



Amlodypina + walsartan (Dipperam[®]) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, maj 2018

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50C
PL-02-672 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy.....	8
2 Problem zdrowotny	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.2 Etiologia i patogenezę	9
2.3 Rozpoznawanie.....	11
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	12
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	13
2.6 Aktualne postępowanie medyczne	14
2.6.1 Cel leczenia i główne formy postępowania medycznego	14
2.6.2 Leki hipotensyjne	15
2.6.3 Główne założenia farmakoterapii	16
2.6.4 Znaczenie terapii skojarzonej oraz preparatów złożonych	17
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
2.8 Wybór populacji docelowej.....	22
3 Interwencja	25
3.1 Charakterystyka interwencji	25
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	26
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	26
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	26
3.1.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	28
3.1.5 Mechanizm działania	30
3.1.6 Przeciwwskazania.....	32
3.1.7 Przedawkowanie	32
3.1.8 Działania niepożądane	33
3.1.9 Kompetencje personelu.....	37
3.2 Status refundacyjny w Polsce	38
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla Dipperam®	38
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla preparatu Dipperam®.....	39
3.5 Rekomendacje refundacyjne	40
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	40
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	46
4 Technologie opcjonalne.....	48
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania.....	48
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	49

4.3	Charakterystyka wybranych komparatorów.....	81
4.3.1	Amlodypina	81
4.3.2	Walsartan	86
5	Efekty zdrowotne.....	95
6	Rodzaj i jakość dowodów	96
7	Podsumowanie	97
	Spis rysunków.....	99
	Spis tabel	100
	Bibliografia	101

Wykaz skrótów i akronimów

ACEI	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitor</i>)
AEK	Analiza efektywności klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	blokery (antagonisty) receptora angiotensynowego (ang. <i>angiotensin receptor blockers</i>)
BP	ciśnienie krwi (ang. <i>blood pressure</i>)
CCB	blokery (antagonisty) kanału wapniowego (ang. <i>calcium channel blocker</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
DBP	rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
DCP	procedura zdecentralizowana (ang. <i>decentralized procedure</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
ESH	Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. <i>European Society of Hypertension</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i>)
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein</i>)
MZ	Minister Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLN	polski złoty
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
SBP	skurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
RAA	układ renina—angiotensyna—aldosteron
RP	Rada Przejrzystości
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
YLD	liczba lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. <i>years lost due to disability</i>)
YLL	liczba utraconych lat życia (ang. <i>years of life lost</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych preparatu Dipperam® (amlodypina + walsartan) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego, u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem.

Problem zdrowotny

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

Nadciśnieniem tętniczym określa się ciśnienie skurczowe ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe ≥ 90 mm Hg. Za optymalne wartości ciśnienia przyjmuje się odpowiednio < 120 i < 80 mm Hg.

Nadciśnienie tętnicze w większości przypadków przebiega bezobjawowo. Podwyższone ciśnienie tętnicze wiąże się jednak ze zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn naczyniowych oraz prowadzi do powikłań, przede wszystkim sercowo-naczyniowych i nerkowych.

Epidemiologia

Wyniki badania NATPOL 2011 mówią o rozpowszechnieniu nadciśnienia tętniczego na poziomie 32% w populacji Polski. Wykrywalność nadciśnienia tętniczego w badaniu wyniosła 70%. Z kolei wg danych NFZ rejestrowane współczynniki zapadalności i chorobowości wynosiły w 2014 r. w Polsce odpowiednio 928,4 oraz 7284,3 na 100 tys. ludności. Choroby sercowo-naczyniowe stanowiły w ostatnich dziesięcioleciach w Polsce główną przyczynę zgonów. W 2013 r. 46% wszystkich zgonów związanych było z chorobami układu krążenia (461 zgonów na każde 100 tys. ludności).

Metody leczenia

Podstawowym celem leczenia nadciśnienia tętniczego jest zmniejszenie śmiertelności oraz globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych. Leczenie powinno prowadzić do uzyskania docelowych, lub, jeśli to niemożliwe, zbliżonych wartości ciśnienia tętniczego. Leczenie przewlekłe nadciśnienia tętniczego obejmuje zmiany stylu życia, stosowanie leków hipotensyjnych oraz zwalczanie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Rozpoczęcie farmakoterapii hipotensyjnej zaleca się u wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym 3 stopnia, a także u chorych z niższymi stopniami nadciśnienia tętniczego (2 lub 1), przy dużym ryzyku sercowo-naczyniowym lub przy utrzymującym się nadciśnieniu tętniczym, pomimo dostatecznie długiego wdrażania zaleceń dotyczących stylu życia.

Wyróżnia się 5 najważniejszych grup leków przeciwnadciśnieniowych o podobnej skuteczności w obniżaniu ciśnienia tętniczego i zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego (wybór grupy zależy od cech pacjenta oraz stanu w jakim się znajduje, np. rasy, ciąży, chorób współistniejących, aktywności fizycznej itp.). Leki te stosuje się zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym:

1. diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne,
2. B-blokery,
3. blokery kanału wapniowego (CCB),
4. inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI),
5. blokery receptora angiotensynowego (ARB).

Substancje czynne wchodzące w skład preparatu Dipperam należą do klasy blokerów kanału wapniowego (amlodypina) oraz blokerów receptora angiotensynowego (walsartan).

Leczenie można rozpocząć od zastosowania 1 leku w małej dawce lub 2 leków (z różnych klas) w małych dawkach, w przypadku chorych, u których wartości ciśnienia są znacznie podwyższone lub obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Jeśli leczenie 1 lekiem nie prowadzi do obniżenia ciśnienia, postępowaniem preferowanym jest dodatkowo drugiego leku (z innej klasy). Większość chorych potrzebuje co najmniej 2 leków by osiągnąć prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego.

Połączenia leków z poszczególnych klas dzieli się na preferowane, możliwe oraz niewskazane. Wytyczne kliniczne wśród połączeń preferowanych wymieniają, będące przedmiotem niniejszego wniosku, połączenie blokera receptora angiotensynowego (walsartan) z blokerem kanału wapniowego (amlodypina).

Sytuacja refundacyjna

Preparat Dipperam® (amlodypina + walsartan) nie był dotąd i nie jest obecnie refundowany w Polsce. Obie substancje czynne wchodzące w skład leku Dipperam są refundowane w ramach listy leków. Mając to na uwadze oraz biorąc pod uwagę zapisy ChPL i wytycznych klinicznych, w niniejszej analizie przyjęto, że komparatorem dla wnioskowanego leku będą refundowane preparaty amlodypiny i walsartanu.

Schemat PICOS

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

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli z nadciśnieniem tętniczym, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi preparat złożony o składzie identycznym, jak lek Dipperam®:
 - amlodypina + walsartan, 5 mg + 80 mg,
 - amlodypina + walsartan, 5 mg + 160 mg,
 - amlodypina + walsartan, 10 mg + 160 mg;
- (C) komparatory, do których należy:
 - terapia prowadzona jednocześnie (u tego samego pacjenta) oddzielnymi preparatami zawierającymi:
 - amlodypinę: 5 mg i walsartan: 80 mg,
 - amlodypinę: 5 mg i walsartan: 160 mg,
 - amlodypinę: 10 mg i walsartan: 160 mg,
 - na użytek porównania pośredniego (w przypadku braku badań porównujących bezpośrednio preparat złożony i terapię substancjami wchodzącymi w jego skład podawanymi osobno):
 - dowolny schemat leczenia nadciśnienia tętniczego inny niż wnioskowana technologia;
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej:
 - redukcja ciśnienia:
 - zmiany wartości ciśnienia tętniczego,

- udział pacjentów, u których zaobserwowano redukcję ciśnienia o określoną wartość, np. 10 mm Hg, 20 mm Hg,
 - punkty świadczące o powikłaniach i pozwalające na ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego:
 - przerost lewej komory,
 - sztywność tętnic,
 - grubość błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej,
 - bezpieczeństwo: wszystkie zdarzenia niepożądane, jakie raportowane były (w odnalezionych publikacjach) w trakcie terapii hipotensyjnej;
- (S) typ badań, tj.:
 - badania pierwotne: prospektywne, kontrolowane badania kliniczne;
 - efektywność praktyczna: badania (prospektywne, retrospektywne, obserwacyjne, wielo- lub jednoramienne) lub rejestry przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej;
 - opracowania wtórne: prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwóch badaczy.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych preparatu Dipperam® (amlodypina + walsartan) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania połączenia amlodypiny i walsartanu w docelowej populacji chorych:

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

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

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

2 Problem zdrowotny

Rozdziały od 2.1 do 2.4, a także 2.6 opisane zostały na podstawie Szczeklik 2016 (chyba że zaznaczono inaczej).

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Nadciśnienie tętnicze pierwotne (samoistne) to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego, spowodowane różnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które powodują zaburzenia fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego. W przeciwieństwie do nadciśnienia wtórnego, w nadciśnieniu pierwotnym nie udaje się ustalić przyczyny. Ponad 90% przypadków to osoby z nadciśnieniem pierwotnym.

Nadciśnieniem tętniczym określa się ciśnienie skurczowe ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe ≥ 90 mm Hg. Za optymalne wartości ciśnienia przyjmuje się odpowiednio <120 i <80 mm Hg. Klasyfikację ciśnienia tętniczego, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2013 r. oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 r. przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Definicje i klasyfikacja ciśnienia tętniczego (mm Hg).

Kategoria	Skurczowe	Warunek	Rozkurczowe
Ciśnienie optymalne	<120	i	<80
Ciśnienie prawidłowe	120–129	i/lub	80–84
Ciśnienie wysokie prawidłowe	130–139	i/lub	85–89
Nadciśnienie tętnicze stopnia 1	140–159	i/lub	90–99
Nadciśnienie tętnicze stopnia 2	160–179	i/lub	100–109
Nadciśnienie tętnicze stopnia 3	≥ 180	i/lub	≥ 110
Izolowane nadciśnienie tętnicze skurczowe	≥ 140	i	<90

Wartości na podstawie klinicznych pomiarów ciśnienia tętniczego (w gabinecie lekarskim).

W przypadku, gdy wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego należą do różnych kategorii, przyjmuje się kategorię wyższą.

Izolowane nadciśnienie skurczowe również klasyfikuje się wg stopni (1, 2 i 3), w zależności od wysokości ciśnienia skurczowego.

Źródło: Szczeklik 2016

2.2 Etiologia i patogeneza

Uważa się, że patogeneza pierwotnego nadciśnienia tętniczego jest wieloczynnikowa, a przyczyną rozwoju choroby może być uwarunkowane genetycznie lub środowiskowo zaburzenie jednego lub kilku układów regulujących ciśnienie tętnicze. Istotną rolę w kontroli ciśnienia tętniczego odgrywają:

1. układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA),
2. układ współczulny,

3. peptydy natriuretyczne,
4. substancje wytwarzane przez śródbłonek naczyń.

Działania wymienionych układów są ze sobą powiązane na zasadzie sprzężeń zwrotnych. W przebiegu nadciśnienia tętniczego powiązania te ulegają zaburzeniu, czego konsekwencją jest ustalenie ciśnienia krwi na wyższym poziomie.

Czynniki genetyczne

Wiele genów wpływa na wysokość ciśnienia tętniczego, przy czym każdy z nich osobno wywiera stosunkowo niewielki wpływ na ostateczny fenotyp. Spośród genów kontrolujących regulację ciśnienia tętniczego, które mogą odpowiadać za predyspozycję do rozwoju nadciśnienia tętniczego należą m. in. geny kodujące różne składowe układu RAA.

Układ RAA

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy (a także gospodarkę wodno-elektrolitową oraz ośrodkowy układ nerwowy) odbywa się poprzez działanie angiotensyny II i aldosteronu. Wszystkie składowe układu RAA konieczne wytwarzania angiotensyny znajdują się nie tylko w nerkach, ale także w ścianie serca i naczyń, mózgu, tkance tłuszczowej i innych tkankach (lokalne układy RAA).

Renina odpowiedzialna jest za powstawanie angiotensyny I, prekursora biologicznie czynnej angiotensyny II. Chorzy na nadciśnienie tętnicze pierwotne nie stanowią jednorodnej grupy pod względem aktywności reninowej osocza – może być ona zwiększona, prawidłowa lub zmniejszona.

Układ współczulny

Wzmożenie aktywności układu współczulnego prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego w wyniku zwiększania pojemności minutowej serca, oporu obwodowego (skurcz mięśni gładkich i naczyń), wolemii, wydzielania reniny i aktywności układu RAA.

Układ współczulny należy do najważniejszych układów odpowiedzialnych za krótkoterminową zmienność ciśnienia tętniczego, ma również wpływ na wysokość ciśnienia długoterminowego. Utrzymujące się wzmożone napięcie układu współczulnego może prowadzić do przerostu lewej komory serca i przebudowy ściany naczyń krwionośnych.

Peptydowe hormony natriuretyczne

Peptydowe hormony natriuretyczne wytwarzane są w sercu, nerkach, naczyniach, mózgu i innych narządach. Hormony te przeciwdziałają różnym mechanizmom powodującym wzrost ciśnienia krwi poprzez rozkurcz naczyń, zwiększanie filtracji kłębuszkowej oraz wydalania sodu i wody, a także przez hamowanie działania angiotensyny II, aldosteronu, noradrenaliny, wazopresyny i endoteliny 1. Ich niedobór może odgrywać rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Substancje wytwarzane przez komórki śródbłonna

Komórki śródbłonna uwalniają substancje rozszerzające (PGI₂, tlenek azotu) i kurczące naczynia (endoteliny). Niedobór tlenu azotu (np. wskutek jego wzmożonej degradacji poprzez aktywne formy tlenu w sytuacji stresu oksydacyjnego, prawdopodobnie przyczynia się do powstania nadciśnienia tętniczego.

Tlenek azotu przeciwdziała wpływowi endoteliny na ścianę naczyniową. Efektem zachwiania równowagi między tymi czynnikami, wpływającej na lokalną regulację napięcia naczyń, może być wzrost ciśnienia tętniczego. Endotelina może również wpływać na przerost mięśnia sercowego u chorych na nadciśnienie tętnicze.

Czynniki środowiskowe

Istnieje związek między spożyciem soli a wysokością ciśnienia tętniczego, częstością występowania nadciśnienia tętniczego i ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Wyróżnia się osoby „sodowrażliwe”, u których zwiększone spożycie soli prowadzi do nasilonego wzrostu ciśnienia tętniczego, i osoby niewrażliwe. Sodowrażliwość związana jest z nadciśnieniem niskoreninowym, starszym wiekiem, insulinoopornością, zespołem metabolicznym, cukrzycą, wzmożoną aktywnością układu współczulnego i niewydolnością nerek.

Regularna aktywność fizyczna wiąże się z niższym ciśnieniem tętniczym i mniejszym ryzykiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu z siedzącym trybem życia.

Ryzyko rozwoju nadciśnienia zwiększają także otyłość (zwłaszcza brzuszna) oraz stres psychiczny (zwiększa napięcie układu współczulnego).

2.3 Rozpoznawanie

W celu ustalenia wysokości ciśnienia tętniczego wykonuje się pomiary kliniczne, pomiary wykonane samodzielnie przez pacjenta, a także automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego.

Celem postępowania diagnostycznego jest:

1. potwierdzenie rozpoznania nadciśnienia tętniczego,
2. ustalenie przyczyny nadciśnienia tętniczego (pierwotne czy wtórne),
3. ocena ryzyka sercowo-naczyniowego, powikłań narządowych i chorób towarzyszących.

Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego powinno się opierać na ≥ 2 pomiarach wykonanych podczas ≥ 2 wizyt. Przesiewowe pomiary ciśnienia tętniczego powinny się wykonywać ≥ 1 x/rok u wszystkich dorosłych.

Przyjmuje się, że nadciśnienie ma charakter pierwotny, jeśli dane z badania podmiotowego, przedmiotowego i badań biochemicznych nie wskazują na nadciśnienie wtórne.

U każdego chorego z nadciśnieniem tętniczym należy wykonać podstawowe badania pomocnicze (wg wytycznych ESH i ESC 2013 oraz PTNT 2015):

1. badania laboratoryjne:
 - a. stężenie hemoglobiny i/lub hematokryt (morfologia krwi obwodowej),
 - b. stężenie w surowicy: sodu, potasu, glukozy, kreatyniny, kwasu moczowego, cholesterolu całkowitego i frakcji HDL i LDL oraz triglicerydów,
 - c. badanie moczu;
2. EKG 12-odprowadzeniowy.

U chorych, u których wyniki wyżej wymienionych badań wskazują na konieczność poszerzenia diagnostyki, wykonuje się (wg wytycznych ESH i ESC 2013 oraz PTNT 2015, nie wszystkie badania wykonuje się u wszystkich pacjentów):

1. dodatkowe badania krwi i moczu;
2. całodobową rejestrację ciśnienia tętniczego i domowe pomiary ciśnienia tętniczego;
3. badanie echokardiograficzne;
4. badanie holterowskie (w razie arytmii);
5. ultrasonografię tętnic szyjnych, obwodowych, jamy brzusznej, nerkowych;
6. ocenę prędkości fali tętna;
7. ocenę wskaźnika kostkowo-ramiennego;
8. badanie dna oka;
9. doustny test tolerancji glukozy.

W ramach opieki specjalistycznej wykonuje się ponadto badania w kierunku powikłań naczyniowo-mózgowych, sercowych, naczyniowych i nerkowych, a także inne badania w zależności od podejrzenia klinicznego określonej postaci nadciśnienia wtórnego.

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Nadciśnienie tętnicze w większości przypadków przebiega bezobjawowo – brak cech charakterystycznych przy braku powikłań, chorzy zgłaszają objawy takie jak ból głowy, zaburzenia snu, łatwe męczenie się. Inne objawy pojawiają się przy rozwinięciu się powikłań narządowych.

Przebieg nadciśnienia tętniczego może się różnić w zależności od chorego – u niektórych ma charakter chwiejny i przez długi czas nie powoduje powikłań, u innych od razu ma charakter utrwalony i wiąże się z powikłaniami.

Podwyższone ciśnienie tętnicze wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn naczyniowych – 2-krotne zwiększenie ryzyka przy wzroście ciśnienia skurczowego o 20 mm Hg lub rozkurczowego o 10 mm Hg (zależność utrzymuje się od wartości ciśnienia 115/75 mm Hg). Ryzyko jest nieco większe u osób młodszych, a większe u starszych. Nawet niewielkie obniżenie ciśnienia tętniczego wiąże się z redukcją ryzyka zgonu.

Nadciśnienie tętnicze może doprowadzić do:

1. przerostu lewej komory serca,
2. niewydolności serca,
3. przyspieszonego rozwoju miażdżycy,
4. zwiększenia sztywności naczyń,
5. zawału serca,
6. udaru mózgu,

7. upośledzenia czynności nerek i ich niewydolności,
8. rozwarstwienia aorty,
9. zmian w naczyniach siatkówki.

Obecność którejkolwiek z chorób sercowo-naczyniowych i nerek wiąże się z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i wymaga leczenia hipotensyjnego. Ryzyko jest zwiększone również przy pojawieniu się subklinicznych zmian narządowych (zmiany świadczące o przeroście lewej komory serca, pogrubieniu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej, zwiększonej sztywności tętnic, zmniejszeniu przesączania kłębuszkowego, albuminurii lub zmian stosunku stężeń albuminy i kreatyniny).

Nadciśnienie tętnicze określa się jako odporne, jeśli po zastosowaniu ≥ 3 leków hipotensyjnych (w optymalnych dawkach i we właściwym skojarzeniu), w tym diuretyku, nie udaje się uzyskać wartości docelowych ciśnienia. Z kolei nadciśnienie tętnicze złośliwe to najcięższa postać nadciśnienia tętniczego, której cechami charakterystycznymi są wysokie ciśnienie rozkurczowe (>120 - 140 mm Hg), szybki postęp powikłań narządowych, w szczególności niewydolności serca i nerek oraz nasilonych zmian w naczyniach siatkówki.

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Wyniki badania NATPOL 2011 mówią o rozpowszechnieniu nadciśnienia tętniczego na poziomie 32% w populacji Polski (dorośli poniżej 80. r.ż.) i częstszym chorowaniu mężczyzn niż kobiet (35% vs 29%). Wykrywalność nadciśnienia tętniczego w badaniu wyniosła 70%. [Szczeklik 2016] Z kolei wg danych NFZ, opublikowanych w ramach *Mapy potrzeb zdrowotnych*, rejestrowane* współczynniki zapadalności i chorobowości wynosiły w 2014 r. w Polsce odpowiednio 928,4 oraz 7284,3 na 100 tys. ludności. [MPZ 2017]

Choroby sercowo-naczyniowe stanowiły w ostatnich dziesięcioleciach w Polsce główną przyczynę zgonów. W 2013 r. 46% wszystkich zgonów w Polsce (41% wszystkich zgonów w populacji mężczyzn oraz 51% w populacji kobiet w 2013 r.) związanych było z chorobami układu krążenia (461 zgonów na każde 100 tys. ludności). Choroby sercowo-naczyniowe stanowią również jedną z głównych przyczyn przedwczesnej umieralności – w 2013 r. 27,5% zgonów osób w wieku 0-64 lata związanych było z chorobami układu krążenia. W grupie osób starszych umieralność w wyniku chorób układu krążenia stanowi ponad połowę (53%) wszystkich zgonów. [Monografia GUS 2015]

W celu określenia obciążenia nadciśnieniem tętniczym wykorzystuje się wskaźnik DALY (lata życia skorygowane niepełnosprawnością, ang. *disability adjusted life-years*), który wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnej śmierci bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu. Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY) są najbardziej wszechstronną miarą zdrowia ludności i łączą stopień niepełnosprawności i śmiertelności związanej z chorobą w jedną wartość. DALY wyrażone jest jako suma YLL oraz YLD. Miara YLL, odpowiadająca liczbie utraconych lat życia (ang. *years of life lost*), odpowiada liczbie zgonów pomnożonych przez standardową oczekiwaną długość życia w wieku, w jakim nastąpił zgon. Z kolei miara

* Widoczne w systemie publicznej służby zdrowia.

YLD, czyli liczba lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. *years lost due to disability*) bierze pod uwagę liczbę nowych przypadków w określonym okresie czasu pomnożoną przez przeciętny czas trwania choroby oraz współczynnik określający nasilenie choroby (w skali od 0 – pełne zdrowie, do 1 – zgon). [WHO DALY 2015]

Nadciśnienie tętnicze (zdefiniowane jako SBP większe niż 110-115 mm Hg) wiąże się z bezpośrednim ryzykiem występowania szeregu chorób sercowo-naczyniowych i stąd można wnioskować, że pośrednio jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności i niepełnosprawności na świecie. Lim i wsp. szacują, że NT odpowiada za 7% (CI: 6,2-7,7) globalnego DALY oraz za 9,4 (CI: 8,6-10,1) milionów zgonów w 2010 r. [Lim 2010] Obciążenie chorobą przesunięte jest w kierunku populacji starszej, o czym świadczy większa utrata lat życia wskutek choroby w populacji >70 lat (20% DALY) oraz w grupie wiekowej 50-69 lat (15% DALY). Choć standaryzowana ze względu na wiek wysokość ciśnienia krwi spadała w kolejnych dekadach o 1 mm Hg (dane dla lat 1998-2008), liczba osób z niekontrolowanym nadciśnieniem, definiowanym jako SBP \geq 140 mm Hg lub DBP \geq 90 mm Hg, wzrosła z 605 do 978 milionów, przede wszystkim na skutek wzrostu liczby ludności oraz starzenia się społeczeństw. [Danaei 2011] Nadciśnienie tętnicze stało się zatem głównym czynnikiem obciążenia chorobowego na świecie (2010 r., przesunięcie z 4 pozycji w 1990 r.). [Lim 2010, Rahimi 2015]

Analizując bezpośredni wpływ NT na śmiertelność i niepełnosprawność, należy przytoczyć dane z badania Global Burden of Disease (GBD), które wskazują, że globalnie w 2015 r. nadciśnienie tętnicze (wyrażone jako choroba nadciśnieniowa serca ang. *hypertensive heart disease*) związane było z utratą 20 460 tys. DALY (0,77% globalnego DALY). Te same dane wskazują, że w Polsce, nadciśnienie tętnicze, związane było z utratą 75,7 tys. DALY, w tym 71,1 tys. lat życia (YLL) oraz 4,6 tys. lat przeżytych w niepełnosprawności (YLD). [GHE 2015]

Niemalże co 5 przyczyna niepełnosprawności (19,6%) w Polsce, orzekana po raz pierwszy w życiu, uniemożliwiająca dalsze prowadzenie aktywności zawodowej, związana jest z chorobami sercowo-naczyniowymi. [ZUS 2016]

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

2.6.1 Cel leczenia i główne formy postępowania medycznego

Podstawowym celem leczenia nadciśnienia tętniczego jest zmniejszenie śmiertelności oraz globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych. Leczenie powinno prowadzić do uzyskania docelowych, lub, jeśli to niemożliwe, zbliżonych wartości ciśnienia tętniczego. Strategia leczenia powinna również obejmować skorygowanie wszystkich pozostałych, modyfikowalnych, czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. [PTNT 2015]

Wyróżnia się leczenie ze wskazań nagłych i pilnych oraz leczenie przewlekłe. Leczenie ze stanów nagłych i pilnych, wymagających natychmiastowego obniżenia ciśnienia tętniczego (np. encefalopatia nadciśnieniowa, krwawienie wewnątrzczaszkowe, ostra niewydolność serca), prowadzi się najczęściej poprzez podanie pozajelitowe leków hipotensyjnych. [Szczeplik 2016] W związku z faktem, iż zarówno walsartan, jak i amlodypina stosowane są w leczeniu przewlekłym, jedynie taką terapię omówiono w niniejszym rozdziale.

Leczenie przewlekłe nadciśnienia tętniczego obejmuje zmiany stylu życia, stosowanie leków hipotensyjnych oraz zwalczanie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (leczenie hipolipemizujące i przeciwplatekcyjne). Decyzję o sposobie leczenia podejmuje się na podstawie wysokości ciśnienia tętniczego oraz całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. [Szczeklik 2016]

Zmiana stylu życia obejmuje zmniejszenie i normalizację masy ciała, modyfikację diety, zwiększenie aktywności fizycznej, ograniczenie spożycia soli kuchennej i alkoholu, a także zaprzestanie palenia tytoniu. [Szczeklik 2016]

Rozpoczęcie farmakoterapii hipotensyjnej zaleca się u wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym 3. stopnia, a także u chorych z niższymi stopniami nadciśnienia tętniczego (2 lub 1), przy dużym ryzyku sercowo-naczyniowym lub przy utrzymującym się nadciśnieniu tętniczym (zgodnie z kryteriami dla pomiarów ambulatoryjnych), pomimo dostatecznie długiego wdrażania zaleceń dotyczących stylu życia. Nie zaleca się (zgodnie z wytycznymi ESH i ESC 2013) terapii hipotensyjnej u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem oraz u młodych chorych z izolowanym podwyższeniem skurczowego ciśnienia tętniczego. [Szczeklik 2016]

U większości chorych dąży się do uzyskania ciśnienia tętniczego na poziomie <140/90 mm Hg. Wyjątek stanowią pacjenci z cukrzycą (<85 mm Hg), z przewlekłą chorobą nerek i jawnym białkomoczem (można rozważyć obniżenie ciśnienia skurczowego do <130 mm Hg) oraz w podeszłym wieku (wartości zależne od wieku i ogólnego stanu zdrowia. U chorych >80. r.ż. oraz młodszych w złym stanie, dąży się do obniżenia ciśnienia skurczowego do 140-150 mm Hg; u chorych <80. r.ż. można rozważyć wartości docelowe <140 mm Hg). [Szczeklik 2016]

2.6.2 Leki hipotensyjne

Wyróżnia się 5 najważniejszych grup leków przeciwnadciśnieniowych o podobnej skuteczności w obniżaniu ciśnienia tętniczego i zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego (wybór grupy zależy od cech pacjenta oraz stanu w jakim się znajduje, np. rasy, ciąży, chorób współistniejących, aktywności fizycznej itp.). Leki te stosuje się zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym: [Szczeklik 2016]

1. diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne,
2. β-blokery,
3. blokery kanału wapniowego (CCB),
4. inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI),
5. blokery receptora angiotensynowego (ARB).

Substancje czynne wchodzące w skład preparatu Dipperam należą do klasy blokerów kanału wapniowego (amlodypina) oraz blokerów receptora angiotensynowego (walsartan).

Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) należy do głównych układów regulujących ciśnienie krwi. Angiotensyna II powoduje wzrost ciśnienia tętniczego krwi poprzez oddziaływanie na receptory angiotensynowe AT1. Peptyd ten wpływa również na wydzielanie aldosteronu, co prowadzi do zatrzymania sodu i zwiększenia objętości płynów

zewnątrzkomórkowych. Walsartan jest swoistym, wybiórczym blokerem (antagonistą) receptora AT1 angiotensyny II, przeciwdziałającym krążeniowym skutkom działania angiotensyny II. Leki z tej grupy nie wywołują kaszlu, co korzystnie wyróżnia je na tle leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny I. [Kompendium Farmakologii 2008]

Komórki mięśnia sercowego, komórki układu bodźcotwórczo-przewodzącego oraz komórki mięśni gładkich naczyń układu krążenia wyposażone są w kanały wapniowe, biorące udział w depolaryzacji w czasie pobudzenia. Transport jonów wapnia może zostać zaburzony w procesach chorobowych – w przypadku nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu krążenia może dojść do nadmiernego nagromadzenia jonów wapnia w komórkach, co może doprowadzić do ich nieodwracalnego uszkodzenia. Amlodypina należy do leków blokujących kanały wapniowe i hamujących dopływ jonów wapnia do wnętrza komórek, a z chemicznego punktu widzenia jest pochodną nifedipiny. Leki z tej grupy wykazują silne działanie rozkurczające naczynia krwionośne (nadmierne rozszerzenie naczyń krwionośnych powoduje odruchowe pobudzenie układu współczulnego oraz układu renina-angiotensyna-aldosteron). [Kompendium Farmakologii 2008]

Istnieją także inne grupy leków, lecz są one stosowane w leczeniu skojarzonym oraz w sytuacjach szczególnych (α 1-blokery, leki działające ośrodkowo, hamujące aktywność układu współczulnego, inhibitory reniny, leki bezpośrednio zmieniające napięcie ściany tętniczek, diuretyki pętlowe, antagoniści aldosteronu). [Szczeklik 2016]

Wyniki dużych badań klinicznych i metaanaliz w nadciśnieniu tętniczym, a także przesłanki patofizjologiczne i różnice farmakologiczne sugerują możliwość braku efektu klasy i/lub większą przydatność kliniczną określonych preparatów w grupach leków hipotensyjnych, zarówno podstawowych, jak i pozostałych, w określonych sytuacjach klinicznych. [PTNT 2015]

2.6.3 Główne założenia farmakoterapii

Leczenie można rozpocząć od zastosowania 1 leku w małej dawce (z dowolnej z 5 głównych grup leków, chyba że występują przesłanki do wyboru leku z określonej grupy) lub 2 leków w małych dawkach w przypadku chorych, u których wartości ciśnienia są znacznie podwyższone (np. przekraczają o 20/10 mm Hg, a więc chorych z nadciśnieniem tętniczym 2. lub 3. stopnia) lub obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Uproszczenie schematu leczenia może korzystnie wpływać na przestrzeganie zasad leczenia, w związku z czym zaleca się, o ile to możliwe, stosowanie leków złożonych. [Szczeklik 2016]

Pełny efekt hipotensyjny uzyskuje się zwykle po kilku tygodniach stosowania leku, w związku z czym skuteczność leczenia ocenia się po upływie 2-4 tygodni terapii. Jeśli leczenie 1 lekiem nie prowadzi do obniżenia ciśnienia, postępowaniem preferowanym jest dodanie drugiego leku. Korzyść takiego postępowania opiera się na różnych mechanizmach działania leków z różnych grup – uzyskuje się większą skuteczność leczenia przy mniejszym ryzyku działań niepożądanych, dzięki możliwości prowadzenia terapii dawkami niższymi niż w monoterapii. [Szczeklik 2016]

Mniej preferowane rozwiązania przy niepowodzeniu monoterapii to zamiana leku na inny, zalecana tylko, gdy nie zaobserwowano efektu hipotensyjnego lub wystąpiły działania

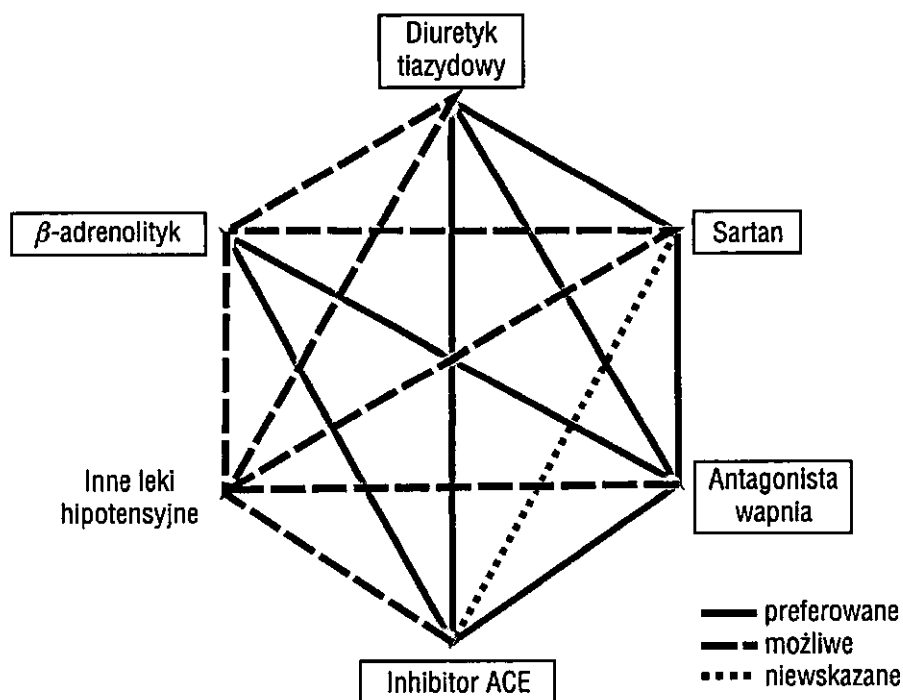
niepożądane, albo zwiększenie dawki leku, ryzykowne ze względu na zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych. [Szczeklik 2016]

2.6.4 Znaczenie terapii skojarzonej oraz preparatów złożonych

Badania i dane z rejestrów wskazują, że większość pacjentów potrzebuje przynajmniej 2 leków by osiągnąć prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego. [Falaschetti 2009, Hansson 1998, Gradman 2010, Ruzicka 2001] Wyniki uzyskane poprzez łączenie leków z różnych klas mogą nawet 5-krotnie przewyższać te uzyskane poprzez zwiększenie dawki jednego leku. [Wald 2009] Zjawisko to nabiera nawet większego znaczenia, biorąc pod uwagę obserwowany dla większości leków hipotensyjnych efekt wzrostu częstości zdarzeń niepożądanych wraz ze wzrostem dawki. [Gradman 2010, Law 2003, Wald 2009] Terapia skojarzona może być rutynowo stosowana u ok. 75% pacjentów, u większości także jako rozpoczęcie farmakoterapii hipotensyjnej. [Gradman 2010] W obliczu wciąż niezadowalającego poziomu stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich, w szczególności w zakresie regularnego przyjmowania leków, szczególnie miejsce zajmują preparaty złożone. [Dezii 2000, Ziegelstein 2003, Michalsen 1998, Bangalore 2007]

Połączenia leków z poszczególnych klas można podzielić na preferowane, możliwe (różnica wynika przede wszystkim z dostępności danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych) oraz niewskazane. Rys. 1. przedstawia zalecenia dotyczące połączeń klas leków w leczeniu hipotensyjnym. [PTNT 2015] Wśród połączeń preferowanych wymieniono będące przedmiotem wniosku połączenie blokera receptora angiotensynowego (walsartan) z blokerem kanału wapniowego (amlodypina).

Rys. 1. Połączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej dwulekowej.



Źródło: PTNT 2015

Przeprowadzone badania oraz metaanalizy badań klinicznych, w których porównywano leki złożone z identycznymi kombinacjami tych samych leków podawanych oddzielnie, wskazują, że stosowanie leków złożonych zwiększa poziom dostosowywania się pacjentów do zaleceń lekarza (ang. *compliance*) oraz korzystnie wpływa na ciśnienie tętnicze, a także redukuje pojawianie się działań niepożądanych. [Bangalore 2007, Yang 2010, Gupta 2010] Współpraca pacjenta, skuteczność leczenia oraz profil bezpieczeństwa wypadły korzystniej wśród pacjentów leczonych nisko dawkowymi preparatami złożonymi także w porównaniu z wysoko dawkową monoterapią. [Kale 2011] Uważa się, że wzrost skuteczności terapii, obserwowany przy leczeniu preparatami złożonymi, wynika ze zmniejszenia liczby przyjmowanych tabletek oraz uproszczenia schematu przyjmowania leków. [Gradman 2010]

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 06.05.18. Poszukiwano wytycznych klinicznych opisujących postępowanie w pierwotnym (samoistnym) nadciśnieniu tętniczym. Należy zwrócić uwagę, iż lekarze w Polsce opierają się głównie (>70%) na wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) [Filipiak 2016].

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego:

- europejskie wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (European Society of Hypertension, ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology, ESC) z 2013 roku,
- polskie wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2015 roku,
- brytyjskie wytyczne NICE z 2011 roku, zaktualizowane w 2016 roku,
- amerykańskie wytyczne Eighth Joint National Committee (JNC8) z 2014 roku.

W Tab. 2. zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Tab. 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESH/ESC, 2013 (Europa)	<p>Podstawą leczenia nadciśnienia tętniczego są zmiany stylu życia, które należy wprowadzać przed farmakoterapią hipotensyjną (lżejsze nasilenie ciśnienia tętniczego i mniej czynników ryzyka, bezobjawowych powikłań narządowych bądź chorób) lub równocześnie z farmakoterapią hipotensyjną (cięższe nasilenie ciśnienia tętniczego i więcej czynników ryzyka, bezobjawowe powikłania narządowe bądź choroby). W większości przypadków zaleca się obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości poniżej 140/90 (pewne odrębności dotyczą grupy osób w podeszłym wieku oraz chorych na cukrzycę). Rozpoczęcie farmakoterapii hipotensyjnej zaleca się (I) u osób z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia bez względu na poziom ryzyka sercowo-naczyniowego (I A) lub u osób z niższym ciśnieniem, jeśli łączne ryzyko sercowo-naczyniowe jest duże (I B). Farmakoterapię hipotensyjną można także rozważyć w niektórych innych przypadkach (II a i II b).</p> <p>Ogólne zalecenia dotyczące farmakoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak ogólnej kolejności wyboru leków hipotensyjnych (choć poszczególne grupy leków mogą być korzystniejsze w niektórych sytuacjach); • u pacjentów z grupy dużego ryzyka oraz u tych, u których BP jest znacznie podwyższone, leczenie można rozpoczynać od razu terapią skojarzoną; • w przypadku nieuzyskania docelowego BP, należy przejść do bardziej intensywnej strategii terapii, tj. zwiększyć dawkę leku/leków, a jeśli wciąż nie osiągnięto celu (mimo zastosowania dwóch leków w pełnych dawkach), można rozważyć zastosowanie innego połączenia dwóch leków lub dołączyć trzeci lek; • nie wszystkie połączenia klas leków są jednakowo zalecane - do połączeń preferowanych należą: <ul style="list-style-type: none"> ○ kombinacja diuretyków tiazydowych z antagonistami receptora angiotensynowego, antagonistami wapnia oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny, ○ połączenia antagonistów receptora angiotensynowego z antagonistami wapnia, ○ kombinacja antagonistów wapnia z inhibitorami konwertazy angiotensyny; • niezalecane jest łączenie inhibitorów konwertazy angiotensyny z antagonistami receptora angiotensynowego;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • połączenie beta-adrenolityków z diuretykami tiazydowymi jest przydatne, choć należy mieć na uwadze pewne ograniczenia; • pozostałe połączenia są możliwe, lecz mniej zbadane; • połączenia dwóch leków hipotensyjnych w stałych dawkach w jednej tabletkie mogą być zalecane i preferowane, ponieważ takie podejście prowadzi do zmniejszenia liczby przyjmowanych codziennie tabletek, a przez to do poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych, które zwykle jest niezadowalające (IIb B).
PTNT, 2015 (Polska)	<p>Podstawowym celem terapii jest zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych, a w szczególności zmniejszenie BP do wartości prawidłowych lub, jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. Leczenie powinno obejmować również skorygowanie wszystkich pozostałych modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.</p> <p>Leczenie farmakologiczne u osób z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia (SBP \geq160 lub DBP \geq100 mm Hg) potwierdzonym kilkoma pomiarami powinno rozpoczynać się niezwłocznie (pełną ocenę profilu ryzyka można przeprowadzić później).</p> <p>Przy niższych wartościach ciśnienia leczenie należy rozpocząć od działań nefarmakologicznych (modyfikacja stylu życia), a leczenie farmakologiczne może zostać podjęte dopiero po pełnej ocenie ryzyka i efektów leczenia nefarmakologicznego. Decyzje powinny być podejmowane ostrożnie u chorych w podeszłym wieku.</p> <p>Wybór leku/leków hipotensyjnych powinien uwzględniać: wpływ leku na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, istniejące subkliniczne uszkodzenia narządowe, obecność powikłań sercowo-naczyniowych, a także innych chorób towarzyszących, wiek i płeć chorego, możliwość interakcji lekowych i działań niepożądanych, koszt leków i możliwości finansowe pacjenta, a także wcześniejsze doświadczenie lekarza w terapii.</p> <p>U większości chorych powinno się dążyć do obniżenia BP do wartości poniżej 140/90 mm Hg (wyjątek stanowią pacjenci w podeszłym wieku oraz chorzy na cukrzycę).</p> <p>Opublikowane w ostatnich latach, w tym także po 2011 roku, wyniki dużych badań klinicznych i metaanaliz w nadciśnieniu tętniczym, a także przestanki patofizjologiczne i różnice farmakologiczne sugerują możliwość braku efektu klasy i/lub większą przydatność kliniczną określonych preparatów w grupach leków hipotensyjnych.</p> <p>Ogólne zalecenia dotyczące farmakoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w większości przypadków terapię hipotensyjną należy rozpocząć od preparatów z pięciu podstawowych grup leków hipotensyjnych; • leczenie hipotensyjne rozpoczyna się od zastosowania jednego (monoterapia) lub dwóch leków hipotensyjnych (terapia skojarzona dwulekowa) z grup podstawowych; • monoterapia zalecana jest przy nadciśnieniu łagodnym, w leczeniu którego celem jest obniżenie BP o $<$20/10 mm Hg. W przypadku, gdy nie udaje się obniżyć ciśnienia, preferowanym postępowaniem jest dołączenie drugiego leku hipotensyjnego; zamiana leku na inny lub zwiększenie dawki jest postępowaniem mniej zalecanym; • większość leków stosowanych pojedynczo wykazuje efekt hipotensyjny mniejszy niż 20/10 mm Hg i to jedynie u około 50-60% chorych;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • u większości chorych (połowa pacjentów z nadciśnieniem 1. stopnia oraz większość pacjentów z wyższymi wartościami wyjściowymi BP) niezbędne jest leczenie co najmniej 2 lekami; Jako 1 z 7 podstawowych, dobrze tolerowanych i skutecznych połączeń wymieniono wnioskowane połączenie ARB + antagonistą wapnia; • około 30% pacjentów potrzebuje co najmniej 3 preparatów do osiągnięcia dobrej kontroli BP; • preparaty złożone: <ul style="list-style-type: none"> ○ pozwalają na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych, ○ mniejsze dawki leków składowych należących do różnych klas pozwalają na uzyskanie większej skuteczności hipotensyjnej (ze względu na synergistyczne działanie), a jednocześnie zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych zależnych od dawki, ○ polecane są do rozpoczynania terapii u pacjentów z nadciśnieniem 2. stopnia; • szczególną ostrożność przy wyborze leków należy zachować w przypadku osób w podeszłym wieku, kobiet w ciąży, chorych na cukrzycę, osób z zespołem metabolicznym, po udarze lub z przewlekłą chorobą nerek.
NICE, 2011-2016 (Wielka Brytania)	<p>Leczenie hipotensyjne powinno zostać zaproponowane wszystkim pacjentom z nadciśnieniem 2. stopnia oraz części pacjentów z nadciśnieniem 1. stopnia. Docelową wartością ciśnienia jest 140/90 mm Hg w przypadku większości pacjentów (po 80. roku życia - 150/90 mm Hg). Zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór terapii z podawaniem leków raz dziennie, o ile to możliwe; • w I linii u osób poniżej 55. roku życia zaleca się leczenie z wykorzystaniem inhibitorów ACE lub ARB, u osób starszych (lub pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego) należy zastosować lek z grupy CCB lub - jeśli nie jest on tolerowany - diuretyk tiazydowy; • w II linii zaleca się terapię złożoną z leków należących do grupy CCB z lekami z grupy ACE lub ARB (jeśli niemożliwa jest terapia lekiem z grupy CCB, należy go zamienić diuretyk tiazydowy), • jeśli leczenie nie przynosi zadowalających efektów, należy próbować zoptymalizować dawki w leczeniu II linii lub dołączyć kolejne leki (w pierwszej kolejności diuretyk tiazydowy).
JNC, 2014 (Stany Zjednoczone)	<p>W populacji ogólnej w wieku ≥ 60 lat leczenie farmakologiczne należy rozpocząć przy SBP ≥ 150 mm Hg lub DBP ≥ 90 mm Hg. Leczenie należy prowadzić w celu osiągnięcia poziomu SBP < 150 mm Hg i DBP < 90 mmHg (rekomendacja silna - poziom A).</p> <p>W populacji młodszej < 60 lat terapię należy prowadzić w celu obniżenia DBP ≥ 90 mm Hg do poziomu < 90 mm Hg (dla grupy wiekowej 30-59 silna rekomendacja - poziom A, dla grupy wiekowej 18-29 opinia ekspertów - poziom E) oraz SBP ≥ 140 mm Hg do poziomu < 140 mm Hg (opinia ekspertów - poziom E).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W populacji ogólnej (dotyczy pacjentów ras innych niż czarna), w tym wśród chorych na cukrzycę, leczenie powinno się rozpocząć od terapii zawierającej lek z jednej z grup: diuretyku tiazydopodobnego, antagonisty kanału wapniowego (CCB), inhibitora konwertazy angiotensyny I (ACE I), antagonisty receptora angiotensyny (ARB). U wszystkich pacjentów z przewlekłą chorobą nerek leczenie początkowe powinno obejmować lek z grupy ACEI lub ARB (rekomendacja umiarkowana - poziom B).</p> <p>Głównym celem leczenia jest osiągnięcie i utrzymanie docelowego BP. Jeśli docelowy poziom BP nie zostanie osiągnięty w ciągu miesiąca od momentu rozpoczęcia leczenia, należy zwiększyć dawkę leku lub dołączyć drugi lek spośród diuretyków tiazydopodobnych, CCB, ACEI albo ARB. Jeśli docelowy poziom BP nie zostaje osiągnięty, należy dołączyć trzeci lek spośród wymienionych. Nie należy stosować jednocześnie ACEI i ARB. Jeśli wciąż nie udaje się osiągnąć docelowych wartości BP (w tym z powodu przeciwwskazań), można zastosować leki z innych klas (opinia ekspertów - poziom E).</p> <p>Wytyczne wyróżniają 3 strategie dozowania leków hipotensyjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoczęcie terapii od 1 leku, zwiększanie dawki do poziomu maksymalnego w przypadku braku wystarczającej odpowiedzi i dopiero gdy takie podejście nie pozwoli na osiągnięcie docelowego poziomu BP, dołączenie 2. leku; • rozpoczęcie terapii od 1 leku i w przypadku braku wystarczającej odpowiedzi dołączenie 2. leku przed zwiększeniem dawki pierwszego leku; • rozpoczęcie terapii od razu 2 leków, zalecane u pacjentów z wyższym ciśnieniem wyjściowym; terapię można rozpocząć podając leki w oddzielnych preparatach lub w preparacie złożonym.

Połączenie grup leków hipotensyjnych, wchodzących w skład preparatu będącego przedmiotem niniejszego wniosku, określane jest we wszystkich przytoczonych wytycznych jako jedno z kilku najbardziej preferowanych, podstawowych, dobrze tolerowanych i skutecznych. Terapia dwulekowa zalecana jest po niepowodzeniu monoterapii lub jako terapia pierwszej linii w przypadku wyższego ciśnienia wyjściowego. Najpopularniejsze wśród Polskich lekarzy wytyczne PTNT 2015 i ESH/ESC 2013 podkreślają znaczenie preparatów złożonych, zwracając uwagę na możliwość uproszczenia schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych, możliwość uzyskania większej skuteczności hipotensyjnej przy niższych dawkach leków, a co za tym idzie również mniejszego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Preparaty złożone mogą również być stosowane przy rozpoczynaniu terapii u pacjentów z nadciśnieniem 2. stopnia.

2.8 Wybór populacji docelowej

Biorąc pod uwagę informacje przedstawione w rozdziałach 2.1-2.7, populację docelową dla złożonej terapii walsartanem i amlodypiną, zarówno podawanymi jako oddzielne preparaty, jak i w preparacie złożonym, stanowią pacjenci po niepowodzeniu monoterapii ale również pacjenci, którzy rozpoczynają leczenie farmakologiczne NT. Wszystkie wytyczne określają także szczególne wskazania lub przeciwwskazania wynikające ze stanu chorego, np. ciąża, choroby współwystępujące itp. skłaniające do wyboru leku z określonej grupy lub z wysokiego ciśnienia wyjściowego (nadciśnienia 2. stopnia).

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i obejmuje dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem – wskazanie obejmuje zatem jedynie część pacjentów, którzy teoretycznie, w świetle wytycznych klinicznych, mogliby być leczeni taką kombinacją leków. Należy zwrócić uwagę, że wytyczne PTNT 2015 stanowią, że preparatami złożonymi można zastępować stosowane do tej pory dwa leki, za pomocą których uzyskano dobrą kontrolę ciśnienia, ale stałe połączenia małych dawek można również rozważyć jako leczenie pierwszego wyboru, o ile jest wskazane rozpoczęcie leczenia od połączenia dwóch leków, a nie monoterapii. Mając na uwadze, że oba leki wchodzące w skład preparatu Dipperam® są dostępne na rynku i szeroko stosowane oraz fakt, że wytyczne PTNT 2015, będące jednym z 2 głównych źródeł postępowania klinicznego w Polsce [Filipiak 2016], zwracają uwagę na możliwy brak efektu klasy głównych grup leków hipotensyjnych, można założyć, że terapia stanowiąca uproszczenie leczenia będzie stanowiła głównie atrakcyjną alternatywę dla pacjentów leczonych tymi samymi preparatami podawanymi osobno. Tym bardziej, że ChPL (w części dotyczącej dawkowania) zaleca oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. amlodypiny i walsartanu) przed zmianą leczenia na stosowanie produktu złożonego, choć można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii, jeśli jest to uzasadnione klinicznie. ChPL mówi również o możliwości zastosowania preparatu Dipperam® u pacjentów przyjmujących oddzielnie walsartan i amlodypinę. Zapisy ChPL w zakresie dawkowania potwierdzają zatem zaprezentowane wcześniej zapisy wytycznych klinicznych.

Podsumowując, wnioskowane wskazanie, będące jednocześnie wskazaniem rejestracyjnym, jest zawężeniem populacji docelowej określonej przez wytyczne kliniczne. Dodatkowo, w oparciu o przytoczone wyżej zapisy ChPL dla leku Dipperam® i wytyczne PTNT 2015 (a także ChPL innych produktów złożonych refundowanych w leczeniu NT - patrz argumentacja przedstawiona w rozdziale 4.1), można wnioskować, że główną populacją docelową dla leku Dipperam® są pacjenci, którzy są obecnie skutecznie leczeni amlodypiną i walsartanem podawanymi w osobnych tabletkach.

Szacowanie liczebności takiej populacji można przeprowadzić w oparciu o obecną sprzedaż refundowanych preparatów amlodypiny i walsartanu. Poniżej przedstawiono przybliżone szacunki oparte na danych NFZ z 2017 roku. Należy podkreślić, że analiza danych NFZ (DGL) wskazuje, że liczebność tej populacji rośnie. W 2017 roku (dane DGL za okres styczeń - grudzień 2017) sprzedaż walsartanu wynosiła 234 750 555 DDD, co w przybliżeniu daje populację ████████ osób. Z kolei w analogicznym okresie sprzedaż amlodypiny wynosiła 495 116 090 DDD, co w przybliżeniu daje populację ████████ osób. Ponieważ liczba leczonych walsartanem jest niższa, stanowi ona punkt odniesienia do dalszych szacunków. W oparciu o opinie anonimowych ekspertów AOTMiT (dane osobowe zaczerpnione), wykorzystane w analizie weryfikacyjnej dla produktu Egiramlon, odsetek pacjentów stosujących terapię dwuskładnikową w leczeniu NT wynosi od █████ do █████ [AWA Egiramlon]. W oparciu o te szacunki można przypuszczać, że od █████ do █████ pacjentów (██████ z ████████) stosuje walsartan w terapii skojarzonej. Z badania marketingowego wykonanego przez firmę BRASS wynika, że antagoniści wapnia występują w leczeniu skojarzonym z ARB u █████ pacjentów. [BRASS] Ekstrapolując te dane na obliczoną wcześniej populację pacjentów stosujących walsartan w leczeniu skojarzonym można szacować, że od █████ do █████ pacjentów (██████ z ████████ pacjentów) stosuje skojarzenie antagonisty wapnia i

walsartanu. W badaniu BETAMLO [] z [] pacjentów ([]) stosujących leki z grupy antagonistów wapnia stosowało amlodypinę. [BETAMLO] Ekstrapolując te dane na obliczoną wcześniej populację pacjentów stosujących leczenie skojarzone walsartanem z lekiem z grupy antagonistów wapnia, można szacować, że od [] do [] pacjentów ([] z [] - [] pacjentów) stosuje skojarzenie amlodypiny i walsartanu. Przedstawione szacunki są podane w dużym przybliżeniu i są obarczone dużym marginesem błędów, ponieważ zarówno walsartan, jak i amlodypina są zarejestrowane i refundowane również w innych wskazaniach. Należy jednak podkreślić, że część z tych wskazań (np. choroba niedokrwienna serca) towarzyszy nadciśnieniu tętniczemu.

3 Interwencja

Preparat Dipperam® został zarejestrowany na drodze Procedury Zdecentralizowanej (DCP, rejestracja równoległe w kilku krajach Unii Europejskiej). Preparat Dipperam® został dopuszczony do obrotu 19.09.2017.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące Dipperam®, opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 3. podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Dipperam®].

Tab. 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Dipperam®, tabletki powlekane, opakowania po 28 tabletek Amlodypina + walsartan, 5 mg + 80 mg, EAN: 5907626708226 Amlodypina + walsartan, 5 mg + 160 mg, EAN: 5907626708257 Amlodypina + walsartan, 10 mg + 160 mg, EAN: 5907626708288
Kod ATC	C09DB01
Substancja czynna	Amlodypina + walsartan
Wnioskowane wskazanie	Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego, u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem
Dawkowanie	1 tabletkę na dobę (szczegółowe założenia opisano w kolejnych podrozdziałach)
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Amlodypina Amlodypina (składnik złożonego produktu leczniczego) hamuje przezbłonowe wejście jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, co powoduje zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia krwi. Dane doświadczalne wskazują, że amlodypina przyłącza się zarówno w miejscach wiązania pochodnych dihydropirydyny, jak i pochodnych nie-dihydropirydynowych. Proces kurczenia mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych zależy od przemieszczania się zewnątrzkomórkowych jonów wapnia do komórek mięśni przez specjalne kanały jonowe. Amlodypina podawana w dawkach terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, skutkujące zmniejszeniem ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej. Wraz z obniżeniem ciśnienia tętniczego podczas długotrwałego podawania nie następuje istotna zmiana częstości skurczów serca ani stężenia amin katecholowych w osoczu.

	<p>Walsartan</p> <p>Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i swoistym antagonistą receptora angiotensyny II. Działa wybiórczo na podtyp receptora AT1, odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu wynikające z zablokowania przez walsartan receptora AT1 może pobudzać niezablokowany receptor AT2, co wydaje się równoważyć efekty pobudzenia receptora AT1. Walsartan nie wykazuje żadnej cząstkowej aktywności agonistycznej wobec receptora AT1 i ma znacznie większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT1 niż do receptora AT2.</p>
--	---

Źródło: ChPL Dipperam®

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 4. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	19.09.2017, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego, u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem.
Status leku sierociego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Standardowe.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Leczenie 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.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Zalecaną dawką produktu leczniczego Dipperam® jest 1 tabletkę na dobę.

Produkt leczniczy Dipperam® o mocy 5 mg + 80 mg można stosować u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną w dawce 5 mg lub walsartanem w dawce 80 mg.

Produkt leczniczy Dipperam® o mocy 5 mg + 160 mg można stosować u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną w dawce 5 mg lub walsartanem w dawce 160 mg.

Produkt leczniczy Dipperam® o mocy 10 mg + 160 mg można stosować u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii

amlodypiną w dawce 10 mg lub walsartanem w dawce 160 mg albo podczas stosowania produktu Dipperam o mocy 5 mg + 160 mg.

Produkt leczniczy Dipperam® można podawać podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Przed zmianą leczenia na stosowanie produktu złożonego, zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. amlodypiny i walsartanu). Jeśli to uzasadnione klinicznie, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na stosowanie produktu złożonego.

Dla wygody pacjentów przyjmujących oddzielnie walsartan i amlodypinę w tabletkach lub kapsułkach, można zastosować u nich produkt leczniczy Dipperam® zawierający te same dawki składników.

Zaburzenia czynności nerek

Brak danych klinicznych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawkowania nie jest konieczna. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek wskazane jest kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu leczniczego Dipperam® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Dipperam® u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub niedrożnością dróg żółciowych. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastoju żółci maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentom z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami czynności wątroby, u których rozważa się zmianę leczenia na stosowanie amlodypiny lub produktu leczniczego Dipperam®, należy podawać najmniejszą dostępną dawkę amlodypiny w monoterapii lub jako składnika produktu złożonego.

Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub starsze)

U osób w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki. U osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym, u których rozważa się zmianę leczenia na stosowanie amlodypiny lub produktu leczniczego Dipperam®, należy podawać najmniejszą dostępną dawkę amlodypiny w monoterapii lub jako składnika produktu złożonego.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Dipperam® u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Dipperam należy popić odpowiednią ilością wody.

3.1.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIIRA) podczas ciąży. Jeśli kontynuacja stosowania AIIIRA nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie AIIIRA i, jeśli jest to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

W badaniach kontrolowanych placebo znaczne niedociśnienie tętnicze obserwowano u 0,4% pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem, leczonych produktem złożonym zawierającym amlodypinę i walsartan. U pacjentów z pobudzeniem układu renina-angiotensyna (takich jak pacjenci odwodnieni i (lub) z niedoborem sodu, otrzymujący duże dawki leków moczopędnych), którzy otrzymują AIIIRA, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Zaleca się wyrównanie tych niedoborów przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Dipperam® lub ścisły nadzór medyczny na początku leczenia.

Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Dipperam wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach i, jeśli to konieczne, podać fizjologiczny roztwór sodu chlorku w infuzji dożylniej. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia krwi.

Hiperkaliemia

Należy zachować ostrożność oraz często kontrolować stężenie potasu podczas jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększać stężenie potasu (heparyny itp.).

Zwężenie tętnicy nerkowej

Produkt leczniczy Dipperam® należy stosować ostrożnie w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej albo ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki ze względu na możliwość zwiększenia stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy.

Przeszczepienie nerki

Brak dotychczas doświadczenia dotyczącego bezpieczeństwa stosowania amlodypiny z walsartanem u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z żółcią. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości

AUC zwiększone. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Należy zachować szczególną ostrożność podając produkt leczniczy Dipperam® pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami drożności dróg żółciowych.

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastoju żółci maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR >30 ml/min/1,73 m²) nie jest konieczna modyfikacja dawkowania produktu leczniczego Dipperam®. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w osoczu.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Nie należy stosować antagonisty angiotensyny II, walsartanu, u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem, ponieważ na czynność układu renina-angiotensyna u tych pacjentów ma wpływ choroba podstawowa.

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych walsartanem opisywano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka. U niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy wystąpił wcześniej po zastosowaniu innych produktów leczniczych, w tym inhibitorów ACE. Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy Dipperam® i nigdy nie stosować go ponownie.

Niewydolność serca/stan po zawale mięśnia sercowego

U osób podatnych mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek na skutek zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie inhibitorami ACE i antagonistami receptora angiotensyny powodowało oligurię i (lub) postępującą azotemię, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolność nerek i (lub) zgon pacjenta. Podobne skutki obserwowano w odniesieniu do walsartanu. Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca lub po przebytych zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek.

W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE-2), dotyczącym stosowania amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA o etiologii innej niż niedokrwienność, w grupie otrzymującej amlodypinę częściej obserwowano obrzęk płuc, chociaż nie stwierdzono istotnych różnic w częstości zaostrzenia niewydolności serca w porównaniu z grupą placebo.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca należy zachować ostrożność podczas stosowania antagonistów wapnia, w tym amlodypiny, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, szczególna ostrożność jest wskazana u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej lub zastawki aorty (poza zwężeniem dużego stopnia, co stanowi przeciwwskazanie).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dowodzono, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Dlatego nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu.

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Nie badano stosowania produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan w żadnej innej grupie pacjentów, poza pacjentami z nadciśnieniem.

3.1.5 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna; preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i antagonistów wapnia, kod ATC: C09DB01.

Produkt leczniczy Dipperam® zawiera dwie substancje o działaniu przeciwnadciśnieniowym, o uzupełniających się mechanizmach kontrolowania ciśnienia tętniczego u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: amlodypinę należącą do grupy antagonistów wapnia oraz walsartan należący do grupy antagonistów angiotensyny II. Skojarzenie tych substancji wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie tętnicze w większym stopniu niż każdy ze składników osobno.

Amlodypina + walsartan

Skojarzenie amlodypiny i walsartanu powoduje zależne od dawki addytywne obniżenie ciśnienia tętniczego w całym zakresie dawek terapeutycznych. Przeciwnadciśnieniowe działanie pojedynczej dawki leku złożonego utrzymuje się przez 24 godziny.

Amlodypina

Amlodypina (składnik złożonego produktu leczniczego) hamuje przezbłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny polega na bezpośrednim rozkurczeniu mięśni gładkich naczyń krwionośnych, co powoduje zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia tętniczego. Dane doświadczalne wskazują, że amlodypina przyłącza się zarówno w miejscach wiązania pochodnych dihydropirydyny, jak i pochodnych niedihydropirydynowych. Kurczliwość mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń

krwionośnych zależy od napływu zewnątrzkomórkowych jonów wapnia do komórek mięśni przez specjalne kanały jonowe.

Amlodypina podawana w dawkach terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, skutkujące zmniejszeniem ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej. Wraz z obniżeniem ciśnienia tętniczego podczas długotrwałego podawania nie następuje istotna zmiana częstości skurczów serca ani stężenia amin katecholowych w osoczu.

Stężenia w osoczu odpowiadają działaniu zarówno u pacjentów młodych, jak i w podeszłym wieku.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i prawidłową czynnością nerek amlodypina w dawkach terapeutycznych powoduje zmniejszenie nerkowego oporu naczyniowego oraz zwiększenie współczynnika przesączania kłębuszkowego i efektywnego przepływu osocza przez nerki, bez zmiany frakcji przesączania lub wystąpienia białkomoczu.

Tak jak w przypadku innych antagonistów wapnia, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u pacjentów z prawidłową czynnością komór leczonych amlodypiną na ogół wykazywały nieznaczne zwiększenie wskaźnika sercowego bez istotnego wpływu na współczynnik dP/dt lub na ciśnienie końcoworozkurczowe lewej komory i objętość wyrzutową. W badaniach hemodynamicznych, amlodypina podawana w zakresie dawek terapeutycznych zdrowym zwierzętom i ludziom nie wykazywała ujemnego działania inotropowego, u ludzi nawet po podaniu w skojarzeniu z beta-adrenolitykami.

Amlodypina nie zmienia czynności węzła zatokowo-przedsionkowego ani przewodzenia przedsionkowo-komorowego u zdrowych zwierząt i ludzi. W badaniach klinicznych, w których pacjentom z nadciśnieniem lub dławicą piersiową podawano amlodypinę w skojarzeniu z beta-adrenolitykami, nie obserwowano niepożądanego wpływu na parametry elektrokardiograficzne.

Walsartan

Walsartan jest czynnym po podaniu doustnym, silnym i swoistym antagonistą receptora angiotensyny II. Działa wybiórczo na podtyp receptora AT1, odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu wynikające z zablokowania przez walsartan receptora AT1 może pobudzać niezablokowany receptor AT2, co wydaje się równoważyć efekty pobudzenia receptora AT1. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej wobec receptora AT1 i ma znacznie większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT1 niż do receptora AT2.

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE), nazywanej również kininazą II, która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Z powodu braku działania na ACE oraz wpływu na stężenie bradykininy i substancji P, jest mało prawdopodobne, aby leki z grupy antagonistów angiotensyny II powodowały wystąpienie kaszlu. W badaniach klinicznych, w których walsartan porównywano z inhibitorem ACE, częstość suchego kaszlu po podaniu walsartanu była znacząco ($p < 0,05$) mniejsza niż po podaniu inhibitora ACE (odpowiednio 2,6% do 7,9%). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorem

ACE w wywiadzie odnotowano kaszel u 19,5% badanych otrzymujących walsartan i u 19,0% pacjentów otrzymujących tiazydowy lek moczopędny, w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorem ACE ($p < 0,05$). Walsartan nie wiąże się z ani nie blokuje receptorów innych hormonów ani kanałów jonowych, istotnych w regulacji sercowo-naczyniowej.

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego bez wpływu na częstość tętna.

U większości pacjentów po doustnym podaniu pojedynczej dawki, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego w przypadku każdej dawki jest na ogół osiągane w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Nagłe odstawienie walsartanu nie jest związane z wystąpieniem nadciśnienia „z odbicia” lub innymi niepożądanymi skutkami klinicznymi.

3.1.6 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby lub zastój żółci.
- Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży.
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. kardiomiopatia przerostowa zawężająca i zwężenie zastawki aorty dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.

3.1.7 Przedawkowanie

Objawy

Brak doświadczenia dotyczącego przedawkowania produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan. Głównym objawem przedawkowania walsartanu jest znaczne niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. Przedawkowanie amlodypiny może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i, ewentualnie, tachykardię odruchową. Opisywano znaczące i potencjalnie przedłużające się niedociśnienie, które może prowadzić do wstrząsu zakończonego zgonem.

Postępowanie

Jeśli produkt leczniczy został przyjęty niedawno, można rozważyć wywołanie wymiotów lub wykonanie płukania żołądka. Wykazano, że podanie węgla aktywnego zdrowym

ochotnikom bezpośrednio lub do dwóch godzin po zażyciu amlodypiny znacząco zmniejsza jej wchłanianie. Klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem produktu leczniczego Dipperam wymaga aktywnego podtrzymywania układu sercowo-naczyniowego, w tym monitorowania czynności serca i płuc, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości wewnątrznaczyniowej i ilości wydalanego moczu. W celu przywrócenia napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego można zastosować lek zwężający naczynia krwionośne (pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego podania). Dożylne podanie glukonianu wapnia może pomóc w odwróceniu działania blokującego kanały wapniowe.

Ani walsartanu, ani amlodypiny nie można usunąć metodą hemodializy.

3.1.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego oceniano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 5175 pacjentów, z których 2613 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 dotka pod wpływem ucisku, obrzęk twarzy, obrzęki obwodowe, zmęczenie, nagłe zaczerwienienie skóry, osłabienie i uderzenia gorąca.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane uszeregowano według częstości zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 5. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych – ChPL Dipperam®.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość		
		Amlodypina+walsartan	Amlodypina	Walsartan
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosowej części gardła	Często	–	–
	Objawy grypopodobne	Często	–	–
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	–	–	Częstość nieznana
	Leukopenia	–	Bardzo rzadko	–
	Neutropenia	–	–	Częstość nieznana
	Małopłytkowość, czasami z plamicą	–	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	Niezbyt często	–	–
	Hiperkalcemia	Niezbyt często	–	–
	Hiperglikemia	–	Bardzo rzadko	–
	Hipertlipidemia	Niezbyt często	–	–
	Hiperurykemia	Niezbyt często	–	–

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość		
		Amlodypina+walsartan	Amlodypina	Walsartan
	Hipokaliemia	Często	–	–
	Hiponatremia	Niezbyt często	–	–
Zaburzenia psychiczne	Depresja	–	Niezbyt często	–
	Niepokój	Rzadko	–	–
	Bezsennosc/zaburzenia snu	–	Niezbyt często	–
	Zmiany nastroju	–	Niezbyt często	–
	Splątanie	–	Rzadko	–
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia koordynacji	Niezbyt często	–	–
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Niezbyt często	Często	–
	Zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała	Niezbyt często	–	–
	Zaburzenia smaku	–	Niezbyt często	–
	Zespół pozapiramidowy	–	Częstość nieznana	–
	Ból głowy	Często	Często	–
	Zwiększenie napięcia	–	Bardzo rzadko	–
	Parestezja	Niezbyt często	Niezbyt często	–
	Neuropatia obwodowa, neuropatia	–	–	–
	Senność	Niezbyt często	Często	–
	Omdlenie	–	Niezbyt często	–
	Drżenie	–	Niezbyt często	–
	Niedoczulica	–	Niezbyt często	–
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Rzadko	Niezbyt często	–
	Pogorszenie widzenia	Niezbyt często	Niezbyt często	–
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	Rzadko	Niezbyt często	–
	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego	Niezbyt często	–	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często	Często	–
	Omdlenie	Rzadko	–	–
	Tachykardia	Niezbyt często	–	–
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	–	Bardzo rzadko	–
	Zawał mięśnia sercowego	–	Bardzo rzadko	–
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy	–	Często	–
	Niedociśnienie tętnicze	Rzadko	Niezbyt często	–
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często	–	–
	Zapalenie naczyń	–	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	Kaszel	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Duszność	–	Niezbyt często	–

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość		
		Amlodypina+walsartan	Amlodypina	Walsartan
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból gardła i krtani	Niezbyt często	–	–
	Zapalenie błony śluzowej nosa	–	Niezbyt często	–
Zaburzenia żołądka i jelit	Odczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Zmiana rytmu wypróżnień	–	Niezbyt często	–
	Zaparcie	Niezbyt często	–	–
	Biegunka	Niezbyt często	Niezbyt często	–
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Niezbyt często	–
	Niestrawność	–	Niezbyt często	–
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	–	Bardzo rzadko	–
	Rozrost dziąseł	–	Bardzo rzadko	–
	Nudności	Niezbyt często	Często	–
	Zapalenie trzustki	–	Bardzo rzadko	–
	Wymioty	–	Niezbyt często	–
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	–	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	Zapalenie wątroby	–	Bardzo rzadko	–
	Wewnątrzwątrobowy zastój żółci, żółtaczką	–	Bardzo rzadko	–
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	–	Niezbyt często	–
	Obrzęk naczynioruchowy	–	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	Pęcherzowe zapalenie skóry	–	–	Częstość nieznana
	Rumień	Niezbyt często	–	–
	Rumień wielopostaciowy	–	Bardzo rzadko	–
	Wykwit	Rzadko	Niezbyt często	–
	Nadmierne pocenie się	Rzadko	Niezbyt często	–
	Reakcja nadwrażliwości na światło	–	Niezbyt często	–
	Świąd	Rzadko	Niezbyt często	Częstość nieznana
	Plamica	–	Niezbyt często	–
	Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
	Przebarwienia skóry	–	Niezbyt często	–
	Pokrzywka i inne postacie wysypki	–	Bardzo rzadko	–
	Złuszczające zapalenie skóry	–	Bardzo rzadko	–
	Zespół Stevensa-Johnsona	–	Bardzo rzadko	–
Obrzęk Quinckego	–	Bardzo rzadko	–	
Ból stawów	Niezbyt często	Niezbyt często	–	

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość		
		Amlodypina+walsartan	Amlodypina	Walsartan
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Niezbyt często	Niezbyt często	–
	Obrzęk stawów	Niezbyt często	–	–
	Kurcze mięśni	Rzadko	Niezbyt często	–
	Ból mięśni	–	Niezbyt często	Częstość nieznana
	Obrzęk okolicy kostek	–	Często	–
	Uczucie ciężkości	Rzadko	–	–
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	–	–	Częstość nieznana
	Zaburzenia oddawania moczu	–	Niezbyt często	–
	Oddawanie moczu w nocy	–	Niezbyt często	–
	Częstomocz	Rzadko	Niezbyt często	–
	Wielomocz	Rzadko	–	–
	Niewydolność i zaburzenia czynności nerek	–	–	Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja	–	Niezbyt często	–
	Zaburzenia wzwodu	Rzadko	–	–
	Ginekomastia	–	Niezbyt często	–
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Często	Niezbyt często	–
	Odczucie dyskomfortu, złe samopoczucie	–	Niezbyt często	–
	Zmęczenie	Często	Często	Niezbyt często
	Obrzęk twarzy	Często	–	–
	Nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy, uderzenia gorąca	Często	–	–
	Ból w klatce piersiowej o podłożu innym niż sercowe	–	Niezbyt często	–
	Obrzęk	Często	Często	–
	Obrzęki obwodowe	Często	–	–
	Ból	–	Niezbyt często	–
	Obrzęk tworzący dółek pod wpływem ucisku	Często	–	–
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	–	–	Częstość nieznana
	Zwiększenie masy ciała	–	Niezbyt często	–
	Zmniejszenie masy ciała	–	Niezbyt często	–

Dodatkowe informacje dotyczące produktu złożonego

Obrzęki obwodowe, znane działanie niepożądane amlodypiny, obserwowano na ogół rzadziej u pacjentów otrzymujących lek złożony zawierający amlodypinę i walsartan niż u pacjentów otrzymujących tylko amlodypinę. Częstość występowania obrzęków obwodowych w zależności od dawki w kontrolowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6. Częstość występowania obrzęków obwodowych w zależności od dawki w kontrolowanych badaniach klinicznych – ChPL Dipperam®.

% pacjentów, u których wystąpiły obrzęki obwodowe		Walsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodypina (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	n.d.	n.d.	9,0	9,5

n.d. – nie dotyczy.

Częstość obrzęków obwodowych po uśrednieniu dla wszystkich dawek wynosiła 5,1% dla produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan.

Dodatkowe informacje o poszczególnych składnikach

Działania niepożądane opisane wcześniej dla każdego ze składników (amlodypiny lub walsartanu) mogą być również działaniami niepożądanymi leku złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan, nawet jeśli nie występowały w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu – Tab. 7.

Tab. 7. Dodatkowe informacje o poszczególnych składnikach – ChPL Dipperam®.

Częstość zdarzeń	Typ zdarzenia
Amlodypina	
Często	Senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, kołatanie serca, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek
Niezbyt często	Bezsenna, zmiany nastroju (w tym niepokój), depresja, drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie), szum w uszach, niedociśnienie tętnicze, duszność, zapalenie błony śluzowej nosa, wymioty, niestrawność, łysienie, plamica, przebarwienia skóry, nadmierne pocenie się, świąd, wykwit, ból mięśni, kurcze mięśni i, ból, zaburzenia oddawania moczu, zwiększenie częstości oddawania moczu, impotencja, ginekomastia, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała
Rzadko	Splątanie
Bardzo rzadko	Leukopenia, małopłytkowość, reakcje alergiczne, hiperglikemia, hipertonia, neuropatia obwodowa, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków), zapalenie naczyń, zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł, zapalenie wątroby, żółtaczkę, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
Inne	Zgłaszano pojedyncze przypadki zespołu pozapiramidowego.
Walsartan	
Częstość nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, neutropenia, małopłytkowość, zwiększenie stężenia potasu w surowicy, zwiększenie parametrów czynności wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, niewydolność i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, obrzęk naczynioruchowy, ból mięśni, zapalenie naczyń, nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza.

3.1.9 Kompetencje personelu

Brak szczególnych kompetencji wymaganych do zastosowania preparatu Dipperam®.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Preparat Dipperam® (amlodypina + walsartan) nie był dotąd i nie jest obecnie refundowany w Polsce.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla Dipperam®

Wnioskowane warunki objęcia refundacją dotyczą finansowania preparatu Dipperam® w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone. Produkt leczniczy Dipperam® ma być dostępny w sprzedaży aptecznej (w ramach katalogu A).

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

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 12 września 2017 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2018 r., minimalne wynagrodzenie za pracę ustalono na 2100 PLN.

Koszt miesięcznej terapii preparatem Dipperam® nie spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy). Substancje czynne wchodzące w skład preparatu Dipperam® (amlodypina i walsartan), zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymagają stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę ($5\% \times 2100 \text{ PLN} = 105 \text{ PLN}$).

W związku z powyższym, preparat Dipperam® kwalifikuje się do odpłatności 30%.

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

Wnioskowane jest objęcie refundacją 3 prezentacji leku (walsartan + amlodypina: 80 mg + 5 mg, 160 mg + 5 mg, 160 mg + 10 mg), każdej w opakowaniu po 28 tabletek. Zestawienie cen przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Ceny wnioskowanych prezentacji preparatu Dipperam®.

Kategoria	Walsartan+amlodypina 80 mg+5 mg	Walsartan+amlodypina 160 mg+5 mg	Walsartan+amlodypina 160 mg+10 mg
Cena zbytu netto (PLN)	████	████	████
Urzędowa cena zbytu (PLN)	████	████	████
Cena hurtowa brutto (PLN)	████	████	████
Cena detaliczna (PLN)	████	████	████
Wysokość limitu finansowania (PLN)	████	████	████
Odpłatność (%)	30%	30%	30%
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	████	████	████
Koszt NFZ (PLN)	████	████	████
Liczba DDD w opakowaniu (na podstawie liczby DDD dla walsartanu)	28	56	56

Obliczono na podstawie aktualnego limitu w grupie 45.0.

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Walsartan+amlodypina 80 mg+5 mg: █████ Walsartan+amlodypina 160 mg+5 mg: █████ Walsartan+amlodypina 160 mg+10 mg: █████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Refundacja apteczna, katalog A
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla preparatu Dipperam®

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Dipperam® ze środków publicznych w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego (u dorosłych, u których

ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem) w ramach refundacji aptecznej (katalogu A).

Produkty jednoskładnikowe oraz złożone, zawierające antagonisty angiotensyny II (w tym walsartan) refundowane są obecnie w ramach grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone. Wnioskowane jest objęcie refundacją preparatu Dipperam® w ramach tej istniejącej grupy limitowej, przy uwzględnieniu zapisów art. 5 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. [Ustawa refundacyjna 2011]

W grupie limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone refundowane są obecnie leki o innej nazwie międzynarodowej (preparat Alortia), ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do preparatu Dipperam®, we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego oraz które cechuje podobna skuteczność. [Lawrence Gould 2014] Spełnione są zatem kryteria art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. [Ustawa refundacyjna 2011] Również podobne założenia refundacyjne miało ostatnio oceniane przez AOTMiT połączenie ARB+CCB - lek Candezek Combi. [AWA Candezek Combi]

Produkt Dipperam® jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania. [Ustawa refundacyjna 2011]

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania preparatu Dipperam® lub innego preparatu złożonego, zawierającego walsartan i amlodypinę, w leczeniu pierwotnego (samoistnego) nadciśnienia tętniczego. W Tab. 10. zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące preparatów złożonych stosowanych w leczeniu pierwotnego (samoistnego) nadciśnienia tętniczego. Z wyjątkiem negatywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT dla refundacji produktu leczniczego Sobycombi (co miało związek przede wszystkim z właściwościami związków wchodzących w skład leku), wszystkie odnalezione rekomendacje były pozytywne i uznawały za zasadne objęcie refundacją produktów złożonych w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Tab. 10. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii pierwotnego (samoistnego) nadciśnienia tętniczego.

Lek i wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Sobycombi (bisoprolol + amlodypina); Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień	Stanowisko RP nr 40 – 47 z dnia 7 kwietnia 2015 r. Stanowisko: RP uważa za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 28/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r. Stanowisko:

Lek i wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMI
<p>wydania decyzji (zgodnie z ChPL: Produkt leczniczy Sobycombi jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej, jako leczenie zastępcze u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę podczas jednoczesnego stosowania bisoprololu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym Sobycombi).</p>	<p>ceny zbytu produktu leczniczego Sobycombi i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%, pod warunkiem określenia cen dla wszystkich typów opakowań produktu leczniczego Sobycombi w taki sposób, aby w żadnym przypadku nie powodowały one wzrostu wydatków świadczeniobiorców, w porównaniu ze stosowaniem osobno najtańszych preparatów amlodypiny i bisoprololu.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Skuteczność leczenia hipotensyjnego za pomocą złożonego produktu leczniczego Sobycombi w odniesieniu redukcji podwyższonych wartości ciśnienia, w porównaniu ze stosowaniem skojarzonej terapii osobnymi preparatami amlodypiny i bisoprololu, potwierdzają słabej jakości dowody naukowe. Amlodypina i bisoprolol są jednak lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a łączenie preparatów jest rekomendowane w zaleceniach międzynarodowych towarzystw naukowych jako działanie poprawiające współpracę pomiędzy lekarzem a pacjentem. To z kolei ma istotny wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe.</p> <p>Z perspektywy płatnika publicznego przeprowadzone analizy ekonomiczne wskazują na zmniejszenie kosztów leczenia, w porównaniu ze stosowaniem obu preparatów osobno, w przypadku refundacji produktu leczniczego w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0. Ponieważ zmniejszenie kosztów terapii z perspektywy świadczeniobiorcy (lub, co najmniej, brak wzrostu cen leków w porównaniu ze stosowaniem osobno najtańszych preparatów amlodypiny i bisoprololu) sprzyja poprawie przestrzegania zaleceń lekarskich, cena wszystkich opakowań preparatu złożonego</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Sobycombi.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p> <p>Nie ma wątpliwości co do skuteczności leczenia w obu wskazaniach amlodypiny i bisoprololu, ale w przypadku przyjmowania beta-adrenolityków oraz blokerów kanałów wapniowych ważna jest chronoterapia. W związku z odmiennym mechanizmem działania, podawanie tych leków o różnych porach dnia może zapewnić lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego przez cały dzień.</p> <p>Nie udowodniono (być może ze względu na brak badań) podobnej skuteczności wnioskowanej technologii w porównaniu do terapii skojarzonej podawanej w różnych porach dnia.</p> <p>Przedstawione dowody naukowe stanowią ograniczone źródło wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie terapii złożonej zawartej w jednym produkcie.</p> <p>Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, objęcie refundacją wnioskowanej technologii, w zależności od zastępowanych produktów leczniczych, będzie wiązać się z oszczędnościami po stronie płatnika publicznego, jednakże kosztem wzrostu wydatków pacjenta.</p>

Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	nie powinna być wyższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników.	
<p>Alortia (losartan + amlodypina); Wskazanie: we wszystkich wskazaniach i przeznaczeniach na dzień wydania decyzji (zgodnie z ChPL: 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).</p>	<p>Stanowisko RP nr 305 – 312 z dnia 27 października 2014 r. Stanowisko: RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Alortia. Uzasadnienie stanowiska: Umiarkowanej/dobrej jakości dowody naukowe potwierdzają skuteczność leczenia hipotensyjnego za pomocą złożonego produktu leczniczego Alortia w odniesieniu do redukcji podwyższonych wartości ciśnienia. Łączenie preparatów jest rekomendowane w zaleceniach międzynarodowych towarzystw naukowych, jako działanie poprawiające przestrzeganie zaleceń lekarskich. To z kolei ma istotny wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe. Przeprowadzone analizy ekonomiczne wskazują na zmniejszenie kosztów leczenia, w porównaniu ze stosowaniem obu preparatów osobno, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej. Rada uważa za zasadne aby, w każdym czasie, cena preparatu złożonego była niższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 232/2014 z dnia 27 października 2014 r. Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Alortia. Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Odnajdzone dowody naukowe wskazują na skuteczność leczenia hipotensyjnego za pomocą złożonego produktu leczniczego Alortia w odniesieniu do redukcji podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego. Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych zalecają stosowanie łączonych preparatów jako działanie wspomagające przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów. Ma to istotny wpływ na skuteczność prowadzonego leczenia. Przeprowadzone analizy ekonomiczne i finansowa wskazują na zmniejszenie kosztów leczenia w porównaniu ze stosowaniem obu preparatów osobno, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej. Prezes Agencji, w ślad za Radą Przejrzystości, uważa za zasadne, stałe utrzymanie ceny preparatu złożonego poniżej sumy cen minimalnych poszczególnych składników.</p>
<p>Tertens-AM, indapamid+ amlodypina; Wskazanie: Leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym,</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 255 i 256 z dnia 1 września 2014 r. Stanowisko: RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tertens-AM. Uzasadnienie stanowiska:</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 205/2014 z dnia 1 września 2014 r. Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tertens-AM. Uzasadnienie stanowiska:</p>

Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach</p>	<p>Amlodypina oraz indapamid są lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Według europejskich wytycznych (ESH/ESC 2013) skojarzone stosowanie diuretyka i antagonisty kanałów wapniowych jest jednym ze szczególnie polecanych połączeń. Wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego wskazują, że u pacjentów stosujących politerapię, można poprawić skuteczność leczenia oraz stosowanie się do zaleceń lekarskich poprzez zastępowanie lekami złożonymi preparatów stosowanych oddzielnie, dlatego też finansowanie preparatu złożonego zawierającego indapamid oraz amlodypinę wydaje się uzasadnione. Eksperci kliniczni wypowiedzieli się jednoznacznie pozytywnie na temat finansowania wnioskowanej technologii, podkreślając pozytywny wpływ upraszczania terapii na stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich a co za tym idzie na skuteczność leczenia. W związku z faktem, iż nie przeprowadzono badań klinicznych w których porównywano skuteczność terapii przy pomocy oddzielnie stosowanych preparatów amlodypiny i indapamidu z lekiem złożonym zawierającym obie wymienione substancje czynne Rada uważa, że cena leku nie powinna być wyższa niż suma cen minimalnych dla poszczególnych składników.</p>	<p>Amlodypina oraz indapamid są lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Tertens-AM jest preparatem złożonym, w skład którego wchodzi indapamid i amlodypina. Odnalezione wytyczne zalecają skojarzone stosowanie diuretyka i antagonisty kanałów wapniowych. Wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego wskazują, że u pacjentów stosujących politerapię, można poprawić skuteczność leczenia oraz stosowanie się do zaleceń lekarskich poprzez zastępowanie lekami złożonymi preparatów stosowanych oddzielnie, dlatego też finansowanie preparatu złożonego zawierającego indapamid oraz amlodypinę wydaje się uzasadnione.</p>
<p>Egiramlon (ramipryl + amlodypina); Wskazanie: leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41-44 z dnia 25 lutego 2013 r. Stanowisko: Rada uważa za zasadne finansowanie leku Egiramlon, pod warunkiem, że cena preparatu złożonego nie będzie wyższa niż suma najniższych cen składników. Uzasadnienie stanowiska: Stosowanie tego złożonego preparatu zgodne jest aktualnymi</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 27 z dnia 18 lutego 2013 r. Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Egiramlon. Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Egiramlon</p>

Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.</p>	<p>eksperckimi zaleceniami. Jego przydatność potwierdzają minimalne wymagane wyniki badań ocenianej interwencji i komparatorów.</p>	<p>w ramach odrębnej grupy limitowej, z poziomem odpłatności 30%.</p> <p>Jednocześnie, Prezes podtrzymuje sugestię Rady, iż cena preparatu złożonego nie powinna być wyższa niż suma najniższych cen jego składników.</p> <p>Stosowanie preparatów złożonych, w świetle polskich wytycznych, pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia, uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Jednocześnie mniejsze dawki zastosowane w preparacie złożonym, minimalizują ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zależnych od wielkości dawki tych leków.</p> <p>Międzynarodowe wytyczne są spójne co do zasady, by wybierać lek lub skojarzenie leków odpowiadające sytuacji klinicznej danego pacjenta. Skojarzenie blokera kanału wapniowego i ACEI, jest w większości wytycznych wymieniane jako jedno z podstawowych.</p>
<p>Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina) Wskazanie: lecznie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110-117/2017 z dnia 30 października 2017 roku</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Zarówno antagoniści angiotensyny II, jak i amlodypina są preparatami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W odniesieniu do leku Candezek Combi możliwe jego działania niepożądane, przeciwwskazania do jego stosowania oraz zasady nadzoru nad stanem zdrowia pacjentów przyjmujących ten preparat określone są w ChPL i nie odbiegają w istotny sposób od zaleceń dotyczących pojedynczych jego składników. Nie zidentyfikowano badań, w których porównywano by skuteczność kliniczną oraz efektywność ekonomiczną wnioskowanego preparatu złożonego w odniesieniu do pojedynczych jego składników.</p>	<p>Rekomendacja nr 65/2017 z dnia 31 października 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i aryfikacji</p> <p>Stanowisko: Prezes Agencji, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina)</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii.</p>

	<p>Nie ma podstaw aby przypuszczać, że efekty takie mogą różnić się w sposób istotny. W różnego typu rekomendacjach zwraca się uwagę na fakt, że stosowanie preparatów złożonych może sprzyjać przestrzeganiu przez pacjentów przekazanych im zaleceń i lepszej współpracy na linii lekarz-pacjent. Warunkiem jest wstępne ustalenie dawkowania poszczególnych składników leków złożonych w ramach oddzielnego ich stosowania, przed wprowadzeniem do schematu terapeutycznego preparatu złożonego. Z ekonomicznego i etycznego punktu widzenia nie jest właściwe, aby wprowadzanie na rynek nowego preparatu złożonego wiązało się z wyższymi, jak w przypadku wnioskowanej technologii, kosztami dla pacjenta, gdyż to jego interesy należy przedkładać ponad interesy płatnika publicznego. Konieczne jest wzięcie pod uwagę tego problemu podczas kalkulacji ceny zbytu leku. Nadmienić trzeba również, że jak dotychczas wnioskowana technologia nie jest refundowana w żadnym z państw UE.</p>	<p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą: Bangalore 2007, Gupta 2010 i Sherill 2011 porównujące efektywność kliniczną leków złożonych (FDC - ang. Fixed-Dose Combinations) z lekami stosowanymi w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (FEC - ang. Free Equivalent Combinations). Spośród badań włączonych do trzech przeglądów systematycznych wnioskodawca wybrał badania, które dotyczyły leków hipotensyjnych, uzupełnił o nowe badania, które zostały opublikowane po zakończeniu przeszukiwania medycznych baz danych w ramach ww. przeglądów systematycznych, i przeprowadził własne metaanalizy. Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie FDC względem FEC statystycznie istotnie poprawia stosowanie się do zaleceń lekarza, ale nie wpływa na skuteczność samej terapii poprzez normalizację czy też redukcję ciśnienia. Jednakże należy mieć na uwadze, że nie ma badań klinicznych porównujących skuteczność produktu złożonego kandesartan + amlodypina z kandesartanem i amlodypiną w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że stosowanie preparatu złożonego kandesartan + amlodypina w porównaniu z kandesartanem i amlodypiną w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach jest tańsze z perspektywy płatnika publicznego, ale droższe z perspektywy wspólnej. Można więc wskazać, że oszczędności po stronie płatnika publicznego uzyskane są kosztem wzrostu wydatków pacjenta. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone, które są stałym połączeniem dwóch leków. Zgodnie z rekomendacjami pozwala to osiągnąć poprawę w skuteczności leczenia oraz stosowaniu się</p>
--	--	--

Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		pacjentów do zaleceń lekarskich poprzez uproszczenie schematu leczenia. Mając na uwadze powyższe Prezes Agencji rekomenduje finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem, że nie spowoduje to zwiększenia wydatków zarówno po stronie płatnika publicznego jak i pacjenta.

RK – Rada Konsultacyjna, RP – Rada Przejrzystości, AOTM/AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla preparatów złożonych zawierających dwie substancje czynne: amlodypinę i walsartan. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 07.05.2018):

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

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 11. Wszystkie odnalezione dokumenty rekomendują objęcie refundacją preparatu złożonego z amlodypiną i walsartanem.

Tab. 11. Rekomendacje refundacyjne dla preparatów złożonych amlodypina + walsartan.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2007	Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których ciśnienie nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem.	<p>Rekomendacja dotyczy preparatu Exforge (amlodypina + walsartan).</p> <p>Akceptuje się stosowanie preparatu Exforge (amlodypina + walsartan) w ramach NHS Scotland u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem.</p> <p>U pacjentów, u których wskazane jest zastosowanie preparatu złożonego zawierającego wyżej wymienione substancje, produkt umożliwi podanie jednej tabletki w koszcie nie większym niż koszt walsartanu (Diovan®). Blokery receptora angiotensyny stanowią alternatywę dla inhibitorów ACE u pacjentów, u których te ostatnie nie są tolerowane. Produkt złożony będący przedmiotem rekomendacji stanowi jedną z wielu, często mniej kosztownych, opcji leczenia nadciśnienia tętniczego.</p>
HAS 2017, HAS 2013, HAS 2005	Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których ciśnienie nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem.	<p>Rekomendacja dotyczy preparatu Exforge (amlodypina + walsartan).</p> <p>Preparat Exforge oceniany był po raz pierwszy w 2007 r. W 2013 r. i w 2017 r. przeprowadzono powtórny ocenę w celu utrzymania statusu refundacyjnego.</p> <p>W przypadku każdej oceny wartość terapeutyczną (SMR, <i>Service Médical Rendu</i>) produktu Exforge (amlodypina + walsartan) oceniono jako ważną (fr. important). Brak dodatkowej wartości terapeutycznej (ASMR, <i>Amélioration du service médical rendu</i>) w stosunku do terapii prowadzonej z wykorzystaniem obu substancji wchodzących w skład Exforge podawanych w osobnych preparatach.</p> <p>Preparat złożony Exforge jest refundowany we Francji od 2007 r.</p>
PBS 2008	Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których ciśnienie nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem.	<p>Rekomendacja dotyczy preparatu Exforge (amlodypina + walsartan).</p> <p>Przeprowadzono analizę kliniczną i ekonomiczną (metodą minimalizacji kosztów) dla porównania preparatu złożonego vs te same substancje podawane jednocześnie w osobnych preparatach.</p> <p>PBAC rekomenduje objęcie refundacją połączenia amlodypiny i walsartanu.</p>

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012].

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

Mając na uwadze powyższe, poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Wnioskowane wskazanie to leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem. Tak zdefiniowane wskazanie w zasadzie pozwala dobrać dowolny lek lub kombinację leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym. Zakładając, co jest uzasadnione klinicznie (patrz wytyczne kliniczne), że w przypadku nieskuteczności monoterapii preferowane jest dodanie drugiego leku oraz biorąc pod uwagę preferowane połączenia dla amlodypiny i walsartanu, można zawęzić listę technologii opcjonalnych do kombinacji odpowiednio dla amlodypiny i walsartanu:

- amlodypina + ARB, amlodypina + ACE, amlodypina + diuretyk tiazydowy, amlodypina + beta-adrenolityk;
- walsartan + antagonistą wapnia, walsartan + diuretyk tiazydowy.

W praktyce należy jednak podkreślić, że poszczególne klasy leków wykazują odmienny mechanizm bądź cechują się inną tolerancją, a dobór poszczególnych klas leków jest zawsze zdeterminowany stanem klinicznym pacjenta. Stąd wydaje się, że jedynymi uzasadnionymi technologiami opcjonalnymi dla wnioskowanego leku będą połączenia amlodypina + ARB oraz walsartan + antagonistą wapnia. Idąc dalej, należy zwrócić uwagę na zapisy ChPL dla wnioskowanego leku, które zalecają oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. amlodypiny i walsartanu) przed zmianą leczenia na stosowanie produktu złożonego. Warto podkreślić, że podobne zalecenia zostały wpisane we wskazania niemal wszystkich obecnie refundowanych leków złożonych stosowanych w nadciśnieniu. Co więcej,

jak wskazują wytyczne PTNT 2015, preparatami złożonymi można zastępować stosowane do tej pory dwa leki, za pomocą których uzyskano dobrą kontrolę ciśnienia. Stąd uzasadniony wydaje się wniosek, że technologią opcjonalną, która będzie zastępowana przez wnioskowaną technologię jest terapia walsartanem i amlodypiną stosowaną w osobnych tabletkach w dawkach równoważnych do dawek wnioskowanego leku, szczególnie, że oba te leki są w Polsce refundowane w bardzo licznej populacji (patrz rozdział 2.8).

Warto zwrócić uwagę na podobne jak w niniejszej analizie metody oceny preparatu złożonego amlodypina + walsartan w PBS 2008 (tj. porównanie z jednoczesną terapią amlodypiną i walsartanem podawanymi w oddzielnych preparatach).

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
<p>Amlodypina i walsartan podawane w osobnych preparatach w dawkach identycznych jak w produkcie Dipperam, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amlodypina 5 mg + walsartan 80 mg; • Amlodypina 5 mg + walsartan 160 mg; • Amlodypina 10 mg + walsartan 160 mg. 	<p>Preparaty walsartanu i amlodypiny, które zostaną najprawdopodobniej zastąpione przez produkt Dipperam.</p>

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

W chwili obecnej liczba technologii opcjonalnych stosowanych w NT i refundowanych w Polsce jest bardzo duża (grupy limitowe 36.0, 39.0, 40.0, 41.0, 44.0 i 45.0) i ze względu na wybór komparatora w niniejszej analizie (patrz rozdział 4.1) wymienianie wszystkich tych leków przekracza zakres analizy. Stąd w niniejszym rozdziale przedstawiono poziom refundacji tylko dla leków, które zostały wybrane jako komparator dla wnioskowanej interwencji tj. preparaty amlodypiny 5 i 10 mg oraz walsartanu 80 i 160 mg.

W Tab. 13. i Tab. 14. zestawiono sposób i poziom finansowania odpowiednio amlodypiny oraz walsartanu. [Obwieszczenie MZ]

Tab. 13. Sposób i poziom finansowania amlodypiny ze środków publicznych (NFZ) - grupa limitowa 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny.

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Adipine, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642267	8,64	9,07	12,32	12,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,70
Adipine, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642311	5,13	5,39	7,23	6,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,73
Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991230845	9,94	10,44	13,69	12,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,69
Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991226909	8,10	8,51	11,76	11,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,53
Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt. lub 2 blist.po 15 szt.)	5909991099022	11,34	11,91	15,16	12,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	6,16

Agen 10, tabletki, 10 mg	30 tabl.	5909991302184	7,94	8,34	11,59	11,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,48
Agen 10, tabl., 10 mg	60 szt.	5909991226916	16,20	17,01	22,18	22,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	6,65
Agen 10, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt. lub 4 blist.po 15 szt.)	5909991067540	20,30	21,32	26,49	25,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	8,49
Agen 5, tabl., 5 mg	30 szt.	5909991231811	4,97	5,22	7,06	6,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,56
Agen 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt. lub 2 blist.po 15 szt.)	5909991098926	5,72	6,01	7,84	6,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,34
Agen 5, tabletki, 5 mg	30 tabl.	5909991295226	4,29	4,50	6,34	6,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,90
Agen 5, tabl., 5 mg	60 szt.	5909991295233	8,53	8,96	12,21	12,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,66

Agen 5, tabl., 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt. lub 4 blist.po 15 szt.)	5909991067533	10,15	10,66	13,91	12,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,91
Aldan, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991008734	8,08	8,48	11,73	11,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,52
Aldan, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991008635	4,37	4,59	6,43	6,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,93
Almiden, tabl., 10 mg	30 szt.	5055565738177	6,16	6,47	9,72	9,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,92
Almiden, tabl., 10 mg	60 szt.	5055565738191	12,31	12,93	18,10	18,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	5,43
Almiden, tabl., 5 mg	30 szt.	5055565738078	3,08	3,23	5,07	5,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,52
Almiden, tabl., 5 mg	60 szt.	5055565738092	6,16	6,47	9,72	9,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,92

Almiden, tabl., 5 mg	90 szt.	5055565738108	9,23	9,69	13,94	13,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,18
Alneta, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991068073	10,80	11,34	14,59	12,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	5,59
Alneta, tabl., 10 mg	60 tabl.	5909991068097	19,98	20,98	26,15	25,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	8,15
Alneta, tabl., 5 mg	30 szt.	5909991067977	5,40	5,67	7,51	6,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,01
Alneta, tabl., 5 mg	60 tabl.	5909991067991	9,99	10,49	13,74	12,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,74
Amlodipine Aurobindo, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990955008	7,23	7,59	10,84	10,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,25
Amlodipine Aurobindo, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990954254	3,66	3,84	5,68	5,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,70

Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990800551	6,26	6,57	9,82	9,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,95
Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990800469	3,19	3,35	5,19	5,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,56
Amlodipinum 123ratio, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991225650	7,55	7,93	11,18	11,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,35
Amlomyl, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990842698	7,13	7,49	10,75	10,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,23
Amlomyl, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990842476	4,00	4,20	6,04	6,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,81
Amlonor, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642625	10,37	10,89	14,14	12,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	5,14
Amlonor, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642618	5,18	5,44	7,28	6,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,78

Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	5909997213699	8,73	9,17	12,42	12,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,73
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	5909997218090	8,64	9,07	12,32	12,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,70
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991276027	6,80	7,14	10,39	10,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,12
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048977	12,64	13,27	16,52	12,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	7,52
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909997231501	5,94	6,24	9,49	9,49	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,85
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	5909997218113	4,86	5,10	6,94	6,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,44
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	5909991200732	4,86	5,10	6,94	6,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,44

Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	5909997213675	5,40	5,67	7,51	6,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardzią układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,01
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048939	6,83	7,17	9,01	6,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardzią układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,51
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909991337742	4,14	4,35	6,19	6,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardzią układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,86
Amlozek, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990799817	14,90	15,65	18,90	12,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardzią układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	9,90
Amlozek, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990799718	10,64	11,17	13,01	6,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardzią układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	8,51
Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991236687	9,07	9,52	12,76	12,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardzią układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,83
Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990565993	10,91	11,46	14,71	12,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardzią układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	5,71

Apo-Amllo 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990565986	5,45	5,72	7,56	6,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,06
Cardilopin, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907519	10,26	10,77	14,02	12,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	5,02
Cardilopin, tabl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907311	4,10	4,31	5,23	3,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,98
Cardilopin, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907410	5,13	5,39	7,23	6,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,73
Finamlox, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990794461	10,26	10,77	14,02	12,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	5,02
Finamlox, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990794430	4,86	5,10	6,94	6,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,44
Normodipine, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990993116	8,64	9,07	12,32	12,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,70

Normodipine, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990993017	4,32	4,54	6,38	6,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,91
Tenox, tabl., 10 mg.	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990963119	11,66	12,24	15,49	12,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	6,49
Tenox, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990963010	5,83	6,12	7,96	6,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,46
Tenox, tabl., 5 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990421824	17,50	18,38	22,63	19,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	9,13
Vilpin, tabl., 10 mg	28 szt.	5909991283797	7,45	7,82	10,89	10,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,27
Vilpin, tabletki, 10 mg	28 tabl.	5909991312374	6,48	6,80	9,87	9,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,96
Vilpin, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909991337599	6,48	6,80	9,87	9,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,96

Vilpin, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991042912	10,69	11,22	14,47	12,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardzią układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	5,47
Vilpin, tabletki, 5 mg	28 tabl.	5909991312367	3,94	4,14	5,85	5,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardzią układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,76
Vilpin, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990621217	5,40	5,67	7,51	6,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardzią układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,01

Tab. 14. Sposób i poziom finansowania walsartanu ze środków publicznych (NFZ) - grupa limitowa 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone.

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Apo-Valsart, tabl. powł., 160 mg	28 tabl.	5909990870905	16,42	17,24	22,76	22,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	6,83

Apo-Valsart, tabl. powł., 80 mg	28 tabl.	5909990870561	10,37	10,89	14,40	12,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	5,86
Avasart, tabl. powł., 160 mg	28 szt.. (4 blist.po 7 szt.)	5909990773763	20,20	21,21	26,73	24,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	9,65
Avasart, tabl. powł., 80 mg	28 szt.. (4 blist.po 7 szt.)	5909990773695	10,26	10,77	14,28	12,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	5,74

Awalone, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	5909990688739	15,01	15,76	21,28	21,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	6,38
Awalone, tabletki powlekane, 80 mg	28 tabl.	5909990688548	7,51	7,89	11,40	11,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	3,42
Axudan, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	5909991230395	15,66	16,44	21,96	21,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	6,59

Axudan, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	5909991225971	16,39	17,21	22,74	22,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	6,82
Axudan, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	5909990831067	21,60	22,68	28,20	24,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	11,12
Axudan, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	5909991253912	14,31	15,03	20,55	20,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	6,17

Axudan, tabl. powł., 160 mg	56 szt.	5909990831081	32,40	34,02	42,55	42,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	12,77
Axudan, tabl. powł., 320 mg	28 szt.	5909990831159	37,80	39,69	48,22	48,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	14,47
Axudan, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	5909991225988	8,19	8,60	12,11	12,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	3,63

Axudan, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	5909990830961	10,80	11,34	14,85	12,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	6,31
Axudan, tabletki powlekane, 80 mg	28 tabl.	5909991253226	7,40	7,77	11,28	11,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	3,38
Axudan, tabl. powł., 80 mg	56 szt.	5909990830985	16,20	17,01	22,53	22,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	6,76

Bespres, tabl. powł., 160 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990751877	20,41	21,43	26,95	24,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	9,87
Bespres, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	5909991350680	14,04	14,74	20,26	20,26	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	6,08
Bespres, tabl. powł., 80 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990751594	10,21	10,72	14,23	12,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	5,69

Diovan, tabl. powł., 160 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	5909990929238	15,12	15,88	19,39	12,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	10,85
Diovan, tabl. powł., 160 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990929214	30,24	31,75	37,27	24,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	20,19
Diovan, tabl. powł., 80 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990929115	19,99	20,99	24,51	12,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	15,97

Ivisart, tabl., 160 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990686254	15,65	16,43	21,95	21,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	6,59
Ivisart, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990685981	7,69	8,07	11,58	11,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	3,47
Nortivan, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	5909990726844	18,36	19,28	24,80	24,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	7,72

Nortivan, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	5909990726776	9,72	10,21	13,72	12,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	5,18
Nortivan Neo, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	5909991055929	14,90	15,65	21,17	21,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	6,35
Nortivan Neo, tabletki powlekane, 80 mg	28 tabl.	5909991055899	7,45	7,82	11,33	11,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	3,40

Tensart, tabl. powł., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990682065	19,82	20,81	26,33	24,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	9,25
Tensart, tabl. powł., 80 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990681877	11,34	11,91	15,42	12,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	6,88
Valorion, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	5909991299590	15,01	15,76	21,28	21,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	6,38

Valorion, tabletki powlekane, 80 mg	28 tabl.	5909991299583	7,51	7,89	11,40	11,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	3,42
Valsacor 160, tabl. powl., 160 mg	60 szt.	5909990818983	44,82	47,06	55,87	52,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	19,27
Valsacor 160 mg tabletki, tabl. powl., 160 mg	90 szt.	5909990818990	64,80	68,04	79,01	78,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	24,12

Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990074969	20,95	22,00	27,52	24,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	10,44
Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 320 mg	28 szt.	5909990779147	42,12	44,23	52,76	48,79	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	18,61
Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 320 mg	28 szt.	5909991261801	30,77	32,31	40,84	40,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	12,25

Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 320 mg	28 szt.	5909991216306	38,88	40,82	49,35	48,79	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	15,20
Valsacor 80, tabl. powł., 80 mg	60 szt.	5909990818853	22,68	23,81	29,55	26,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	11,25
Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 80 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990074945	10,69	11,22	14,73	12,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	6,19

Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 80 mg	90 szt.	5909990818860	32,40	34,02	41,37	39,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	13,92
Valsargen, kaps. twarde, 160 mg	28 szt.	5909990857081	14,89	15,63	21,15	21,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	6,35
Valsargen, kaps. twarde, 80 mg	28 szt.	5909990856954	7,50	7,88	11,39	11,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	3,42

Valsartan 123ratio, kaps. twarde, 160 mg	28 szt.	5909990810697	16,51	17,34	22,86	22,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	6,86
Valsartan 123ratio, kaps. twarde, 80 mg	28 szt.	5909990810635	8,53	8,96	12,47	12,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	3,93
Valsartan Aurobindo, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	5909990986057	14,90	15,65	21,17	21,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	6,35

Valsartan Genoptim, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	5909991266455	14,99	15,74	21,26	21,26	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	6,38
Valsartan Genoptim, tabletki powlekane, 160 mg	56 tabl.	5909991266479	29,98	31,48	40,01	40,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	12,00
Valsartan Genoptim, tabletki powlekane, 80 mg	28 tabl.	5909991266387	7,50	7,88	11,39	11,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	3,42

Valsotens, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	5909990693276	16,96	17,81	23,33	23,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	7,00
Valtap, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	5909990804580	21,60	22,68	28,20	24,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	11,12
Valtap, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	5909991344375	14,04	14,74	20,26	20,26	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	6,08

Valtap, tabl. powł., 160 mg	56 szt.	5909991088118	34,34	36,06	44,59	44,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	13,38
Valtap, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	59099910804542	10,80	11,34	14,85	12,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	6,31
Valtap, tabl. powł., 80 mg	56 szt.	5909991088101	16,41	17,23	22,75	22,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	6,83

Valzek, tabl., 160 mg	28 tabl.	5909991202330	18,58	19,51	25,02	24,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	7,94
Valzek, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909991202286	9,29	9,75	13,26	12,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	4,72
Vanatex, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	5909990827480	21,60	22,68	28,20	24,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	11,12

Vanatex, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	5909990827459	10,80	11,34	14,85	12,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	6,31
Walsartan KRKA, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	5909991003081	20,17	21,18	26,70	24,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	9,62
Walsartan KRKA, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	5909991002794	10,09	10,59	14,10	12,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	5,56

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

4.3.1 Amlodypina

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące amlodypiny (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego leku oryginalnego Norvasc®). W Tab. 15. podsumowano charakterystykę amlodypiny, stanowiącej część terapii będącej komparatorem w analizie [ChPL Norvasc®].

Tab. 15. Charakterystyka komparatorów – amlodypina.

Nazwa handlowa, postać i dawka	Norvasc®, tabletki 5 mg i 10 mg*
Kod ATC	C08CA01
Substancja czynna	amlodypina
Wskazanie	Nadciśnienie tętnicze. Przewlekła, stabilna dławica piersiowa. Naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetal).
Dawkowanie	Dawka początkowa wynosi zazwyczaj 5 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie.
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Amlodypina jest antagonistą napływu jonów wapnia, należącym do grupy dihydropirydyny (powolny inhibitor kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych), który hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń.

* Dostępne są również tabletki zawierające 2,5 mg amlodypiny (inne produkty niż Norvasc®).

Źródło: ChPL Norvasc®

4.3.1.1 Zarejestrowane wskazania

Nadciśnienie tętnicze.

Przewlekła, stabilna dławica piersiowa.

Naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetal).

4.3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Dorośli†

W leczeniu zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i dławicy piersiowej, dawka początkowa wynosi zazwyczaj 5 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym Norvasc stosowano jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi

† Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów dorosłych, w związku z czym pominięto dawkowanie amlodypiny w grupie dzieci i młodzieży.

lub inhibitorami konwertazy angiotensyny. U pacjentów z dławicą piersiową Norvasc może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdławicowymi u pacjentów z dławicą oporną na azotany i (lub) odpowiednie dawki leków blokujących receptory beta-adrenergiczne.

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, leków blokujących receptory beta-adrenergiczne oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny nie wymaga modyfikowania dawki produktu Norvasc.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Norvasc stosowany w takich samych dawkach jest jednakowo dobrze tolerowany przez pacjentów w wieku podeszłym, jak i pacjentów młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zwykły schemat dawkowania, jednak podczas zwiększania dawki należy zachować ostrożność.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego dostosowując dawkę amlodypiny należy zachować ostrożność oraz należy rozpocząć leczenie od najmniejszej zalecanej dawki. Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozpocząć podawanie amlodypiny od najmniejszej dawki, a następnie stopniowo ją zwiększać.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zmiany stężenia amlodypiny w surowicy nie są skorelowane ze stopniem zaburzeń czynności nerek, dlatego zaleca się zazwyczaj stosowane dawkowanie. Amlodypina nie jest eliminowana z organizmu podczas dializy.

Sposób podawania

Tabletki do podawania doustnego.

4.3.1.3 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, w którym stosowano amlodypinę u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA), zanotowano większą częstość wystąpienia obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo (patrz punkt 5.1). Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością

serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony, a wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ustalono dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. Stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki oraz należy zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia, jak również podczas zwiększania dawki amlodypiny. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy stopniowo zwiększać dawkę oraz zapewnić odpowiednią kontrolę.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w zalecanych dawkach. Stopień niewydolności nerek nie wpływa na zmianę stężenia amlodypiny w osoczu. Amlodypina nie podlega dializie.

4.3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści wapnia, wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym, kod ATC: C08CA01.

Amlodypina jest antagonistą napływu jonów wapnia, należącym do grupy dihydropirydyny (powolny inhibitor kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych), który hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń.

Mechanizm działania obniżającego ciśnienie amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej w czasie stosowania amlodypiny nie jest w pełni wyjaśniony, jednak amlodypina zmniejsza niedotlenienie mięśnia serca poprzez dwa następujące rodzaje działań:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki przedwłosowate i w ten sposób zmniejsza opór obwodowy (obciążenia następcze). Ponieważ częstość skurczów serca pozostaje niezmienną, działanie to zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i jego zapotrzebowanie na tlen.
2. Mechanizm działania amlodypiny obejmuje także prawdopodobnie rozszerzenie dużych tętnic i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach niezmiennych, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Zwiększa to zaopatrzenie w tlen u pacjentów ze skurczem naczyń wieńcowych (dławica Prinzmetal).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podawanie produktu leczniczego raz na dobę powoduje klinicznie znamienne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, przez cały 24-godzinny okres obserwacji. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z dławicą piersiową podanie amlodypiny w jednej dawce dobowej wydłuża czas możliwego do wykonania wysiłku fizycznego, czas do wystąpienia bólu wieńcowego oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, zmniejsza zarówno częstość występowania napadów dławicowych, jak i zapotrzebowanie na glicerolu triazotan.

Nie stwierdzono, aby amlodypina powodowała jakiegokolwiek niekorzystne działania metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypina nadaje się do stosowania u pacjentów z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

4.3.1.5 Przeciwwskazania

Amlodypina jest przeciwwskazana u pacjentów z:

- nadwrażliwością na pochodne dihydropirydyny, amlodypinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciężkim niedociśnieniem,
- wstrząsem (w tym wstrząsem kardiogenym),
- zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (np. stenozą aortalną dużego stopnia),
- hemodynamicznie niestabilną niewydolnością serca po przebyciu ostrego zawału serca.

4.3.1.6 Przedawkowanie

U ludzi doświadczenie z zamierzonym przedawkowaniem jest ograniczone.

Objawy

Dostępne dane wskazują, że duże przedawkowanie może prowadzić do znacznego rozszerzenia naczyń obwodowych oraz możliwej odruchowej tachykardii. Donoszono o znacznym i prawdopodobnie długotrwałym zmniejszeniu ciśnienia tętniczego, prowadzącym do wstrząsu, w tym wstrząsu zakończonym zgonem.

Leczenie

Klinicznie znamienne niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn i kontrolowania objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu.

Lek zwężający naczynia może przywrócić prawidłowe napięcie ścian naczyń i ciśnienie krwi pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego stosowania. Podawany dożylnie glukonian wapnia może wpływać korzystnie, zmniejszając blokadę kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach warto rozważyć płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywowanego do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejszyło szybkość absorpcji amlodypiny.

Dializa najprawdopodobniej nie przyniesie spodziewanych korzyści, ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami.

4.3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowane działania niepożądane związane z leczeniem to: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęk oraz zmęczenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zamieszczone w poniższej tabeli były obserwowane i zgłoszone w związku ze stosowaniem amlodypiny i występowały z następującą częstością:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 16. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych – amlodypina na podstawie ChPL Norvasc®.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Depresja, zmiany nastroju (w tym lęk), bezsenność
	Rzadko	Spłątanie
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Senność, zawroty głowy, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)
	Niezbyt często	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezje
	Bardzo rzadko	Wzmoczone napięcie, neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szum uszny
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)
	Bardzo rzadko	Zawał serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)
	Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
	Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
	Niezbyt często	Kaszel, nieżyt błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie)
	Niezbyt często	Wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Łysienie, plamica, odbarwienie skóry, wzmożona potliwość, świąd, wysypka, wykwit skórny, pokrzywka
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni
	Niezbyt często	Ból stawów, ból mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, zwiększona częstość oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Impotencja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęki
	Często	Zmęczenie, osłabienie
	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

4.3.1.8 Kompetencje personelu

Brak szczególnych kompetencji wymaganych do zastosowania amlodypiny.

4.3.2 Walsartan

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące walsartanu (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego leku oryginalnego Diovan®). W Tab. 17. podsumowano charakterystykę walsartanu, stanowiącego część terapii będącej komparatorem w analizie [ChPL Diovan®].[‡]

Tab. 17. Charakterystyka komparatorów – walsartan.

Nazwa handlowa, postać i dawka	Diovan®, tabletki 80 mg i 160 mg*
Kod ATC	C09CA03
Substancja czynna	walsartan
Wskazanie	Nadciśnienie tętnicze. Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego. Niewydolność serca.
Dawkowanie	Nadciśnienie tętnicze. Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Diovan to 80 mg raz na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny efekt osiągany jest w ciągu 4 tygodni. W przypadku niektórych pacjentów, u których nie uzyska się odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego, dawkę można zwiększyć do 160 mg, a maksymalnie do 320 mg.
Droga podania	Podanie doustne.

[‡] Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów dorosłych, w związku z czym pominięto informacje dotyczące stosowania walsartanu w grupie dzieci i młodzieży.

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT1, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT1 przez walsartan może stymulować odblokowany receptor AT2, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do działania receptora AT1.
--	--

* Dostępne są również tabletki zawierające 320 mg walsartanu (inne produkty niż Diovan®).

Źródło: ChPL Diovan®

4.3.2.1 Zarejestrowane wskazania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

Leczenie dorosłych pacjentów w stabilnym stanie klinicznym z objawową niewydolnością serca lub bezobjawową niewydolnością skurczową lewej komory po świeżo przeżytym (12 godzin do 10 dni) zawale mięśnia sercowego.

Niewydolność serca

Leczenie dorosłych pacjentów z objawową niewydolnością serca, w przypadku braku tolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub u pacjentów nietolerujących beta blokerów jako terapia dodana do inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), wówczas, gdy nie można zastosować antagonistów receptora mineralokortykoidowego.

4.3.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Diovan to 80 mg raz na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny efekt osiągany jest w ciągu 4 tygodni. W przypadku niektórych pacjentów, u których nie uzyska się odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego, dawkę można zwiększyć do 160 mg, a maksymalnie do 320 mg.

Produkt leczniczy Diovan może być stosowany jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Dodatkowe zastosowanie leku moczopędnego, takiego jak hydrochlorotiazyd, powoduje większe obniżenie ciśnienia tętniczego u tych pacjentów.

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

U pacjentów w stabilnym stanie klinicznym leczenie może być rozpoczęte już po 12 godzinach od rozpoznania zawału mięśnia sercowego. Po zastosowaniu dawki początkowej 20 mg dwa razy na dobę, przez następnych kilka tygodni należy stopniowo zwiększać dawkę walsartanu do 40 mg, 80 mg i 160 mg, dwa razy na dobę. Dawkę początkową zapewnia podzielna tabletki 40 mg.

Maksymalną dawką docelową jest 160 mg podawane dwa razy na dobę. Zwykle zaleca się, aby po rozpoczęciu leczenia pacjenci przez 2 tygodnie otrzymywali dawkę 80 mg dwa razy na dobę, a maksymalną dawkę docelową 160 mg podawaną dwa razy na dobę należy wprowadzić w ciągu 3 miesięcy, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta. Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze lub zaburzenie czynności nerek, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Walsartan może być stosowany u pacjentów przyjmujących inne leki stosowane w leczeniu zawału mięśnia sercowego, takie jak leki trombolityczne, kwas acetylosalicylowy, leki blokujące receptory β -adrenergiczne, statyny i leki moczopędne. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami ACE.

Ocena stanu pacjenta po przebytych zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek.

Niewydolność serca

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Diovan to 40 mg dwa razy na dobę. Zwiększanie dawki kolejno do 80 mg i 160 mg podawanych dwa razy na dobę powinno być przeprowadzane w odstępach co najmniej dwutygodniowych, do uzyskania największej dawki tolerowanej przez pacjenta. W przypadku jednoczesnego stosowania leku moczopędnego należy rozważyć zmniejszenie jego dawki. Maksymalna dawka dobową zastosowaną w badaniach klinicznych wynosiła 320 mg walsartanu w dawkach podzielonych.

Walsartan może być stosowany u pacjentów przyjmujących inne leki stosowane w leczeniu niewydolności serca. Jednakże, trójskładnikowe połączenie inhibitora ACE, walsartanu z betaadrenolitykiem lub lekiem moczopędnym oszczędzającym potas nie jest zalecane. Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Stosowanie produktu leczniczego Diovan jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy nie należy stosować dawek większych niż 80 mg walsartanu na dobę.

Sposób podania

Produkt leczniczy Diovan może być przyjmowany niezależnie od posiłków i powinien być przyjmowany wraz z wodą.

4.3.2.3 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperkaliemia

Produkt leczniczy nie jest zalecany w przypadku jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.). Należy zapewnić odpowiednią kontrolę stężenia potasu.

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ jak dotąd brak doświadczeń odnośnie do bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u pacjentów z klirensiem kreatyniny <10 ml/min i pacjentów dializowanych, dlatego należy zachować ostrożność stosując walsartan w tej grupie. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Diovan należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

W rzadkich przypadkach na początku leczenia produktem leczniczym Diovan u pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. z powodu przyjmowania dużych dawek leków moczopędnych, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Diovan należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej, np. zmniejszając dawkę leku moczopędnego.

Zwężenie tętnicy nerkowej

W przypadku pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Diovan nie zostało ustalone. Krótkotrwałe podawanie produktu leczniczego Diovan 12 pacjentom z wtórnym nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym spowodowanym jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej nie wywołało istotnych zmian hemodynamicznych w nerkach ani nie wpłynęło na stężenie kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego (BUN) we krwi. Jednakże, w związku z tym, że inne leki działające na układ renina-angiotensyna mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej leczonych walsartanem zaleca się, jako środek ostrożności, regularne kontrole czynności nerek.

Przeszczep nerek

Dotychczas brak jest doświadczeń w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Diovan u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu leczniczego Diovan nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z uwagi na zahamowanie aktywności układu renina-angiotensyna u tych osób.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej lub kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (HOCM).

Ciąża

W trakcie ciąży nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIIRA). Jeśli dalsze leczenie AIIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Stan po świeżo przebyłym zawale mięśnia sercowego

Jednoczesne stosowanie kaptoprylu z walsartanem nie wykazało żadnej dodatkowej korzyści klinicznej, natomiast zwiększyło ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z jednym lub drugim lekiem stosowanym w monoterapii. Z tego względu jednoczesne stosowanie walsartanu i inhibitora ACE nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność na początku leczenia u pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Ocena stanu pacjenta po przebyłym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek.

Stosowanie produktu leczniczego Diovan u pacjentów po zawale mięśnia sercowego zwykle powoduje pewne obniżenie ciśnienia tętniczego, ale przerwanie leczenia ze względu na utrzymujące się objawowe niedociśnienie tętnicze nie jest zwykle konieczne, pod warunkiem, że pacjent przestrzega zaleceń dawkowania.

Niewydolność serca

Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, hiperkaliemii oraz pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek) może się zwiększyć, gdy produkt leczniczy Diovan jest stosowany jednocześnie z inhibitorem ACE. U pacjentów z niewydolnością serca, zastosowanie trójskładnikowego połączenia inhibitora ACE, leku beta-adrenolitycznego oraz produktu leczniczego Diovan nie wykazało żadnych korzyści klinicznych. Takie połączenie znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, dlatego nie jest zalecane. Trójskładnikowe połączenie inhibitora ACE, antagonisty receptora mineralokortykoidowego i walsartanu także nie jest zalecane. Stosowanie tych połączeń powinno odbywać się pod nadzorem specjalisty, a czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi pacjenta powinny być ściśle monitorowane.

Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z niewydolnością serca. Ocena pacjenta z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek.

Stosowanie produktu leczniczego Diovan u pacjentów z niewydolnością serca zwykle skutkuje obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, a przerwanie leczenia z powodu

utrzymującego się objawowego niedociśnienia zwykle nie jest konieczne, jeśli przestrzegane są instrukcje odnośnie dawkowania.

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami ACE wiązało się z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz w rzadkich przypadkach z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Nie można wykluczyć, że zastosowanie produktu leczniczego Diovan może być związane z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II.

Inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensyny II nie powinni być jednocześnie stosowani u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

Obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący zwężenie dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka zaobserwowano u pacjentów leczonych walsartanem; u niektórych z tych pacjentów już wcześniej występował obrzęk naczynioruchowy po zastosowaniu innych leków, w tym inhibitorów ACE. Należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Diovan u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy oraz nie należy ponownie podawać produktu leczniczego Diovan u tych pacjentów.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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

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

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz leków z grupy ARB.

4.3.2.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora angiotensyny II (standard), kod ATC: C09CA03.

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT₁, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT₁ przez walsartan może stymulować odblokowany receptor AT₂, który wydaje się działać antagoniście w stosunku do działania receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT₁ i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji sercowo-naczyniowej.

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE, znanej również jako kininaza II), która przekształca Ang I w Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Z uwagi na brak wpływu na ACE i brak nasilania działania bradykininy lub substancji P, prawdopodobieństwo wystąpienia kaszlu przy stosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II jest niewielkie.

Nadciśnienie tętnicze

Podawanie produktu leczniczego Diovan pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego bez wpływu na częstość tętna.

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia dawki. Podczas wielokrotnego podawania działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny efekt osiągany jest w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazylem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego.

Nagłe przerwanie leczenia produktem leczniczym Diovan nie było związane z występowaniem tzw. nadciśnienia z odbicia ani innymi zdarzeniami niepożądanymi o znaczeniu klinicznym.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią wykazano, że walsartan zmniejsza wydalanie albumin w moczu.

4.3.2.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestaza.

Drugi i trzeci trymestr ciąży.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Diovan z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²).

)

4.3.2.6 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie produktu leczniczego Diovan może spowodować znaczne niedociśnienie tętnicze, co może doprowadzić do obniżonego poziomu świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu.

Leczenie

Postępowanie po przedawkowaniu zależy od czasu przyjęcia produktu leczniczego i rodzaju oraz ciężkości objawów, najistotniejsze jest ustabilizowanie krążenia.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach i skorygować objętość krwi krążącej.

Zastosowanie hemodializy w celu usunięcia walsartanu z krążenia jest mało skuteczne.

4.3.2.7 Działania niepożądane

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ogólna częstość występowania działań niepożądanych w grupie leczonej walsartanem była porównywalna z częstością występującą w grupie otrzymującej placebo i odpowiadała jego właściwościom farmakologicznym. Wydaje się, że częstość występowania działań niepożądanych nie była związana z dawką ani czasem trwania leczenia; nie wykazano również związku z płcią, wiekiem lub rasą pacjentów.

Działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i z badań laboratoryjnych są wymienione w tabeli poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Działania Niepożądane

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości ich występowania (najczęstsze działania wymieniono w pierwszej kolejności) w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (na podstawie dostępnych danych nie można ustalić częstości) obrębnie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Dla wszystkich działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i w badaniach laboratoryjnych nie jest możliwe ustalenie częstości ich występowania, dlatego wymienione są z określeniem częstości jako „nieznana”.

W Tab. 18. przedstawiono działania niepożądane obserwowane wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Tab. 18. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych – walsartan na podstawie ChPL Diovan®.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu, neutropenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Bóle brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Nieznana	Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	Niewydolność i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Uczucie zmęczenia

4.3.2.8 Kompetencje personelu

Brak szczególnych kompetencji wymaganych do zastosowania walsartanu.

5 Efekty zdrowotne

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

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

Podstawowe, najbardziej naturalne punkty końcowe związane są z redukcją ciśnienia [Hansson 1997] – poszukiwane są badania, w których oceniano zmiany wartości ciśnienia tętniczego lub udział pacjentów, u których zaobserwowano redukcję ciśnienia o określoną wartość, np. 10 mm Hg, 20 mm Hg. Oceniane są również takie punkty, jak przerost lewej komory, sztywność tętnic, grubość błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej – punkty te, tak jak wartość ciśnienia tętniczego, uznawane są za cenne punkty surogatowe o dużym znaczeniu klinicznym, pozwalające na ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego. [Asmar 2009]

Punkty oceniające zmiany śmiertelności, częstości incydentów sercowo-naczyniowych (np. zawał, udar) i innych powikłań należą do najistotniejszych, jednakże biorąc pod uwagę stosunkowo krótki czas trwania badań (3-5 lat), ich ocena nie zawsze jest możliwa, trudno również wykorzystać ich znacznie w codziennej praktyce klinicznej. [Hansson 1997]

W ocenie bezpieczeństwa oceniono wszystkie zdarzenia niepożądane, jakie raportowane były (w odnalezionych publikacjach) w trakcie terapii hipotensyjnej.

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

6 Rodzaj i jakość dowodów

We wszystkich przeszukiwaniach uwzględnionych w analizie klinicznej [AEK Dipperam] poszukiwano badań i opracowań dotyczących preparatu złożonego dwuskładnikowego, zawierającego amlodypinę i walsartan (w dawkach 5 mg + 80 mg, 5 mg + 160 mg, 10 mg + 160 mg).

Do analizy klinicznej w zakresie badań pierwotnych włączano badania kontrolowane aktywnie przez terapię skojarzoną walsartanem i amlodypiną podawanymi w takich samych dawkach, jak w preparacie złożonym, ale w osobnych preparatach. W przypadku braku odnalezienia takich badań włączano badania kontrolowane z dowolnym schematem leczenia nadciśnienia tętniczego innym niż wnioskowana technologia, a w przypadku nieodnalezienia także takich badań, przez placebo. W przypadku konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego, zakres komparatorów definiowano wtórnie do zidentyfikowanych badań dla wnioskowanej technologii. Nie włączano innych badań w zakresie analizy badań pierwotnych.

Do przeglądu opracowań wtórnych włączano prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwóch badaczy (szczegółowe założenia przedstawiono w [AEK Dipperam]).

W zakresie analizy efektywności praktycznej poszukiwano wszelkich rejestrów i badań (prospektywnych, retrospektywnych, obserwacyjnych, wielo- lub jednoramiennych) wskazujących na ocenę preparatu złożonego dwuskładnikowego, zawierającego amlodypinę i walsartan, w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dwuskładnikowego preparatu złożonego, zawierającego amlodypinę i walsartan (5 mg + 80 mg, 5 mg + 160 mg, 10 mg + 160 mg, w szczególności preparatu Dipperam® będącego przedmiotem niniejszego wniosku) w leczeniu nadciśnienia tętniczego w porównaniu do terapii amlodypiną i walsartanem (podawanymi jednocześnie w tych samych dawkach co w preparacie złożonym, ale w oddzielnych preparatach), a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanego z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli z nadciśnieniem tętniczym, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem.
Interwencja (I)	Dwuskładnikowy preparat złożony (Dipperam®): Amlodypina + walsartan, 5 mg + 80 mg Amlodypina + walsartan, 5 mg + 160 mg Amlodypina + walsartan, 10 mg + 160 mg
Komparator (C)	Terapia prowadzona jednocześnie (u tego samego pacjenta) oddzielnymi preparatami zawierającymi: <ul style="list-style-type: none"> • amlodypinę: 5 mg i walsartan: 80 mg; • amlodypinę: 5 mg i walsartan: 160 mg; • amlodypinę: 10 mg i walsartan: 160 mg. <p>Na użytek porównania pośredniego (w przypadku braku badań porównujących bezpośrednio preparat złożony i terapię substancjami wchodzącymi w jego skład podawanymi osobno):</p> <ul style="list-style-type: none"> • dowolny schemat leczenia nadciśnienia tętniczego inny niż wnioskowana technologia.
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • redukcja ciśnienia: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiany wartości ciśnienia tętniczego, ○ udział pacjentów, u których zaobserwowano redukcję ciśnienia o określoną wartość, np. 10 mm Hg, 20 mm Hg, • punkty świadczące o powiktaniach i pozwalające na ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego: <ul style="list-style-type: none"> ○ przerost lewej komory, ○ sztywność tętnic, ○ grubość błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej.

	Bezpieczeństwo: wszystkie zdarzenia niepożądane, jakie były raportowane (w odnalezionych publikacjach) w trakcie terapii hipotensyjnej.
Typ badań (S)	Badania pierwotne: prospektywne, kontrolowane badania kliniczne. Efektywność praktyczna: badania (prospektywne, restrospektywne, obserwacyjne, wielo- lub jednoramienne) lub rejestry przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej. Opracowania wtórne: prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwóch badaczy.

Spis rysunków

Rys. 1. Połączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej dwulekowej..... 18

Spis tabel

Tab. 1. Definicje i klasyfikacja ciśnienia tętniczego (mm Hg).	9
Tab. 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	19
Tab. 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	25
Tab. 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	26
Tab. 5. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych – ChPL Dipperam®.	33
Tab. 6. Częstość występowania obrzęków obwodowych w zależności od dawki w kontrolowanych badaniach klinicznych – ChPL Dipperam®.	37
Tab. 7. Dodatkowe informacje o poszczególnych składnikach – ChPL Dipperam®.	37
Tab. 8. Ceny wnioskowanych prezentacji preparatu Dipperam®.	39
Tab. 9. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	39
Tab. 10. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii pierwotnego (samoistnego) nadciśnienia tętniczego.....	40
Tab. 11. Rekomendacje refundacyjne dla preparatów złożonych amlodypina + walsartan.....	47
Tab. 12. Zestawienie wybranych komparatorów.	49
Tab. 13. Sposób i poziom finansowania amlodypiny ze środków publicznych (NFZ) - grupa limitowa 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny.	50
Tab. 14. Sposób i poziom finansowania walsartanu ze środków publicznych (NFZ) - grupa limitowa 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone.	59
Tab. 15. Charakterystyka komparatorów – amlodypina.	81
Tab. 16. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych – amlodypina na podstawie ChPL Norvasc®.....	85
Tab. 17. Charakterystyka komparatorów – walsartan.	86
Tab. 18. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych – walsartan na podstawie ChPL Diovan®.	93
Tab. 19. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	97

Bibliografia

- AEK Dipperam** Dipperam® (amlodypina + walsartan) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego – analiza efektywności klinicznej, Warszawa 2018
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), Wersja 3.0, sierpień 2016
- Asmar 2009** Asmar R, Hosseini H. Endpoints in clinical trials: does evidence only originate from 'hard' or mortality endpoints? *J Hypertens Suppl.* 2009 Jun;27(2):S45-50. doi: 10.1097/01.hjh.0000354521.75074.67.
- AWA Candezek Combi** <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5093-105-2017-zlc>
- AWA Egiramlon Bangalore 2007** <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=548>
Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli F. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine* (2007) 120, 713-719.
- BETAMLO** Maciej Niewada, Krzysztof J. Filipiak, Elżbieta Barszcz, Michał Jakubczyk, Beata Wożakowska-Kapton, Andrzej Tykarski, Grzegorz Opolski. Dobór optymalnego połączenia beta-adrenolityk-antagonista wapnia w praktyce leczenia osób ze współistniejącą chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym – analiza wyników badania ankietowego BETAMLO. *Nadciśnienie tętnicze* 2012;16(6):364-373.
- BIA Dipperam** Dipperam® (amlodypina + walsartan) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego – analiza wpływu na budżet, Warszawa 2018
- BRASS** Zachowania terapeutyczne lekarzy dotyczące terapii preparatami z grupy antagonistów receptora at1 dla angiotensyny II (sartanów) oraz preparatami z grupy inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI) u chorych z nadciśnieniem tętniczym.
http://brass.com.pl/badania_ryнку_pliki/badanie_30_3.pdf
- ChPL Diovan** <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10719>
- ChPL Norvasc Danaei 2011** <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4835>
Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Cowan MJ, Farzadfar F, Stevens GA, Lim SS, Riley LM, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Pressure). National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet.* 2011;377:568-577. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62036-3.
- Dezii 2000** Dezii CM. Medication noncompliance: what is the problem? *Manag Care.* 2000;9(9 Suppl):7-12.
- ESH/ESC 2013** Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013 Jul;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

- Falaszchetti 2009** Falaszchetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2006. *Hypertension*. 2009;53:480-486.
- Filipiak 2016** Filipiak KJ, Gąsecka A, Lewandowski M, Krzowski B, Płatek AE, Szymański FM, Woźakowska-Kapłon B, Tykarski A. Attitudes of Polish physicians towards new antihypertensive agents – a final report from the ALMONDS survey. *Folia Cardiologica* 2016 tom 11, nr 2, strony 85-95 DOI: 10.5603/FC.2016.0014 Copyright © 2016 Via Medica ISSN 2353-7752
- GHE 2015** Global Health Estimates 2015: DALYs by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015. Geneva, World Health Organization; 2016. Dostęp online: 2018.05.07, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html
- Gradman 2010** Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL on the behalf of American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension* 2010; 4(1): 42-50
- Gupta 2010** Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents - A Meta-Analysis. *Hypertension*. 2010;55:399-407.
- Hansson 1997** Hansson L. Evaluation of endpoints in hypertension. *Blood Press Suppl*. 1997;2:76-80.
- Hansson 1998** 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;351:1755-62.
- HAS 2017** Dostęp online: 2018.05.07, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2779157/fr/exforge?xtmc=&xtcr=1
- HAS 2013** Dostęp online: 2018.05.07, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1670237/fr/exforge?xtmc=&xtcr=2
- HAS 2007** Dostęp online: 2018.05.07, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_517644/fr/exforge?xtmc=&xtcr=5
- JNC 2014** James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E.
- Kale 2011** Kale S, Patil A, Mandlecha RH, Compliance and adverse drug effects of antihypertensives in rural India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2011;5(4):775-779
- Kompedium Farmakologii 2008** prof. dr hab. n. med. Waldermar Janiec (red.) (2008). *Kompedium Farmakologii*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL
- Law 2003** Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326:1427-1434.
- Lim 2010** Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224-2260. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
- Lawrence Gould 2014** Lawrence Gould A, Unniachan S, Wu D. Indirect treatment comparison between

- fixed-dose-combinations of amlodipine/losartan and amlodipine/valsartan in blood pressure control. *Int J Clin Pract.* 2014 Feb;68(2):163-72.
- Łabęcka 2007** Łabęcka M, Kania A, Markowska H. Orzeczenia pierwszorazowe dla celów rentowych wydane w 2006 roku. In: Orzeczenia lekarzy orzeczników ZUS o niezdolności do pracy wydane w 2006 roku. Zakład Ubezpieczeń Społecznych, Warszawa, 2007: 11-32.
- Michalsen 1998** Michalsen A, König G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart.* 1998;80:437-441.
- Monografia GUS 2015** Monografia pt. „Zachorowalność i umieralność na choroby układu krążenia a sytuacja demograficzna Polski”. Rządowa Rada Ludnościowa, grudzień 2015 Red. naukowa prof. Zbigniew Strzelecki oraz prof. Janusz Szymborski. Dostęp online: 2018.05.07, <http://bip.stat.gov.pl/organizacja-statystyki-publicznej/rzadowa-rada-ludnosciowa/publikacje-rzadowej-rady-ludnosciowej/>
- MPZ 2017** Dostęp online: 2018.05.07, http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2017/01/polska_final.pdf
- NICE 2011-2016** Dostęp online: 2017.10.06, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127/resources/hypertension-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-35109454941637>
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32)
- PBS 2008** Dostęp online: 2017.10.06, http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-07/Valsartan_with_Amlodipine_Final_PSD_Novartis.pdf
- PTNT 2015** Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Zespół redagujący: Andrzej Tykarski, Krzysztof Narkiewicz, Zbigniew Gaciong, Andrzej Januszewicz, Mieczysław Litwin, Katarzyna Kostka-Jeziorny.
- Rahimi 2015** Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ Res.* 2015 Mar 13;116(6):925-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304723.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Ruzicka 2001** Ruzicka M, Leenen FH. Monotherapy versus combination therapy as first line treatment of uncomplicated arterial hypertension. *Drugs.* 2001;61:943-954.
- SMC 2007** Dostęp online: 2018.05.07, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/amlodipine_valsartan__Exforge__Abbreviated__350-07_.pdf
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Wald 2009** 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. *The American Journal of Medicine* 2009;122: 290-300
- WHO DALY 2015** World Health Organization. Global burden of disease 2015. Dostęp online: 2018.05.07, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/.
- Yang 2010** Yang W, Chang J, Kahler KH, Fellers T, Orloff J, Wu EQ, Bensimon AG. Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives. *Current Medical Research and Opinion* 2010;26(9):2065-2076
- Ziegelstein 2003** Ziegelstein RC. Adherence to medication regimens and recommended lifestyle changes in patients with cardiovascular disease. *Adv Stud Med.* 2003;3:150-156.
- ZUS 2016** <http://www.zus.pl/documents/10182/39599/Orzeczenia+lekarzy+orzecznik%C3%B3w+ZUS+o+niezdolno%C5%9Bci+do+pracy+wydane+w+2016+roku.pdf/f835cb89-fdd6-4f49-94dc-bd9f8c408c9e>