])) OR (Ramace[Title/Abstract])) OR (Tritace[Title/Abstract])) OR (Zabien[Title/Abstract])) OR (HOE-498[Title/Abstract])) OR (HOE498[Title/Abstract])) OR (HOE 498[Title/Abstract])) OR (Carasel[Title/Abstract])) OR (Vesdil[Title/Abstract])	3,190
33	#32 AND #16	15

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase z dnia 14.05.2026

Nr	Kwerenda	Wynik
1	'alpha,alpha-(iminobis(methylene))bis(6-fluoro-3,4-dihydro)-2h-1-benzopyran-2-methanol':ti,ab,kw	0
2	'nebilet':ti,ab,kw	34
3	'r 67555':ti,ab,kw	3
4	'r-67555':ti,ab,kw	3
5	'r67555':ti,ab,kw	3
6	'nebivolol hydrochloride':ti,ab,kw	113
7	'bystolic':ti,ab,kw	28
8	'lobivon':ti,ab,kw	0
9	'silostar':ti,ab,kw	0
10	'nebivolol':ti,ab,kw	2399
11	'ramipril':ti,ab,kw	4888
12	'triatec':ti,ab,kw	18
13	'acovil':ti,ab,kw	0
14	'altace':ti,ab,kw	28
15	'delix':ti,ab,kw	5
16	'ramace':ti,ab,kw	5
17	'tritace':ti,ab,kw	21
18	'zabien':ti,ab,kw	0
19	'hoe-498':ti,ab,kw	56
20	'hoe498':ti,ab,kw	11
21	'hoe 498':ti,ab,kw	56
22	'carasel':ti,ab,kw	0
23	'vesdil':ti,ab,kw	1
24	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2405
25	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	4944
26	#24 AND #25	37

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library z dnia 14.05.2026

Nr	Kwerenda	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Nebivolol] explode all trees	304
#2	(Nebilet):ti,ab,kw	22
#3	(R 67555):ti,ab,kw	0
#4	(R-67555):ti,ab,kw	0
#5	(R67555):ti,ab,kw	0
#6	(Nebivolol Hydrochloride):ti,ab,kw	9
#7	(Bystolic):ti,ab,kw	7
#8	(Lobivon):ti,ab,kw	3
#9	(Silostar):ti,ab,kw	0
#10	(nebivolol):ti,ab,kw	600
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	600
#12	MeSH descriptor: [Ramipril] explode all trees	787
#13	(ramipril):ti,ab,kw	1528
#14	(Triatec):ti,ab,kw	12

#15	(Acovil):ti,ab,kw	3
#16	(Altace):ti,ab,kw	9
#17	(Delix):ti,ab,kw	4
#18	(Ramace):ti,ab,kw	1
#19	(Tritace):ti,ab,kw	10
#20	(Zabien):ti,ab,kw	0
#21	(HOE-498):ti,ab,kw	10
#22	(HOE 498):ti,ab,kw	10
#23	(Carasel):ti,ab,kw	0
#24	(Vesdil):ti,ab,kw	0
#25	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	1535
#26	#11 AND #25	9

10.2 Narzędzia oceny wiarygodności badań

Tabela 17. Kwestionariusz oceny jakości badań kohortowych w skali NOS

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Referencja		
Akronim badania w analizie		
Pytania	Komentarz	
CZĘŚĆ 1: DOBÓR PACJENTÓW		
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	☐ w sposób właściwy reprezentuje populację * ☐ w pewnym stopniu reprezentuje populację * ☐ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarzy, ochotnicy ☐ brak opisu	
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	☐ dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji * ☐ dobrani w inny sposób ☐ brak opisu	
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	☐ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * ☐ ustrukturyzowany wywiad * ☐ spontaniczne raportowanie ☐ brak opisu	
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	☐ tak * ☐ nie	
Ocena	Wybierz element. / 4	
CZĘŚĆ 2: CZYNNIKI ZAKŁÓCAJĄCE		
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) * ☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)	
Ocena	Wybierz element. / 2	
CZĘŚĆ 3: OCENA EFEKTÓW ZDROWOTNYCH		
1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	☐ tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby * ☐ łączenie rekordów (ang. rekord linkage) * ☐ spontaniczne zgłoszenia pacjentów ☐ brak opisu	
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	☐ tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) * ☐ nie	
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	☐ tak ☐ niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania * ☐ odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania ☐ nie podano	
Ocena	Wybierz element. / 3	
Końcowa ocena badania		
Ocena	Wybierz element. / 9	
Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające.		

[illegible]

10.4 Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Tabela 19. Charakterystyka badania CRO-PK-23-364/ NEB-RAM-01 [6]

Bioequivalence of Nebivolol and Ramipril following their oral co-administration as fixed and extemporaneous combination in healthy subjects [6]	
METODYKA	
Randomizowane, otwarte, jednoośrodkowe badanie bioekwiwalencji I fazy w układzie <i>cross-over</i> Nr identyfikacyjny: CRO-PK-23-364/ NEB-RAM-0; ISRCTN16567742 Cel badania: Ocena biorównoważności produktu złożonego nebiwolol/ ramipryl 5/10 mg FDC względem jednoczesnego podania nebiwololu 5 mg + ramiprylu 10 mg jako oddzielne produkty referencyjne Opis metody randomizacji: Do badania zrandomizowano 54 zdrowych ochotników, po 18 osób do każdej z trzech sekwencji leczenia (A, B i C), zgodnie z częściowo replikowanym schematem <i>cross-over</i> (<i>partial replicate crossover</i>). W badaniu zastosowano układ dwuinterwencyjny, trzykresowy i trzysekwencyjny, w którym produkt testowy (NEB/RAM 5/10 mg FDC) podawano jednokrotnie, natomiast produkt referencyjny (NEB 5 mg + RAM 10 mg EC) podawano dwukrotnie w różnych okresach badania. Sekwencje leczenia obejmowały: A: T-R-R, B: R-R-T oraz C: R-T-R. Metody generowania listy randomizacyjnej nie opisano. Zaślepienie: Brak Opis metody zaślepienia: Nie dotyczy Opis utraty chorych z badania: Badanie zgodnie z protokołem ukończyło 50 z 54 zrandomizowanych uczestników: 18 z sekwencji B oraz po 16 z sekwencji A i C. Dwóch uczestników przerwało udział z powodu TEAEs, a dwóch kolejnych wycofało zgodę. Dodatkowo dwóch uczestników z sekwencji B wykluczono z analizy PK ramiprylatu z powodu stężeń przed podaniem dawki >5% C_{max} Klasyfikacja AOTMiT: IIA Źródło finansowania: Menarini Ricerche S.p.A. Liczba ośrodków: 1 Okres obserwacji: Badanie prowadzono w 2023 r.; pierwszy uczestnik rozpoczął udział 26.06.2023, a ostatni zakończył udział 16.10.2023. W każdym okresie PK próbki pobierano do 72 h dla nebiwololu i ramiprylatu oraz do 24 h dla ramiprylu; między podaniami wymagano co najmniej 14-dniowego okresu <i>wash-out</i> Analiza statystyczna: Parametry PK obliczano metodą analizy niekompartmentowej z użyciem Phoenix WinNonlin. Dla logarytmicznie transformowanych parametrów C_{max} i AUC(0–t) zastosowano model efektów mieszanych, obejmujący sekwencję, okres i formulację jako efekty stałe oraz uczestnika w obrębie sekwencji jako efekt losowy. Wyznaczano stosunek średnich geometrycznych produktu badanego do referencyjnego oraz 90% przedziały ufności Podejście do testowania hipotezy: <i>bioequivalence</i>	
POPULACJA	
Kryteria włączenia: + Prawidłowo podpisany pisemny formularz świadomej zgody na udział w badaniu (ICF). + Zdrowi mężczyźni i kobiety w wieku od 18 do 60 lat włącznie, oceniani podczas wizyty przesiewowej. + BMI w zakresie od 18,5 kg/m² do 30 kg/m² włącznie oraz masa ciała wynosząca co najmniej 50 kg podczas wizyty przesiewowej. + Prawidłowy metabolizm w zakresie CYP2D6, określony na podstawie genotypu. + Ujemny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym. + Kobiety w wieku rozrodczym musiały stosować co najmniej jedną z następujących wiarygodnych metod antykoncepcji: + hormonalne środki antykoncepcyjne doustne, implantowane, przezskórne lub iniekcyjne przez co najmniej 2 miesiące przed wizytą przesiewową; - o niehormonalną wkładkę wewnątrzmaciczną (IUD) lub prezerwatywę dla kobiet ze środkiem plemnikobójczym, gąbkę antykoncepcyjną ze środkiem plemnikobójczym, diafragmę ze środkiem plemnikobójczym albo kapturek naszyjkowy ze środkiem plemnikobójczym przez co najmniej 2 miesiące przed wizytą przesiewową; - o partnera seksualnego płci męskiej, który zgodził się stosować prezerwatywę ze środkiem plemnikobójczym; - o bezpłodnego partnera seksualnego. - o Dopuszczano rzeczywistą, długoterminową abstynencję heteroseksualną, definiowaną jako powstrzymywanie się od stosunków heteroseksualnych, jeżeli było to zgodne z preferowanym i zwyczajowym stylem życia uczestniczki. Okresowa abstynencja, np. metody kalendarzykowe, owulacyjne, objawowo-termiczne, poowulacyjne, brak miesiączki związany z laktacją oraz stosunek przerywany nie były uznawane za akceptowalne metody antykoncepcji. + Do badania mogły być włączone kobiety bez potencjału rozrodczego lub po menopauzie, jeśli spełniały jedno z następujących kryteriów: - o 12 miesięcy samoistnego braku miesiączki; - o 6 miesięcy samoistnego braku miesiączki przy stężeniu FSH w surowicy >40 mIU/ml; - o 6 tygodni od udokumentowanego chirurgicznego obustronnego usunięcia jajników, z histerektomią lub bez niej.	

- + Mężczyźni posiadający partnerkę w wieku rozrodczym musieli wyrazić zgodę na stosowanie metody barierowej, tj. prezerwatywy ze środkiem plemnikobójczym, podczas aktywności seksualnej w trakcie udziału w badaniu, o ile nie byli bezpłodni.
- + Uczestnicy musieli być osobami niepalącymi, nieużywającymi produktów zawierających nikotynę ani e-papierosów typu Vapo, zdefiniowanymi jako osoby niepalące i niestosujące nikotyny przez ostatnie 3 miesiące przed wizytą przesiewową.
- + Uczestnik musiał zostać uznany przez badacza za osobę w dobrym stanie zdrowia umożliwiającym udział w badaniu, tj. bez klinicznie istotnych chorób ani klinicznie istotnych nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych, na podstawie wywiadu medycznego, badania przedmiotowego, parametrów życiowych, zapisu EKG oraz wyników badań laboratoryjnych.
- + Wymagano skurczowego ciśnienia tętniczego ≥ 90 mmHg, rozkurczowego ciśnienia tętniczego ≥ 60 mmHg oraz częstości tętna ≥ 50 /min.
- + Uczestnik musiał być chętny i zdolny do przestrzegania wszystkich wymagań badania, harmonogramu wizyt oraz procedur.

Kryteria wyłączenia:

- + Uczestnicy z wywiadem alergii, fotoalergii lub fototoksyczności, idiosynkrazji albo nadwrażliwości na badane leki lub którąkolwiek substancję pomocniczą badanych produktów leczniczych, w tym laktozę jednowodną.
- + Wywiad lub kliniczne cechy chorób układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, nerek, wątroby, układu endokrynnego, metabolicznego, pokarmowego, hematologicznego, zaburzeń krzepnięcia/krwawień, chorób neurologicznych lub psychiatrycznych albo innych chorób przewlekłych, które w opinii badacza mogłyby narazić uczestnika na ryzyko lub ograniczyć jego zdolność do udziału w badaniu.
- + Wywiad obrzęku naczynioruchowego, w tym dziedzicznego, idiopatycznego lub wtórnego do leczenia inhibitorami ACE albo antagonistami receptora angiotensyny II.
- + Wywiad niedociśnienia ortostatycznego, definiowanego jako spadek skurczowego ciśnienia tętniczego o co najmniej 20 mmHg lub rozkurczowego ciśnienia tętniczego o co najmniej 10 mmHg w ciągu 2–5 minut po przyjęciu pozycji stojącej, albo wystąpienie co najmniej umiarkowanych objawów po pionizacji, takich jak uczucie pustki w głowie, niewyraźne widzenie, zawroty głowy, uogólnione osłabienie, zmęczenie, spowolnienie poznawcze, uginanie się nóg, ból karku/ramion typu „coat-hanger ache” oraz stopniowa lub nagła utrata przytomności.
- + Każdy stan, który w opinii badacza mógłby wpływać na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie badanych leków.
- + Zabieg chirurgiczny w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie, utrata krwi >450 ml w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, tj. pierwszym podaniem dawki, lub aktywne krwawienie, z wyjątkiem miesiączki.
- + Oddanie krwi lub przetoczenie jakichkolwiek produktów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy i/lub oddanie osocza w ciągu 7 dni przed wizytą przesiewową.
- + Dodatnie wyniki badań serologicznych w kierunku HIV typu I i II, wirusa zapalenia wątroby typu B, tj. dodatni wynik HBsAg lub HbCAb, albo wirusa zapalenia wątroby typu C.
- + Wywiad nadużywania leków/substancji psychoaktywnych, alkoholu, definiowanego jako >1 drink/dobę u kobiet i >2 drinki/dobę u mężczyzn zgodnie z USDA Dietary Guidelines 2020–2025, lub kofeiny, definiowanego jako >5 filiżanek kawy/herbaty na dobę.
- + Stosowanie produktów zawierających kofeinę lub ksantyny, np. herbaty, kawy, coli, czekolady, oraz brak możliwości powstrzymania się od ich spożycia przez 48 godzin przed podaniem badanych produktów leczniczych i przez 72 godziny każdej sesji farmakokinetycznej.
- + Nieprawidłowa dieta, tj. <1600 lub >3500 kcal/dobę, istotne zmiany nawyków żywieniowych w ciągu 4 tygodni przed badaniem lub dieta wegetariańska.
- + Dodatni wynik przesiewowego testu moczu na obecność substancji psychoaktywnych, w tym kokainy i jej metabolitów, amfetaminy, metamfetaminy, marihuany, w tym kannabinoidów THC, opiatów, w tym heroiny, morfiny i ich metabolitów, MDMA lub metadonu, albo dodatni wynik testu ślinowego na obecność alkoholu lub testu moczu na obecność kotynyliny.
- + Kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosowały żadnej z wysoce skutecznych metod antykoncepcji określonych w kryterium włączenia nr 6.
- + Kobiety karmiące piersią oraz kobiety ciężarne, zgodnie z dodatnim wynikiem oznaczenia β -hCG podczas wizyty przesiewowej lub przy przyjęciu do ośrodka, tj. przed pierwszym podaniem dawki.
- + Przyjmowanie jakiegokolwiek leczenia farmakologicznego w ciągu 21 dni lub 5 okresów półtrwania danego produktu, w zależności od tego, który okres był dłuższy, przed podaniem dawki; wyjątek stanowiło krótkotrwałe objawowe stosowanie paracetamolu do 1,5 g/dobę oraz antykoncepcja hormonalna zgodnie z kryterium włączenia nr 6.
- + Przyjmowanie jakichkolwiek produktów ziołowych, preparatów roślinnych lub suplementów diety w ciągu 14 dni przed podaniem dawki.
- + Równoczesne leczenie innym badanym produktem leczniczym albo przyjęcie ostatniej dawki badanego produktu leczniczego w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed screeniowaniem, liczonych jako czas od pierwszego dnia miesiąca następującego po ostatniej wizycie w poprzednim badaniu do pierwszego dnia obecnego badania, lub w ciągu 5 okresów półtrwania badanego produktu — w zależności od tego, który okres był dłuższy.
- + Słabi, pośredni lub ultraszybci metabolizerzy CYP2D6, określani na podstawie genotypu.

- + Uczestnicy, którzy w ocenie badacza mogli nie przestrzegać procedur lub ograniczeń badania albo nie byli zdolni do współpracy, np. z powodu problemów językowych lub ograniczonego rozwoju intelektualnego.
- + Uczestnicy, z którymi nie można było skontaktować się w sytuacji nagłej.
- + Osoby szczególnie podatne na przymus, zdefiniowane jako osoby zatrzymane, osoby dorosłe objęte opieką prawną/kuratelą albo umieszczone w instytucji na mocy decyzji administracyjnej lub sądowej.
- + Pracownicy sponsora lub zaangażowanej organizacji prowadzącej badanie kliniczne (CRO) albo członkowie ich rodzin.
- + Uczestnicy z dodatnim wynikiem testu w kierunku COVID-19, potwierdzonym lokalnie akceptowanymi standardowymi procedurami testowania w ciągu 48 godzin przed screeningiem oraz przed każdym przyjęciem do ośrodka klinicznego, albo osoby z objawami klinicznymi zgodnymi z COVID-19, takimi jak gorączka, suchy kaszel, duszność, ból gardła, zmęczenie, lub z zakażeniem SARS-CoV-2 potwierdzonym metodą RT-PCR albo szybkim testem antygenowym w ciągu 2 tygodni przed screeningiem.

Charakterystyka populacji:

Do badania włączono zdrowych ochotników obu płci w wieku 18-60 lat, z BMI 18,5-30 kg/m² oraz prawidłowym metabolizmem CYP2D6. Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki demograficznej populacji.

INTERWENCJA

Interwencja: produkt złożony o stałym połączeniu dawek (FDC): nebiwolol/ ramipryl 5/ 10 mg w postaci tabletki powlekanej (NEB/ RAM 5/ 10 mg FDC).

Komparator: jednoczesne podanie oddzielnych tabletek (EC): nebiwolol 5 mg + ramipryl 10 mg w postaci tabletek powlekanych/ tabletek (NEB 5 mg + RAM 10 mg EC).

Schemat leczenia: wszyscy uczestnicy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego produktu i zostali włączeni do populacji oceny bezpieczeństwa. Badanie zgodnie z protokołem ukończyło 50 uczestników: 18 osób z sekwencji B oraz po 16 osób z sekwencji A i C (poszczególne sekwencje leczenia podane w tabeli poniżej), które włączono do populacji farmakokinetycznej dla wszystkich trzech analizów.

Sekwencja	Sesja 1	Sesja 2	Sesja 3
A	NEB/RAM 5/10 mg FDC	NEB 5 mg + RAM 10 mg EC	NEB 5 mg + RAM 10 mg EC
B	NEB 5 mg + RAM 10 mg EC	NEB 5 mg + RAM 10 mg EC	NEB/RAM 5/10 mg FDC
C	NEB 5 mg + RAM 10 mg EC	NEB/RAM 5/10 mg FDC	NEB 5 mg + RAM 10 mg EC

Wykaz skrótów: EC – jednoczesne podanie oddzielnych tabletek (ang. *Extemporaneous Combination*); FDC – produkt złożony o ustalonych dawkach (ang. *Fixed-Dose Combination*); NEB – nebiwolol; RAM – ramipryl

PUNKTY KOŃCOWE**Pierwszorzędowy:**

- + AUC(0–t), tj. pole pod krzywą stężenie–czas w osoczu od czasu 0, czyli wartości wyjściowej, do ostatniego punktu czasowego z oznaczalnym stężeniem, oraz C_{max}, tj. maksymalne stężenie w osoczu, dla nebiwololu (NEB) i ramiprylu (RAM) po podaniu produktu złożonego FDC oraz po jednoczesnym podaniu oddzielnych tabletek EC.

Drugorzędowe:

- + Standardowe parametry farmakokinetyczne dla nebiwololu i ramiprylu, obejmujące m.in. AUC(0–∞), tj. pole pod krzywą od czasu 0 do nieskończoności, AUC(0–72) dla nebiwololu, końcowy okres półtrwania w osoczu (t_{1/2}), końcową stałą szybkości eliminacji (λ_z), odsetek AUC ekstrapolowany poza ostatni punkt pomiarowy (%AUC_{extrap}) oraz czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}) po podaniu produktu badanego i referencyjnego

Eksploracyjne farmakokinetyczne punkty końcowe:

- + AUC(0–72), t_{max}, λ_z, t_{1/2} oraz C_{max} dla ramiprylatu, czyli aktywnego metabolitu ramiprylu, po podaniu produktu badanego i referencyjnego.
- + Inne parametry farmakokinetyczne dla wszystkich analizów mogły zostać wyliczone, jeśli uznano to za właściwe na etapie analizy.

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:

- + Częstość, nasilenie, ciężkość oraz związek przyczynowy zdarzeń niepożądanych występujących po leczeniu (TEAEs, ang. *Treatment Emergent Adverse Events*), tj. zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po pierwszym podaniu badanego produktu.
- + Zmiany względem wartości wyjściowych w zakresie parametrów laboratoryjnych bezpieczeństwa, parametrów życiowych oraz 12-odprowadzeniowego EKG.

HTA FORMEDIS Sp. z o.o.

HTA FORMEDIS Sp. z o.o.

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

[illegible]

+	
+	
+	
+	
+	
+	
+	
+	
+	

10.5 Powody odrzucenia publikacji na etapie analizy pełnych tekstów

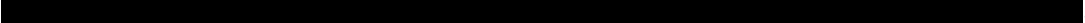
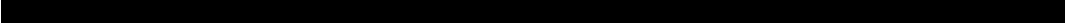
Tabela 22. Publikacje wyłączone z opisu na podstawie analizy pełnych tekstów z przeglądu dla Polpril Nebi®

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	clinicaltrials.gov, Open-label, Multicenter, multiAtional, inteRventional Clinical Trial to Assess Efficacy and Safety of the exteMporaneous combInation of Nebivolol and Ramipril in hypertenSIve pAtients - ARTEMISIA Study, dostęp: 19.05.2026 r.	Brak jednoznacznej informacji dotyczącej stosowania leku jako preparatu złożonego
2.	Guliyev, F., Zahidova, K., Effective combined therapy in patients of chronik heart failure with hypertension, J. Hypertens. - Volume 28, Issue 0, pp. e56	Abstrakt konferencyjny
3.	Desideri G, Pegoraro V, Cipelli R, Ripellino C, Miroddi M, Meto S, Gori M, Fabrizzi P., Extemporaneous combination therapy with nebivolol/ramipril for the treatment of hypertension: a real-world evidence study in Europe., Current medical research and opinion - Volume 40, Issue 7, pp. 1093-1102	Brak jednoznacznej informacji dotyczącej stosowania leku jako preparatu złożonego

11. Spis tabel

Tabela 1. Protokół raportu oceny technologii medycznej Polpril Nebi® (ramipryl + nebiwolol) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń	9
Tabela 2. Kryteria włączenia i wyłączenia badań pierwotnych i wtórnych dla leczenia skojarzonego ramiprylu i nebiwololu do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego	12
Tabela 3. Parametry farmakokinetyczne nebiwololu i ramiprylu oraz wyniki oceny biorównoważności produktu FDC względem EC [6]	19
Tabela 4. Parametry farmakokinetyczne ramiprylatu oraz wyniki oceny biorównoważności produktu FDC względem EC [6]	20
.....	24
.....	26
.....	26
.....	29
.....	29
.....	31
Tabela 11. Istotne zidentyfikowane ryzyka, istotne potencjalne ryzyka oraz brakujące informacje dla preparatu Polpril Nebi na podstawie planu zarządzania ryzykiem	33
Tabela 12. Działania niepożądane związane ze stosowaniem ramiprylu	42
Tabela 13. Działania niepożądane związane ze stosowaniem nebiwololu	45
Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 14.05.2026	52
Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase z dnia 14.05.2026	53
Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library z dnia 14.05.2026	53
Tabela 17. Kwestionariusz oceny jakości badań kohortowych w skali NOS	55
.....	56
Tabela 19. Charakterystyka badania CRO-PK-23-364/ NEB-RAM-01 [6]	57
.....	60
.....	62
Tabela 22. Publikacje wyłączone z opisu na podstawie analizy pełnych tekstów z przeglądu dla Polpril Nebi®	64

12. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego dla Polpril Nebi® (ramipryl + nebiwolol).....	15
Rysunek 2. Średnie stężenie nebiwololu w osoczu w czasie po podaniu produktu złożonego oraz preparatów referencyjnych [6].....	18
Rysunek 3. Średnie stężenie ramiprylu w osoczu w czasie po podaniu produktu złożonego oraz preparatów referencyjnych [6]	18
	23
	23
	24

13. Bibliografia

1. ChPL Polpril Nebi. Charakterystyka Produktu Leczniczego Polpril Nebi (data dostępu: 22.05.2026).
2. MZ., Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345).
3. AOTMiT, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0. 2016.
4. Higgins JPT, T.J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024)*. Cochrane, 2024.
5. Ouzzani, M., et al., *Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews*. Syst Rev, 2016. 5(1): p. 210.
6. MENARINI RICERCHE S.p.A., CLINICAL STUDY REPORT, Bioequivalence of Nebivolol and Ramipril following their oral co-administration as fixed and extemporaneous combination in healthy subjects, Final version 1.0, 16 MAY 2024.
7. 
8. CHMP, European Medicines Agency, Guideline on the investigation of bioequivalence, London, 20 January 2010 Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/.
9. POLPHARMA, Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Polpril Nebi (Ramiprilum + Nebivololum).