



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wybrane produkty złożone

we wskazaniu:

nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych,
w przypadkach innych niż określono w ChPL

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia
refundacją leków zawierających daną substancję czynną
we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce
Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.422.1.28.2023

Data ukończenia: 4 maja 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Centrum e-Zdrowie).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Centrum e-Zdrowie) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Centrum e-Zdrowie).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji
ACE-i	inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>)
ARB	bloker receptora angiotensyny II (ang. <i>angiotensin-receptor blocker</i>)
BP	ciśnienie krwi (ang. <i>blood pressure</i>)
CCB	antagoniści wapnia
CEZ	Centrum e-Zdrowie
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence interval</i>)
CT	Ciśnienie tętnicze
CV	sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DBP	rozkurczone ciśnienie krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDC	produkty wieloskładnikowe jednotabletkowe (ang. <i>fixed dose combination</i>)
FEC	terapia skojarzona wielotabletkowa (ang. <i>free equivalent combination</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i>)
IKA	Inhibitory konwertazy angiotensyny
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r., poz. 2301)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NT	Nadciśnienie tętnicze
PO	Poziom odpłatności
SBP	skurczone ciśnienie krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SPC	produkty wieloskładnikowe jednotabletkowe (ang. <i>single pill combination</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
3. Problem zdrowotny	11
3.1. Problem zdrowotny.....	11
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	13
4. Interwencje ocenianie i alternatywne technologie medyczne	15
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	15
4.2. Alternatywne technologie medyczne.....	15
5. Opinie ekspertów klinicznych	16
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	20
7. Wskazanie dowodów naukowych	24
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	24
7.2. Opis badań włączonych do analizy	24
7.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	25
7.3.1. Wyniki analizy skuteczności	25
7.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	28
7.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	29
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	33
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	33
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	41
9. Kluczowe informacje i wnioski	47
10. Źródła.....	50
11. Załączniki.....	51
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	51
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	55
11.3. Produkty złożone refundowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego	56
11.4. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych.....	66

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2023-04-17
PLR.4506.38.2022.1.JKB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- amlodipinum + valsartanum;
- amlodipinum + valsartanum + hydrochlorothiazidum;
- candesartanum + hydrochlorothiazidum;
- candesartanum + amlodipinum;
- indapamidum + amlodipinum;
- lisinoprilum + amlodipinum;
- lisinoprilum + hydrochlorothiazidum;
- losartanum + amlodipinum;
- losartanum + hydrochlorothiazidum;
- perindoprilum + amlodipinum;
- perindoprilum + indapamidum (bez dawki 2,5+0,625 mg);
- ramiprilum + amlodipinum;
- ramiprilum + felodipinum;
- ramiprilum + hydrochlorothiazidum;
- telmisartanum + amlodipinum;
- telmisartanum + hydrochlorothiazidum;
- telmisartanum + indapamidum;
- valsartanum + hydrochlorothiazidum

we wskazaniu:

- nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2022 r., poz. 2561, z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- amlodipinum + valsartanum;
- amlodipinum + valsartanum + hydrochlorothiazidum;
- candesartanum + hydrochlorothiazidum;
- candesartanum + amlodipinum;
- indapamidum + amlodipinum;
- lisinoprilum + amlodipinum;

-
- lisinoprilum + hydrochlorothiazidum;
 - losartanum + amlodipinum;
 - losartanum + hydrochlorothiazidum;
 - perindoprilum + amlodipinum;
 - perindoprilum + indapamidum (bez dawki 2,5+0,625 mg);
 - ramiprilum + amlodipinum;
 - ramiprilum + felodipinum;
 - ramiprilum + hydrochlorothiazidum;
 - telmisartanum + amlodipinum;
 - telmisartanum + hydrochlorothiazidum;
 - telmisartanum + indapamidum;
 - valsartanum + hydrochlorothiazidum;
-

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL.

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555, z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.) oraz art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach, pismem z dnia 30.03.2023 r. znak PLR.4506.38.2022.1.JKB (data wpływu do AOTMiT: 31.03.2023 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne:

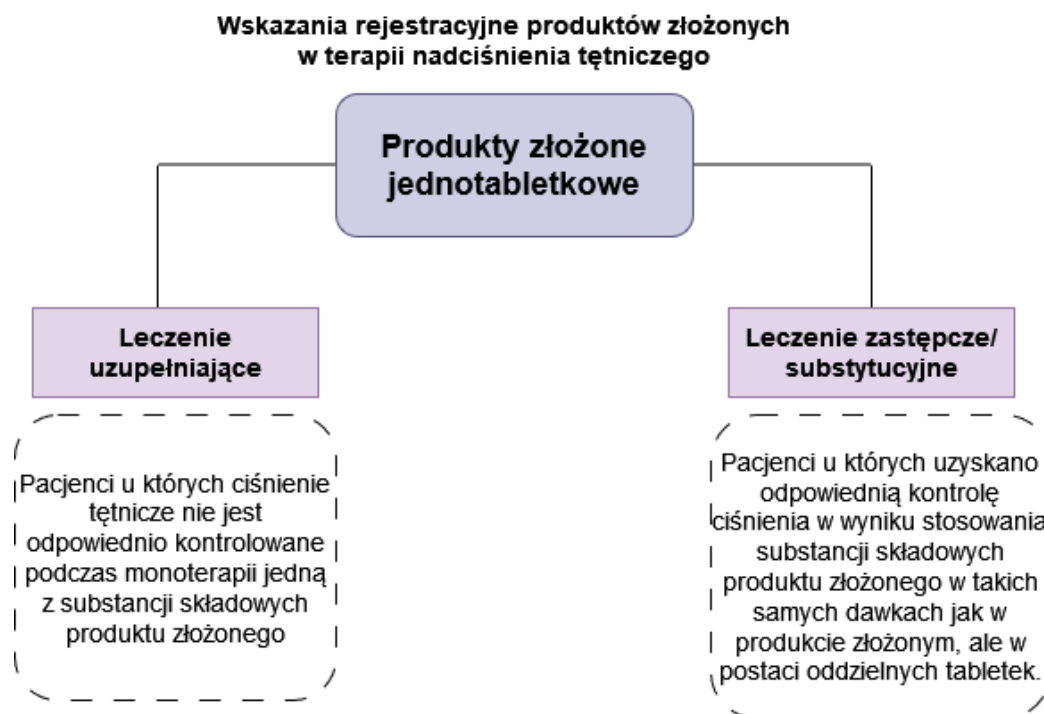
- amlodipinum + valsartanum;
- amlodipinum + valsartanum + hydrochlorothiazidum;
- candesartanum + hydrochlorothiazidum;
- candesartanum + amlodipinum;
- indapamidum + amlodipinum;
- lisinoprilum + amlodipinum;
- lisinoprilum + hydrochlorothiazidum;
- losartanum + amlodipinum;
- losartanum + hydrochlorothiazidum;
- perindoprilum + amlodipinum;
- perindoprilum + indapamidum (bez dawki 2,5+0,625 mg);
- ramiprilum + amlodipinum;
- ramiprilum + felodipinum;
- ramiprilum + hydrochlorothiazidum;
- telmisartanum + amlodipinum;
- telmisartanum + hydrochlorothiazidum;
- telmisartanum + indapamidum;
- valsartanum + hydrochlorothiazidum

w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL.

W dalszej części opracowania produkty skojarzone jednotabletkowe określane będą zamiennie za pomocą skrótów SPC (ang. *single pill combination*) lub FDC (ang. *fixed dose combination*), zaś skojarzenia pojedynczych leków jako FEC (ang. *free equivalent combination*).

Aktualnie zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. w Polsce finansowanych jest ogółem 239 produktów leczniczych zawierających ww. skojarzenia.

Analiza informacji zawartych w ChPL ocenianych produktów złożonych wykazała, że leki te można podzielić na dwie grupy, zależnie od wcześniejszego leczenia (patrz rysunek poniżej).



Rysunek 1. Sytuacja rejestracyjna produktów złożonych refundowanych w Polsce. Opracowanie własne

Aktualne wytyczne kliniczne zalecają rozpoczęcie leczenia nadciśnienia od terapii dwulekowej w postaci jednej tabletki. W przypadku braku kontroli ciśnienia zalecana jest terapia trójlekowa w postaci tabletki złożonej. Finansowanie produktów złożonych w obrębie zarejestrowanych wskazań uniemożliwia ich refundację zgodnie z zalecanym standardem leczenia.

Celem niniejszego zlecenia jest zatem ocena stosowania produktów złożonych w leczeniu nadciśnienia tętniczego bez uprzedniego stosowania składników złożenia w osobnych produktach, co wykracza poza zapisy rejestracyjne leków złożonych refundowanych w Polsce.

Na potrzeby raportu przeanalizowano również wskazania rejestracyjne ogółem leków złożonych dopuszczonych do leczenia nadciśnienia tętniczego przez Europejską Agencję Leków EMA. Nie zidentyfikowano produktu złożonego zarejestrowanego przez EMA w terapii 1. linii nadciśnienia tętniczego. Warto jednak zauważyć, że jest lek złożony dopuszczony przez amerykańską agencję FDA w inicjacji leczenia nadciśnienia – produkt Exforge¹.

Ograniczenie rejestracji produktów złożonych do terapii uzupełniającej i/lub zastępczej może wynikać z wymogów EMA dotyczących dowodów klinicznych dla leków skojarzonych jednotabletkowych, co opisano poniżej.

Wytyczne EMA dotyczące produktów złożonych

W roku 2017 EMA opublikowała wytyczne dotyczące dowodów klinicznych dla leków złożonych (ang. *fixed combination medicinal products*, FDC), które w przyszłości miałyby trafić na rynek europejski². Przedstawiono konieczne do spełnienia trzy podstawowe wymagania:

1. Farmakologiczne i medyczne uzasadnienie dla danego skojarzenia.
2. Przedstawienie dowodów naukowych wskazujących na:
 - a. istotny wpływ wszystkich składników na oczekiwany efekt terapeutyczny (skuteczność kliniczna i/lub bezpieczeństwo);
 - b. pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla skojarzenia we wskazaniu docelowym.
3. W przypadku dowodów dotyczących pojedynczych składników stosowanych równocześnie, konieczne jest wykazanie, że odnoszą się one również do kombinacji tych składników.

¹ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021990s016lbl.pdf (dostęp: 20.04.2023)

² Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products 2017 <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-development-fixed-combination-medicinal-products> (dostęp: 20.04.2023)

Zaznaczono, że część uzasadnienia może dotyczyć optymalizacji dawki (liczby dawek, przestrzegania zaleceń przez pacjenta, ułatwienia doboru leczenia), jednak zdaniem EMA uproszczenie dawkowania nie jest wystraszającym uzasadnieniem do wprowadzenia leku złożonego. Oczekuje się, że stosowanie leku złożonego poprawi skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania w stosunku do monoterapii.

EMA przewiduje trzy scenariusze terapeutyczne: terapię dodaną (uzupełniającą), terapię zastępczą oraz terapię wstępną, które celem rejestracji będą wymagać przedstawienia różnych rodzajów dowodów. W terapii wstępnej (pacjent zaczyna leczenie od leku złożonego), na przykładzie leczenia nadciśnienia tętniczego wskazano, że w przypadku porównywalnej skuteczności podczas stosowania pojedynczych substancji lub ich skojarzenia, celem może być szybsze osiągnięcie pożądanej odpowiedzi. W takim przypadku konieczne jest wykazanie szybszego i co najmniej porównywalnego efektu leczenia terapią skojarzoną w porównaniu do stosowanych równocześnie pojedynczych substancji (ze stopniowym dostosowaniem dawki).

Dodatkowe, szczegółowe wymagania dla produktów złożonych w leczeniu nadciśnienia zawarte są w osobnym dokumencie EMA opublikowanym w 2016 r.³

Wymagania przedstawione przez EMA dla FDC w I linii terapii nadciśnienia tętniczego dotyczą:

➤ Doboru pacjentów:

Zaleca się, aby Wnioskodawca dokładnie uzasadnił, że pacjenci rozważani w pierwszej linii FDC mają małą szansę na odpowiednie leczenie monoterapią lub skojarzeniem w dawkach subterapeutycznych.

Ponadto Wnioskodawca powinien wykazać, że ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród włączonych pacjentów jest wystarczająco wysokie, aby uzasadnić rozpoczęcie leczenia więcej niż jednym lekiem.

Na niezdolność do osiągnięcia wyznaczonego celu wpływa wiele czynników, takich jak początkowe poziomy BP (ciśnienie tętnicze), docelowe BP, choroby współistniejące, docelowe uszkodzenie narządów i starszy wiek. Dlatego tylko pacjenci z co najmniej umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym i/lub z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej są uważani za kwalifikujących się do kategorii wysokiego ryzyka niedostatecznej kontroli BP podczas monoterapii.

Wnioskodawca powinien również wziąć pod uwagę cechy demograficzne, takie jak wiek i płeć oraz współistniejące choroby. Aby właściwie ocenić rzeczywistą wartość FDC jako terapii pierwszego rzutu, zdecydowanie zaleca się, aby zasadniczy materiał dowodowy pochodził z badań przeprowadzonych u nieleczonych pacjentów, spełniających przedstawione powyżej zalecenia.

➤ Projektu badania

Badanie potwierdzające powinno wykazać, że stosowanie FDC jako terapii początkowej jest bezpieczne i zapewnia szybszą kontrolę ciśnienia krwi w porównaniu ze strategią rozpoczętą monoterapią i późniejszym dodawaniem kolejnych substancji.

W tych badaniach kluczowym parametrem oceny skuteczności jest „czas do osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego”. Taki punkt końcowy jest zgodny z głównym celem, jakim jest osiągnięcie celu BP w krótszym czasie.

➤ Udowodnienia wpływu substancji na ciśnienie krwi.

EMA zwraca uwagę, zarówno na korzyści jak i zagrożenia płynące ze stosowania produktów złożonych od I linii leczenia. Jako argument za podaje się na:

- zgodnie z aktualnymi rekomendacjami, nadrzędnym celem rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego za pomocą FDC byłoby osiągnięcie docelowego ciśnienia krwi (BP) w szybszym czasie, co może być wygodniejsze i uprościć schemat leczenia. U wielu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym cele leczenia BP nie mogą być osiągnięte za pomocą pojedynczej substancji. Wykazano to w kilku dużych badaniach, zwłaszcza w grupie chorych z wyższym początkowym BP ($\geq 160/100$ mmHg lub $>20/10$ mmHg powyżej wartości docelowej) lub z czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dlatego ostatnie wytyczne dotyczące nadciśnienia tętniczego zalecają, aby u tych pacjentów można było zastosować początkową terapię dwoma lub więcej lekami. Ponadto stosowanie kombinacji wielolekowych może powodować większą redukcję BP przy niższych dawkach składników, co skutkuje mniejszą liczbą działań niepożądanych.

³ Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension
<https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-hypertension> (dostęp: 20.04.2023)

Z kolei do potencjalnych zagrożeń należy:

- Zbyt szybkie i/lub zbyt silne obniżenie BP może prowadzić do hipotonii ortostatycznej, dysfunkcji nerek i hipoperfuzji mózgowej. Ponadto, masowe stosowanie FDC jako opcji pierwszego rzutu może prowadzić do niepotrzebnego nadużywania leków.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Nadciśnienie tętnicze pierwotne (samoistne) to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego spowodowane różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które powodują zaburzenie fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego. W przeciwieństwie do nadciśnienia wtórnego, w pierwotnym nie udaje się wykryć jednoznacznej przyczyny.

Nadciśnienie tętnicze definiuje się jako ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe ≥ 90 mm Hg.

Źródło: Szczeklik 2021, Raport Ylpio OT.4230.7.2022

Klasyfikacja

W zależności od etiologii nadciśnienie tętnicze dzieli się na:

- 1) pierwotne – bez jednoznacznej przyczyny, spowodowane różnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi; stanowi $>90\%$ przypadków;
- 2) wtórne – o znanej przyczynie.

Źródło: Szczeklik 2021, Raport Ylpio OT.4230.7.2022

Kategoria	SCT [mm Hg]		RCT [mm Hg]
Optymalne CT	< 120	i	< 80
Prawidłowe CT	120–129	i/lub	80–84
Wysokie prawidłowe CT	130–139	i/lub	85–89
Nadciśnienie 1. stopnia	140–159	i/lub	90–99
Nadciśnienie 2. stopnia	160–179	i/lub	100–109
Nadciśnienie 3. stopnia	≥ 180	i/lub	≥ 110
Izolowane nadciśnienie skurczowe	≥ 140	i	< 90

RCT — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SCT — skurczowe ciśnienie tętnicze

Rysunek 2. Definicje i klasyfikacja ciśnienia tętniczego. Stopniowanie nadciśnienia tętniczego (NT) jest właściwe jedynie dla pomiarów gabinetowych. Źródło: PTNT 2019

Źródło: Zalecenie PTNT 2019, Raport Ylpio OT.4230.7.2022

Epidemiologia

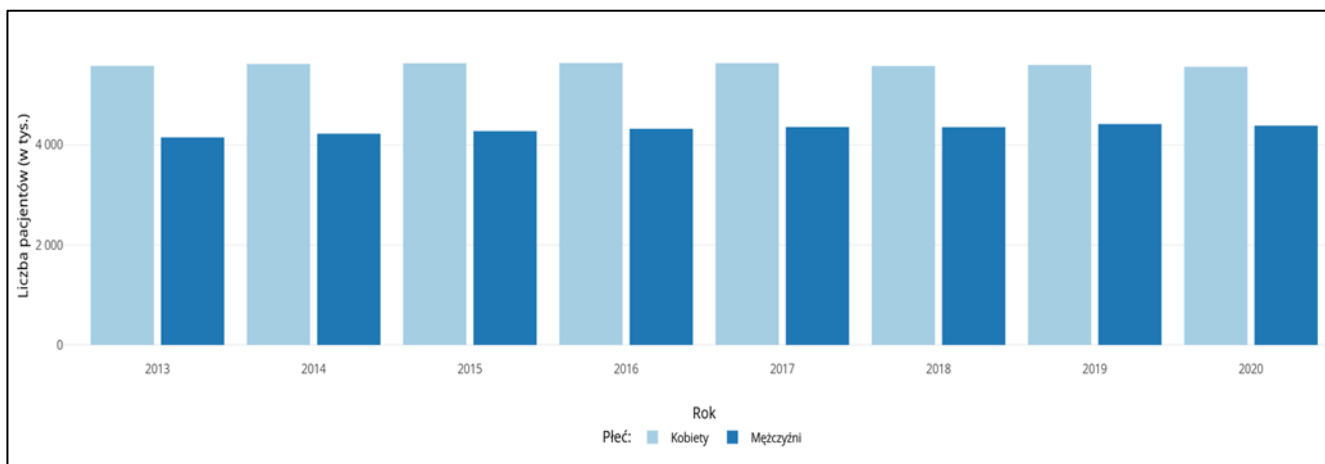
Szacuje się, że liczba dorosłych o podwyższonym ciśnieniu krwi wzrosła z 594 milionów w 1975 do 1,13 miliarda w 2015 roku, głównie w krajach mało oraz średnio rozwiniętych i w 2015 roku ok. 20% kobiet oraz 24% dorosłych mężczyzn na świecie miało nadciśnienie tętnicze. Najwyższy odsetek mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym odnotowano w krajach Europy Środkowo-Wschodniej – w Chorwacji, na Łotwie, Litwie, Węgrzech oraz w Słowenii. Natomiast pięć krajów o najwyższym odsetku kobiet z nadciśnieniem tętniczym to kraje afrykańskie: Niger, Czad, Mali, Burkina Faso, Somalia. W krajach tych ok. 30% kobiet miało nadciśnienie tętnicze.

Źródło: Raport NFZ 2019, Raport Ylpio OT.4230.7.2022

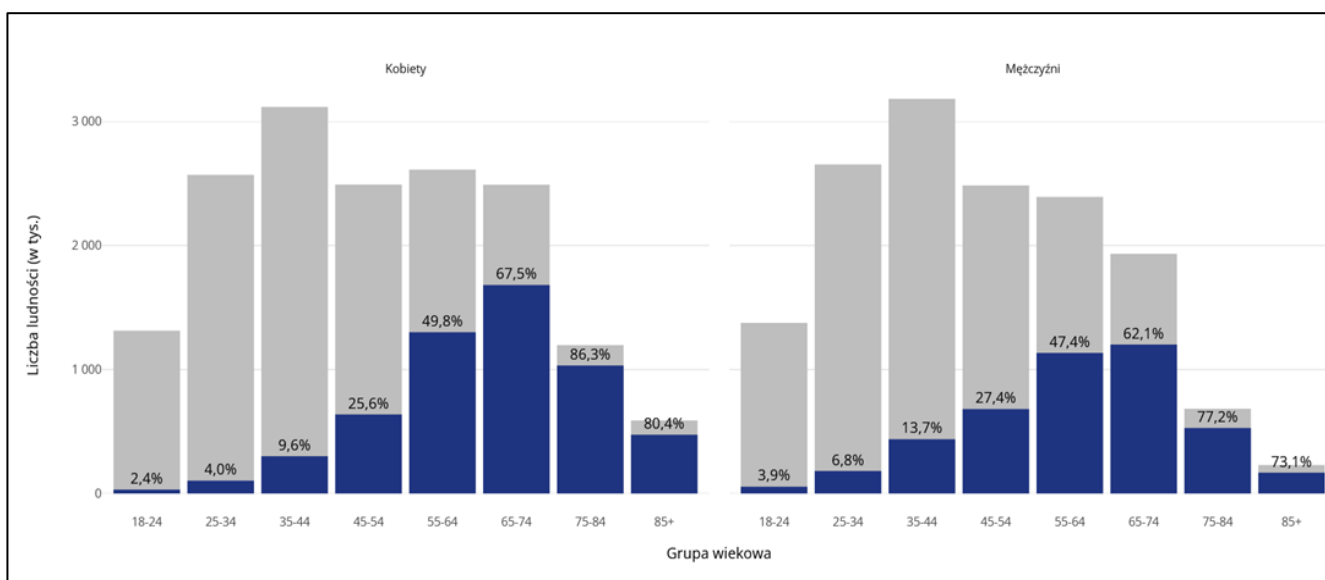
Dane z ostatnich 20 lat wskazują na wzrost rozpowszechnienia NT w Polsce. Według badania NATPOL 2011, w którym wyniki opracowano na podstawie pomiarów wykonanych podczas dwóch oddzielnych wizyt, rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego wśród osób w wieku 18–79 lat w ciągu 10 lat wzrosło z 30% do 32%, czyli dotyczy 9,5 milionów osób. Do tej liczby należy dodać, na podstawie rezultatów badania POLSENIOR, ponad milion osób z nadciśnieniem tętniczym po 80. r. ż. Z kolei w badaniu WOBASZ II z 2014 roku częstość występowania podwyższonego ciśnienia tętniczego wśród dorosłych Polaków w wieku 19–99 lat, oceniona na podstawie pomiarów wykonanych podczas jednej wizyty, wynosiła 42,7%. Odsetek pacjentów, u których rozpoznano wcześniej nadciśnienie tętnicze, wynosił 59,3%, leczenie wdrożono u 46,1% chorych, a kontrolę CT uzyskano u 23% badanych.

Źródło: Zalecenie PTNT 2019, Raport Ylpio OT.4230.7.2022

Według danych NFZ w 2020 r. w Polsce żyło ok. 9,9 mln dorosłych osób z nadciśnieniem tętniczym, w tym ok. 5,5 mln kobiet oraz 4,4 mln mężczyzn. Z kolei współczynnik chorobowości na 100 tys. dorosłej ludności wynosił 317,5.



Rysunek 3. Chorobowość w Polsce w poszczególnych latach



Rysunek 4. Liczba i odsetek ludności chorej na nadciśnienie tętnicze w 2020 r.

Źródło: NFZ raport o zdrowiu: nadciśnienie tętnicze, Raport Ylpio OT.4230.7.2022

Rokowanie

Obecność którejkolwiek z chorób sercowo-naczyniowych i nerek wiąże się z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i wymaga niezwłocznego intensywnego leczenia przeciwnadciśnieniowego. Zwiększone zagrożenie stwarza również pojawienie się powikłań narządowych związanych z NT.

Obniżenie ciśnienia tętniczego (nawet niewielkie) wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu.

Źródło: Szczeklik 2021, Raport Ylpio OT.4230.7.2022

Najczęściej występujące powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego to: przerost mięśnia lewej komory serca, przyspieszenie zmian miażdżycowych w naczyniach, zwłaszcza tętnicach, upośledzenie funkcji nerek i rozwój niewydolności nerek, udar mózgu, rozwarstwienie aorty.

Łagodne lub umiarkowane nadciśnienie tętnicze prowadzi zazwyczaj do powolnego uszkodzenia nerek, a objawy ich niewydolności pojawiają się rzadko, zazwyczaj po wielu latach trwania nadciśnienia tętniczego.

Źródło: Januszewicz 2002, Raport Ylpio OT.4230.7.2022

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Eksperci kliniczni

Poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertów klinicznych.

Tabela 1. Oszacowania populacji osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Obecna liczba chorych w trakcie terapii	Roczna liczba chorych rozpoczynających terapię	Odsetek chorych kontynuujących terapię po pierwszym roku od jej rozpoczęcia	Źródło danych
Dr hab. n. med. Jacek Lewandowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hipertensjologii	8,8 mln chorych (2019)	ok. 0.5 mln	68,8% (2013-2017)	NFZ o zdrowiu. Nadciśnienie tętnicze, 2019*
Prof. dr hab. Andrzej Januszewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie hipertensjologii	Dane z 2021 r. 9 637 290 chorych	Dane styczeń 2021 r. 152 283 chorych	Odsetek zależy od wieku. Najniższy powyżej 30 roku życia 17% kobiet 25% mężczyzn Najwyższy powyżej 80 roku życia 87% kobiet 84% mężczyzn	Raporty dla Ministerstwa Zdrowia
Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hipertensjologii	Ok. 8 mln	700 tys.	62%	Raport NFZ 2019

Dane NFZ

Na potrzeby niniejszego zlecenia udostępnione zostały Agencji dwa raporty Centrum e-Zdrowie: dotyczący struktury terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce w latach 2019-2021 (Dobrowolski 2022) oraz analizujący rozpoczynanie i intensyfikację leczenia nadciśnienia w 2021 r. (Prejbisz 2022). Raporty te zostały oparte na analizie danych z recept realizowanych ww. okresie z bazy NFZ.

W raportach wyodrębniono analizę pod względem liczby stosowanych jednocześnie leków, tj. monoterapia i leczenie skojarzone (w tym preparatami złożonymi). Przyjęto, iż kopreskrypcja dotyczyła leków, których realizacja na podstawie recept nakładała się przez co najmniej 40 dni.

➤ Liczba pacjentów ogółem

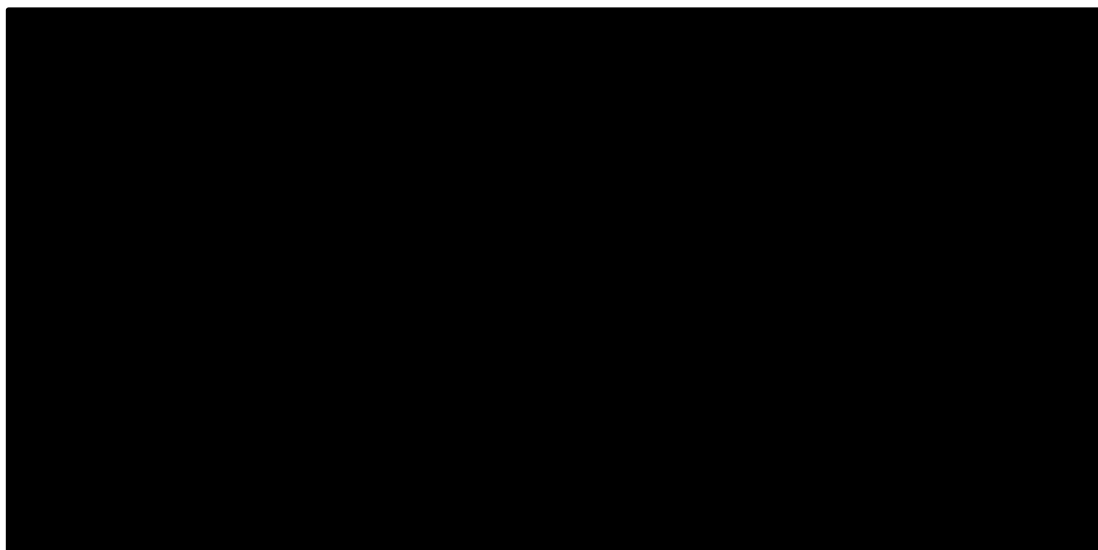


Tabela 2. Liczba pacjentów leczonych na nadciśnienie w Polsce – na podstawie raportu Dobrowolski 2022

Rok	2019	2020	2021
Liczba chorych			

Tabela 3. Liczba pacjentów realizujących recepty na leki refundowane stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego (ATC C02, C03, C07, C08 oraz C09) w podziale na lata (w tys.). Źródło: NFZ

Płeć	Rok								
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Łącznie
Kobiety									
Mężczyźni									
Łącznie									



Rysunek 5. Liczba pacjentów realizujących recepty na leki refundowane stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego (ATC C02, C03, C07, C08 oraz C09) w podziale na lata. Źródło: NFZ

➤ Liczba chorych rozpoczynających leczenie

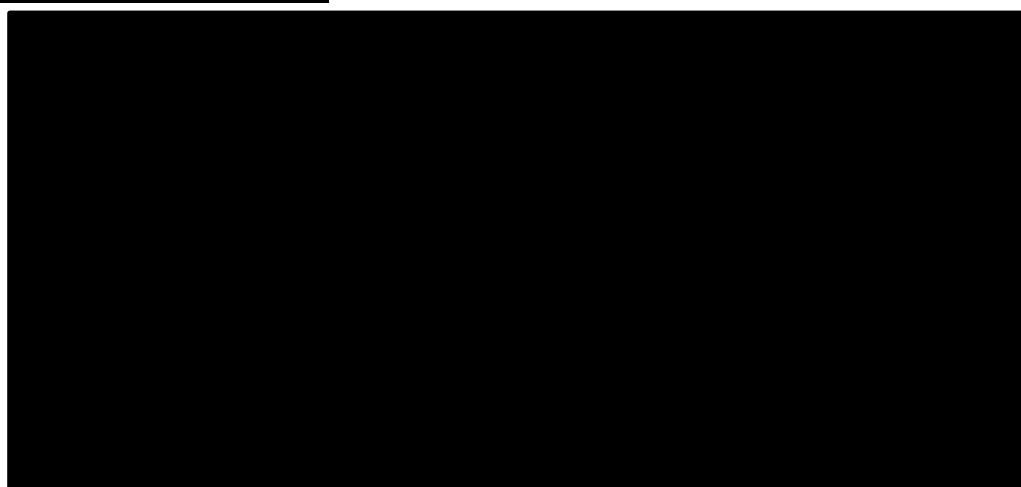
Nie dysponowano danymi dotyczącymi liczby chorych rozpoczynających leczenie nadciśnienia tętniczego w poszczególnych latach.

Poniższa tabela zawiera zestawienie danych dotyczących liczby pacjentów rozpoczynających terapię lekami hipotensyjnymi w styczniu 2021 r. Tabela wyodrębnia wszystkich pacjentów inicjujących terapię na początku roku oraz finalną liczbę pacjentów poddanych analizie w okresie styczeń – grudzień 2021 r., spośród wszystkich rozpoczynających terapię.

Tabela 4. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie hipotensyjne w Polsce na początku 2021 r. – na podstawie raportu Prejbisz 2022

Liczba pacjentów	Ogółem
Rozpoczynający leczenie w styczniu 2021 r.	████████
Poddani analizie w okresie 12 miesięcy	████████████████████

*



Rysunek 6. Struktura rozpoczynania terapii nadciśnienia tętniczego – dane za styczeń 2021 r. Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych Centrum e-Zdrowie

4. Interwencje ocenianie i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Wniosek dotyczy produktów złożonych jednotabletkowych zawierających substancje czynne:

- amlodipinum + valsartanum;
- amlodipinum + valsartanum + hydrochlorothiazidum;
- candesartanum + hydrochlorothiazidum;
- candesartanum + amlodipinum;
- indapamidum + amlodipinum;
- lisinoprilum + amlodipinum;
- lisinoprilum + hydrochlorothiazidum;
- losartanum + amlodipinum;
- losartanum + hydrochlorothiazidum;
- perindoprilum + amlodipinum;
- perindoprilum + indapamidum (bez dawki 2,5+0,625 mg);
- ramiprilum + amlodipinum;
- ramiprilum + felodipinum;
- ramiprilum + hydrochlorothiazidum;
- telmisartanum + amlodipinum;
- telmisartanum + hydrochlorothiazidum;
- telmisartanum + indapamidum;
- valsartanum + hydrochlorothiazidum

we wskazaniu nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL.

Obecnie refundowane w terapii nadciśnienia tętniczego produkty złożone obejmują leczenie chorych, którzy otrzymywali uprzednio jeden ze składników złożenia i/lub otrzymywali substancje składowe produktu złożonego, ale w oddzielnych tabletkach.

Szczegółowe informacje dotyczące poszczególnych produktów leczniczych znajdują się w rozdz. 11.3.

4.2. Alternatywne technologie medyczne

Alternatywne technologie medyczne stosowane w leczeniu nadciśnienia stanowią wszystkie leki jednoskładnikowe dostępne w Polsce, należące do następujących grup limitowych:

- 36.0, Leki moczopędne – tiazydowe i tiazydopodobne (w tym indapamid);
- 37.0, Leki moczopędne – pętlowe;
- 38.0, Antagoniści aldosteronu – spironolakton;
- 39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego;
- 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego;
- 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny;
- 42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil;
- 43.0, Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny – diltiazem;
- 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone;
- 45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone (w tym telmisartan).

5. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do sześciu ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi, które przedstawiono w tabelach poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 5. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	dr hab. n. med. Jacek Lewandowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hipertensjologii	Prof. dr hab. Andrzej Januszewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie hipertensjologii	Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hipertensjologii
<p>Czy w Państwa opinii uzasadnione jest stosowanie preparatów złożonych (ang. <i>fixed dose/poly pill/single pill</i>) od początku/w 1. linii leczenia nadciśnienia tętniczego?</p>	<p>Dotychczas złożone leki dwuskładnikowe zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego mogły być zastosowane dopiero wtedy, gdy: ciśnienie tętnicze nie było wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii lekiem A lub lekiem B, które wchodzi w skład leku złożonego z A i B lub gdy pacjent już przyjmował lek A i B w celu zastąpienia go lekiem złożonym o takim samym składzie i gramaturze.</p> <p>Dostępna literatura medyczna dotycząca stosowania leków złożonych od początku farmakoterapii wskazuje, że inicjacja terapii przynosi ewidentne korzyści terapeutyczne i powinna być dostępna od początku terapii hipotensyjnej.</p> <p>Dowodzą tego następujące fakty:</p> <p>1/ W dużych badaniach z randomizacją (RCT) podczas monoterapii cele terapeutyczne u chorych z nadciśnieniem tętniczym tzn ciśnienie < 140/90 mm Hg osiągało tylko około 25% chorych. Pozostali wymagali stosowania co najmniej 2-3 leków hipotensyjnych. [1-4]</p> <p>2/ Leki złożone upraszczają farmakoterapię (1 zamiast 2 tabletek) u osób rozpoczynających leczenie oraz tych już przyjmujących leki hipotensyjne. Znana jest zależność: więcej leków-gorsza współpraca (ang. adherence). U części chorych brak współpracy manifestuje się przyjmowaniem tylko części zleconych leków w obawie przed nadmierną redukcją ciśnienia lub objawami niepożądanymi ze strony leków. Stosowanie leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią zmniejsza ryzyko przerwania leczenia o 73%. Dodatkowo leki złożone zmniejszą ryzyko nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych o 24% w</p>	<p>Stosowanie preparatów złożonych w 1 linii leczenia nadciśnienia tętniczego jest uzasadnione, gdyż jest preferowane przez obowiązujące wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego-PTNT (2019), Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego – ESH (2018) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego –ESC (2018).</p>	<p>Obecnie wytyczne europejskich i polskich towarzystw naukowych zalecają rozpoczynanie leczenia od stosowania leków złożonych dwuskładnikowych w pierwszym kroku postępowania farmakologicznego, a następnie w razie konieczności intensyfikacji leczenia dalsze kontynuowanie stosowania leku złożonego zawierającego 3 leki składowe w drugim kroku postępowania. Umożliwia to uproszczenie schematu leczenia, a przez to poprawia długoterminowe stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich. Leki złożone obecnie dostępne są w ciągle zwiększającej się liczbie połączeń i kombinacji dawek, dzięki czemu mogą także być stosowane w innych wskazaniach, jak choroba wieńcowa czy niewydolność serca.</p>

	<p>porównaniu z leczeniem skojarzonym kilkoma lekami. [5-9]</p> <p>3/ Stosowanie leków złożonych może zmniejszać częstość objawów niepożądanych np. redukcja obrzęków po amlodypine podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów konwertazy lub antagonistów receptora dla angiotensyny II. W przypadku połączenia leków hamujących układ renina angiotensyna z lekami moczopędnymi może być konieczna mniejsza suplementacja potasu. [10-11]</p> <p>4/ Leki złożone wpływają na polepszenie kontroli ciśnienia tętniczego w kilku mechanizmach. Po pierwsze poprzez poprawę współpracy. Po drugie dwa leki działające w dwóch różnych mechanizmach lepiej kontrolują ciśnienie niż jeden nawet w maksymalnej dawce. Wiadomo, że podanie dwóch leków zwiększa 5 krotnie skuteczność hipotensyjną względem podwojenia dawki jednego leku. Można zakładać, że stosowanie dwóch leków oddzielnie przyniesie podobnie dobrą kontrolę ciśnienia. Ale pojawia się tu problem suboptymalnej współpracy, zresztą często niezawiniony przez chorych. Na przykład leki mogą być pakowane w opakowania 28, 30 lub 50 tabletkowe. Dysproporcje stwarza sytuację niesystematycznego stosowania dwóch leków równocześnie. [12-14]</p> <p>5/ W terapii nadciśnienia tętniczego istotne jest szybkie - w ciągu 3 miesięcy- osiągnięcie celów terapeutycznych. Zwlekanie z osiągnięciem zalecanych celów terapeutycznych istotnie pogarsza rokowanie, zwiększając ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Leki złożone sprzyjają szybszej kontroli ciśnienia tętniczego niż monoterapia. [15-16]</p> <p>5/ Wpływ na powikłania sercowo-naczyniowe</p> <p>W badaniach wykazano, że częstości występowania wczesnych powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia podczas terapii preparatami złożonymi dwulekowymi względem monoterapii jest istotnie niższa w przypadku drugiej strategii. [17-19]</p> <p>6/ Koszty</p> <p>Zważywszy na poprawę kontroli ciśnienia tętniczego, mniejszą liczbę hospitalizacji, rzadsze występowanie powikłań sercowo-naczyniowych i uwzględniając obecnie wyższe ceny leków złożonych terapia nimi wydaje się opłacalna dla systemu służby zdrowia. [20-21]</p> <p>7/ Zalecenia</p>		
--	--	--	--

	<p>Obecnie wszystkie zalecenia dotyczące terapii hipotensyjnej rekomendują rozpoczynanie terapii hipotensyjnej od leków złożonych zawierających lek hamujący układ renina angiotensyna (inhibitor konwertazy lub antagonistę rec. Dla angiotensyny II plus antagonistę kanału wapniowego i diuretykiem a w dalszej kolejności połączenie wszystkich trzech leków. [22-24]</p>		
<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem preparatów wieloskładnikowych w inicjowaniu terapii nadciśnienia tętniczego.</p>	<p>1/Stosowanie ustalonych kombinacji leków w jednej tablecie implikuje niekiedy mniejszą elastyczność w modyfikowaniu dawek poszczególnych składników.</p> <p>2/Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane jednego ze składników, należy odstawić całą kombinację i zastąpić lekami wolnymi.</p> <p>3/Niekiedy podczas obniżenia ciśnienia i braku kontaktu z lekarzem pacjent nie ma możliwości samodzielnego zredukowania ilości stosowanych leków.</p> <p>4/ Nadał wiele leków złożonych jest droższych niż ich składniki oddzielnie.</p>	<p>Wciąż zbyt rzadko stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi powinny być stosowane u większości chorych na nadciśnienie tętnicze.</p>	<p>Niewłaściwe dobranie dawki (za duże dawki leków) skutkujące hipotonią i mogące prowadzić do zaprzestania stosowania leku przez pacjenta.</p> <p>Dostępność leków złożonych w różnych kombinacjach dawki poszczególnych składników pozwala jednak na rozpoczynanie leczenia od dawek standardowych z możliwością dalszej intensyfikacji leczenia przy stosowaniu tego samego leku złożonego.</p>
<p>Czy istnieje populacja pacjentów, u których preferowane jest rozpoczynanie terapii z wykorzystaniem preparatów jednoskładnikowych?</p>	<p>1/ Pacjenci z de novo postawionym rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego I stopnia z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym (ze skurczowym ciśnieniem < 150 mmHg) lub osoby ≥80 r.ż z towarzyszącym zespołem kruchości i umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz osoby w wieku podeszłym.</p>	<p>Według obowiązujących wytycznych odejście od rozpoczynania terapii leczenia skojarzonego jest do rozważenia w następujących sytuacjach klinicznych.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjent ze skurczowym RR powyżej 150 2. Pacjent 80 lat i więcej 3. Pacjent z zespołem kruchości. 	<p>Tak, w trzech sytuacjach:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Nieznaczne podwyższenie ciśnienia tętniczego (skurczowe maksymalnie 150 mm Hg b. Pacjent z zespołem kruchości c. Pacjent w wieku podeszłym i bardzo podeszłym
<p>Inne uwagi</p>	-	-	<p>Leki złożone obecnie dostępne są w ciągle zwiększającej się liczbie połączeń i kombinacji dawek, dzięki czemu mogą także być stosowane w chorobach współistniejących z nadciśnieniem tętniczym, jak choroba wieńcowa czy niewydolność serca.</p>
<p>1. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981–2997.</p> <p>2. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet. 1998;351:1755–1762.</p> <p>3. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet. 2002;359:995–1003.</p> <p>4. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL; American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011 Mar;13(3):146-54.</p> <p>5. Fung V, Huang J, Brand R, et al. Hypertension treatment in a medicare population: adherence and systolic blood pressure control. Clin Ther. 2007;29:972–984.</p> <p>6. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med. 2007;120:713–719.</p> <p>7. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, Merlino L, Mancia G. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. J Hypertens. 2010 Jul;28(7):1584-90.</p> <p>8. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med. 2007 Aug;120(8):713-9.</p>			

9 Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, Samani NJ, Gupta P, Madira W, Stanley A, Williams B. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart*. 2014 Jun;100(11):855-61.

10. Messerli FH, Oparil S, Feng Z. Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2000;86:1182-7.

11. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):399-407

12. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 Trials. *Am J Med*. 2009;122:290-300.

13. Sica DA. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats. *Drugs*. 2002;62:243-262.

14. Mourad J, Waeber B, Zinnad F. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens*. 2004;22:2379-2386.

15. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE I, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet*. 2004 Jun 19;363(9426):2049-51.

16. Volpe M, Gallo G, Tocci G. Is early and fast blood pressure control important in hypertension management? *Int J Cardiol*. 2018 Mar 1;254:328-332.

17. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Oct 21;39(40):3654-3661.

18. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, Falvey H, Lafeuille MH, Duh MS. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2013 Feb;61(2):309-18.

19. Thijs L, Richart T, de Leeuw PW, et al. Morbidity and mortality on combination versus monotherapy: a posthoc analysis of the systolic hypertension in Europe trial. *J Hypertens*. 2010;28(4):865-874.

20. Kim S, Shin DW, Yun JM, Hwang Y, Park SK, Ko YJ, Cho B. Medication Adherence and the Risk of Cardiovascular Mortality and Hospitalization Among Patients With Newly Prescribed Antihypertensive Medications. *Hypertension*. 2016 Mar;67(3):506-12.

21. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005 Jun;43(6):521-30.

22. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041.

23. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;71(19):e127-248

24. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1334-1357.

Dr hab. n. med. Jacek Lewandowski wskazał, że stosowanie wszystkich spośród wnioskowanych skojarzeń substancji jest zasadne w inicjowaniu terapii nadciśnienia tętniczego. Prof. dr hab. Andrzej Januszewicz wskazał, że inicjacja terapii nadciśnienia tętniczego skojarzeniem substancji indapamidum + amlodipinum jest zgodna z wytycznymi PTNT, zaś wszystkich pozostałych z wytycznymi PTNT oraz ESC i ESH. Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek wskazała, że spośród wnioskowanych skojarzeń substancji stosowanie dwóch nie jest wskazane w inicjowaniu terapii nadciśnienia tętniczego. Stosowanie pozostałych jest *zasadne, skojarzenie zalecane jako lek złożony w aktualnych wytycznych postępowania w nadciśnieniu tętniczym*.

Tabela 6. Komentarze eksperta dot. zasadności stosowania poszczególnych złożów w inicjowaniu terapii nadciśnienia tętniczego

Grupa limitowe	Skojarzenie substancji	Komentarz
36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	indapamidum + amlodipinum	Niezasadne – skojarzenie uzasadnione u pacjentów w wieku bardzo podeszłym, ale w tej sytuacji rozpoczynamy od monoterapii oceniając tolerancję i efekt leczenia przed intensyfikacją do leczenia skojarzonego
45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	amlodipinum + valsartanum + hydrochlorothiazidum	Niezasadne, lek złożony 3-składnikowy jest zalecany do stosowania w 2. kroku terapii

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W dniu 06.04.2023 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnościatowych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), <https://nadcisnienietetnicze.pl/>
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK), <https://www.ptkardio.pl/>
- Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRwP), <https://www.klrwp.pl/pl>
- European Society of Hypertension (ESH), <https://www.eshonline.org/>
- European Society of Cardiology (ESC), <https://www.escardio.org/>
- World Heart Federation (WHF), <https://www.world-heart-federation.org/>
- International Society of Hypertension (ISH), <https://ish-world.com/index.htm>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Opisano 4 dokumenty wytycznych (PTNT 2019, ISH 2020, ESC/ESH 2018 i ACC/AHA 2017), w których odniesiono się do kwestii stosowania preparatów złożonych (ang. *fixed dose/poly pill/single pill*) w 1. linii leczenia nadciśnienia tętniczego.

Polskie i europejskie rekomendacje (PTNT 2019 i ESC/ESH 2018) zalecają **rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej w postaci pojedynczej tabletki**, co zgodnie z wytycznymi zapewnia wyższą skuteczność rozpoczęcia leczenia względem monoterapii. **Rekomenduje się ponadto wdrożenie terapii trójlekowej w postaci jednej tabletki złożonej w przypadku braku kontroli ciśnienia za pomocą terapii dwulekowej.** Zaobserwowano także, iż skojarzenia leków w małych dawkach są bardziej skuteczne niż maksymalna dawka stosowana w monoterapii. Ponadto, autorzy wytycznych wskazują, że rozpoczynanie leczenia od terapii złożonej jednotabletkowej wiąże się z lepszym długoterminowym przestrzeganiem zaleceń lekarskich oraz redukcją ryzyka przerwania leczenia i niższym ryzykiem incydentów CV. Terapia skojarzona jest również zalecana przez najnowsze międzynarodowe wytyczne ISH z 2020 r., których autorzy powołują się na wspomniane wytyczne ESC/ESH z 2018 r. Ich autorzy podkreślają w nich, że stosowanie tabletek SPC wpływa na poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich, a jednocześnie wiąże się ze znacznie niższym ryzykiem wystąpienia złożonych punktów końcowych (tj. zgon lub hospitalizacja z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca lub udaru mózgu).

W amerykańskich wytycznych ACC/AHA z 2017 r. wskazano, że u osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym korzystne jest podawanie leków hipotensyjnych raz dziennie, a nie kilka razy dziennie, ponieważ zmniejszenie liczby dawek dziennych wydaje się być skuteczne w zwiększaniu przestrzegania zaleceń lekarskich. Taka strategia leczenia powinna być wdrożona jako terapia pierwszego rzutu.

Wytyczne kliniczne swoje zalecenia dla stosowania produktów złożonych opierają głównie na przeglądach systematycznych dowodzących lepszego przestrzegania zaleceń lekarskich.

W kontekście analizowanego problemu decyzyjnego warto zwrócić uwagę, że w wytycznych klinicznych nie wskazuje się na konkretne produkty złożone, a jedynie na grupy substancji, które powinny być ze sobą połączone.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych klinicznych dot. analizowanych wskazań

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ISH 2020 (międzynarodowe)	Wytyczne Międzynarodowego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ISH) ISH powołując się na wytyczne ESC/ESH 2018 rekomendują rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej w postaci pojedynczej tabletki (SPC) .

	<p>Autorzy wytycznych AHA/ISH 2020 powołując się na wyniki metaanaliz Conn 2015⁴, Conn 2017⁵, Ruppap 2017⁶, Costa 2015⁷ i badań retrospektywnych Gupta 2017⁸, Verma 2018⁹ rekomendują stosowanie tabletek SPC w celu poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich.</p> <p>Autorzy badania Verma 2018, na które powołują się autorzy wytycznych, wskazują, że rozpoczęcie leczenia nadciśnienia tabletkami <i>fixed dose</i> wiązało się ze znacznie niższym ryzykiem wystąpienia złożonych punktów końcowych (takich jak: zgon lub hospitalizacja z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca lub udaru mózgu), co może przekładać się na lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich.</p>
<p>PTNT 2019 (Polska)</p>	<p><u>I linia leczenia</u></p> <p>W niepowikłanym NT, a także w większości przypadków NT powikłanego lub z chorobami towarzyszącymi, za wyjątkiem NT w ciąży, w I i II rzucie rekomenduje się terapię hipotensyjną z zastosowaniem preparatów z pięciu podstawowych grup leków hipotensyjnych, w przypadku których udowodniono korzystny wpływ na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne, - b-adrenolityki, - antagoniści wapnia, - inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi), - leki blokujące receptor AT1 dla angiotensyny II (sartany, ARB). <p>Z wyjątkiem określonych grup pacjentów (m.in. kobiety planujące ciążę, osoby młode, osoby z 1. stopniem NT w wieku 65-80 lat) zaleca się rozpoczęcie terapii od dwuskładnikowego SPC: ACE-I lub ARB + diuretyk tiazydopodobny (ew. tiazydowy) lub dihydropirydynowy antagonistą wapnia.</p> <p><u>II linia leczenia</u></p> <p>W razie niepowodzenia w unormowaniu ciśnienia krwi, podstawowa strategia zakłada wdrożenie leczenia trójskładnikowym SPC: ACE-I lub ARB + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy + dihydropirydynowy antagonistą wapnia.</p> <p><u>III linia leczenia</u></p> <p>Zalecanym podejściem w przypadku nieskuteczności trójskładnikowego SPC jest uzupełnienie terapii o dodatkowy lek, np. spironolakton.</p> <div data-bbox="446 985 1260 1590"> <p>Podstawowa strategia farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z niepowikłanym NT, NT z uszkodzeniami narządowymi, z przebyłym udarem mózgu lub cukrzycą wg wytycznych ESC/ESH 2018</p> <p>Nadciśnienie tętnicze</p> <p>Krok 1: SPC dwuskładnikowe: ACEi lub AIIA + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy lub dhp antagonistą wapnia w SPC dwuskładnikowym. <i>1 tabletkę (2 leki)</i></p> <p>Krok 2: SPC trójskładnikowe: ACEi lub AIIA + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy + dhp antagonistą wapnia w SPC trójskładnikowym. <i>1 tabletkę (3 leki)</i></p> <p>Krok 3: Dodaj spironolakton lub inny lek. <i>2 tabletki (4 leki)</i></p> <p><small>Tykowski A., Filipiak KJ, Januszewicz A. i wsp. Wytyczne PTNT. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym 2019. Arterial Hypertens. 2019, vol. 23, 2, 41–90 DOI: 10.5603/AH.a2019.0008</small></p> </div> <p><i>Siłę rekomendacji określono jedynie dla zaleceń odnoszących się do specyficznych subpopulacji chorych z nadciśnieniem tętniczym.</i></p>

⁴ Conn VS, Ruppap TM, Chase JA, Enriquez M, Cooper PS. Interventions to improve medication adherence in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep.* 2015; 17:94.

⁵ Conn VS, Ruppap TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: systematic review and meta-analysis. *Prev Med.* 2017; 99:269–276.

⁶ Ruppap TM, Dunbar-Jacob JM, Mehr DR, Lewis L, Conn VS. Medication adherence interventions among hypertensive black adults: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2017; 35:1145–1154.

⁷ Costa E, Giardini A, Savin M, Menditto E, Lehane E, Laosa O, Pecorelli S, Monaco A, Marengoni A. Interventional tools to improve medication adherence: review of literature. *Patient Prefer Adherence.* 2015; 9:1303–1314.

⁸ Gupta P, Patel P, Strauch B, Lai FY, Akbarov A, Gulsin GS, Beech A, Maresova V, Topham PS, Stanley A, et al. Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence. *Hypertension.* 2017; 70:1042–1048.

⁹ Verma AA, Khuu W, Tadrous M, Gomes T, Mamdani MM. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: a population-based retrospective cohort study. *PLoS Med.* 2018; 15:e1002584.

<p>ESC/ESH 2018 (Europa)</p>	<p>Rozpoczynanie leczenia od terapii skojarzonej</p> <p>Autorzy wytycznych powołując się na wyniki publikacji Wald 2009¹⁰ wskazują, że większość chorych, aby uzyskać cel terapeutyczny (< 130/80 mm Hg), będzie wymagała leczenia skojarzonego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyższa skuteczność rozpoczęcia leczenia terapią skojarzoną względem monoterapii, • skojarzenia leków w małych dawkach bardziej skuteczniejsze niż maksymalna dawka stosowana w monoterapii (terapia bardziej bezpieczna, dobrze tolerowana, bez lub z bardzo niewielkim wzrostem ryzyka hipotonii). <p>W publikacjach Wald 2009 i Egan 2012¹¹ omówiono dane dotyczące populacji ogólnej chorych nadciśnieniem tętniczym i wskazano, że w porównaniu z pacjentami stosującymi początkowo monoterapię, osoby rozpoczynające leczenie od skojarzenia dwóch leków częściej uzyskują kontrolę po upływie roku.</p> <p>Autorzy wytycznych powołując się na publikacje: Corrao 2010¹² oraz Corrao 2011¹³ wskazują, że rozpoczynanie leczenia od terapii złożonej wiąże się z lepszym długoterminowym przestrzeganiem zaleceń lekarskich oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • redukcją ryzyka przerwania leczenia, • niższym ryzykiem incydentów CV, <p>w porównaniu z rozpoczynaniem od monoterapii z następczym stopniowym zwiększaniem intensywności leczenia.</p> <p>W publikacji Xu 2015¹⁴ czas do osiągnięcia skutecznej kontroli BP ma istotny wpływ na ryzyko incydentów CV, szczególnie wśród pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem, u których krótszy czas do osiągnięcia kontroli oznacza niższe ryzyko.</p> <p>Autorzy wytycznych zaznaczają, że w żadnym z badań RCT nie porównywano wpływu rozpoczęcia terapii od leczenia skojarzonego lub monoterapii na częstość występowania poważnych incydentów CV. W publikacji Yusuf 2016¹⁵ wskazano, że dotyczy to także pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia.</p> <p>W publikacji McDonald 2017¹⁶ udowodniono, że skojarzenie leków oddziałujących na różne mechanizmy zapewnia większą zależność odpowiedzi od dawki zastosowanego leku niż obserwuje się to przy zwiększaniu intensywności monoterapii.</p> <p>Autorzy wytycznych odwołują się także do badania HOPE-3¹⁷ z 2016 r., w którym rozpatrywano możliwość rozpoczęcia leczenia od skojarzenia dwóch leków hipotensyjnych w małych dawkach (nawet u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, z niskim do umiarkowanego ryzykiem CV), uzyskano wyniki świadczące o istotnym obniżeniu terapii skojarzonej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia. <i>U pacjentów z wysokim prawidłowym BP oraz wysokim ryzykiem CV lub u osób z cechami zespołu kruchości rozpoczynanie leczenia od monoterapii może być bardziej odpowiednie niż terapia skojarzona, ponieważ wymagane obniżenie BP jest niewielkie, aby móc osiągnąć cel terapeutyczny, a u starszych chorych bardzo często występuje dysfunkcja baroreceptorów, co może zwiększać ryzyko hipotonii.</i></p> <p>Stosowanie leków złożonych jako podstawy leczenia nadciśnienia tętniczego</p> <p>Autorzy wytycznych odwołują się do wytycznych ESC/ESH z 2013 roku, w których zaleca się stosowanie złożonych leków dwuskładnikowych z uwagi na fakt, że zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek poprawia przestrzeganie zaleceń lekarskich i zwiększa stopień kontroli BP.</p> <p>Aktualne wytyczne odwołują się do badań dotyczących biorównoważności, opisanych w publikacji Taylor 2011¹⁸, z których wynika, że połączenie różnych leków w postaci jednej tabletki utrzymuje ich działanie w całości lub większej części i wiąże się z poprawą przestrzegania zaleceń lekarskich w porównaniu z przyjmowaniem leków oddzielnie co zostało opisane przez autorów publikacji Mente 2016¹⁹.</p> <p>W oparciu o publikację Coca 2017²⁰ autorzy wytycznych podają, że terapia polypill mogłaby być stosowana u osób z nadciśnieniem w ramach terapii substytucyjnej, gdyż skuteczność każdej ze składowych została oceniona podczas przyjmowania ich jako osobnych tabletek. Jednak zaznaczono, że nie istnieją dane na temat prewencji pierwotnej za pomocą polypill u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.</p> <p>Algorytmy farmakoterapii nadciśnienia tętniczego uwzględnione w wytycznych</p>
---	---

¹⁰ Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290–300

¹¹ Egan BM. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012;59:1124–1131

¹² Corrao G, Parodi A, Zamboni A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, Merlino L, Mancia G. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010;28:1584–1590

¹³ Corrao G. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011;29:610–618

¹⁴ Xu W, Goldberg SI, Shubina M, Turchin A. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015;350:h158.

¹⁵ Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Xavier D, Avezum A, Leiter LA, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai M, Keltai K, Sliwa K, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Accini JL, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Liu L, Diaz R, Dans A, Dagenais G, HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374: 2032–2043

¹⁶ McDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK, Ford I, Sever P, Mackenzie IS, Padmanabhan S, McCann GP, Salisbury J, McInnes G, Brown MJ, British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006986

¹⁷ Lonn EM, eHOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2009–2020

¹⁸ Taylor RS. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens* 2011;24:843–853.

¹⁹ Mente A. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet* 2016;388:465–475

²⁰ Coca A. The polypill in cardiovascular prevention: evidence, limitations and perspective – position paper of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2017;35:1546–1553.

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rozpoczynanie farmakoterapii od leku złożonego zawierającego dwa składniki w celu poprawy szybkości, skuteczności i przewidywalności obniżenia ciśnienia tętniczego u większości pacjentów. 2. Zalecane połączenia dwóch leków stanowią inhibitor RAS i CCB lub diuretykiem. Skojarzenie b-adrenolityku z diuretykiem lub lekiem z pozostałych podstawowych klas jest alternatywą w przypadku istnienia szczególnych wskazań dla b-adrenolityków, takich jak dławica piersiowa, przebyty MI, HF czy potrzeba kontroli rytmu. 3. Stosowanie monoterapii powinno się ograniczać do pacjentów z niskim do umiarkowanego ryzykiem CV, z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, z SBP < 150 mm Hg oraz pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem CV i z wysokim prawidłowym BP lub osób starszych z zespołem kruchości. 4. Stosowanie SPC zawierającego trzy składniki: inhibitor RAS, CCB i diuretyk w sytuacji braku kontroli BP w czasie stosowania dwuskładnikowej SPC. 5. Dołączenie spironolaktonu do schematu terapeutycznego w nadciśnieniu tętniczym opornym, przy braku przeciwwskazań. 6. Stosowanie innych grup leków przeciwnadciśnieniowych w rzadkich okolicznościach, w których nie uzyskano kontroli BP za pomocą wyżej wymienionych metod. <p>Informacje na temat dostępności i zalecanych dawek poszczególnych leków, jak również SPC i terapii skojarzonej prowadzonej w formie osobnych leków, są dostępne w krajowych leksykonach leków.</p>
<p>ACC/AHA 2017 (USA)</p>	<p>Strategie dotyczące przestrzegania zaleceń przyjmowania leków na nadciśnienie</p> <p>Autorzy wytycznych JACC 2017 powołując się na przeglądy systematyczne Claxton 2001²¹, Iskedjian 2002²² i Schroeder 2004²³ wskazują, że u osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym korzystne jest podawanie leków hipotensyjnych raz dziennie, a nie kilka razy dziennie.</p> <p>Wytyczne odwołują się do przeglądu Schroeder 2004, którego autorzy wskazują, że zmniejszenie liczby dawek dziennych wydaje się być skuteczne w zwiększaniu przestrzegania zaleceń lekarskich – taka strategia leczenia powinna być wdrożona na początku leczenia jako terapia pierwszego rzutu. W 9 badaniach włączonych do przeglądu oceniane było uproszczenie schematu dawkowania leków, z których 7 porównywało przestrzeganie zaleceń związanych z częstością podawania (dwa razy dziennie vs. raz dziennie lub 3 razy dziennie vs. dwa razy dziennie). Wszystkie badania włączone do przeglądu Schroeder 2004 oceniające wpływ częstotliwości dawkowania wykazały poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich (zakres: 8%, poprawa o 19,6%; p<0,01). Wnioski autorów przeglądu Claxton i Iskedjian 2002 były zbieżne z wynikami przeglądu Schroeder 2004.</p>

AHA – American Heart Association, CCB – antagonistą kanału wapniowego (ang. calcium channel blocker), CV – sercowo-naczyniowy, ESC – European Society of Cardiology, ESH – European Society of Hypertension, ISH – International Society of Hypertension, JAAC – Journal of the American College of Cardiology, RAS – układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. renin-angiotensin system), RCT – randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. Randomized controlled trial), SPC – złożone leki hipotensyjne (ang. single pill combination)

²¹ Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. 2001 Aug;23(8):1296-310. doi: 10.1016/s0149-2918(01)80109-0. PMID: 11558866.

²² Iskedjian M, Einarson TR, MacKeigan LD, Shear N, Addis A, Mittmann N, Ilersich AL. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. Clin Ther. 2002 Feb;24(2):302-16. doi: 10.1016/s0149-2918(02)85026-3. PMID: 11911560.

²³ Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2004 Apr 12;164(7):722-32. doi: 10.1001/archinte.164.7.722. PMID: 15078641.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktów złożonych (dwulekowych i/lub trójlekowych) jednotabletkowych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 4-6.04.2023 roku.

Analiza publikacji, na których opierają się wytyczne kliniczne wykazała, że zalecenia dotyczące stosowania produktów złożonych jednotabletkowych od początku terapii opierają się głównie na przeglądach systematycznych oceniających adherence/compliance, czyli stosowanie się do zaleceń lekarskich. W związku z powyższym i ze względu na dużą ilość publikacji, zdecydowano o zawężeniu przeglądu do najnowszych publikacji najwyższej jakości również badających punkty końcowe dotyczące przede wszystkim stosowania się do terapii w porównaniu do przyjmowania kilku tabletek jednocześnie.

Dodatkowo, ze względu na złożony problem decyzyjny, odstąpiono od przeprowadzenia oddzielnego wyszukiwania dla każdego skojarzenia wskazanego w zleceniu MZ. Należy zauważyć, że wytyczne kliniczne nie wskazują na konkretne produkty złożone, a jedynie na możliwe i zalecane połączenia grup substancji.

Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.1 raportu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci ze stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym (niezależnie od stopnia)	-
Interwencja	Leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym w formie jednotabletkowych skojarzeń (fixed-dose) – dwu lub trójskładnikowych	Wykluczano badania, w których nie wskazano jednoznacznie, czy skojarzone leczenie podawane było w formie jednej tabletki
Komparator	Leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym w wolnych skojarzeniach (ang. free-dose)	Inne niż wskazana w kryteriach włączenia, w tym monoterapia lub placebo
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - Adherence - Compliance - Punkty końcowe związane z obniżeniem ciśnienia tętniczego - Bezpieczeństwo 	-
Typ badań	Przeglądy systematyczne z metaanalizą. W przypadku nieodnalezienia ww. badań, dopuszczono możliwość włączenia publikacji niższej jakości.	-
Inne	W języku polskim lub angielskim; opublikowane po 2017 roku	W języku innym niż polski i angielski

7.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy włączono 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą: **Weisser 2019** oraz **Parati 2021** – oceniające skuteczność tabletek złożonych pod względem stosowania się do terapii nadciśnienia, trwania pacjenta w terapii oraz osiągnięcia docelowego ciśnienia krwi w porównaniu do schematu leczenia z zastosowaniem produktów w wolnych skojarzeniach.

Ponadto, opisano także badanie obserwacyjne **FLASH (Spirk 2020)**, które nie było ujęte w ww. przeglądach. Badanie oceniało skuteczność skojarzenia irbesartan + hydrochlorotiazyd w jednej tabletki w leczeniu nadciśnienia tętniczego, z rozróżnieniem na leczenie I linii oraz leczenie zastępcze, co uznano za istotne dla niniejszego problemu decyzyjnego.

W ramach wyszukiwania zidentyfikowano publikację Czech 2020, która posłużyła do określenia wpływu na budżet analizowanych zmian (patrz rozdz. 8.2.).

7.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

7.3.1. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 9. Charakterystyka i wyniki włączonych przeglądów systematycznych

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Weisser 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> Przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><u>Cel analizy:</u> Porównanie efektów leczenia z zastosowaniem terapii skojarzonej w jednej tabletkie w porównaniu z terapią skojarzoną z wykorzystaniem substancji podawanych w osobnych tabletkach u pacjentów z nadciśnieniem, dyslipidemią lub u pacjentów z dwoma schorzeniami występującymi jednocześnie w codziennej praktyce.</p> <p><u>Rodzaje włączonych badań:</u> Prospektywne lub retrospektywne badania kohortowe prowadzone w warunkach codziennej praktyki klinicznej (real world setting) trwające co najmniej 6 mies. i opublikowane w języku angielskim, w których bezpośrednio porównywano stosowane terapie.</p> <p>Randomizowane badania kliniczne były wykluczane z analizy, gdyż nie odzwierciedlają codziennej praktyki klinicznej – pacjenci w badaniach klinicznych mają wyższy współczynnik compliance.</p> <p><u>Interwencja:</u> Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i/lub dyslipidemią, przyjmujący interwencję stanowiącą połączenie substancji w formie SPC lub FCT.</p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed</p> <p><u>Data odcięcia:</u> Od listopada 2014 r. do lutego 2015 r.</p> <p><u>Włączone badania</u> – 11 badań, z których 6 odnosiło się wyłącznie do nadciśnienia, w tym 5 do analizowanych skojarzeń:</p> <p>Nadciśnienie i dyslipidemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hussein 2010 (AML/ATOR); • Patel 2008 (AML/ATOR); • Simons 2011 (AML/ATOR); <p>Dyslipidemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balu 2009 (niacyna/lowastatyna) • Kamat 2011 (niacyna/ezetymib. symwastatyna/ niacyna/lowastatyna); 	<ul style="list-style-type: none"> • Persistence (wytrwałość systematyczność) była wyższa w grupie leczonych SPC niż FCT. Czas do wystąpienia przerwy w leczeniu wynoszącej 30 dni i 60 dni był IS dłuższy w grupie SPC vs FCT – HR odpowiednio: 1,23 (95% CI: 1,15; 1,33, p<0,001) i 2,03 (95% CI: 1,77; 2,33, p<0,001). Wykazano również IS wyższą szansę na niewystąpienie 30-dniowej przerwy w leczeniu w przypadku stosowania SPC vs FCT (OR=3,51 (95% CI: 3,06; 4,02, p=0,001)). • Adherence oceniony jako szansa uzyskania PDC ≥80% był IS wyższy w grupie SPC vs FCT (OR=1,78 (95% CI: 1,30; 2,45, p=0,004) po 6 mies. i 1,85 (95% CI: 1,71; 2,37, P<0,001) po ≥12 mies.). • Współczynnik posiadania leku (MPR) po 12 mies. był IS wyższy w grupie SPC niż FCT (OR=2,13, 95% CI: 1,30; 3,47, P<0,0025). Różnica w średnich dla MPR w 12 miesiącu również była IS wyższa w grupie SPC vs FCT (MD=0,08, 95% CI: 0,03; 0,13, p=0,0017). • Szansa osiągnięcia indywidualnego celu terapeutycznego w zakresie obniżenia ciśnienia tętniczego oceniona w jednym badaniu wyniosła OR=1,22 (95% CI: 1,10; 1,35, p<0,001) i była IS na korzyść SPC. • Zaobserwowano: <ul style="list-style-type: none"> ○ niewielką, nieistotną statystycznie redukcję wizyt u lekarza w grupie SPC (SPC vs FCT: 97,6% vs 97,9%, OR=0,89, 95% CI: 0,58; 1,36, p=0,58)); ○ podobną liczbę hospitalizacji związanych z nadciśnieniem (SPC vs FCT: 0,7% vs 0,6%, OR=1,18, 95% CI (0,91; 1,53, p=0,21); ○ IS niższą szansę hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny (SPC vs FCT: 15% vs 18,2%, OR=0,79; 95% CI: 0,67, 0,94, p=0,009); ○ IS niższą szansę odbycia wizyt na ostrym dyżurze z jakiegokolwiek przyczyny (SPC vs FCT: 25,7% vs 31,4%, OR=0,75; 95% CI: 0,65, 0,87, p=0,0001); ○ IS niższą szansę odbycia wizyt na ostrym dyżurze związanych z nadciśnieniem (SPC vs FCT: 9,7% vs 14,1%, OR=0,65; 95% CI: 0,54, 0,80, p=0,001).

Badanie	Metodyka	Wyniki
	<p>Nadciśnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ram 2012 (AML/OLM (i AML/VAL); • Levi 2016 (AML/OLM); • Brixner 2008 (VAL/HCTZ); • Machnicki 2015 (AML/VAL/HCTZ); • Jackson 2008 (AML/VAL/HCTZ); • Xie 2014 (AML/(VAL lub OLM)/HCTZ); <p><u>Populacja:</u> Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią lub nadciśnieniem i dyslipidemią.</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u> Co najmniej jedna zmienna wynikowa, która jest zalecana do pomiaru przestrzegania zaleceń (ang. adherence) lub wytrwałość/systematyczność (ang. persistence) przez ISPORi lub jedno z towarzyszących dla danych wskaźników:</p> <ul style="list-style-type: none"> • proporcja liczby dni objętych programem (PDC)*; • wskaźnik posiadania leku (MPR)** • persistence oceniono jako czas do przerwy w leczeniu wynoszącej 30 lub 60 dni lub brak pojawienia się 30 dniowej przerwy w leczeniu (tak/nie) • hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny • hospitalizacja związana z nadciśnieniem • wizyta na ostrym dyżurze z jakiegokolwiek przyczyny • wizyty na ostrym dyżurze związane z nadciśnieniem • wizyty lekarskie związane z nadciśnieniem • odsetek pacjentów uzyskujących cele leczenia nadciśnienia. 	
<p>Parati 2021 Źródło finansowania: Sanofi</p>	<p><u>Typ badania:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Cel:</u> Określenie czy terapia z zastosowaniem produktów złożonych (SPC) przyczynia się do poprawy adherencji, wytrwałości pacjenta w terapii oraz lepszej kontroli ciśnienia krwi (BP) w porównaniu do leków w wolnym skojarzeniu (FEC) w leczeniu nadciśnienia tętniczego.</p> <p><u>Rodzaje włączonych badań:</u> Nie ograniczono – do przeglądu nie włączano jedynie opisu przypadków. Badania zostały włączone, jeśli spełniały następujące kryteria PICO:</p> <p><u>Populacja:</u> dorośli w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego</p> <p><u>Interwencja:</u> schemat SPC,</p> <p><u>Komparator:</u> schemat FEC,</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Adherence (stosowanie się do zaleceń):</u> Większość (18 z 23, 78%) badań mierzących przestrzeganie zaleceń wykazało istotną poprawę wśród pacjentów otrzymujących SPC w porównaniu z FEC. W przypadku 4% badań wykazano numeryczną poprawę, zaś w 13% badań odnotowano brak różnic między SPC a FEC. • <u>Persistence (wytrwałość w terapii):</u> Ogółem w 16 badaniach mierzono trwanie pacjentów w terapii, z czego 14 (88%) badań wykazało, że pacjenci otrzymujący SPC wykazywali znaczącą statystycznie poprawę w wytrwaniu w terapii lub byli istotnie mniej skłonni do przerywania terapii niż pacjenci otrzymujący FEC. W badaniu Simons wykazano, że mediana czasu trwania w terapii (odsetek pacjentów, którzy nie zrealizowali pierwszej kolejnej recepty po 1 miesiącu lub nie wytrwali w leczeniu po 12 miesiącach) była wyraźnie niższa, a odsetek pacjentów, którzy przerywali leczenie w ciągu 12 miesięcy był znacznie wyższy u pacjentów otrzymujących FEC (mediana czasu persistence: 7 miesięcy; 59% zaprzestało

Badanie	Metodyka	Wyniki
	<p>Punkty końcowe: przestrzeganie przez pacjenta zaleceń lekarskich, wytrwałość pacjentów w leczeniu, osiągnięcie docelowych wartości BP oraz obniżenie BP.</p> <p>Badania zostały włączone, jeśli schematy leczenia były identyczne lub składały się z zalecanych przez ESC/ESH i ACC/AHA kombinacji.</p> <p>Przeszukiwane bazy danych: PubMed, EMBASE, The Cochrane Library; dodatkowo przeszukiwano abstraktów na stronach towarzystw naukowych: the American Society of Hypertension, ESC, ESH i the International Society of Hypertension.</p> <p>Data odcięcia: Lipiec 2020; w przypadku abstraktów: 2014-2020</p> <p>Włączone badania: Do przeglądu włączono 44 publikacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 23 badania oceniające adherencję; • 16 badań mierzących wytrwałość pacjentów w terapii; • 20 badań oceniało wielkość redukcji BP; • 9 badań oceniało, czy docelowe BP zostało osiągnięte. <p>Autorzy przeglądu nie podają jakie skojarzenia badane były we włączonych publikacjach, a wyłącznie grupy substancji skojarzonych ze sobą.</p> <p>Wnioski autorów: Przeprowadzony przegląd pokazuje, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym terapia SPC prowadzi do lepszego przestrzegania zaleceń i wytrwałości pacjenta w porównaniu z terapią FEC i może prowadzić do lepszej kontroli BP. Zdaniem autorów, lekarze powinni na nowo rozważyć stosowane strategie leczenia tak, by przepisywać terapię SPC wcześniej lub jako terapię pierwszego rzutu, ponieważ takie podejście może być bardziej opłacalne, zmniejszyć inercję kliniczną lekarza, poprawić przestrzeganie zaleceń lekarskich i wytrwanie w przyjmowaniu leków i ostatecznie poprawić kontrolę BP. Jednak potrzeba więcej dowodów, zwłaszcza z randomizowanych badań kontrolowanych i badań rzeczywistej praktyki, aby potwierdzić te wyniki.</p>	<p>leczenia) niż u osób otrzymujących SPC (mediana czasu persistence: 35 miesięcy; 33% zaprzestano leczenia).</p> <p>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie ciśnienia krwi: Redukcja skurczowego BP (MD: -3,99 [95% CI: -7,92; 0,07]; P=0,05) i rozkurczowego BP (MD: -1,54 [95% CI: -2,67; -0,41]; P=0,0076) były istotnie statystycznie większe podczas terapii SPC w porównaniu z terapią FEC w 12 tygodniu obserwacji. Dla 4. oraz 8. tygodnia obserwacji nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy SPC a FEC. • Osiągnięcie docelowego ciśnienia krwi: Ogółem w 9 badaniach mierzono, czy osiągnięto docelowe wartości BP. Większość badań (6/9) definiowało docelowe BP jako <140/90 mmHg. W 3/9 (33%) badaniach odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiagających docelowe BP w grupie stosujących SPC niż FEC. W kolejnych 2 badaniach (44%) wykazano znacznie wyższy odsetek pacjentów leczonych SPC osiagających docelowe wartości BP w porównaniu z FEC, ale nie przedstawiono żadnej analizy statystycznej.

Skrót: AML – amlodypina, ATOR – atorwastatyna, VAL – walsartan, OLM – olmesartan, HCTZ – hydrochlorotiazyd, MPR – współczynnik posiadania leku (ang. Medical Possession Ratio), PDC – proporcja liczby dni objętych programem; BP – ciśnienie krwi; SPC – produkty złożone jednotabletkowe; FEC – wolne skojarzenia leków

*PDC – stosunek liczby dni, na które pacjent posiadał leki do liczby dni obserwacji;

**MPR – wskaźnik oznacza liczbę dni, w których chory posiadał niezbędny w terapii lek w stosunku do całkowitego czasu trwania terapii;

Spirk 2020 (FLASH) – prospektywne badanie obserwacyjne.Cel:

Zbadanie rzeczywistej praktyki klinicznej oraz efektu terapii (pod względem skuteczności i bezpieczeństwa) skojarzonej zawierającej HCTZ i irbesartan jako terapii I linii lub terapii zastępczej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (stadium II lub III).

Metodyka:

W ramach prospektywnego krajowego badania kohortowego zaproszono kardiologów i lekarzy pierwszego kontaktu prowadzących prywatną praktykę w Szwajcarii do włączenia maksymalnie sześciu pacjentów na jednego lekarza w okresie 1 roku między wrześniem 2008 a 2009 r.

Do badania kwalifikowano chorych ≥ 18 lat z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem (II lub III stopnia), zarówno z wcześniej nieleczonym i z niekontrolowanym po uprzedniej terapii.

Pacjenci stosowali otrzymywali skojarzoną terapię przeciwnadciśnieniową w postaci pojedynczej tabletki zawierającej HCTZ i irbesartan.

Okres badania obejmował 8-tygodniową obserwację po wizycie początkowej (ang. *baseline visit*). Pierwszorzędownym punktem końcowym było osiągnięcie docelowego skurczowego BP poniżej 140 mmHg po 8 tygodniach skojarzonej terapii przeciwnadciśnieniowej.

Wyniki:

Do analizy włączono 781 pacjentów, w tym 491 (63%) pacjentów miało niekontrolowane nadciśnienie, a 289 (37%) nie było wcześniej leczonych. Wśród chorych z niekontrolowanym nadciśnieniem 158 (32%) osób było wcześniej leczonych antagonistami receptora angiotensyny II (ARB), 135 (27%) inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE-I), 141 (29%) beta-blokerami (BB), 89 (18%) blokerami kanałów wapniowych (CCB) i 72 (15%) diuretykami innymi niż HCTZ; 104 (21%) pacjentów otrzymało wcześniej terapię skojarzoną.

W populacji ogólnej średnia redukcja ciśnienia skurczowego/rozkurczowego (SBP/ DBP) po 8 tygodniach obserwacji względem wartości bazowej wynosiła: $3,7 \pm 13,7/11,7 \pm 8,5$ mmHg. W podgrupie leczonych w I linii zmiana ta wyniosła: $26,9 \pm 14,1/13,0 \pm 8,8$ mmHg, zaś w grupie wcześniej leczonych: $21,8 \pm 13,1/11,0 \pm 8,3$ mmHg ($p < 0,001$ dla różnicy między leczeniem pierwszego rzutu a leczeniem substytucyjnym zarówno pod względem ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego).

Skuteczność:

Rekomendowaną przez wytyczne wartość SBP osiągnęło 368 chorych (47%; 95%CI: 44; 51), DBP 492 pacjentów (63%; 95%CI: 60-66), z kolei zarówno skurczowego jak i rozkurczowego BP 312 chorych (40%; 95%CI: 37-43).

Odnotowano większy odsetek osiągających docelową wartość skurczowego BP, gdy SPC stosowano jako leczenie pierwszego rzutu w porównaniu z leczeniem zastępczym (52 vs. 44%; $p = 0,043$). Dla BP rozkurczowego oraz łącznie skurczowego i rozkurczowego nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy podgrupami.

Compliance:

Ogólnie przestrzeganie zaleceń dotyczących leku oceniono na 100% u 368 (47%) pacjentów, 80% u 286 (37%), 50–80% u 69 (9%) osób i 50% u 13 (2%) chorych, brak danych w przypadku 4 (5%) pacjentów.

Wnioski:

Połączenie irbesartanu/HCTZ w jednej tabletkie było dobrze tolerowane i wiązało się ze znaczną redukcją zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego BP. Odsetek pacjentów z osiągniętą kontrolą SBP był większy, gdy kombinacja była przepisywana jako leczenie pierwszego rzutu, co sugerują ostatnie wytyczne ESC/ESH.

7.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Włączone przeglądy systematyczne Weisser 2019 oraz Parati 2021 nie przeprowadziły oceny bezpieczeństwa.

Spirk 2020 (FLASH)

W czasie badania zaobserwowano 145 zdarzeń niepożądanych, w tym najczęściej bóle głowy (ok. 11%) i zawroty głowy (ok. 8%). Nie było różnicy w występowaniu działań niepożądanych pomiędzy leczeniem pierwszego rzutu a leczeniem zastępczym.

Dokładne informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane w badaniu FLASH. Źródło: Spirk 2020

Zdarzenie niepożądane*	Terapia zastępcza N=491	Terapia I linii N=289	Populacja ogólna N=780	Wartość p
Jakiegokolwiek, n (%)	99 (20,2)	46 (15,9)	145 (18,6)	0,14
Ból głowy, n (%)	60 (12,2)	22 (7,6)	82 (10,5)	0,043
Zawroty głowy, n (%)	37 (7,5)	25 (8,7)	62 (7,9)	0,58
Hipotensja, n (%)	8 (1,6)	4 (1,4)	12 (1,5)	0,79
Hipokalemia, n (%)	7 (1,4)	2 (0,7)	9 (1,2)	0,35
Hiperkalemia, n (%)	2 (0,4)	1 (0,3)	3 (0,4)	0,89

* niektórzy pacjenci doświadczyli >1 zdarzenia niepożądanego

7.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL:

W niektórych ChPL produktów złożonych dwuskładnikowych zawarto następującą informację: „Stosowanie produktu złożonego nie jest odpowiednie do rozpoczynania leczenia.” (np. ChPL Tertens-AM, ChPL Alortia, ChPL Vilpin Combi, ChPL Egiramlon) lub “Nie należy stosować produktu Lisiprol HCT w leczeniu początkowym pacjentów z niewydolnością nerek” (ChPL Lisiprol HCT).

Poniżej podano informacje podsumowujące profil bezpieczeństwa ocenianych produktów złożonych na podstawie właściwych dla nich ChPL.

Tabela 11. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL ocenianych produktów

Lp.	Skojarzenie	Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
1	amlodipinum + valsartanum	Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego oceniano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 5 175 pacjentów, z których 2 613 otrzymywało walsartan w skojarzeniu z amlodypiną. Następujące działania niepożądane występowały najczęściej, były najbardziej istotne lub najcięższe: zapalenie nosowej części gardła, objawy grypopodobne, nadwrażliwość, ból głowy, omdlenie, niedociśnienie ortostatyczne, obrzęk, obrzęk z tworzeniem dołka pod wpływem ucisku, obrzęk twarzy, obrzęki obwodowe, zmęczenie, nagłe zaczerwienienie skóry, osłabienie i uderzenia gorąca.
2	amlodipinum + valsartanum + hydrochlorothiazidum	Bezpieczeństwo amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazylem w maksymalnej dawce 10 mg + 320 mg + 25 mg oceniano w jednym krótkotrwałym (8 tygodni), kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 2 271 pacjentów, z których 582 otrzymywało walsartan w skojarzeniu z amlodypiną i hydrochlorotiazylem. Działania niepożądane były na ogół lekkie i przemijające, a tylko w nielicznych przypadkach wymagały przerwania leczenia. W tym badaniu klinicznym z aktywną kontrolą najczęstszą przyczyną przerwania leczenia były zawroty głowy i niedociśnienie tętnicze (0,7%). W 8-tygodniowym kontrolowanym badaniu nie stwierdzono, aby trójlewkowa terapia wywoływała jakiegokolwiek znaczące nowe lub niespodziewane działania niepożądane w porównaniu ze znanymi działaniami po zastosowaniu monoterapii lub leczenia dwiema z trzech substancjami czynnymi. W 8-tygodniowym kontrolowanym badaniu klinicznym zmiany wskaźn ków laboratoryjnych odnotowane po zastosowaniu amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazylem były nieznaczne i zgodne z farmakologicznym mechanizmem działania poszczególnych składników stosowanych w monoterapii. Walsartan zawarty w produkcie leczniczym łagodził działanie hydrochlorotiazylu zmniejszające stężenie potasu.
3	candesartanum + hydrochlorothiazidum	W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazylu obserwowane działania niepożądane były łagodne i przemijające. Częstość odstawienia produktu leczniczego z powodu działań niepożądanych była podobna w grupie otrzymującej kandesartan cyleksetylu z hydrochlorotiazylem (2,3 - 3,3%) i w grupie placebo (2,7 - 4,3%). W badaniach klinicznych dotyczących stosowania kandesartanu cyleksetylu/hydrochlorotiazylu, działania niepożądane były ograniczone do takich, jakie zgłaszano wcześniej podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu i (lub) hydrochlorotiazylu.
4	candesartanum + amlodipinum	<u>Produkt złożony</u> Nie przeprowadzono badań klinicznych. Poniżej opisano działania niepożądane, jakie obserwowano podczas stosowania poszczególnych substancji czynnych osobno. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania jednego ze składników produktu leczniczego (kandesartanu lub amlodypiny) mogą również stanowić potencjalne działania niepożądane produktu Camlocor, nawet jeśli nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. <u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u> <u>Kandesartan:</u>

		<p>W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane były łagodne i przemijające. Nie wykazano związku między wielkością dawki lub wiekiem pacjenta a występowaniem działań niepożądanych. Częstość przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych była podobna w grupie kandesartanu cyleksetylu (3,1%), jak i w grupie placebo (3,2%).</p> <p>W analizie zbiorczej danych uzyskanych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, działania niepożądane związane z kandesartanem cyleksetylu były zdefiniowane na podstawie częstości występowania o co najmniej 1% większej niż częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu placebo. Na bazie tej definicji, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i obwodowego, ból głowy i zakażenia układu oddechowego.</p> <p><u>Amlodypina:</u></p> <p>Najczęściej zgłaszane podczas leczenia działania niepożądane to senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy i szyi, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęki i uczucie zmęczenia.</p>
5	indapamidum + amlodipinum	<p>Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane podczas oddzielnego stosowania indapamidu i amlodypiny to: hipokaliemia, senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, zaburzenie widzenia, podwójne widzenie, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), duszność, ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień, biegunka, zaparcie, wysypka płamkowo-grudkowa, obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni, obrzęk, zmęczenie i astenia.</p>
6	lisinoprilum + amlodipinum	<p>W trakcie kontrolowanego badania klinicznego częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów (n=195) otrzymujących obie substancje czynne jednocześnie nie była większa niż w czasie monoterapii. Działania niepożądane były ograniczone do działań wcześniej zgłaszanych dla amlodypiny i (lub) lizynoprylu. Reakcje niepożądane były zwykle łagodne, przemijające i rzadko uzasadniały przerwanie leczenia produktem Dironorm. Do najczęstszych reakcji niepożądanych podczas leczenia skojarzonego należały: ból głowy (8%), kaszel (5%) i zawroty głowy (3%).</p>
7	lisinoprilum + hydrochlorothiazidum	<p>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: kaszel, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze i ból głowy, które mogą wystąpić u 1 do 10% leczonych pacjentów. Podczas badań klinicznych działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające i w większości przypadków nie wymagały przerwania leczenia.</p>
8	losartanum + amlodipinum	<p><u>Losartan:</u></p> <p>Podczas badań klinicznych najczęściej obserwowanym objawem niepożądanym były zawroty głowy.</p> <p><u>Amlodypina:</u></p> <p>Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem należą: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęk oraz zmęczenie.</p>
9	losartanum + hydrochlorothiazidum	<p>W badaniach klinicznych dotyczących skojarzonego leczenia losartanem potasowym i hydrochlorotiazylem nie stwierdzono występowania specyficznych działań niepożądanych. Występowały jedynie takie działania niepożądane, jakie opisywano wcześniej w odniesieniu do losartanu potasowego i (lub) do hydrochlorotiazylu. W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących leczenia pierwotnego nadciśnienia tętniczego zawroty głowy były jedynym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leku, występującym z częstością większą niż w grupie placebo, u co najmniej 1% pacjentów leczonych losartanem potasowym i hydrochlorotiazylem.</p>
10	perindoprilum + amlodipinum	<p>Najczęstsze działania niepożądane, obserwowane i zgłaszane podczas badań klinicznych to: obrzęk, senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia), zaburzenie smaku, parestezja, zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie), szum uszny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie, niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem), duszność, kaszel, ból brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień, biegunka, zaparcie, świąd, wysypka, wykwit, obrzęk stawów (obrzęk okolicy kostek), kurcze mięśni, zmęczenie i astenia.</p>
11	perindoprilum + indapamidum	<p>Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące po oddzielnym podaniu peryndoprylu i amlodypiny to: obrzęk, senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia), zaburzenie smaku, parestezja, zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie), szum uszny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy i szyi, niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem), duszność, kaszel, ból brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień, biegunka, zaparcie, świąd, wysypka, wykwit, obrzęk stawów (obrzęk okolicy kostek), kurcze mięśni, zmęczenie, astenia.</p>
12	ramiprilum + amlodipinum	<p>Profil bezpieczeństwa ramiprylu obejmuje uporczywy, suchy kaszel oraz reakcje związane z niedociśnieniem. Ciężkie działania niepożądane to: udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, niewydolność nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne oraz neutropenia/agranulocytoza. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia amlodypiną to: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęk oraz uczucie zmęczenia.</p>
13	ramiprilum + felodipinum	<p><u>Produkt złożony:</u></p> <p>Poniższa lista działań niepożądanych i częstości występowania została przygotowana w oparciu o szerokie doświadczenia dotyczące stosowania leku w monoterapii, w typowym zakresie dawkowania określonym na podstawie badań klinicznych i stosowania leku po wprowadzeniu do obrotu.</p>

		<p><u>Ramipryl:</u> Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zwiększenie stężenia potasu w surowicy; ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego; niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne (zaburzenia regulacji ortostatycznej), omdlenie; suchy, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, duszność; nieżyt żołądkowo-jelitowy (reakcje zapalne przewodu pokarmowego), zaburzenia trawienia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty; wysypka, głównie plamkowo-grudkowa; kurcze mięśni, ból mięśni; ból w klatce piersiowej, uczucie zmęczenia.</p> <p><u>Felodypina:</u> Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): obrzęk obwodowy, ból głowy, nagle zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy.</p>
14	ramiprilum + hydrochlorothiazidum	<p>Profil bezpieczeństwa skojarzenia ramiprylu z hydrochlorotiazylem obejmuje działania niepożądane występujące w związku z hipotensją i (lub) hipowolemią na skutek zwiększonej diurezy. Ramipryl może powodować uporczywy suchy kaszel, zaś hydrochlorotiazyd może prowadzić do pogorszenia metabolizmu glukozy, lipidów i kwasu moczowego. Obie substancje czynne wykazują przeciwstawne działanie na stężenie potasu w osoczu. Ciężkie działania niepożądane obejmują obrzęk naczynioruchowy lub reakcje anafilaktyczne, zaburzenie czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne i neutropenię/agranulocytozę.</p>
15	telmisartanum + amlodipinum	<p>Najczęściej występujące działania niepożądane to zawroty głowy i obrzęk obwodowy. Ciężkie omdlenia mogą wystąpić rzadko (u mniej niż 1 na 1000 pacjentów). Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem pojedynczych składników (telmisartanu lub amlodypiny) są możliwymi działaniami niepożądanymi również dla produktu leczniczego z telmisartanem i amlodypiną, nawet jeśli nie występowały w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu.</p>
16	telmisartanum + hydrochlorothiazidum	<p>Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym są zawroty głowy. W rzadko występujących przypadkach ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) może wystąpić ciężki obrzęk naczynioruchowy. W kontrolowanych, randomizowanych badaniach klinicznych 1471 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej telmisartan i hydrochlorotiazyd (n=835) lub sam telmisartan (n=636). Całkowita częstość występowania działań niepożądanych w trakcie stosowania telmisartanu z hydrochlorotiazylem była porównywalna z częstością ich występowania w trakcie stosowania samego telmisartanu. Całkowita częstość działań niepożądanych notowanych podczas stosowania telmisartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 40 mg + 12,5 mg i 80 mg + 12,5 mg i podczas stosowania telmisartanu w monoterapii była porównywalna. Całkowita częstość i profil działań niepożądanych notowanych podczas stosowania telmisartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 80 mg + 25 mg i w dawce 80 mg + 12,5 mg była porównywalna. Zależna od dawki częstość występowania działań niepożądanych nie została ustalona, nie zaobserwowano korelacji z płcią, wiekiem i rasą pacjentów.</p>
17	telmisartanum + indapamidum	<p><u>Telmisartan</u> Do ciężkich działań niepożądanych produktu leczniczego należą reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy (mogą wystąpić rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz ostrą niewydolność nerek.</p> <p>W badaniach kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania działań niepożądanych po podaniu telmisartanu była podobna jak w grupie placebo (41,4 % v. 43,9 %) u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Częstość występowania działań niepożądanych nie miała związku z dawką, nie wykazała korelacji z płcią, wiekiem ani z rasą pacjenta. Profil bezpieczeństwa telmisartanu u pacjentów leczonych w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.</p> <p><u>Indapamid:</u> Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to reakcje nadwrażliwości, głównie skórne, u osób z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych oraz wysypek plamkowo-grudkowych. W badaniach klinicznych hipokaliemię (stężenie potasu w osoczu $< 3,4$ mmol/l) obserwowano u 25% pacjentów, przy czym u 10% pacjentów stężenie potasu wynosiło $< 3,2$ mmol/l po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu wynosiło 0,41 mmol/l. Większość działań niepożądanych dotyczących objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych zależy od dawki. Podczas stosowania indapamidu obserwowano następujące działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): reakcje alergiczne i astmatyczne, reakcje nadwrażliwości (głównie dotyczące skóry, u pacjentów skłonnych do alergii oraz reakcji astmatycznych), grudkowo-plamiste wysypki.</p>
18	valsartanum + hydrochlorothiazidum	<p><u>Produkt złożony:</u> Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i laboratoryjnych występujące częściej po walsartanie z hydrochlorotiazylem niż po podaniu placebo oraz pojedyncze zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały przedstawione niżej z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów. Podczas leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazylem mogą wystąpić działania niepożądane związane z każdym ze składników podanych w monoterapii, których nie obserwowano w badaniach klinicznych. Działania niepożądane występujące niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): odwodnienie, parestezje, nieostre widzenie, szum w uszach, niedociśnienie, kaszel, bóle mięśni, uczucie zmęczenia.</p> <p><u>Walsartan:</u> Działania niepożądane występujące niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból brzucha.</p> <p><u>Hydrochlorotiazyd:</u></p>

		Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): hipokaliemia, zwiększone stężenie lipidów we krwi (zwłaszcza podczas stosowania większych dawek), hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia, niedociśnienie ortostatyczne, utrata apetytu, łagodne nudności i wymioty, pokrzywka i inne postaci wysypki, impotencja.
--	--	--

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Niniejszy rozdział został oparty na udostępnionych Agencji danych rozliczeniowych przez Centrum e-Zdrowie (CEZ). Analiza została oparta o dane dotyczące wielkości i wartości refundacji leków w podziale zgodnym z klasyfikacją anatomiczno-terapeutyczno-chemiczną (ATC). Do oszacowań wykorzystano następujące grupy leków:

- C02 – leki stosowane w nadciśnieniu;
- C03 – leki moczopędne (diuretyki);
- C07 – leki β -adrenolityczne;
- C08 – blokery kanału wapniowego (antagoniści wapnia);
- C09 – leki działające na układ renina-angiotensyna (inhibitory konwertazy angiotensyny).

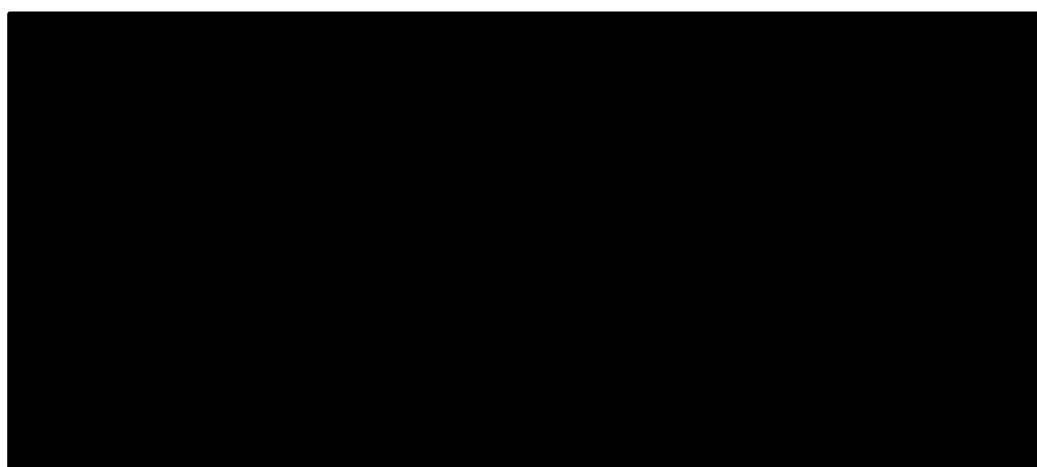
Używany w analizie termin „kopreskrypcja” nie został zdefiniowany w przekazanych danych. Natomiast według raportu CEZ „kopreskrypcja” to łączne stosownie co najmniej dwóch leków hipotensyjnych i przyjęto, że występuje, jeśli realizacja recept na leki nakłada się przez co najmniej 40 dni. Produkty złożone automatycznie uznawano za terapię skojarzoną.

❖ Aktualne koszty leków hipotensyjnych ogółem



Tabela 12. Wartość refundacji i dopłat do leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego (ATC C02, C03, C07, C08 oraz C09) w podziale na lata (w mln PLN). Źródło: NFZ

Koszt	Rok								Łącznie
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
Dopłata pacjenta	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Refundacja	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Łącznie	■	■	■	■	■	■	■	■	■



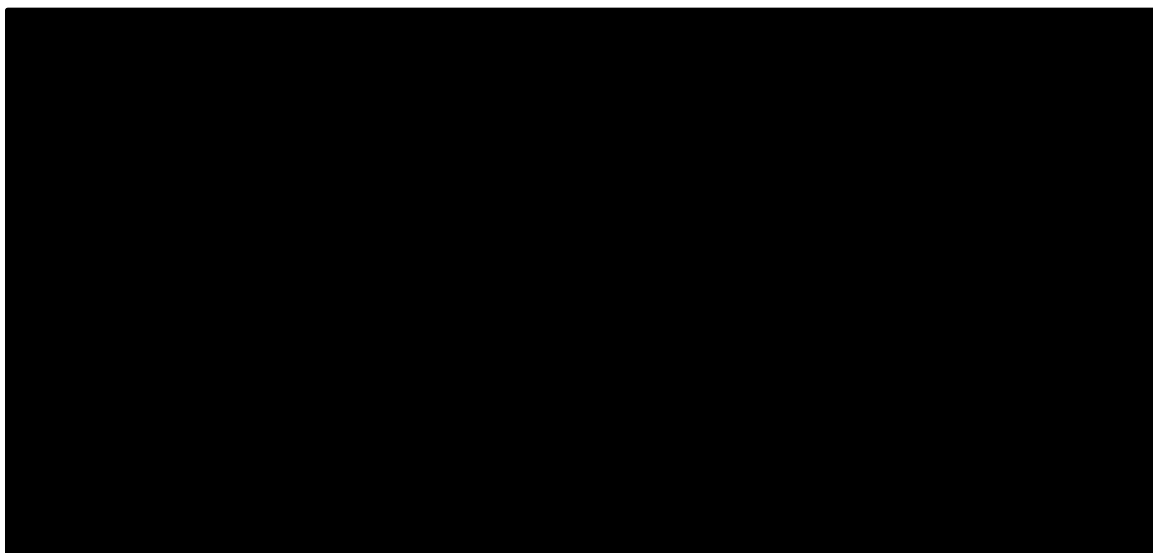
Rysunek 7. Wartość refundacji i dopłat do leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego (ATC C02, C03, C07, C08 oraz C09) w podziale na lata. Źródło: NFZ

❖ **Liczba pacjentów stosujących leczenie skojarzone ogółem**



Tabela 13. Liczba pacjentów realizujących recepty z kopreskrypcją dwóch leków refundowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego (ATC C02, C03, C07, C08 oraz C09) w podziale na lata (w tys.). Źródło: CEZ

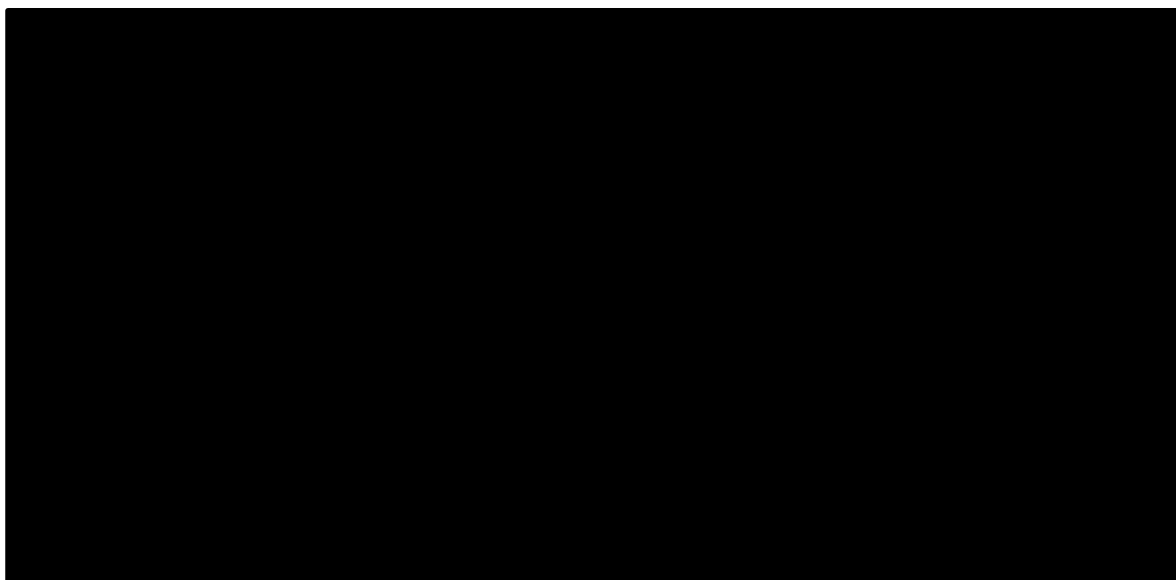
Według kodu ATC	Rok		
	2019	2020	2021
C03 + C08	■	■	■
C03 + C09	■	■	■
C07 + C03	■	■	■
C07 + C08	■	■	■
C07 + C09	■	■	■
C08 + C09	■	■	■
Łącznie	■	■	■



Rysunek 8. Liczba pacjentów realizujących recepty z kopreskrypcją dwóch leków refundowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego (ATC C02, C03, C07, C08 oraz C09) w podziale na lata. Źródło: CEZ

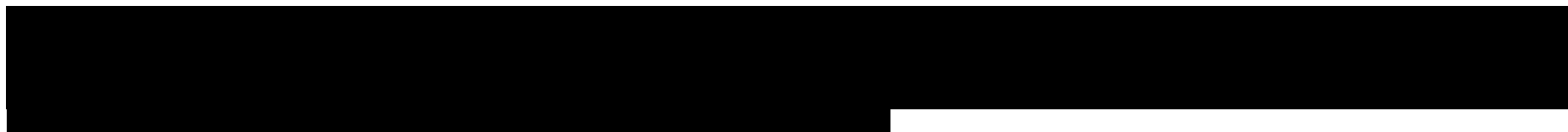
Tabela 14. Liczba pacjentów realizujących recepty z kopreskrypcją trzech leków refundowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego (ATC C02, C03, C07, C08 oraz C09) w podziale na lata. Źródło: CEZ

Według kodu ATC	Rok		
	2019	2020	2021
C03 + C08 + C09	■	■	■
C07 + C03 + C08	■	■	■
C07 + C03 + C09	■	■	■
C07 + C08 + C09	■	■	■
Łącznie	■	■	■



Rysunek 9. Liczba pacjentów realizujących recepty z kopreskrypcją trzech leków refundowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego (ATC C02, C03, C07, C08 oraz C09) w podziale na lata. Źródło: CEZ

❖ **Aktualne wydatki na produkty złożone**

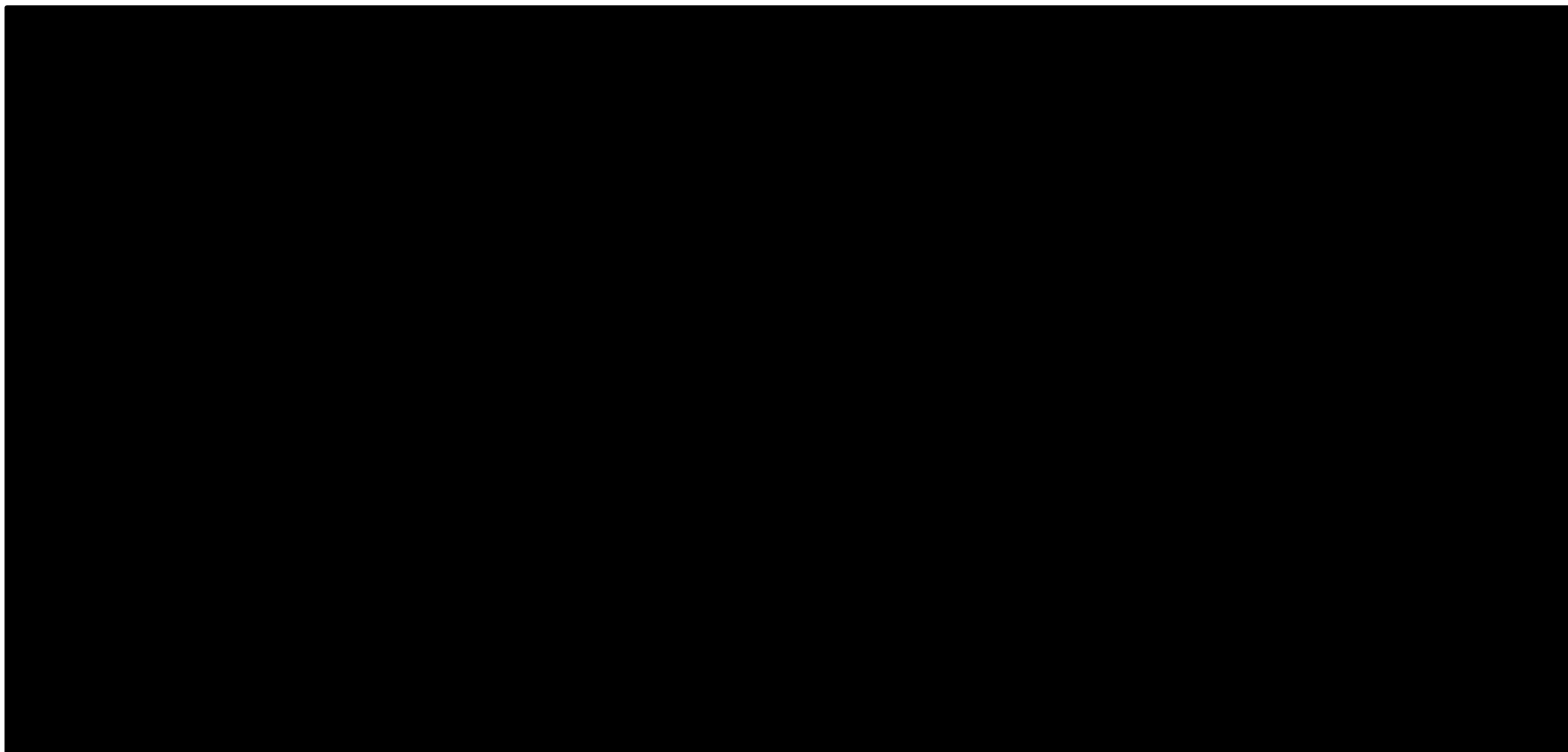


Szczegóły przedstawia poniższa tabela i wykresy.

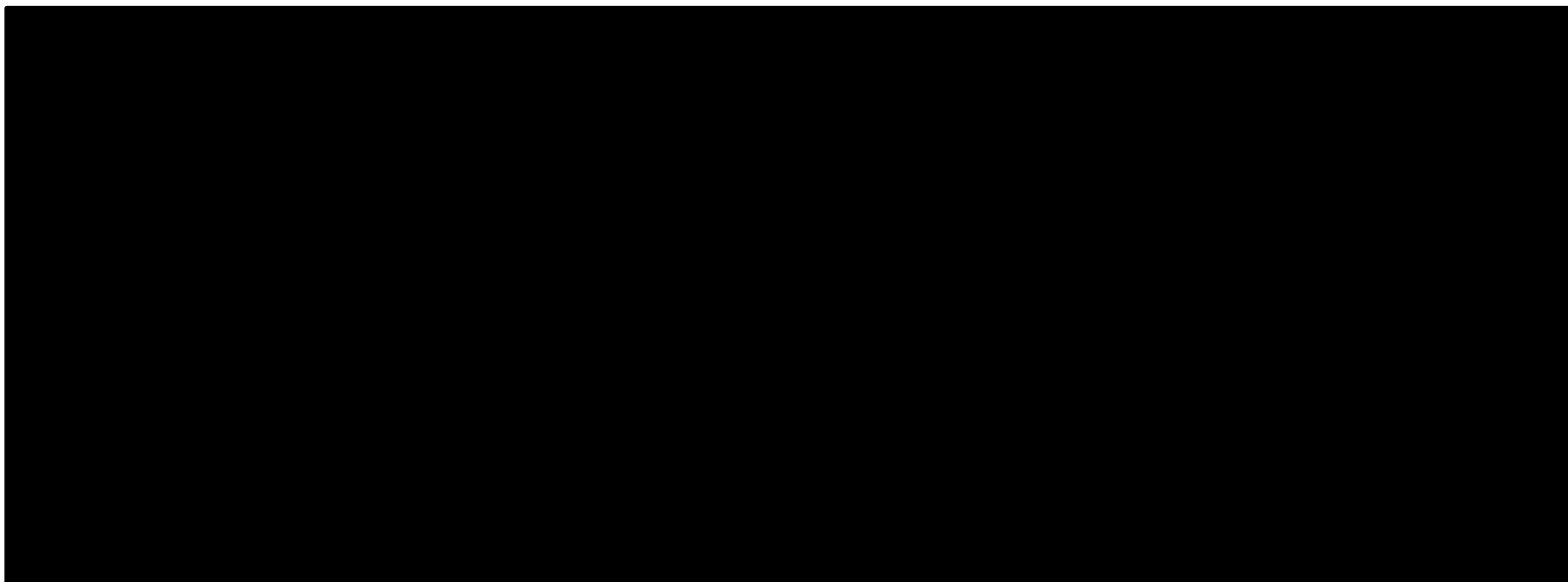
Tabela 15. Wartość refundacji skojarzonych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, wykupionych przez dorosłych pacjentów, w podziale na substancje czynne w podziale na lata (w mln PLN). Źródło: NFZ

Skojarzenie	Rok							
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Amlodipinum + Valsartanum	█	█	█	█	█	█	█	█
Dopłata	█	█	█	█	█	█	█	█
Refundacja	█	█	█	█	█	█	█	█
Indapamidum + Amlodipinum	█	█	█	█	█	█	█	█
Dopłata	█	█	█	█	█	█	█	█
Refundacja	█	█	█	█	█	█	█	█
Lisinoprilum + Amlodipinum	█	█	█	█	█	█	█	█
Dopłata	█	█	█	█	█	█	█	█
Refundacja	█	█	█	█	█	█	█	█
Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum	█	█	█	█	█	█	█	█
Dopłata	█	█	█	█	█	█	█	█
Refundacja	█	█	█	█	█	█	█	█
Losartanum + Amlodipinum	█	█	█	█	█	█	█	█
Dopłata	█	█	█	█	█	█	█	█
Refundacja	█	█	█	█	█	█	█	█
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	█	█	█	█	█	█	█	█
Dopłata	█	█	█	█	█	█	█	█
Refundacja	█	█	█	█	█	█	█	█
Perindoprilum + Amlodipinum	█	█	█	█	█	█	█	█
Dopłata	█	█	█	█	█	█	█	█

Refundacja	■	■	■	■	■	■	■	■
Perindoprilum + Indapamidum	■	■	■	■	■	■	■	■
Dopłata	■	■	■	■	■	■	■	■
Refundacja	■	■	■	■	■	■	■	■
Ramiprilum + Amlodipinum	■	■	■	■	■	■	■	■
Dopłata	■	■	■	■	■	■	■	■
Refundacja	■	■	■	■	■	■	■	■
Ramiprilum + Felodipinum	■	■	■	■	■	■	■	■
Dopłata	■	■	■	■	■	■	■	■
Refundacja	■	■	■	■	■	■	■	■
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	■	■	■	■	■	■	■	■
Dopłata	■	■	■	■	■	■	■	■
Refundacja	■	■	■	■	■	■	■	■
Telmisartanum + Amlodipinum	■	■	■	■	■	■	■	■
Dopłata	■	■	■	■	■	■	■	■
Refundacja	■	■	■	■	■	■	■	■
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	■	■	■	■	■	■	■	■
Dopłata	■	■	■	■	■	■	■	■
Refundacja	■	■	■	■	■	■	■	■
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	■	■	■	■	■	■	■	■
Dopłata	■	■	■	■	■	■	■	■
Refundacja	■	■	■	■	■	■	■	■
Łącznie	■	■	■	■	■	■	■	■
Dopłata	■	■	■	■	■	■	■	■
Refundacja	■	■	■	■	■	■	■	■



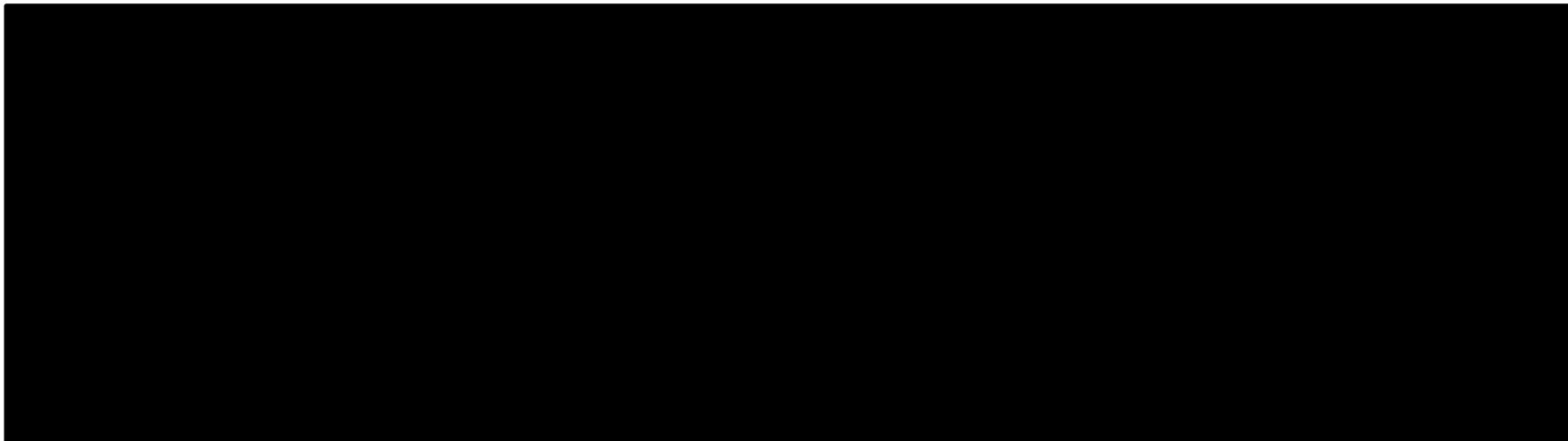
Rysunek 10. Wartość refundacji skojarzonych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, wykupionych przez dorosłych pacjentów, w podziale na substancje czynne w podziale na lata. Źródło: NFZ



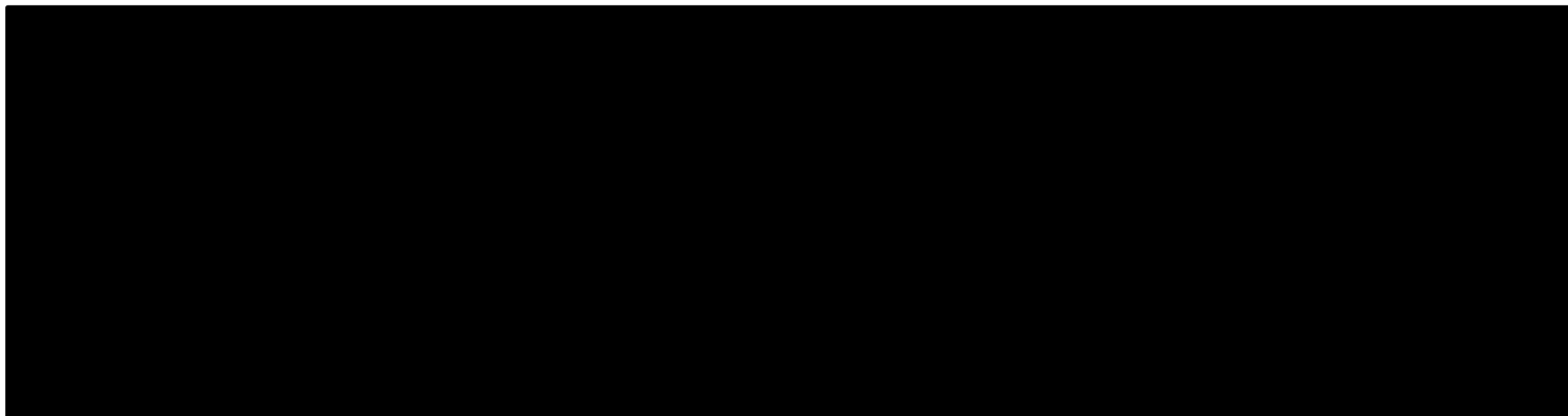
Rysunek 11. Wartość dopłat do refundowanych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, wykupionych przez dorosłych pacjentów, w podziale na substancje czynne w podziale na lata. Źródło: NFZ

❖ Stosowanie produktów złożonych na początku i po roku terapii – analiza w rocznym okresie obserwacji





Rysunek 12. Stosowanie preparatów złożonych (jako jedynych preparatów lub z innymi lekami) u kobiet kontynuujących terapię po roku. Źródło: Prejbisz 2022



Rysunek 13. Stosowanie preparatów złożonych (jako jedynych preparatów lub z innymi lekami) u mężczyzn kontynuujących terapię po roku. Źródło: Prejbisz 2022

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. w leczeniu nadciśnienia tętniczego refundowanych jest 239 produktów leczniczych będących produktami złożonymi (skojarzenia dwóch lub trzech substancji czynnych).

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Porównanie kosztów produktów złożonych jednotabletkowych względem schematów wielotabletkowych

W niniejszym rozdziale zestawione zostały koszty schematów wskazanych w zleceniu MZ w postaci produktu złożonego względem oddzielnych tabletek. Do obliczeń uwzględniono ceny produktów złożonych oraz odpowiadających im pojedynczych leków na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.

Koszty przedstawiono tylko w postaci najczęściej stosowanej dobowo dawki leku (PDD).

Ze względu na znaczną ilość możliwych kombinacji, zdecydowano o ograniczeniu porównań do wariantów skrajnych pod względem mocy tabletek oraz kosztu za PDD. Wariant minimalny i maksymalny oznaczają najniższy i najwyższy koszt za PDD spośród wszystkich dostępnych.

Odstąpiono od porównania schematów zawierających hydrochlorotiazyd (HTCZ). Lek ten nie jest aktualnie refundowany, przez co brak jest wiarygodnych cen, które mogłyby zostać wykorzystane do obliczeń. Nie uwzględniano także schematów, w których w ramach złożenia występuje tabletkowa monoskładnikowa o mocy, która nie jest refundowana.

Nie dysponowano danymi pozwalającymi oszacować odsetek pacjentów, którzy mogliby zastąpić dany schemat leczenia pojedynczą tabletką od początku terapii. Ponadto nie możliwe było określenie, jak rozszerzenie finansowanych wskazań poszczególnych produktów złożonych wpłynie na wielkość obrotu analizowanych leków, a co za tym idzie na podstawy limitu w danych grupach limitowych. Aktualnie produkty pojedyncze stanowią podstawę limitu finansowania – wyjątek stanowi jedynie grupa 45.0 Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone, w ramach której podstawę limitu wyznacza produkt złożony Avasart Plus.

❖ Perspektywa NFZ

Porównanie kosztu za PDD wykazało, że niemal we wszystkich analizowanych przypadkach produkt złożony jest tańszy od pojedynczych tabletek w perspektywie NFZ.

Tabela 16. Koszt poszczególnych schematów – perspektywa NFZ [PLN]

Skojarzenie	Poziom odpłatność i	Koszt złożenia w postaci jednej tabletki		Sumaryczny koszt złożenia z pojedynczych tabletek		Koszt SPC vs. pojedyncze tabletki			
		Koszt za PDD		Koszt za PDD		Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
		Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Różnica bezwzględna	Różnica %	Różnica bezwzględna	Różnica %
Indapamidum + Amlodipinum 1,5+5	30%	0.17	0.17	0.28	0.34	-0.11	-39%	-0.17	-49%
Indapamidum + Amlodipinum 1,5+10	30%	0.17	0.17	0.39	0.51	-0.22	-56%	-0.34	-66%

Ramiprilum + Amlodipinum 5+5	30%	0.17	0.17	0.20	0.33	-0.03	-15%	-0.16	-48%
Ramiprilum + Amlodipinum 10+10	30%	0.34	0.34	0.31	0.65	0.03	9%	-0.31	-48%
Lisinoprilum + Amlodipinum 10+5	ryczałt	0.08	0.08	0.19	0.25	-0.11	-59%	-0.17	-68%
Lisinoprilum + Amlodipinum 20+10	ryczałt	0.16	0.16	0.39	0.49	-0.23	-59%	-0.34	-68%
Perindoprilum + Amlodipinum 5+5	ryczałt	0.08	0.08	0.20	0.25	-0.12	-61%	-0.17	-68%
Perindoprilum + Amlodipinum 10+10	ryczałt	0.16	0.16	0.39	0.49	-0.23	-59%	-0.34	-68%
Perindoprilum + Indapamidum 10+2,5	ryczałt	0.16	0.16	0.43	0.44	-0.27	-63%	-0.29	-65%
Ramiprilum + Felodipinum 5+5	ryczałt	0.16	0.16	0.25	0.33	-0.09	-36%	-0.17	-52%
tert-Butylamini perindoprilum + Amlodipinum 4+5	ryczałt	0.08	0.08	0.20	0.25	-0.12	-61%	-0.17	-68%
tert-Butylamini perindoprilum + Amlodipinum 8+10	ryczałt	0.16	0.16	0.39	0.49	-0.23	-59%	-0.34	-68%
tert-Butylamini Perindoprilum + Indapamidum 8+2,5	ryczałt	0.16	0.16	0.43	0.44	-0.27	-63%	-0.29	-65%
Amlodipinum + Valsartanum 5+80	30%	0.23	0.23	0.34	0.39	-0.11	-33%	-0.17	-43%
Amlodipinum + Valsartanum 10+160	30%	0.45	0.45	1.01	1.24	-0.56	-55%	-0.79	-64%
Candesartanu m cilexetili +	30%	0.23	0.23	0.35	0.39	-0.12	-35%	-0.17	-43%

Amlodipinum 8+5									
Candesartanu m cilexetili + Amlodipinum 16+10	30%	0.45	0.45	0.68	0.79	-0.23	-34%	-0.34	-43%
Losartanum + Amlodipinum 50+5	30%	0.23	0.23	0.33	0.39	-0.10	-31%	-0.17	-43%
Losartanum + Amlodipinum 100+10	30%	0.45	0.45	0.68	0.79	-0.23	-34%	-0.34	-43%
Telmisartanum + Amlodipinum 40+5	30%	0.23	0.23	0.35	0.39	-0.12	-35%	-0.17	-43%
Telmisartanum + Amlodipinum 80+10	30%	0.45	0.45	0.67	0.79	-0.22	-33%	-0.34	-43%
Telmisartanum + Indapamidum 80+2,5	30%	0.45	0.45	0.71	0.74	-0.26	-37%	-0.29	-39%

❖ **Perspektywa pacjenta**

Przeprowadzone obliczenia wykazały, iż terapia złożona w postaci jednej tabletki jest tańsza (w przeliczeniu na PDD) od stosowania osobnych substancji z perspektywy pacjenta.

Tabela 17. Koszt poszczególnych schematów – perspektywa pacjenta [PLN]

Skojarzenie	Poziom odpłatności	Koszt złożenia w postaci jednej tabletki		Sumaryczny koszt złożenia z pojedynczych tabletek		Koszt SPC vs. Pojedyncze tabletki			
		Koszt za PDD		Koszt za PDD		Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
		Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Różnica bezwzględna	Różnica %	Różnica bezwzględna	Różnica %
Indapamidum + Amlodipinum 1,5+5	30%	0.25	0.25	0.40	0.49	-0.16	-39%	-0.24	-49%
Indapamidum + Amlodipinum 1,5+10	30%	0.25	0.25	0.55	0.73	-0.31	-56%	-0.48	-66%
Ramiprilum + Amlodipinum 5+5	30%	0.24	0.24	0.46	0.61	-0.22	-48%	-0.37	-61%
Ramiprilum + Amlodipinum 10+10	30%	0.48	0.48	0.83	1.22	-0.35	-42%	-0.74	-61%

Lisinoprilum + Amlodipinum 10+5	ryczałt	0.19	0.19	0.36	0.43	-0.17	-48%	-0.24	-56%
Lisinoprilum + Amlodipinum 20+10	ryczałt	0.37	0.37	0.70	0.85	-0.33	-47%	-0.48	-56%
Perindoprilum + Amlodipinum 5+5	ryczałt	0.19	0.19	0.36	0.43	-0.17	-48%	-0.24	-56%
Perindoprilum + Amlodipinum 10+10	ryczałt	0.37	0.37	0.70	0.85	-0.33	-47%	-0.48	-56%
Perindoprilum + Indapamidum 10+2,5	ryczałt	0.37	0.37	0.76	0.78	-0.39	-51%	-0.41	-52%
Ramiprilum + Felodipinum 5+5	ryczałt	0.37	0.37	0.53	0.61	-0.16	-30%	-0.24	-39%
tert-Butylamini perindoprilum + Amlodipinum 4+5	ryczałt	0.19	0.19	0.36	0.43	-0.17	-48%	-0.24	-56%
tert-Butylamini perindoprilum + Amlodipinum 8+10	ryczałt	0.37	0.37	0.70	0.85	-0.33	-47%	-0.48	-56%
tert-Butylamini Perindoprilum + Indapamidum 8+2,5	ryczałt	0.37	0.37	0.76	0.78	-0.39	-51%	-0.41	-52%
Amlodipinum + Valsartanum 5+80	30%	0.32	0.32	0.48	0.56	-0.16	-33%	-0.24	-43%
Amlodipinum + Valsartanum 10+160	30%	0.64	0.64	1.44	1.77	-0.80	-55%	-1.12	-64%
Candesartanu m cilexetili + Amlodipinum 8+5	30%	0.32	0.32	0.50	0.56	-0.17	-35%	-0.24	-43%
Candesartanu m cilexetili + Amlodipinum 16+10	30%	0.64	0.64	0.97	1.12	-0.33	-34%	-0.48	-43%
Losartanum + Amlodipinum 50+5	30%	0.32	0.32	0.47	0.56	-0.14	-31%	-0.24	-43%
Losartanum + Amlodipinum 100+10	30%	0.64	0.64	0.97	1.12	-0.33	-34%	-0.48	-43%

Telmisartanum + Amlodipinum 40+5	30%	0.32	0.32	0.50	0.56	-0.17	-35%	-0.24	-43%
Telmisartanum + Amlodipinum 80+10	30%	0.64	0.64	0.96	1.12	-0.31	-33%	-0.48	-43%
Telmisartanum + Indapamidum 80+2,5	30%	0.64	0.64	1.02	1.05	-0.37	-37%	-0.41	-39%

Wpływ na budżet na podstawie publikacji Czech 2020

Cel

Celem analizy było oszacowanie wielkości rynku dotyczącego leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce, który według aktualnych wytycznych towarzystw naukowych może odnotować wzrost udziału SPC. Przeprowadzono symulację przejścia z dotychczasowej terapii składającej się z dwóch lub trzech leków jednoskładnikowych na SPC z zachowaniem równoważności stosowanych składników aktywnych i dawek w zakresie dostępnych w polskim systemie refundacyjnym preparatów hipotensyjnych. Dodatkowo obliczono potencjalne korzyści ekonomiczne dla pacjentów i NFZ wynikające z zamiany.

Metodyka:

Analizę przeprowadzono na podstawie danych PEX PharmaSequence, za okres listopad-grudzień 2020 r. i które obejmowały 6100 aptek ogólnodostępnych i punktów aptecznych.

W celu określenia współwystępowania różnych kombinacji składników aktywnych i dawek wykorzystano dane z paragonów wystawionych przez apteki na poziomie zanonimizowanych unikalnych identyfikatorów pacjentów i lekarzy. Analizę oparto na danych z ponad 2 mln transakcji (pojedynczych paragonów) zawartych w okresie listopad–grudzień 2020 r., w ramach których pacjenci zakupili co najmniej jeden lek hipotensyjny.

Na potrzeby analizy przyjęto, że wszystkie terapie skojarzone, które są obecnie stosowane przy użyciu dwóch lub trzech leków jednoskładnikowych mogą być zamienione na odpowiednik SPC pod względem składników aktywnych i dawek. Wynikiem algorytmu przechodzenia z wolnych skojarzeń na SPC była liczba jednostek w ramach cząsteczko-dawki SPC, które mogą zastąpić obecną terapię jednoskładnikową.

Skutki finansowe zamiany leczenia na SPC dla płatnika publicznego i pacjenta określono na podstawie cen detalicznych/współpłacenia NFZ i pacjentów w przeliczeniu na jednostkę, z uwzględnieniem wag wynikających z wolumenu poszczególnych opakowań zrefundowanych w okresie listopad–grudzień 2020 r.

Wyniki:

Zastąpienie dotychczasowych wolnych skojarzeń równoważnymi im produktami złożonymi dostępnymi w ramach refundacji obniżyłoby całkowity roczny koszt leczenia hipotensyjnego w Polsce o 55,3 mln zł z perspektywy płatnika publicznego oraz o 22,6 mln zł z perspektywy pacjentów. Natomiast w ramach budżetu przeznaczanego na finansowanie bezpłatnych leków dla osób w wieku 75+ oszczędności NFZ wyniosłyby 37,9 mln zł, a oszczędności dla Ministerstwa Zdrowia — 17,4 mln zł.

Zmniejszenie wydatków dla płatnika publicznego generowane jest przede wszystkim poprzez mechanizm, w którym limit finansowania oparty jest tylko na jednej cząsteczce (produkty pojedyncze i złożone finansowane są w obrębie wspólnych grup limitowych).

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Zlecenie MZ dotyczy oceny zasadności rozszerzenia finansowania wskazań refundacyjnych dla produktów złożonych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, w przypadkach innych niż wskazane w ChPL.

Obecne wskazania rejestracyjne produktów złożonych dotyczą leczenia pod warunkiem wcześniejszej terapii jednym ze składników złożenia lub kilkoma monokomponentami podawanymi w osobnych tabletkach.

Aktualne wytyczne kliniczne zalecają rozpoczęcie leczenia nadciśnienia od terapii dwulekowej w postaci jednej tabletki. W przypadku braku kontroli ciśnienia zalecana jest terapia trójlekowa w postaci tabletki złożonej. Finansowanie produktów złożonych w obrębie zarejestrowanych wskazań uniemożliwia ich refundację zgodnie z zalecanym standardem leczenia.

Celem niniejszego zlecenia jest zatem ocena stosowania produktów złożonych w leczeniu nadciśnienia tętniczego bez uprzedniego stosowania składników złożenia w osobnych produktach, co wykracza poza zapisy rejestracyjne leków złożonych refundowanych w Polsce.

Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze pierwotne (samoistne) to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego spowodowane różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które powodują zaburzenie fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego. W przeciwieństwie do nadciśnienia wtórnego, w pierwotnym nie udaje się wykryć jednoznacznej przyczyny.

Według danych NFZ w 2020 r. w Polsce żyło ok. 9,9 mln dorosłych osób z nadciśnieniem tętniczym, w tym ok. 5,5 mln kobiet oraz 4,4 mln mężczyzn. Z kolei współczynnik chorobowości na 100 tys. dorosłej ludności wynosił 317,5.

Alternatywne technologie medyczne

Produkty jednoskładnikowe zawierające monokomponenty ocenianych produktów złożonych.

Analiza skuteczności

Do analizy włączono 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą: **Weisser 2019** oraz **Parati 2021** – oceniające skuteczność tabletek złożonych pod względem stosowania się do terapii nadciśnienia, trwania pacjenta w terapii oraz osiągnięcia docelowego ciśnienia krwi w porównaniu do schematu leczenia z zastosowaniem produktów w wolnych skojarzeniach.

Ponadto, opisano także badanie obserwacyjne **FLASH (Spirk 2020)**, które nie było ujęte w ww. przeglądach. Badanie oceniało skuteczność skojarzenia irbesartan + hydrochlorotiazyd w jednej tabletkce w leczeniu nadciśnienia tętniczego, z rozróżnieniem na leczenie I linii oraz leczenie zastępcze, co uznano za istotne dla niniejszego problemu decyzyjnego. W badaniu nie było grupy kontrolnej.

Autorzy przeglądów Weisser 2019 i Parati 2020 wykazali, że stosowanie SCP wpływało na lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz wytrwanie pacjenta w terapii, a w konsekwencji przekładało się na poprawę kontroli ciśnienia krwi w porównaniu do stosowania kilku tabletek jednocześnie.

Z kolei w badaniu FLASH rekomendowaną przez wytyczne wartość SBP osiągnęło 368 chorych (47%; 95%CI: 44; 51), DBP 492 pacjentów (63%; 95%CI: 60-66), z kolei zarówno skurczowego jak i rozkurczowego BP 312 chorych (40%; 95%CI: 37-43). Odnotowano większy odsetek osiągających docelową wartość skurczowego BP, gdy SPC stosowano jako leczenie pierwszego rzutu w porównaniu z leczeniem zastępczym (52 vs. 44%; p = 0,043). Ogólnie przestrzeganie zaleceń dotyczących leku oceniono na 100% u 368 (47%) pacjentów, 80% u 286 (37%), 50–80% u 69 (9%) osób i 50% u 13 (2%) chorych, brak danych w przypadku 4 (5%) pacjentów.

Analiza bezpieczeństwa

Włączone przeglądy systematyczne Weisser 2019 oraz Parati 2021 nie przeprowadziły oceny bezpieczeństwa.

Spirk 2020 (FLASH)

W czasie badania zaobserwowano 145 zdarzeń niepożądanych, w tym najczęściej bóle głowy (ok. 11%) i zawroty głowy (ok. 8%). Nie było różnicy w występowaniu działań niepożądanych pomiędzy leczeniem pierwszego rzutu a leczeniem zastępczym.

Rekomendacje kliniczne

Opisano 4 dokumenty wytycznych (PTNT 2019, ISH 2020, ESC/ESH 2018 i ACC/AHA 2017), w których odniesiono się do kwestii stosowania preparatów złożonych (ang. *fixed dose/poly pill/single pill*) w 1. linii leczenia nadciśnienia tętniczego.

Polskie i europejskie rekomendacje (PTNT 2019 i ESC/ESH 2018) zalecają **rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej w postaci pojedynczej tabletki**, co zgodnie z wytycznymi zapewnia wyższą skuteczność rozpoczęcia leczenia względem monoterapii. **Rekomenduje się ponadto wdrożenie terapii trójlekowej w postaci jednej tabletki złożonej w przypadku braku kontroli ciśnienia za pomocą terapii dwulekowej.** Zaobserwowano także, iż skojarzenia leków w małych dawkach są bardziej skuteczne niż maksymalna dawka stosowana w monoterapii. Ponadto, autorzy wytycznych wskazują, że rozpoczynanie leczenia od terapii złożonej jednotabletkowej wiąże się z lepszym długoterminowym przestrzeganiem zaleceń lekarskich oraz redukcją ryzyka przerwania leczenia i niższym ryzykiem incydentów CV. Terapia skojarzona jest również zalecana przez najnowsze międzynarodowe wytyczne ISH z 2020 r., których autorzy powołują się na wspomniane wytyczne ESC/ESH z 2018 r. Ich autorzy podkreślają w nich, że stosowanie tabletek SPC wpływa na poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich, a jednocześnie wiąże się ze znacznie niższym ryzykiem wystąpienia złożonych punktów końcowych (tj: zgon lub hospitalizacja z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca lub udaru mózgu).

W amerykańskich wytycznych ACC/AHA z 2017 r. wskazano, że u osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym korzystne jest podawanie leków hipotensyjnych raz dziennie, a nie kilka razy dziennie, ponieważ zmniejszenie liczby dawek dziennych wydaje się być skuteczne w zwiększaniu przestrzegania zaleceń lekarskich. Taka strategia leczenia powinna być wdrożona jako terapia pierwszego rzutu.

Wytyczne kliniczne swoje zalecenia dla stosowania produktów złożonych opierają głównie na przeglądach systematycznych dowodzących lepszego przestrzegania zaleceń lekarskich.

W kontekście analizowanego problemu decyzyjnego warto zwrócić uwagę, że w wytycznych klinicznych nie wskazuje się na konkretne produkty złożone, a jedynie na grupy substancji, które powinny być ze sobą połączone.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Nie dysponowano danymi pozwalającymi oszacować odsetek pacjentów, którzy mogliby zastąpić dany schemat leczenia pojedynczą tabletką od początku terapii. Ponadto nie możliwe było określenie, jak rozszerzenie finansowanych wskazań poszczególnych produktów złożonych wpłynie na wielkość obrotu analizowanych leków, a co za tym idzie na podstawy limitu w danych grupach limitowych.

Obliczenia dokonano w postaci porównania kosztów za PDD poszczególnych schematów.

Porównanie kosztu za PDD wykazało, że niemal we wszystkich analizowanych przypadkach produkt złożony jest tańszy od pojedynczych tabletek w perspektywie NFZ. Perspektywa NFZ także wykazała, że leki typu SPC są tańsze od stosowania osobnych tabletek.

Powyższe wnioski potwierdza także publikacja Czech 2020, w ramach której szacowano efekt przejścia z dotychczasowej terapii składającej się z dwóch lub trzech leków jednoskładnikowych na SPC wpłynie na wydatki NFZ i pacjentów. Autorzy publikacji obliczyli, iż zastąpienie dotychczasowych wolnych skojarzeń równoważnymi im produktami złożonymi dostępnymi w ramach refundacji obniżyłoby całkowity roczny koszt leczenia hipotensyjnego w Polsce o 55,3 mln zł z perspektywy płatnika publicznego oraz o 22,6 mln zł z perspektywy pacjentów.

Opinia ekspertów klinicznych

Ankietowani eksperci kliniczni zgodnie wskazali, że inicjowanie leczenia nadciśnienia preparatami złożonymi jest zasadne. Prof. dr hab. Andrzej Januszewicz, dr hab. n. med. Jacek Lewandowski oraz prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek podkreślają, że aktualne wytyczne zalecają takie postępowanie. Dr hab. n. med. Jacek Lewandowski wskazuje, że stosowanie terapii złożonych przynosi wiele korzyści, dotyczących m.in. bezpieczeństwa terapii, szybkości osiągania celu terapeutycznego, ograniczenia liczby powikłań sercowo-naczyniowych oraz adherence. Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek wskazuje, że zgodnie z obecnymi wytycznymi należy rozpoczynać terapię od leków dwuskładnikowych, a następnie w razie potrzeby intensyfikacji leczenia stosować preparaty 3-składnikowe. Podkreśla, że jest to uproszczenie schematu leczenia, co wspiera stosowanie się pacjentów do zaleceń.

Do możliwych problemów związanych ze stosowaniem preparatów złożonych w inicjowaniu terapii nadciśnienia eksperci wskazali trudności w dobraniu i modyfikowaniu dawki.

Eksperti wskazali również trzy główne grupy pacjentów, u których preferowane jest rozpoczynanie leczenia preparatami jednoskładnikowymi: pacjenci z nieznacznie podwyższonym ciśnieniem (skurczowe maksymalnie 150 mm Hg), pacjenci z zespołem kruchości oraz osoby powyżej 80 roku życia.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Parati 2021	Parati G et al. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension. <i>Hypertension</i> . 2021;77:692–705.
Spirk 2020	Spirk D et al. First Line Combination Therapy in the Treatment of Stage II and III Hypertension (FLASH). <i>Front Cardiovasc Med</i> . 2020; 7: 46.
Weisser 2019	Weisser B et al. Single Pill Regimen Leads to Better Adherence and Clinical Outcome in Daily Practice in Patients Suffering from Hypertension and/ or Dyslipidemia: Results of a Meta-Analysis. <i>High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention</i> (2020) 27:157–164

Rekomendacje kliniczne

ISH 2020	Unger T et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. <i>Hypertension</i> . 2020;75:1334-1357.
ESC/ESH 2018	2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. <i>European Heart Journal</i> (2018) 39, 3021–3104.
ACC/AHA 2017	Whelton P et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. <i>Hypertension</i> . 2018 Jun;71(6):1269-1324.
PTNT 2019	Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. <i>Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2019</i> , tom 5, nr 1, strony: 1–86

Pozostałe publikacje

Czech 2020	Marcin Czech et al., Use of SPC in AH in Poland: The current practice and guidelines. <i>Cardiology Journal</i> 2022, Vol. 29, No. 3.
Dobrowolski 2022	Dobrowolski P et al. Struktura terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce w latach 2019-2021.
Prejbisz 2022	Prejbisz A et al. Rozpoczynanie i intensyfikacja terapii nadciśnienia tętniczego – ocena w rocznym okresie obserwacji
PRISMA 2020	Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. <i>BMJ</i> 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: http://www.prisma-statement.org/
CADATH 2023a	SR / MA / HTA / ITC - PubMed. In: CADTH Search Filters Database. Ottawa: CADTH; 2023: https://searchfilters.cadth.ca/link/99 . Dostęp 2023-04-19.
CADATH 2023b	RCT / CCT - PubMed. In: CADTH Search Filters Database. Ottawa: CADTH; 2023: https://searchfilters.cadth.ca/link/108 . Dostęp 2023-04-19.
CADATH 2023c	SR / MA / HTA / ITC - MEDLINE, Embase, PsycInfo. In: CADTH Search Filters Database. Ottawa: CADTH; 2023: https://searchfilters.cadth.ca/link/33 . Dostęp 2023-04-19.
CADATH 2023d	RCT / CCT - MEDLINE, Embase, PsycInfo. In: CADTH Search Filters Database. Ottawa: CADTH; 2023: https://searchfilters.cadth.ca/link/35 . Dostęp 2023-04-19.

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 4.04.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
13	#6 and #9 and #12	1 075
12	#10 or #11	4 634 156
11	"systematic"[filter] OR "meta-analysis"[pt] OR "meta-analysis as topic"[mh] OR "meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR "met analy*[tw] OR "integrative research"[tiab] OR "integrative review*[tiab] OR "integrative overview*[tiab] OR "research integration*[tiab] OR "research overview*[tiab] OR "collaborative review*[tiab] OR "collaborative overview*[tiab] OR "systematic review"[pt] OR "systematic reviews as topic"[mh] OR "systematic review*[tiab] OR "technology assessment*[tiab] OR "technology overview*[tiab] OR "technology appraisal*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR "comparative efficacy"[tiab] OR "comparative effectiveness"[tiab] OR "outcomes research"[tiab] OR "indirect comparison*[tiab] OR "Bayesian comparison"[tiab] OR ("indirect treatment"[tiab] OR "mixed-treatment"[tiab]) AND comparison*[tiab] OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR "systematic overview*[tiab] OR "methodological overview*[tiab] OR "methodologic overview*[tiab] OR "methodological review*[tiab] OR "methodologic review*[tiab] OR "quantitative review*[tiab] OR "quantitative overview*[tiab] OR "quantitative syntheses*[tiab] OR "pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR "hand search*[tiab] OR "meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR "data syntheses*[tiab] OR "data extraction"[tiab] OR "data abstraction*[tiab] OR "mantel haenszel"[tiab] OR peto[tiab] OR "der-simonian"[tiab] OR dersimonian[tiab] OR "fixed effect*[tiab] OR "multiple treatment comparison"[tiab] OR "mixed treatment meta-analys*[tiab] OR "umbrella review*[tiab] OR ("multiple paramet*[tiab] AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR ("multi-paramet*[tiab] AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR ((multiparameter*[tiab] AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]	626 306
10	"Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR "Pragmatic Clinical Trial"[pt] OR "Equivalence Trial"[pt] OR "Clinical Trial, Phase III"[pt] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[mh] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[mh] OR "Random Allocation"[mh] OR "Double-Blind Method"[mh] OR "Single-Blind Method"[mh] OR Placebos[Mesh:NoExp] OR "Control Groups"[mh] OR (random*[tiab] OR sham[tiab] OR placebo*[tiab] OR ((singl*[tiab] OR doubl*[tiab]) AND (blind*[tiab] OR dumm*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ((tripl*[tiab] OR trebl*[tiab]) AND (blind*[tiab] OR dumm*[tiab] OR mask*[tiab])) OR (control*[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab] OR group*[tiab])) OR (Nonrandom*[tiab] OR "non random*[tiab] OR "non-random*[tiab] OR "quasi-random*[tiab] OR quasirandom*[tiab] OR allocated[tiab] OR ("open label"[tiab] OR "open-label"[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR ((equivalence[tiab] OR superiority[tiab] OR "non-inferiority"[tiab] OR noninferiority[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR ("pragmatic study"[tiab] OR "pragmatic studies"[tiab] OR ((pragmatic[tiab] OR practical[tiab] AND trial*[tiab] OR ((quasiexperimental[tiab] OR "quasi-experimental"[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR (phase[ti] AND (III[t] OR 3[ti]) AND (study[t] OR studies[ti] OR trial*[ti])) OR (phase[ot] AND (III[ot] OR 3[ot]) AND (study[ot] OR studies[ot] OR trial*[ot]))	4 281 546
9	#7 or #8	616 747
8	hypertension	616 747
7	"Hypertension"[Mesh]	314 765
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	21 247
5	FDC	3 067
4	SPC	8 443
3	polypill	626
2	fixed-dose	9 800
1	single-pill	684

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 4.04.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	single-pill	297
2	fixed-dose	7 885
3	polypill	156
4	SPC	513
5	FDC	1 337
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	8 891
7	MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees	26 345
8	hypertension	74 746
9	#7 or #8	74 746
10	#6 and #9	1 107

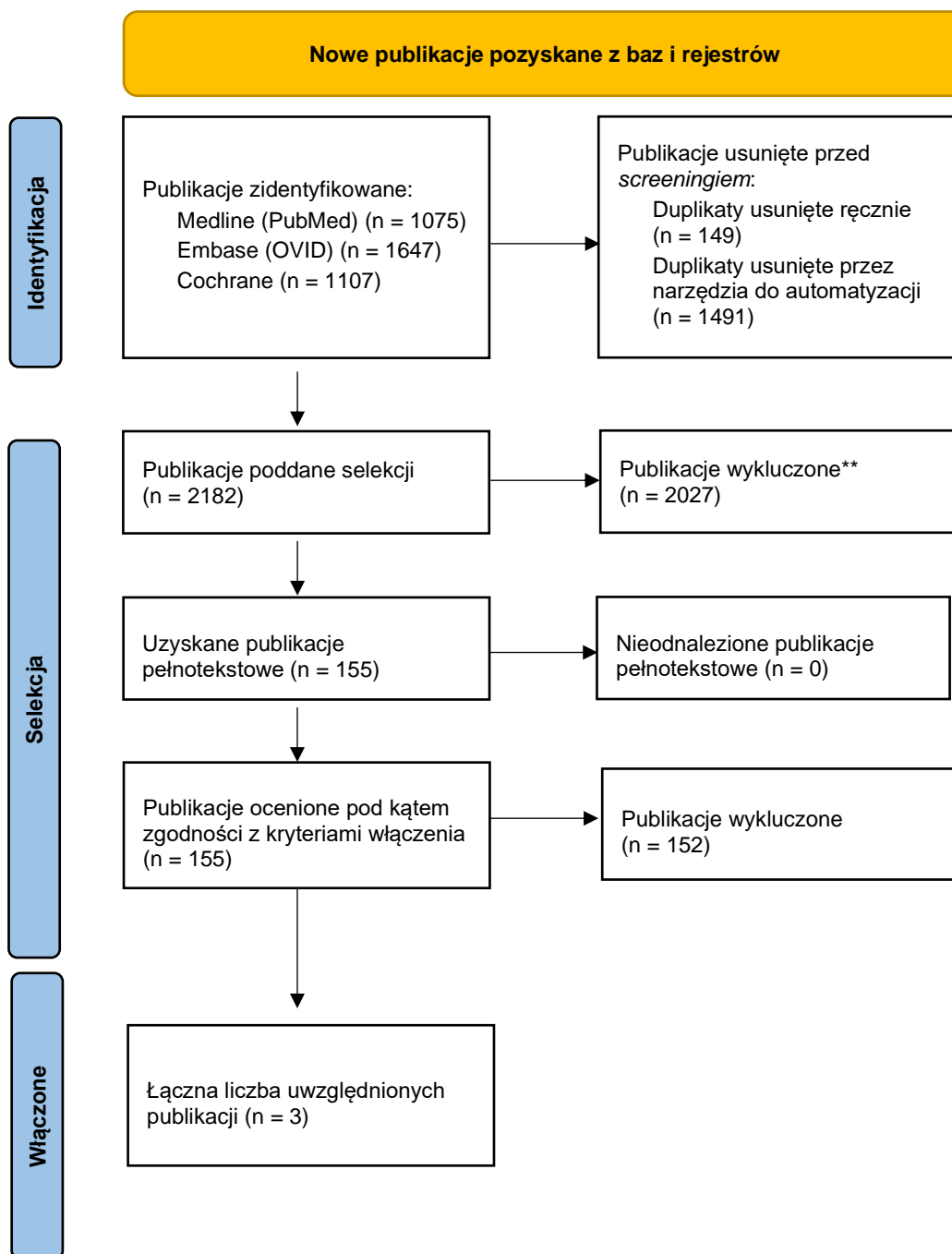
Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 4.04.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	single-pill.af.	1 143
2	fixed-dose.af.	17 147
3	polypill.af.	798
4	SPC.af.	11 546
5	FDC.af.	5 113
6	or/1-5	33 293
7	exp hypertension/	903 521
8	hypertension.af.	1 134 168
9	or/7-8	1 214 601
10	(systematic review or meta-analysis).pt.	0
11	meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/	627 644
12	((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf.	394 562
13	((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf.	18 143
14	((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf.	55 266
15	(data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf.	49 829
16	(handsearch* or hand search*).ti,ab,kf.	13 619
17	(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf.	47 163
18	(met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf.	20 173
19	(meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf.	18 177
20	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.	740 768
21	(medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.	448 163
22	(cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.	31 167
23	(comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf.	26 033
24	(outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf.	16 314
25	((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf.	7 534

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
26	(meta-analysis or systematic review).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	701 278
27	(multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf.	429
28	(mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*)).ti,ab,kf.	258
29	umbrella review*.ti,ab,kf.	1 533
30	(multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	28
31	(multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	21
32	(multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	23
33	or/10-23	973 551
34	(Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Pragmatic Clinical Trial or Equivalence Trial or Clinical Trial, Phase III).pt.	0
35	Randomized Controlled Trial/	777 293
36	exp Randomized Controlled Trials as Topic/	256 841
37	Randomized Controlled Trial (topic)/	256 731
38	Controlled Clinical Trial/	468 891
39	exp Controlled Clinical Trials as Topic/	266 464
40	Controlled Clinical Trial (topic)/	13 504
41	Randomization/	98 648
42	Random Allocation/	94 778
43	Double-Blind Method/	183 940
44	Double Blind Procedure/	208 823
45	Double-Blind Studies/	166 362
46	Single-Blind Method/	49 199
47	Single Blind Procedure/	51 265
48	Single-Blind Studies/	51 265
49	Placebos/	344 082
50	Placebo/	400 807
51	Control Groups/	110 925
52	Control Group/	110 925
53	(random* or sham or placebo*).ti,ab,hw,kf.	2 521 854
54	((singl* or doubl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf.	359 448
55	((tripl* or trebl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf.	2 092
56	(control* adj3 (study or studies or trial* or group*)).ti,ab,kf.	1 708 778
57	(Nonrandom* or non random* or non-random* or quasi-random* or quasirandom*).ti,ab,hw,kf.	69 538
58	allocated.ti,ab,hw.	108 119
59	((open label or open-label) adj5 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	86 054
60	((equivalence or superiority or non-inferiority or noninferiority) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	18 114
61	(pragmatic study or pragmatic studies).ti,ab,hw,kf.	898
62	((pragmatic or practical) adj3 trial*).ti,ab,hw,kf.	8 574
63	((quasiexperimental or quasi-experimental) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	19 087
64	(phase adj3 (III or "3") adj3 (study or studies or trial*)).ti,hw,kf.	125 224
65	or/34-64	3 730 522

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
66	33 or 65	4 325 313
67	6 and 9 and 66	1 647

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań



11.3. Produkty złożone refundowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Tabela 21. Produkty złożone refundowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	GTIN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe									
Indapamidum + Amlodipinum	Tertens-AM, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 1,5+10 mg	30 szt.	05909991092566	12,61	13,24	15,32	7,36	30%	10,17
	Tertens-AM, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 1,5+5 mg	30 szt.	05909991092597	11,53	12,11	14,19	7,36	30%	9,04
41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny									
Ramiprilum + Amlodipinum	Egiramlon, kaps. twarde, 10+10 mg	30 szt.	05909990936885	12,20	12,81	16,37	14,40	30%	6,29
	Egiramlon, kaps. twarde, 10+5 mg	30 szt.	05909990936854	6,10	6,41	8,47	7,20	30%	3,43
	Egiramlon, kaps. twarde, 5+10 mg	30 szt.	05909990936809	12,20	12,81	16,37	14,40	30%	6,29
	Egiramlon, kaps. twarde, 5+5 mg	30 szt.	05909990936779	6,10	6,41	8,47	7,20	30%	3,43
	Ramizek Combi, kaps. twarde, 10+10 mg	30 szt.	05909991142759	12,05	12,65	16,21	14,40	30%	6,13
	Ramizek Combi, kaps. twarde, 10+10 mg	60 szt.	05909991142728	24,11	25,32	30,91	28,80	30%	10,75
	Ramizek Combi, kaps. twarde, 10+5 mg	30 szt.	05909991142636	6,03	6,33	8,38	7,20	30%	3,34
	Ramizek Combi, kaps. twarde, 10+5 mg	60 szt.	05909991142643	12,05	12,65	16,21	14,40	30%	6,13
	Ramizek Combi, kaps. twarde, 5+10 mg	30 szt.	05909991142681	12,05	12,65	16,21	14,40	30%	6,13
	Ramizek Combi, kaps. twarde, 5+10 mg	60 szt.	05909991142674	24,11	25,32	30,91	28,80	30%	10,75
	Ramizek Combi, kaps. twarde, 5+5 mg	30 szt.	05909991142520	6,03	6,33	8,38	7,20	30%	3,34
	Ramizek Combi, kaps. twarde, 5+5 mg	60 szt.	05909991142513	12,05	12,65	16,21	14,40	30%	6,13
	Rimal, kaps. twarde, 10+10 mg	30 szt.	05903060611542	12,06	12,66	16,22	14,40	30%	6,14

	Rimal, kaps. twarde, 10+5 mg	30 szt.	05903060611504	6,03	6,33	8,38	7,20	30%	3,34
	Rimal, kaps. twarde, 5+10 mg	30 szt.	05903060611467	12,06	12,66	16,22	14,40	30%	6,14
	Rimal, kaps. twarde, 5+5 mg	30 szt.	05903060611429	6,03	6,33	8,38	7,20	30%	3,34
	Sumilar, kaps. twarde, 10+10 mg	30 szt.	05907626709520	12,05	12,65	16,21	14,40	30%	6,13
	Sumilar, kaps. twarde, 10+5 mg	30 szt.	05907626709513	6,03	6,33	8,38	7,20	30%	3,34
	Sumilar, kaps. twarde, 5+10 mg	30 szt.	05907626709506	12,05	12,65	16,21	14,40	30%	6,13
	Sumilar, kaps. twarde, 5+5 mg	30 szt.	05907626709490	6,03	6,33	8,38	7,20	30%	3,34
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone									
Lisinoprilum + Amlodipinum	Dironorm, tabl., 10+5 mg	30 szt.	05909990701803	13,28	13,94	15,57	5,56	ryczałt	13,21
	Dironorm, tabl., 20+10 mg	30 szt.	05909990761685	20,20	21,21	24,16	11,11	ryczałt	19,45
	Dironorm, tabl., 20+5 mg	30 szt.	05909990970520	18,36	19,28	22,23	11,11	ryczałt	17,52
Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum	Lisiprol HCT, tabl., 10+12,5 mg	30 szt.	05909990708352	12,53	13,16	14,80	5,56	ryczałt	12,44
	Lisiprol HCT, tabl., 20+12,5 mg	30 szt.	05909990708369	17,93	18,83	21,79	11,11	ryczałt	17,08
	Lisiprol HCT, tabl., 20+25 mg	28 szt.	05909991167714	16,85	17,69	20,48	10,37	ryczałt	16,08
Perindoprilum + Amlodipinum	Vilpin Combi, tabl., 10+10 mg	30 szt.	05909991467715	19,87	20,86	23,80	11,11	ryczałt	19,09
	Vilpin Combi, tabl., 10+5 mg	30 szt.	05909991467685	19,87	20,86	23,80	11,11	ryczałt	19,09
	Vilpin Combi, tabl., 5+10 mg	30 szt.	05909991467678	9,94	10,44	12,07	5,56	ryczałt	9,71
	Vilpin Combi, tabl., 5+5 mg	30 szt.	05909991467647	9,94	10,44	12,07	5,56	ryczałt	9,71
Perindoprilum + Indapamidum	Indix Combi, tabl. powl., 10+2,5 mg	30 szt.	05909991316600	21,60	22,68	25,63	11,11	ryczałt	20,92
	Indix Combi, tabl. powl., 2,5+0,625 mg	30 szt.	05909991050290	6,75	7,09	7,90	2,78	ryczałt	7,90
	Indix Combi, tabl. powl., 5+1,25 mg	30 szt.	05909991050344	13,50	14,18	15,81	5,56	ryczałt	13,45
Perindoprilum argininum + Amlodipinum	Co-Prestarium, tabl., 10+10 mg	30 szt.	05909990669400	26,78	28,12	31,07	11,11	ryczałt	26,36
	Co-Prestarium, tabl., 10+5 mg	30 szt.	05909990669332	26,78	28,12	31,07	11,11	ryczałt	26,36
	Co-Prestarium, tabl., 5+10 mg	30 szt.	05909990669387	17,55	18,43	20,05	5,56	ryczałt	17,69
	Co-Prestarium, tabl., 5+5 mg	30 szt.	05909990669301	17,55	18,43	20,05	5,56	ryczałt	17,69
Perindoprilum argininum + Indapamidum	Noliprel Bi-Forte, tabl. powl., 10+2,5 mg	30 szt.	05909990707782	35,60	37,38	40,33	11,11	ryczałt	35,62
	Noliprel Forte, tabl. powl., 5+1,25 mg	30 szt.	05909990055029	23,46	24,63	26,26	5,56	ryczałt	23,90
	Tertensif Bi-Kombi, tabl. powl., 10+2,5 mg	30 szt.	05909990715206	35,60	37,38	40,33	11,11	ryczałt	35,62
	Tertensif Kombi, tabl. powl., 5+1,25 mg	30 szt.	05909990055678	23,46	24,63	26,26	5,56	ryczałt	23,90

Ramiprilum + Felodipinum	Delmuno 2,5, tabl. powl., 2,5+2,5 mg	28 szt.	05909990973118	11,29	11,85	13,37	5,18	ryczałt	11,39	
	Delmuno 5, tabl. powl., 5+5 mg	28 szt.	05909990973217	14,47	15,19	17,97	10,37	ryczałt	13,57	
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Ampril HD, tabl., 5+25 mg	30 szt.	05909990573233	11,23	11,79	14,74	11,11	ryczałt	10,03	
	Ampril HL, tabl., 2,5+12,5 mg	30 szt.	05909990573226	8,09	8,49	10,12	5,56	ryczałt	7,76	
	Tritace 2,5 Comb, tabl., 2,5+12,5 mg	28 szt.	05909990885312	8,05	8,45	9,97	5,18	ryczałt	7,99	
	Tritace 5 Comb, tabl., 5+25 mg	28 szt.	05909990885411	9,83	10,32	13,11	10,37	ryczałt	8,71	
tert-Butylamini perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa, tabl., 4+10 mg	30 szt.	05909990908165	12,15	12,76	14,38	5,56	ryczałt	12,02	
	Amlessa, tabl., 4+10 mg	90 szt.	05909990908189	35,51	37,29	41,24	16,67	ryczałt	34,17	
	Amlessa, tabl., 4+5 mg	30 szt.	05909990908134	12,15	12,76	14,38	5,56	ryczałt	12,02	
	Amlessa, tabl., 4+5 mg	90 szt.	05909990908158	35,51	37,29	41,24	16,67	ryczałt	34,17	
	Amlessa, tabl., 8+10 mg	30 szt.	05909990908240	24,30	25,52	28,47	11,11	ryczałt	23,76	
	Amlessa, tabl., 8+10 mg	90 szt.	05909990908264	70,91	74,46	80,63	33,33	ryczałt	66,50	
	Amlessa, tabl., 8+5 mg	30 szt.	05909990908196	24,30	25,52	28,47	11,11	ryczałt	23,76	
	Amlessa, tabl., 8+5 mg	90 szt.	05909990908233	70,91	74,46	80,63	33,33	ryczałt	66,50	
	Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 10 mg	30 szt.	05906414001860	9,94	10,44	12,07	5,56	ryczałt	9,71	
	Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 10 mg	60 szt.	05906414001877	19,87	20,86	23,80	11,11	ryczałt	19,09	
	Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 5 mg	30 szt.	05906414001839	9,94	10,44	12,07	5,56	ryczałt	9,71	
	Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 5 mg	60 szt.	05906414001846	19,87	20,86	23,80	11,11	ryczałt	19,09	
	Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 10 mg	30 szt.	05906414001921	19,87	20,86	23,80	11,11	ryczałt	19,09	
	Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 10 mg	60 szt.	05906414001938	39,74	41,73	46,50	22,22	ryczałt	37,08	
	Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 5 mg	30 szt.	05906414001891	19,87	20,86	23,80	11,11	ryczałt	19,09	
	Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 5 mg	60 szt.	05906414001907	39,74	41,73	46,50	22,22	ryczałt	37,08	
	tert-Butylamini Perindoprilum + Indapamidum	Co-Prenessa, tabl., 8+2,5 mg	30 szt.	05909990850167	21,59	22,67	25,62	11,11	ryczałt	20,91
		Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg tabletki, tabl., 4+1,25 mg	30 szt.	05909990746569	13,28	13,94	15,57	5,56	ryczałt	13,21
45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone										
Amlodipinum + Valsartanum	Avasart Plus, tabl. powl., 10+160 mg	28 szt.	05909991342920	16,20	17,01	21,26	18,02	30%	8,65	

	Avasart Plus, tabl. powl., 5+160 mg	28 szt.	05909991342838	13,11	13,77	18,02	18,02	30%	5,41
	Avasart Plus, tabl. powl., 5+80 mg	28 szt.	05909991342746	8,10	8,51	11,08	9,01	30%	4,77
	Dipperam, tabl. powl., 10+160 mg	28 szt.	05907626708288	17,82	18,71	22,96	18,02	30%	10,35
	Dipperam, tabl. powl., 10+160 mg	56 szt.	05907626709384	34,99	36,74	43,37	36,04	30%	18,14
	Dipperam, tabl. powl., 5+160 mg	28 szt.	05907626708257	17,82	18,71	22,96	18,02	30%	10,35
	Dipperam, tabl. powl., 5+160 mg	56 szt.	05907626709377	34,99	36,74	43,37	36,04	30%	18,14
	Dipperam, tabl. powl., 5+80 mg	28 szt.	05907626708226	8,91	9,36	11,93	9,01	30%	5,62
	Dipperam, tabl. powl., 5+80 mg	56 szt.	05907626709360	17,50	18,38	22,63	18,02	30%	10,02
Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Dipperam HCT, tabl. powl., 10 + 160 + 12,5 mg	28 szt.	05907626709339	15,13	15,89	20,14	18,02	30%	7,53
	Dipperam HCT, tabl. powl., 10 + 160 + 25 mg	28 szt.	07613421033347	15,13	15,89	20,14	18,02	30%	7,53
	Dipperam HCT, tabl. powl., 5 + 160 + 12,5 mg	28 szt.	07613421033330	15,13	15,89	20,14	18,02	30%	7,53
	Valtricom, tabl. powl., 10 + 160 + 12,5 mg	28 szt.	03838989708610	19,92	20,92	25,17	18,02	30%	12,56
	Valtricom, tabl. powl., 10 + 160 + 25 mg	28 szt.	03838989708634	19,92	20,92	25,17	18,02	30%	12,56
	Valtricom, tabl. powl., 5 + 160 + 12,5 mg	28 szt.	03838989708627	19,92	20,92	25,17	18,02	30%	12,56
Candesartanum cilexetili + Amlodipinum	Camlocor, tabl., 16 + 10 mg	28 szt.	03838989720544	18,14	19,05	23,30	18,02	30%	10,69
	Camlocor, tabl., 16 + 5 mg	28 szt.	05909991367732	18,14	19,05	23,30	18,02	30%	10,69
	Camlocor, tabl., 8 + 5 mg	28 szt.	05909991367510	9,07	9,52	12,08	9,01	30%	5,77
	Candezek Combi, kaps. twarde, 16 + 10 mg	30 szt.	05906414002140	26,30	27,62	32,07	19,31	30%	18,55
	Candezek Combi, kaps. twarde, 16 + 10 mg	90 szt.	05906414002171	78,84	82,78	91,71	57,92	30%	51,17
	Candezek Combi, kaps. twarde, 16 + 5 mg	30 szt.	05906414002089	26,30	27,62	32,07	19,31	30%	18,55
	Candezek Combi, kaps. twarde, 16 + 5 mg	90 szt.	05906414002119	78,84	82,78	91,71	57,92	30%	51,17
	Candezek Combi, kaps. twarde, 8 + 10 mg	30 szt.	05906414002027	13,15	13,81	16,52	9,65	30%	9,77
	Candezek Combi, kaps. twarde, 8 + 10 mg	90 szt.	05906414002058	39,42	41,39	47,21	28,96	30%	26,94

	Candezek Combi, kaps. twarde, 8 + 5 mg	30 szt.	05906414001969	13,15	13,81	16,52	9,65	30%	9,77
	Candezek Combi, kaps. twarde, 8 + 5 mg	90 szt.	05906414001990	39,42	41,39	47,21	28,96	30%	26,94
	Caramlo, tabl., 16 + 10 mg	28 szt.	05909991191832	16,87	17,71	21,96	18,02	30%	9,35
	Caramlo, tabl., 16 + 5 mg	28 szt.	05909991418076	16,87	17,71	21,96	18,02	30%	9,35
	Caramlo, tabl., 8 + 5 mg	28 szt.	05909991191764	8,43	8,85	11,42	9,01	30%	5,11
Candesartanum cilexetilii + Hydrochlorothiazidum	Candepres HCT, tabl., 16+12,5 mg	30 szt.	05909991450014	16,96	17,81	22,26	19,31	30%	8,74
	Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg	28 szt.	05909991421649	15,82	16,61	20,86	18,02	30%	8,25
	Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg	28 szt.	05909990957255	20,20	21,21	25,46	18,02	30%	12,85
	Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg	56 szt.	05909991421656	31,64	33,22	39,85	36,04	30%	14,62
	Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg	56 szt.	05909990957279	38,88	40,82	47,45	36,04	30%	22,22
	Carzap HCT, tabl., 8+12,5 mg	28 szt.	05909990957170	10,10	10,61	13,18	9,01	30%	6,87
	Carzap HCT, tabl., 8+12,5 mg	56 szt.	05909990957194	19,44	20,41	24,66	18,02	30%	12,05
	Karbicombi, tabl., 16+12,5 mg	28 szt.	05909991455361	15,82	16,61	20,86	18,02	30%	8,25
	Karbicombi, tabl., 16+12,5 mg	28 szt.	05909991432300	17,06	17,91	22,16	18,02	30%	9,55
	Karbicombi, tabl., 16+12,5 mg	56 szt.	05909991455378	31,64	33,22	39,85	36,04	30%	14,62
	Karbicombi, tabl., 32+12,5 mg	28 szt.	05909991464011	29,53	31,01	37,64	36,04	30%	12,41
	Karbicombi, tabl., 32+12,5 mg	28 szt.	05909991432324	34,13	35,84	42,48	36,04	30%	17,25
	Karbicombi, tabl., 32+12,5 mg	30 szt.	05909991436667	31,64	33,22	40,15	38,61	30%	13,12
	Karbicombi, tabl., 32+25 mg	28 szt.	05909991463908	29,53	31,01	37,64	36,04	30%	12,41
	Karbicombi, tabl., 32+25 mg	30 szt.	05909991434977	31,64	33,22	40,15	38,61	30%	13,12
Karbicombi, tabl., 32+25 mg	30 szt.	05909991428112	37,80	39,69	46,62	38,61	30%	19,59	
Candesartanum cilexetilium + Hydrochlorothiazidum	Candepres HCT, tabl., 16+12,5 mg	28 szt.	05909990800629	20,22	21,23	25,48	18,02	30%	12,87
	Candepres HCT, tabl., 32+12,5 mg	28 szt.	05909991063702	38,34	40,26	46,89	36,04	30%	21,66
	Candepres HCT, tabl., 32+25 mg	28 szt.	05909991064051	38,34	40,26	46,89	36,04	30%	21,66
	Candepres HCT, tabl., 8+12,5 mg	28 szt.	05909990800360	9,72	10,21	12,78	9,01	30%	6,47
	Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg	28 szt.	05909991415907	17,28	18,14	22,39	18,02	30%	9,78
	Carzap HCT, tabletki, 32+12,5 mg	28 szt.	05909991057596	38,25	40,16	46,80	36,04	30%	21,57
	Carzap HCT, tabletki, 32+25 mg	28 szt.	05909991058609	38,25	40,16	46,80	36,04	30%	21,57
	Karbicombi, tabl., 16+12,5 mg	28 szt.	05909990865178	21,59	22,67	26,92	18,02	30%	14,31

	Karbicombi, tabl. powl., 16+12,5 mg	56 szt.	05909990865185	42,34	44,46	51,09	36,04	30%	25,86
	Karbicombi, tabl., 16+12,5 mg	84 szt.	05909991136840	60,48	63,50	72,13	54,06	30%	34,29
	Karbicombi, tabl. powl., 32+12,5 mg	28 szt.	05909990865222	42,34	44,46	51,09	36,04	30%	25,86
	Karbicombi, tabl. powl., 32+25 mg	28 szt.	05909990865260	42,34	44,46	51,09	36,04	30%	25,86
	Karbicombi, tabl., 8+12,5 mg	28 szt.	05909990865130	10,10	10,61	13,18	9,01	30%	6,87
	Karbicombi, tabl. powl., 8+12,5 mg	56 szt.	05909990865147	21,17	22,23	26,48	18,02	30%	13,87
	Karbicombi, tabl., 8+12,5 mg	84 szt.	05909991136833	30,24	31,75	37,35	27,03	30%	18,43
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Hyzaar, tabl. powl., 50+12,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990433612	10,84	11,38	13,95	9,01	30%	7,64
Losartanum kalicum + Amlodipinum	Alortia, tabl. powl., 100+10 mg	30 szt.	05909991105853	23,63	24,81	29,26	19,31	30%	15,74
	Alortia, tabl. powl., 100+5 mg	30 szt.	05909991105785	23,63	24,81	29,26	19,31	30%	15,74
	Alortia, tabl. powl., 50+10 mg	30 szt.	05909991105723	11,77	12,36	15,07	9,65	30%	8,32
	Alortia, tabl. powl., 50+10 mg	60 szt.	05909991105747	23,63	24,81	29,26	19,31	30%	15,74
	Alortia, tabl. powl., 50+10 mg	90 szt.	05909991105761	35,45	37,22	43,04	28,96	30%	22,77
	Alortia, tabl. powl., 50+5 mg	30 szt.	05909991105655	11,77	12,36	15,07	9,65	30%	8,32
	Alortia, tabl. powl., 50+5 mg	60 szt.	05909991105679	23,63	24,81	29,26	19,31	30%	15,74
Losartanum kalicum + Hydrochlorothiazidum	Hyzaar Forte, tabl. powl., 100+25 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990970513	21,68	22,76	27,01	18,02	30%	14,40
	Lorista H, tabl. powl., 50+12,5 mg	28 szt.	05909990337392	10,02	10,52	13,09	9,01	30%	6,78
	Lorista H, tabl. powl., 50+12,5 mg	56 szt. (4 blist.po 14 szt.)	05909990686339	20,33	21,35	25,60	18,02	30%	12,99
	Lorista H, tabl. powl., 50+12,5 mg	84 szt. (6 blist.po 14 szt.)	05909990686360	30,48	32,00	37,60	27,03	30%	18,68
	Lorista HD, tabl. powl., 100+25 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990645565	20,06	21,06	25,31	18,02	30%	12,70
	Lorista HL, tabl. powl., 100+12,5 mg	28 szt.	05909990816484	20,20	21,21	25,46	18,02	30%	12,85
	Lozap HCT, tabl. powl., 50+12,5 mg	30 szt.	05909990611980	11,12	11,68	14,38	9,65	30%	7,63
	Presartan H, tabl. powl., 100+25 mg	30 szt.	05909990721894	21,54	22,62	27,07	19,31	30%	13,55
	Presartan H, tabl. powl., 50+12,5 mg	30 szt.	05909990721641	10,77	11,31	14,02	9,65	30%	7,27

Telmisartanum + Amlodipinum	Telam, tabl., 40+10 mg	28 szt.	05903060616684	8,46	8,88	11,45	9,01	30%	5,14
	Telam, tabl., 40+5 mg	28 szt.	05903060616660	8,46	8,88	11,45	9,01	30%	5,14
	Telam, tabl., 80+10 mg	28 szt.	05903060616721	16,92	17,77	22,02	18,02	30%	9,41
	Telam, tabl., 80+5 mg	28 szt.	05903060616707	16,92	17,77	22,02	18,02	30%	9,41
	Teldipin, tabl., 40+10 mg	28 szt.	05909991338626	9,66	10,14	12,71	9,01	30%	6,40
	Teldipin, tabl., 40+5 mg	28 szt.	05909991338541	9,66	10,14	12,71	9,01	30%	6,40
	Teldipin, tabl., 80+10 mg	28 szt.	05909991338787	19,31	20,28	24,53	18,02	30%	11,92
	Teldipin, tabl., 80+5 mg	28 szt.	05909991338701	19,31	20,28	24,53	18,02	30%	11,92
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Actelsar HCT, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991056247	24,19	25,40	29,65	18,02	30%	17,04
	Actelsar HCT, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991056773	24,19	25,40	29,65	18,02	30%	17,04
	Gisartan, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991080051	24,30	25,52	29,77	18,02	30%	17,16
	Gisartan, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991080174	24,30	25,52	29,77	18,02	30%	17,16
	MicardisPlus, tabl., 80+12,5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909991020026	31,35	32,92	37,17	18,02	30%	24,56
	MicardisPlus, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909990653027	32,08	33,68	37,94	18,02	30%	25,33
	Polsart Plus, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991079451	12,40	13,02	15,59	9,01	30%	9,28
	Polsart Plus, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991079598	24,80	26,04	30,29	18,02	30%	17,68
	Polsart Plus, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991079703	24,80	26,04	30,29	18,02	30%	17,68
	Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991388157	9,50	9,98	12,55	9,01	30%	6,24
	Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991388188	19,01	19,96	24,21	18,02	30%	11,60
	Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991388218	19,01	19,96	24,21	18,02	30%	11,60
	Telmisartan HCT EGIS, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991073732	11,99	12,59	15,16	9,01	30%	8,85
	Telmisartan HCT EGIS, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991073848	24,19	25,40	29,65	18,02	30%	17,04
	Telmisartan HCT EGIS, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991073909	24,19	25,40	29,65	18,02	30%	17,04
	Telmisartan/hydrochlorothiazide EGIS, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991410667	17,23	18,09	22,34	18,02	30%	9,73
	Telmisartan/hydrochlorothiazide EGIS, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991421816	17,82	18,71	22,96	18,02	30%	10,35
	Telmix Plus, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991417932	8,89	9,33	11,90	9,01	30%	5,59
	Telmix Plus, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991417963	17,78	18,67	22,92	18,02	30%	10,31
	Telmix Plus, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991418007	17,78	18,67	22,92	18,02	30%	10,31

Telmizek HCT, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991082338	13,50	14,18	16,75	9,01	30%	10,44
Telmizek HCT, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991082529	27,00	28,35	32,60	18,02	30%	19,99
Telmizek HCT, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991082598	27,00	28,35	32,60	18,02	30%	19,99
Tezeo HCT, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991095994	11,39	11,96	14,53	9,01	30%	8,22
Tezeo HCT, tabl., 40+12,5 mg	56 szt.	05909991096007	22,79	23,93	28,18	18,02	30%	15,57
Tezeo HCT, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991096038	22,79	23,93	28,18	18,02	30%	15,57
Tezeo HCT, tabl., 80+12,5 mg	56 szt.	05909991096045	45,58	47,86	54,48	36,04	30%	29,25
Tezeo HCT, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991096069	22,79	23,93	28,18	18,02	30%	15,57
Tezeo HCT, tabl., 80+25 mg	56 szt.	05909991096076	45,58	47,86	54,48	36,04	30%	29,25
Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991045180	11,88	12,47	15,04	9,01	30%	8,73
Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg	56 szt.	05909991045203	23,76	24,95	29,20	18,02	30%	16,59
Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg	84 szt.	05909991045265	38,24	40,15	45,75	27,03	30%	26,83
Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991045692	23,76	24,95	29,20	18,02	30%	16,59
Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg	56 szt.	05909991045722	47,52	49,90	56,53	36,04	30%	31,30
Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg	84 szt.	05909991045746	76,47	80,29	88,92	54,06	30%	51,08
Tolucombi, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991045807	23,76	24,95	29,20	18,02	30%	16,59
Tolucombi, tabl., 80+25 mg	56 szt.	05909991045852	47,52	49,90	56,53	36,04	30%	31,30
Tolucombi, tabl., 80+25 mg	84 szt.	05909991045876	76,47	80,29	88,92	54,06	30%	51,08
Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 40+12,5 mg	28 szt.	05909991081874	8,61	9,04	11,61	9,01	30%	5,30
Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 40+12,5 mg	56 szt.	05909991081898	17,22	18,08	22,33	18,02	30%	9,72
Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+12,5 mg	28 szt.	05909991081942	17,22	18,08	22,33	18,02	30%	9,72
Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+12,5 mg	56 szt.	05909991081966	34,44	36,16	42,79	36,04	30%	17,56
Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+25 mg	28 szt.	05909991082062	17,22	18,08	22,33	18,02	30%	9,72
Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+25 mg	56 szt.	05909991082086	34,44	36,16	42,79	36,04	30%	17,56
Zanacodar Combi, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991226381	12,15	12,76	15,32	9,01	30%	9,01
Zanacodar Combi, tabl., 40+12,5 mg	56 szt.	05909991330040	17,80	18,69	22,94	18,02	30%	10,33
Zanacodar Combi, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991226398	24,30	25,52	29,77	18,02	30%	17,16

	Zanacodar Combi, tabl., 80+12,5 mg	56 szt.	05909991330057	35,60	37,38	44,01	36,04	30%	18,78
	Zanacodar Combi, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991226404	24,30	25,52	29,77	18,02	30%	17,16
	Zanacodar Combi, tabl., 80+25 mg	56 szt.	05909991330064	35,60	37,38	44,01	36,04	30%	18,78
Telmisartanum + Indapamidum	Ylpio, tabl., 80+2,5 mg	30 szt.	05909991463557	23,19	24,35	28,80	19,31	30%	15,28
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	AuroValsart HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	05909991323837	12,10	12,71	16,96	16,96	30%	5,09
	AuroValsart HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	05909991323875	12,10	12,71	16,96	16,96	30%	5,09
	AuroValsart HCT, tabl. powl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991323783	6,05	6,35	8,92	8,92	30%	2,68
	Co-Bespres, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	05909990874255	20,74	21,78	26,03	18,02	30%	13,42
	Co-Bespres, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	05909991305949	15,88	16,67	20,93	18,02	30%	8,32
	Co-Bespres, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990740864	20,84	21,88	26,13	18,02	30%	13,52
	Co-Bespres, tabl. powl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909990740833	9,75	10,24	12,81	9,01	30%	6,50
	Co-Dipper, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	05909990829989	20,79	21,83	26,08	18,02	30%	13,47
	Co-Dipper, tabl. powl., 160+12,5 mg	56 szt.	05909990830008	31,01	32,56	39,19	36,04	30%	13,96
	Co-Dipper, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	05909990830107	20,79	21,83	26,08	18,02	30%	13,47
	Co-Dipper, tabl. powl., 160+25 mg	56 szt.	05909990830138	34,56	36,29	42,92	36,04	30%	17,69
	Co-Dipper, tabl. powl., 320+12,5 mg	28 szt.	05909990830176	37,80	39,69	46,32	36,04	30%	21,09
	Co-Dipper, tabl. powl., 320+25 mg	28 szt.	05909990830244	37,80	39,69	46,32	36,04	30%	21,09
	Co-Dipper, tabl. powl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909990829927	10,40	10,92	13,49	9,01	30%	7,18
	Co-Dipper, tabl. powl., 80+12,5 mg	56 szt.	05909990829941	17,28	18,14	22,39	18,02	30%	9,78
		Co-Valsacor, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	05909990740246	20,50	21,53	25,79	18,02	30%

Co-Valsacor, tabl. powl., 160+12,5 mg	56 szt.	05909990740253	38,26	40,17	46,80	36,04	30%	21,57
Co-Valsacor, tabl. powl., 160+12,5 mg	98 szt.	05909990740260	66,96	70,31	79,63	63,07	30%	35,48
Co-Valsacor, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	05909990740277	20,50	21,53	25,79	18,02	30%	13,18
Co-Valsacor, tabl. powl., 160+25 mg	56 szt.	05909990740284	38,26	40,17	46,80	36,04	30%	21,57
Co-Valsacor, tabl. powl., 160+25 mg	98 szt.	05909990740291	66,96	70,31	79,63	63,07	30%	35,48
Co-Valsacor, tabl. powl., 320+12,5 mg	28 szt.	05909990847464	41,00	43,05	49,68	36,04	30%	24,45
Co-Valsacor, tabl. powl., 320+25 mg	28 szt.	05909990847501	41,00	43,05	49,68	36,04	30%	24,45
Co-Valsacor, tabl. powl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909990740192	9,57	10,05	12,62	9,01	30%	6,31
Co-Valsacor, tabl. powl., 80+12,5 mg	56 szt.	05909990740208	19,13	20,09	24,34	18,02	30%	11,73
Co-Valsacor, tabl. powl., 80+12,5 mg	98 szt.	05909990740239	33,48	35,15	41,26	31,54	30%	19,18
Tensart HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990704132	18,74	19,68	23,93	18,02	30%	11,32
Tensart HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990704262	18,74	19,68	23,93	18,02	30%	11,32
Valtap HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	05909990801961	12,10	12,71	16,96	16,96	30%	5,09
Valtap HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	56 szt.	05909991067557	24,19	25,40	32,03	32,03	30%	9,61
Valtap HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	05909990802005	12,42	13,04	17,29	17,29	30%	5,19
Valtap HCT, tabl. powl., 160+25 mg	56 szt.	05909991067564	24,84	26,08	32,71	32,71	30%	9,81
Vanatex HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	05909990862375	21,55	22,63	26,88	18,02	30%	14,27
Vanatex HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	05909990862399	21,55	22,63	26,88	18,02	30%	14,27
Vanatex HCT, tabl. powl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909990862351	10,26	10,77	13,34	9,01	30%	7,03

Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

11.4. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

Tabela 22. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych (na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka, opakowanie	GTIN	Kod ACT	Wskazania zarejestrowane	Podmiot odpowiedzialny	Data aktualizacji ChPL
36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe						
Indapamidum + Amlodipinum	Tertens-AM, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 1,5+10 mg, 30 szt.	05909991092566	C08GA02	Produkt Tertens-AM jest wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Produkt Tertens-AM jest wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Francja	05.07.2022
	Tertens-AM, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 1,5+5 mg, 30 szt.	05909991092597				
41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny						
Ramiprilum + Amlodipinum	Egiramlon, kaps. twarde, 10+10 mg, 30 szt.	05909990936885	C09BB07	Egiramlon jest wskazany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.	PROTERAPIA Spółka z o.o. ul. Komitetu Obrony Robotników 45 D 02-146 Warszawa	23.06.2022
	Egiramlon, kaps. twarde, 10+5 mg, 30 szt.	05909990936854				
	Egiramlon, kaps. twarde, 5+10 mg, 30 szt.	05909990936809				
	Egiramlon, kaps. twarde, 5+5 mg, 30 szt.	05909990936779				
	Ramizek Combi, kaps. twarde, 10+10 mg, 30 szt.	05909991142759	Leczenie nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych. Ramizek Combi jest wskazany w terapii substytucyjnej u pacjentów z ciśnieniem tętniczym odpowiednio kontrolowanym podczas jednoczesnego stosowania ramiprylu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie Ramizek Combi.	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów	14.10.2022	
	Ramizek Combi, kaps. twarde, 10+10 mg, 60 szt.	05909991142728				
	Ramizek Combi, kaps. twarde, 10+5 mg, 30 szt.	05909991142636				
	Ramizek Combi, kaps. twarde, 10+5 mg, 60 szt.	05909991142643				
	Ramizek Combi, kaps. twarde, 5+10 mg, 30 szt.	05909991142681				
	Ramizek Combi, kaps. twarde, 5+10 mg, 60 szt.	05909991142674				
	Ramizek Combi, kaps. twarde, 5+5 mg, 30 szt.	05909991142520				
	Ramizek Combi, kaps. twarde, 5+5 mg, 60 szt.	05909991142513				

	Rimal, kaps. twarde, 10+10 mg, 30 szt.	05903060611542		Rimal jest wskazany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach.	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. ul. Pelplińska 19 83-200 Starogard Gdański	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.10.2021
	Rimal, kaps. twarde, 10+5 mg, 30 szt.	05903060611504				
	Rimal, kaps. twarde, 5+10 mg, 30 szt.	05903060611467				
	Rimal, kaps. twarde, 5+5 mg, 30 szt.	05903060611429				
	Sumilar, kaps. twarde, 10+10 mg, 30 szt.	05907626709520		Sumilar jest wskazany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach.	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Austria	30.06.2022
	Sumilar, kaps. twarde, 10+5 mg, 30 szt.	05907626709513				
	Sumilar, kaps. twarde, 5+10 mg, 30 szt.	05907626709506				
	Sumilar, kaps. twarde, 5+5 mg, 30 szt.	05907626709490				
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone						
Lisinoprilum + Amlodipinum	Dironorm, tabl., 10+5 mg, 30 szt.	05909990701803	C09BB03	Produkt leczniczy Dironorm jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych, u których ciśnienie tętnicze jest skutecznie kontrolowane podczas jednoczesnego podawania lizynoprylu i amlodypiny w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.	GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o. ul. ks. J. Poniatowskiego 5 05-825 Grodzisk Mazowiecki	14.08.2022
	Dironorm, tabl., 20+10 mg, 30 szt.	05909990761685				
	Dironorm, tabl., 20+5 mg, 30 szt.	05909990970520				
Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum	Lisiprol HCT, tabl., 10+12,5 mg, 30 szt.	05909990708352	C09BA03	Nadciśnienie tętnicze łagodne do umiarkowanego u pacjentów, u których leczenie poszczególnymi substancjami czynnymi w takich samych dawkach, w oddzielnych produktach pozwoliło na uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego.	GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o. ul. Ks. J. Poniatowskiego 5 05-825 Grodzisk Mazowiecki tel.: (22) 755 50 81	23.01.2022
	Lisiprol HCT, tabl., 20+12,5 mg, 30 szt.	05909990708369				Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.09.2013
	Lisiprol HCT, tabl., 20+25 mg, 28 szt.	05909991167714				
Perindopriili tosilas + Amlodipinum	Vilpin Combi, tabl., 10+10 mg, 30 szt.	05909991467715	C09BB04	Vilpin Combi jest wskazany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę podczas jednoczesnego stosowania peryndoprylu i amlodypiny w takich samych dawkach.	Teva B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Holandia	28.06.2022
	Vilpin Combi, tabl., 10+5 mg, 30 szt.	05909991467685				
	Vilpin Combi, tabl., 5+10 mg, 30 szt.	05909991467678				
	Vilpin Combi, tabl., 5+5 mg, 30 szt.	05909991467647				

Perindoprilu tosilas + Indapamidum	Indix Combi, tabl. powl., 10+2,5 mg, 30 szt.	05909991316600	C09BA04	Indix Combi jest wskazany w zastępczym leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego u pacjentów, u których osiągnięto odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania peryndoprylu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa	23.04.2022
	Indix Combi, tabl. powl., 2,5+0,625 mg, 30 szt.	05909991050290		Nadciśnienie tętnicze samoistne.		styczeń 2023
	Indix Combi, tabl. powl., 5+1,25 mg, 30 szt.	05909991050344		Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego, stosowanie produktu Indix Combi jest wskazane u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu samego peryndoprylu.		styczeń 2023
Perindoprilum argininum + Amlodipinum	Co-Prestarium, tabl., 10+10 mg, 30 szt.	05909990669400	C09BB04	Stosowanie produktu Co-Prestarium jest wskazane jako leczenie substytucyjne w terapii nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej u pacjentów, którzy już stosują peryndopryl i amlodypinę w takich samych dawkach.	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Francja	05.07.2022
	Co-Prestarium, tabl., 10+5 mg, 30 szt.	05909990669332				
	Co-Prestarium, tabl., 5+10 mg, 30 szt.	05909990669387				
	Co-Prestarium, tabl., 5+5 mg, 30 szt.	05909990669301				
Perindoprilum argininum + Indapamidum	Noliprel Forte, tabl. powl., 5+1,25 mg, 30 szt.	05909990055029	C09BA04	Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych. Stosowanie produktu Noliprel Forte jest wskazane u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania peryndoprylu w monoterapii.	ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A. ul. Annopol 6B 03-236 Warszawa	13.05.2022
	Tertensif Bi-Kombi, tabl. powl., 10+2,5 mg, 30 szt.	05909990715206		Stosowanie produktu Tertensif Bi-Kombi jest wskazane w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego u pacjentów, u których osiągnięto odpowiednią kontrolę ciśnienia za pomocą peryndoprylu i indapamidu podawanych w oddzielnych preparatach w dawkach takich jak w produkcie Tertensif Bi-Kombi.		13.05.2022
	Noliprel Bi-Forte, tabl. powl., 10+2,5 mg, 30 szt.	05909990707782		Stosowanie produktu Noliprel Bi-Forte jest wskazane w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego u pacjentów, u których osiągnięto odpowiednią kontrolę ciśnienia za pomocą peryndoprylu i indapamidu podawanych w oddzielnych preparatach w dawkach takich jak w produkcie Noliprel Bi-Forte.		13.05.2022
	Tertensif Kombi, tabl. powl., 5+1,25 mg, 30 szt.	05909990055678		Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych. Stosowanie produktu Tertensif Kombi jest wskazane u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest		13.05.2022

				odpowiednio kontrolowane podczas stosowania peryndoprylu w monoterapii.		
Ramiprilum + Felodipinum	Delmuno 2,5, tabl. powl., 2,5+2,5 mg, 28 szt.	05909990973118	C09BB05	Leczenie nadciśnienia samoistnego u pacjentów otrzymujących takie same dawki ramiprylu lub felodypiny jak zawarte w produkcie Delmuno.	Sanofi - Aventis Deutschland GmbH Brüningstrasse 50 D-65926 Frankfurt nad Menem, Niemcy	01.06.2021
	Delmuno 5, tabl. powl., 5+5 mg, 28 szt.	05909990973217				
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Ampril HD, tabl., 5+25 mg, 30 szt.	05909990573233	C09BA05	Leczenie nadciśnienia tętniczego. Produkt złożony jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą samego ramiprylu lub hydrochlorotiazylu.	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia	28.10.2022
	Ampril HL, tabl., 2,5+12,5 mg, 30 szt.	05909990573226				
	Tritace 2,5 Comb, tabl., 2,5+12,5 mg, 28 szt.	05909990885312		Leczenie nadciśnienia tętniczego. Takie skojarzenie stałej dawki jest wskazane u pacjentów, u których kontrola ciśnienia krwi za pomocą monoterapii ramiprylem lub hydrochlorotiazylem jest niewystarczająca.	Sanofi – Aventis Deutschland GmbH Brüningstrasse 50 D – 65926 Frankfurt nad Menem Niemcy	01.12.2021
	Tritace 5 Comb, tabl., 5+25 mg, 28 szt.	05909990885411				
tert-Butylamini perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa, tabl., 4+10 mg, 30 szt.	05909990908165	C09BB04	Produkt leczniczy Amlessa jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej, jako leczenie zastępcze u pacjentów, u których objawy są kontrolowane podczas jednoczesnego podawania peryndoprylu i amlodypiny, w takich samych dawkach jak w produkcie Amlessa.	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia	02.12.2021
	Amlessa, tabl., 4+10 mg, 90 szt.	05909990908189				
	Amlessa, tabl., 4+5 mg, 30 szt.	05909990908134				
	Amlessa, tabl., 4+5 mg, 90 szt.	05909990908158				
	Amlessa, tabl., 8+10 mg, 30 szt.	05909990908240				
	Amlessa, tabl., 8+10 mg, 90 szt.	05909990908264				
	Amlessa, tabl., 8+5 mg, 30 szt.	05909990908196				
	Amlessa, tabl., 8+5 mg, 90 szt.	05909990908233				
	Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 10 mg, 30 szt.	05906414001860		Produkt Prestożek Combi jest wskazany w leczeniu zastępczym samoistnego nadciśnienia tętniczego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej u pacjentów, u których uzyskano kontrolę stosując jednocześnie peryndopryl i amlodypinę w takich samych dawkach	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów	03.12.2021
	Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 10 mg, 60 szt.	05906414001877				
	Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 5 mg, 30 szt.	05906414001839				
	Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 5 mg, 60 szt.	05906414001846				
	Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 10 mg, 30 szt.	05906414001921				

	Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 10 mg, 60 szt.	05906414001938					
	Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 5 mg, 30 szt.	05906414001891					
	Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 5 mg, 60 szt.	05906414001907					
tert-Butylamini Perindoprilum + Indapamidum	Co-Prenessa, tabl., 8+2,5 mg, 30 szt.	05909990850167	C09BA04	Produkt leczniczy Co-Prenessa wskazany jest w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których skojarzone leczenie peryndoprylem i indapamidem, w tych samych dawkach, pozwoliło uzyskać kontrolę ciśnienia tętniczego.	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia	13.01.2022	
	Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg tabletki, tabl., 4+1,25 mg, 30 szt.	05909990746569		Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których monoterapia peryndoprylem nie pozwala uzyskać prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego			
45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Amlodipinum + Valsartanum	Avasart Plus, tabl. powl., 10+160 mg, 28 szt.	05909991342920	C09DB01	Produkt Avasart Plus jest wskazany w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego.	Polfarmex S.A. ul. Józefów 9 99-300 Kutno	21.06.2018	
	Avasart Plus, tabl. powl., 5+160 mg, 28 szt.	05909991342838		Produkt leczniczy Avasart Plus jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem.			
	Avasart Plus, tabl. powl., 5+80 mg, 28 szt.	05909991342746					
	Dipperam, tabl. powl., 10+160 mg, 28 szt.	05907626708288			Produkt Dipperam jest wskazany w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Produkt leczniczy Dipperam jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem.	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Austria	30.06.2022
	Dipperam, tabl. powl., 10+160 mg, 56 szt.	05907626709384					
	Dipperam, tabl. powl., 5+160 mg, 28 szt.	05907626708257					
	Dipperam, tabl. powl., 5+160 mg, 56 szt.	05907626709377					
	Dipperam, tabl. powl., 5+80 mg, 28 szt.	05907626708226					
	Dipperam, tabl. powl., 5+80 mg, 56 szt.	05907626709360					
Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Dipperam HCT, tabl. powl., 10 + 160 + 12,5 mg, 28 szt.	05907626709339	C09DX01	Produkt Dipperam HCT jest wskazany w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego, jako terapia zastępcza u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazidu (HCT) podawanych jako trzy osobne produkty lecznicze lub jako dwa produkty lecznicze, z których	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Austria	07.07.2022	
	Dipperam HCT, tabl. powl., 10 + 160 + 25 mg, 28 szt.	07613421033347					
	Dipperam HCT, tabl. powl., 5 + 160 + 12,5 mg, 28 szt.	07613421033330					

				jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi zawiera pozostałą substancję czynną.					
	Valtricom, tabl. powł., 10 + 160 + 12,5 mg, 28 szt.	03838989708610		Produkt Valtricom jest wskazany w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem (HCTZ), jako leczenie zastępujące przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia	28.08.2022			
	Valtricom, tabl. powł., 10 + 160 + 25 mg, 28 szt.	03838989708634							
	Valtricom, tabl. powł., 5 + 160 + 12,5 mg, 28 szt.	03838989708627							
Candesartanum cilexetili + Amlodipinum	Camlocor, tabl., 16 + 10 mg, 28 szt.	03838989720544	C09DB07	Camlocor jest wskazany w leczeniu zastępczym samoistnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny i kandesartanu w takich samych dawkach jak w produkcie Camlocor.	KRKA, d.d. Novo mesto Šmarješka cesta 6 8501 Novo mesto, Słowenia	09.09.2022			
	Camlocor, tabl., 16 + 5 mg, 28 szt.	05909991367732							
	Camlocor, tabl., 8 + 5 mg, 28 szt.	05909991367510							
	Candezek Combi, kaps. twarde, 16 + 10 mg, 30 szt.	05906414002140		Candezek Combi jest wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach.	Adamed Pharma S.A. Pierzków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów Polska	12.08.2022			
	Candezek Combi, kaps. twarde, 16 + 10 mg, 90 szt.	05906414002171							
	Candezek Combi, kaps. twarde, 16 + 5 mg, 30 szt.	05906414002089							
	Candezek Combi, kaps. twarde, 16 + 5 mg, 90 szt.	05906414002119							
	Candezek Combi, kaps. twarde, 8 + 10 mg, 30 szt.	05906414002027							
	Candezek Combi, kaps. twarde, 8 + 10 mg, 90 szt.	05906414002058							
	Candezek Combi, kaps. twarde, 8 + 5 mg, 30 szt.	05906414001969							
	Candezek Combi, kaps. twarde, 8 + 5 mg, 90 szt.	05906414001990							
	Caramlo, tabl., 16 + 10 mg, 28 szt.	05909991191832					Caramlo jest wskazany jako leczenie zastępcze w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia w wyniku stosowania amlodypiny i kandesartanu w takich samych dawkach jak w produkcie Caramlo, ale w postaci oddzielnych tabletek.	Zentiva k.s. U Kabelovny 130 Dolní Měcholupy 102 37 Praga 10 Republika Czeska	09/2022
	Caramlo, tabl., 8 + 5 mg, 28 szt.	05909991191764							
	Caramlo, tabl., 16 + 5 mg, 28 szt.	05909991418076		Produkt leczniczy Caramlo jest wskazany jako leczenie zastępcze w leczeniu samoistnego					

				nadciśnienia tętniczego u pacjentów dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia w wyniku stosowania amlodypiny i kandesartanu jednocześnie, w takich samych dawkach jak w produkcie Caramlo.					
Candesartanum cilexetili + Hydrochlorothiazidum	Candepres HCT, tabl., 16+12,5 mg, 30 szt.	05909991450014	C09DA06	Produkt Candepres HCT jest wskazany w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane kandesartanem cyleksetylem lub hydrochlorotiazylem w monoterapii.	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Austria	18.02.2022			
	Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg, 28 szt.	05909991421649		Produkt Carzap HCT jest wskazany w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych, którego nie można uregulować stosując monoterapię kandesartanem cyleksetylem lub hydrochlorotiazylem.	Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska	02/2022			
	Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg, 28 szt.	05909990957255							
	Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg, 56 szt.	05909991421656							
	Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg, 56 szt.	05909990957279							
	Carzap HCT, tabl., 8+12,5 mg, 28 szt.	05909990957170							
	Carzap HCT, tabl., 8+12,5 mg, 56 szt.	05909990957194							
	Karbi Kombi, tabl., 16+12,5 mg, 28 szt.	05909991455361					Karbi Kombi wskazany jest w: - leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których nie osiągnięto optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego krwi podczas monoterapii kandesartanem cyleksetylem lub hydrochlorotiazylem.	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501, Novo mesto, Słowenia	09.01.2019
	Karbi Kombi, tabl., 16+12,5 mg, 28 szt.	05909991432300							
	Karbi Kombi, tabl., 16+12,5 mg, 56 szt.	05909991455378							
	Karbi Kombi, tabl., 32+12,5 mg, 28 szt.	05909991464011							
	Karbi Kombi, tabl., 32+12,5 mg, 28 szt.	05909991432324							
	Karbi Kombi, tabl., 32+12,5 mg, 30 szt.	05909991436667							
	Karbi Kombi, tabl., 32+25 mg, 28 szt.	05909991463908							
	Karbi Kombi, tabl., 32+25 mg, 30 szt.	05909991434977							
Karbi Kombi, tabl., 32+25 mg, 30 szt.	05909991428112								
Candepres HCT, tabl., 16+12,5 mg, 28 szt.	05909990800629	Produkt Candepres HCT jest wskazany w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych, u	Sandoz GmbH	18.02.2022					

Candesartanum cilexetilum + Hydrochlorothiazidum	Candepres HCT, tabl., 32+12,5 mg, 28 szt.	05909991063702		których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane kandesartanem cyleksetylem lub hydrochlorotiazylem w monoterapii.	Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Austria	
	Candepres HCT, tabl., 32+25 mg, 28 szt.	05909991064051				
	Candepres HCT, tabl., 8+12,5 mg, 28 szt.	05909990800360				
	Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg, 28 szt.	05909991415907		Produkt Carzap HCT jest wskazany w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych, którego nie można uregulować stosując monoterapię kandesartanem cyleksetylem lub hydrochlorotiazylem.	Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska	02/2022
	Carzap HCT, tabletki, 32+12,5 mg, 28 szt.	05909991057596				
	Carzap HCT, tabletki, 32+25 mg, 28 szt.	05909991058609				
	Karbicombi, tabl., 16+12,5 mg, 28 szt.	05909990865178				
	Karbicombi, tabl. powł., 16+12,5 mg, 56 szt.	05909990865185				
	Karbicombi, tabl., 16+12,5 mg, 84 szt.	05909991136840				
	Karbicombi, tabl. powł., 32+12,5 mg, 28 szt.	05909990865222	Karbicombi wskazany jest w: - leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których nie osiągnięto optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego krwi podczas monoterapii kandesartanem cyleksetylem lub hydrochlorotiazylem.	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501, Novo mesto, Słowenia	09.01.2019	
	Karbicombi, tabl. powł., 32+25 mg, 28 szt.	05909990865260				
	Karbicombi, tabl., 8+12,5 mg, 28 szt.	05909990865130				
	Karbicombi, tabl. powł., 8+12,5 mg, 56 szt.	05909990865147				
Karbicombi, tabl., 8+12,5 mg, 84 szt.	05909991136833					
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Hyzaar, tabl. powł., 50+12,5 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990433612	C09DA01	Produkt leczniczy Hyzaar wskazany jest w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas leczenia tylko losartanem lub tylko hydrochlorotiazylem.	Organon Polska Sp. z o.o. ul. Marszałkowska 126/134 00-008 Warszawa	10.05.2022
Losartanum kalicum + Amlodipinum	Alortia, tabl. powł., 100+10 mg, 30 szt.	05909991105853	C09DB06	Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego. Produkt leczniczy Alortia jest wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania losartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia	22.08.2022
	Alortia, tabl. powł., 100+5 mg, 30 szt.	05909991105785				
	Alortia, tabl. powł., 50+10 mg, 30 szt.	05909991105723				

	Alortia, tabl. powl., 50+10 mg, 60 szt.	05909991105747				
	Alortia, tabl. powl., 50+10 mg, 90 szt.	05909991105761				
	Alortia, tabl. powl., 50+5 mg, 30 szt.	05909991105655				
	Alortia, tabl. powl., 50+5 mg, 60 szt.	05909991105679				
	Alortia, tabl. powl., 50+5 mg, 90 szt.	05909991105693				
Losartanum kalicum + Hydrochlorothiazidum	Hyzaar Forte, tabl. powl., 100+25 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990970513	C09DA01	Produkt leczniczy Hyzaar Forte wskazany jest w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas leczenia ty ko losartanem lub ty ko hydrochlorotiazidem	Organon Polska Sp. z o.o. ul. Marszałkowska 126/134 00-008 Warszawa	10.05.2022
	Lorista H, tabl. powl., 50+12,5 mg, 28 szt.	05909990337392		Produkt leczniczy Lorista H wskazany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania losartanu lub hydrochlorotiazidu w monoterapii.	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia	20.12.2021
	Lorista H, tabl. powl., 50+12,5 mg, 56 szt. (4 blist.po 14 szt.)	05909990686339				
	Lorista H, tabl. powl., 50+12,5 mg, 84 szt. (6 blist.po 14 szt.)	05909990686360				
	Lorista HD, tabl. powl., 100+25 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990645565		Produkt leczniczy Lorista HD wskazany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania losartanu lub hydrochlorotiazidu w monoterapii.		20.12.2021
	Lorista HL, tabl. powl., 100+12,5 mg, 28 szt.	05909990816484		Produkt leczniczy Lorista HL wskazany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii losartanem lub hydrochlorotiazidem.		27.05.2022
	Lozap HCT, tabl. powl., 50+12,5 mg, 30 szt.	05909990611980		Lozap HCT jest wskazany w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii losartanem lub hydrochlorotiazidem.	Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska	01.02.2022
	Presartan H, tabl. powl., 100+25 mg, 30 szt.	05909990721894		Presartan H jest wskazany w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane	Bausch Health Ireland Limited 3013 Lake Drive	01.12.2021

	Presartan H, tabl. powł., 50+12,5 mg, 30 szt.	05909990721641		podczas leczenia losartanem lub hydrochlorotiazylem w monoterapii.	Citywest Business Campus Dublin 24, D24PPT3			
Telmisartanum + Amlodipinum	Telam, tabl., 40+10 mg, 28 szt.	05903060616684	C09DB04	Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych: Leczenie uzupełniające Produkt leczniczy Telam 40 mg + 10 mg jest wskazany w leczeniu dorosłych, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania amlodypiny 10 mg w monoterapii. Leczenie zastępcze Dorośli pacjenci przyjmujący telmisartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach mogą zastąpić te produkty produktem leczniczym Telam zawierającym takie same dawki obu składników.	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA ul. Pelplińska 19 83-200 Starogard Gdański	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.05.2020 r.		
	Telam, tabl., 40+5 mg, 28 szt.	05903060616660		Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych: Leczenie uzupełniające Produkt leczniczy Telam 40 mg + 5 mg jest wskazany w leczeniu dorosłych, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania amlodypiny 5 mg w monoterapii. Leczenie zastępcze Dorośli pacjenci przyjmujący telmisartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach mogą zastąpić te produkty produktem leczniczym Telam zawierającym takie same dawki obu składników.				
	Telam, tabl., 80+10 mg, 28 szt.	05903060616721		Leczenie uzupełniające Produkt leczniczy Telam 80 mg + 10 mg jest wskazany w leczeniu dorosłych, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania produktu leczniczego Telam 40 mg + 10 mg lub Telam 80 mg + 5 mg. Leczenie zastępcze Dorośli pacjenci przyjmujący telmisartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach mogą zastąpić te produkty produktem leczniczym Telam zawierającym takie same dawki obu składników.				
	Telam, tabl., 80+5 mg, 28 szt.	05903060616707		Leczenie uzupełniające Produkt leczniczy Telam 80 mg + 5 mg jest wskazany w leczeniu dorosłych, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania Telam 40 mg + 5 mg. Leczenie zastępcze Dorośli pacjenci przyjmujący telmisartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach mogą zastąpić te produkty produktem leczniczym Telam zawierającym takie same dawki obu składników.				
	Teldipin, tabl., 40+10 mg, 28 szt.	05909991338626		Produkt leczniczy Teldipin jest wskazany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest			KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta	23.12.2022
	Teldipin, tabl., 40+5 mg, 28 szt.	05909991338541						

	Teldipin, tabl., 80+10 mg, 28 szt.	05909991338787		odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.	6, 8501 Novo mesto, Słowenia	
	Teldipin, tabl., 80+5 mg, 28 szt.	05909991338701				
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Actelsar HCT, tabl., 80+12,5 mg, 28 szt.	05909991056247	C09DA07	Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Złożony produkt leczniczy Actelsar HCT (telmisartan 40 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg i telmisartan 80 mg/ hydrochlorotiazyd 12,5 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w sposób wystarczający po zastosowaniu samego telmisartanu.	Actavis Group PTC ehf. Reykjavíkurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Islandia	24.08.2022
	Actelsar HCT, tabl., 80+25 mg, 28 szt.	05909991056773		Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Złożony produkt leczniczy Actelsar HCT (telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 25 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w wystarczający sposób produktem Actelsar HCT, 80 mg+12,5 mg (telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg) lub u osób dorosłych, które wcześniej były ustabilizowane za pomocą telmisartanu i hydrochlorotiazidu podawanych osobno.		
	Gisartan, tabl., 80+12,5 mg, 28 szt.	05909991080051		Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Złożony produkt leczniczy Gisartan (zawierający telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w sposób wystarczający po zastosowaniu samego telmisartanu.	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa	17.12.2020
	Gisartan, tabl., 80+25 mg, 28 szt.	05909991080174		Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Złożony produkt leczniczy Gisartan (zawierający telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w wystarczający sposób produktem Gisartan, 80 mg + 12,5 mg (zawierającym telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg) lub u osób dorosłych, które wcześniej były ustabilizowane za pomocą telmisartanu i hydrochlorotiazidu podawanych osobno.		
	MicardisPlus, tabl., 80+12,5 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909991020026		Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Złożony produkt leczniczy MicardisPlus (zawierający telmisartan w dawce 40 mg i hydrochlorotiazyd (HCTZ) w dawce 12,5 mg oraz telmisartan w dawce 80 mg i HCTZ w dawce 12,5 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w	Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173	3.11.2022

				sposób wystarczający po zastosowaniu samego telmisartanu.	55216 Ingelheim am Rhein Niemcy	
	MicardisPlus, tabl., 80+25 mg, 28 szt.	05909990653027		Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Złożony produkt leczniczy MicardisPlus (zawierający telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd (HCTZ) w dawce 25 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w wystarczający sposób produktem MicardisPlus 80 mg/12,5 mg (zawierającym telmisartan w dawce 80 mg i HCTZ w dawce 12,5 mg) lub u osób dorosłych, którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i HCTZ podawanych osobno.		
	Polsart Plus, tabl., 40+12,5 mg, 28 szt.	05909991079451		Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Złożony produkt leczniczy Polsart Plus (zawierający telmisartan w dawce 40 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w sposób wystarczający po zastosowaniu samego telmisartanu. Złożony produkt leczniczy Polsart Plus (zawierający telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w sposób wystarczający po zastosowaniu samego telmisartanu. Złożony produkt leczniczy Polsart Plus (zawierający telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w wystarczający sposób produktem Polsart Plus, 80 mg + 12,5 mg (zawierającym 2 telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg) lub u osób dorosłych, które wcześniej były ustabilizowane za pomocą telmisartanu i hydrochlorotiazidu podawanych osobno.	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański	22.07.2020
	Polsart Plus, tabl., 80+12,5 mg, 28 szt.	05909991079598				
	Polsart Plus, tabl., 80+25 mg, 28 szt.	05909991079703				
	Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 40+12,5 mg, 28 szt.	05909991388157		Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Złożony produkt leczniczy Telmisartan + HCT Genoptim o mocy 40 mg + 12,5 mg (zawierający 40 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu) lub 80 mg + 12,5 mg (zawierający 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu) jest wskazany do	Synoptis Pharma Sp. z o.o. ul. Krakowiaków 65 02-255 Warszawa	25.09.2020

	Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 80+12,5 mg, 28 szt.	05909991388188		stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii telmisartanem. 2 Złożony produkt leczniczy Telmisartan + HCT Genoptim o mocy 80 mg + 25 mg (zawierający 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazidu) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane sposób podczas stosowania produktu Telmisartan + HCT Genoptim o mocy 80 mg + 12,5 mg (zawierającego 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu) lub u osób dorosłych, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i hydrochlorotiazidu w oddzielnych produktach					
	Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 80+25 mg, 28 szt.	05909991388218							
	Telmisartan HCT EGIS, tabl., 40+12,5 mg, 28 szt.	05909991073732		Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Złożony produkt leczniczy Telmisartan HCT EGIS o mocy 40 mg + 12,5 mg (zawierający telmisartan w dawce 40 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w sposób wystarczający po zastosowaniu samego telmisartanu. Złożony produkt leczniczy Telmisartan HCT EGIS o mocy 80 mg + 12,5 mg (zawierający telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w sposób wystarczający po zastosowaniu samego telmisartanu. Złożony produkt leczniczy Telmisartan HCT EGIS o mocy 80 mg + 25 mg (zawierający telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w wystarczający sposób produktem Telmisartan HCT EGIS 80 mg + 12,5 mg (zawierającym telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg) lub u pacjentów, którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i hydrochlorotiazidu podawanych osobno.	Egis Pharmaceuticals PLC 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38. Węgry	09.12.2021			
	Telmisartan HCT EGIS, tabl., 80+12,5 mg, 28 szt.	05909991073848							
	Telmisartan HCT EGIS, tabl., 80+25 mg, 28 szt.	05909991073909							
	Telmisartan/hydrochlorothiazide EGIS, tabl., 80+12,5 mg, 28 szt.	05909991410667							
	Telmisartan/hydrochlorothiazide EGIS, tabl., 80+12,5 mg, 28 szt.	05909991421816							
	Telmix Plus, tabl., 40+12,5 mg, 28 szt.	05909991417932					Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Złożony produkt leczniczy Telmix Plus o mocy 40 mg + 12,5 mg (zawierający 40 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii telmisartanem.	Biofarm Sp. z o.o. ul. Wałbrzyska 13 60-198 Poznań	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.11.2019

	Telmix Plus, tabl., 80+12,5 mg, 28 szt.	05909991417963		Złożony produkt leczniczy Telmix Plus o mocy 80 mg + 12,5 mg (zawierający 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii telmisartanem.		
	Telmix Plus, tabl., 80+25 mg, 28 szt.	05909991418007		Złożony produkt leczniczy Telmix Plus o mocy 80 mg + 25 mg (zawierający 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazidu) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas stosowania produktu Telmix Plus o mocy 80 mg + 12,5 mg (zawierającego 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu) lub u osób dorosłych, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i hydrochlorotiazidu w oddzielnych produktach.		
	Telmizek HCT, tabl., 40+12,5 mg, 28 szt.	05909991082338		Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Złożony produkt leczniczy Telmizek HCT (zawierający telmisartan w dawce 40 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w sposób wystarczający po zastosowaniu samego telmisartanu.	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów	27.05.2020
	Telmizek HCT, tabl., 80+12,5 mg, 28 szt.	05909991082529		Złożony produkt leczniczy Telmizek HCT (zawierający telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w sposób wystarczający po zastosowaniu samego telmisartanu.		
	Telmizek HCT, tabl., 80+25 mg, 28 szt.	05909991082598		Złożony produkt leczniczy Telmizek HCT (zawierający telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w wystarczający sposób produktem Telmizek HCT 80 mg/12,5 mg (zawierającym telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg) lub u osób dorosłych, które wcześniej były ustabilizowane za pomocą telmisartanu i hydrochlorotiazidu podawanych osobno.		
	Tezeo HCT, tabl., 40+12,5 mg, 28 szt.	05909991095994		Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.		
	Tezeo HCT, tabl., 40+12,5 mg, 56 szt.	05909991096007		Złożony produkt leczniczy Tezeo HCT, 40 mg + 12,5 mg (zawierający 40 mg telmisartanu oraz 12,5 mg hydrochlorotiazidu) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest	Zentiva k.s. U kabelovny 130 Dolní Měcholupy	12/2021

				wystarczająco kontrolowane po zastosowaniu samego telmisartanu.	102 37 Prague 10 Republ ka Czeska	
	Tezeo HCT, tabl., 80+12,5 mg, 28 szt.	05909991096038		Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Złożony produkt leczniczy Tezeo HCT, 80 mg + 12,5 mg (zawierający 80 mg telmisartanu oraz 12,5 mg hydrochlorotiazidu) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane po zastosowaniu samego telmisartanu.		
	Tezeo HCT, tabl., 80+12,5 mg, 56 szt.	05909991096045				
	Tezeo HCT, tabl., 80+25 mg, 28 szt.	05909991096069		Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Złożony produkt leczniczy Tezeo HCT, 80 mg + 25 mg (zawierający 80 mg telmisartanu oraz 25 mg hydrochlorotiazidu) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane po zastosowaniu produktu leczniczego Tezeo HCT, 80 mg + 12,5 mg (zawierający 80 mg telmisartanu oraz 12,5 mg hydrochlorotiazidu) lub u osób dorosłych, którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i hydrochlorotiazidu podawanych osobno.		
	Tezeo HCT, tabl., 80+25 mg, 56 szt.	05909991096076				
	Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg, 28 szt.	05909991045180				
	Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg, 56 szt.	05909991045203		Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Złożony produkt leczniczy Tolucombi (zawierający telmisartan w dawce 40 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg oraz telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w sposób wystarczający po zastosowaniu samego telmisartanu.		
	Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg, 84 szt.	05909991045265				
	Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg, 28 szt.	05909991045692				
	Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg, 56 szt.	05909991045722				
	Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg, 84 szt.	05909991045746				
	Tolucombi, tabl., 80+25 mg, 28 szt.	05909991045807		Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Złożony produkt leczniczy Tolucombi (zawierający telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w wystarczający sposób produktem leczniczym Tolucombi 80 mg/12,5 mg (zawierającym telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg) lub u osób dorosłych, którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i hydrochlorotiazidu podawanych osobno.	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia	25.02.2022
	Tolucombi, tabl., 80+25 mg, 56 szt.	05909991045852				
	Tolucombi, tabl., 80+25 mg, 84 szt.	05909991045876				

	Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 40+12,5 mg, 28 szt.	05909991081874		<p>Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Toptelmi HCT o ustalonej dawce jest wskazany w leczeniu dorosłych, których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii telmisartanem.</p> <p>Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych. Toptelmi HCT o ustalonej dawce (80 mg telmisartanu + 25 mg hydrochlorotiazidu) jest wskazany w leczeniu dorosłych, których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas stosowania produktu złożonego Toptelmi HCT zawierającego 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu lub u dorosłych, u których uzyskano stabilizację ciśnienia stosując osobno telmisartan i hydrochlorotiazyd.</p>	<p>Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Austria</p>	<p>15.04.2022</p>
	Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 40+12,5 mg, 56 szt.	05909991081898				
	Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+12,5 mg, 28 szt.	05909991081942				
	Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+12,5 mg, 56 szt.	05909991081966				
	Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+25 mg, 28 szt.	05909991082062				
	Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+25 mg, 56 szt.	05909991082086				
	Zanacodar Combi, tabl., 40+12,5 mg, 28 szt.	05909991226381		<p>Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Złożony produkt leczniczy Zanacodar Combi (zawierający 40 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w sposób wystarczający po zastosowaniu samego telmisartanu.</p> <p>Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Złożony produkt leczniczy Zanacodar Combi (zawierający 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w sposób wystarczający po zastosowaniu samego telmisartanu.</p> <p>Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Złożony produkt leczniczy Zanacodar Combi (zawierający 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazidu) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w sposób wystarczający po zastosowaniu produktu, zawierającego telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg) lub u osób dorosłych, którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i hydrochlorotiazidu podawanych osobno.</p>	<p>PharmaSwiss Česká republ ka s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Praga 7 Republ ka Czeska</p>	<p>bd</p>
	Zanacodar Combi, tabl., 40+12,5 mg, 56 szt.	05909991330040				
	Zanacodar Combi, tabl., 80+12,5 mg, 28 szt.	05909991226398				
	Zanacodar Combi, tabl., 80+12,5 mg, 56 szt.	05909991330057				
	Zanacodar Combi, tabl., 80+25 mg, 28 szt.	05909991226404				
	Zanacodar Combi, tabl., 80+25 mg, 56 szt.	05909991330064				
Telmisartanum + Indapamidum	Ylpio, tabl., 80+2,5 mg, 30 szt.	05909991463557	C09CA07	Produkt leczniczy YLPIO jest wskazany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego samoistnego u	PRO.MED.CS Praha a.s.	30.08.2022

				dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.	Telčská 377/1 Michle, 140 00 Praha 4 Republ ka Czeska	
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	AuroValsart HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg, 28 szt.	05909991323837	C09DA03	Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych. Produkt złożony AuroValsart HCT o ustalonej dawce jest wskazany do stosowania u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazylem.	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. ul. Sokratesa 13D lokal 27 01-909 Warszawa	07.02.2022
	AuroValsart HCT, tabl. powl., 160+25 mg, 28 szt.	05909991323875				
	AuroValsart HCT, tabl. powl., 80+12,5 mg, 28 szt.	05909991323783				
	Co-Bespres, tabl. powl., 160+12,5 mg, 28 szt.	05909990874255		Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych. Produkt złożony Co-Bespres jest wskazany do stosowania u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazylem.	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa Polska	wrzesień 2022
	Co-Bespres, tabl. powl., 160+25 mg, 28 szt.	05909991305949				
	Co-Bespres, tabl. powl., 160+25 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990740864				
	Co-Bespres, tabl. powl., 80+12,5 mg, 28 szt.	05909990740833				
	Co-Dipper, tabl. powl., 160+12,5 mg, 28 szt.	05909990829989				
	Co-Dipper, tabl. powl., 160+12,5 mg, 56 szt.	05909990830008				
	Co-Dipper, tabl. powl., 160+25 mg, 28 szt.	05909990830107		Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych. Produkt Co-Dipper o ustalonej dawce jest wskazany w leczeniu pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazylem.	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Austria	17.03.2022
	Co-Dipper, tabl. powl., 160+25 mg, 56 szt.	05909990830138				
	Co-Dipper, tabl. powl., 320+12,5 mg, 28 szt.	05909990830176				
	Co-Dipper, tabl. powl., 320+25 mg, 28 szt.	05909990830244				
	Co-Dipper, tabl. powl., 80+12,5 mg, 28 szt.	05909990829927				
	Co-Dipper, tabl. powl., 80+12,5 mg, 56 szt.	05909990829941				
	Co-Valsacor, tabl. powl., 160+12,5 mg, 28 szt.	05909990740246				
Co-Valsacor, tabl. powl., 160+12,5 mg, 56 szt.	05909990740253					

	Co-Valsacor, tabl. powl., 160+12,5 mg, 98 szt.	05909990740260	nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazylem.	6, 8501, Novo mesto, Słowenia	
	Co-Valsacor, tabl. powl., 160+25 mg, 28 szt.	05909990740277			
	Co-Valsacor, tabl. powl., 160+25 mg, 56 szt.	05909990740284			
	Co-Valsacor, tabl. powl., 160+25 mg, 98 szt.	05909990740291			
	Co-Valsacor, tabl. powl., 320+12,5 mg, 28 szt.	05909990847464			
	Co-Valsacor, tabl. powl., 320+25 mg, 28 szt.	05909990847501			
	Co-Valsacor, tabl. powl., 80+12,5 mg, 28 szt.	05909990740192			
	Co-Valsacor, tabl. powl., 80+12,5 mg, 56 szt.	05909990740208			
	Co-Valsacor, tabl. powl., 80+12,5 mg, 98 szt.	05909990740239			
	Tensart HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990704132			
	Tensart HCT, tabl. powl., 160+25 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990704262			
	Valtap HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg, 28 szt.	05909990801961	Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych. Produkt złożony Valtap HCT jest wskazany do stosowania u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazylem.	Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska	02.2022
	Valtap HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg, 56 szt.	05909991067557			
	Valtap HCT, tabl. powl., 160+25 mg, 28 szt.	05909990802005			
	Valtap HCT, tabl. powl., 160+25 mg, 56 szt.	05909991067564			
	Vanatex HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg, 28 szt.	05909990862375	Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych. Produkt złożony Vanatex HCT jest wskazany do stosowania u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazylem.	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański	10.03.2022
	Vanatex HCT, tabl. powl., 160+25 mg, 28 szt.	05909990862399			
	Vanatex HCT, tabl. powl., 80+12,5 mg, 28 szt.	05909990862351			