



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Doxazosinum
we wskazaniu przewlekła choroba nerek
u dzieci do 18 roku życia**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
dalszego finansowania ze środków publicznych
leków zawierających daną substancję czynną
we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: AOTMiT-434-50/2015

Data ukończenia: 20 styczeń 2016 r.

Wykaz skrótów

ACEI – (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors), Inhibitory konwertazy angiotensyny

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ARB – (ang. Angiotensin Receptor Blockers), Blokery receptora angiotensynowego

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

EAN – Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)

EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)

FDA – Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)

MZ – Ministerstwo Zdrowia

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Obwieszczenie MZ – Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

PCHN – przewlekła choroba nerek

PNN – przewlekła niewydolność nerek

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)

Ustawa o świadczeniach – ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	6
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	8
3.1. Interwencja oceniana	8
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	9
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	9
5. Wskazanie dowodów naukowych.....	12
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna.....	12
5.2. Bezpieczeństwo stosowania	13
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	20
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	20
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	22
7. Podsumowanie	22
8. Załączniki	24
8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	24
8.2. Strategie wyszukiwania publikacji	24
9. Piśmiennictwo	25

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2015-12-29
PLA.4600.512.2015.2.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zawierające substancję czynną: doxazosinum we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną doxazosinum, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych wraz z zakresem wskazań - na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Doxazosinum			
Apo-Doxan 4 Doxazosinum 4 mg	30 szt.	5909990969715	Apotex Europe B.V.
Cardura XL Doxazosinum 4 mg	30 tabl.	5909990431410	Pfizer Europe MA EEIG
Cardura XL Doxazosinum 8 mg	30 szt.	5909990431519	Pfizer Europe MA EEIG
Doxagen Doxazosinum 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990037957	Generics [UK] Ltd.
Doxalong Doxazosinum 4 mg	30 tabl.	5909990790951	Actavis Group PTC ehf.
Doxalong Doxazosinum 4 mg	90 tabl.	5909990884582	InPharm Sp. z o.o.
Doxanorm Doxazosinum 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854516	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.
Doxar Doxazosinum 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990485116	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Doxar Doxazosinum 4 mg	120 tabl.	5908289660289	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Doxonex Doxazosinum 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991149710	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Dozox Doxazosinum 4 mg	30 tabl.	5901720140005	pharma arzneimittel GmbH
Dozox Doxazosinum 4 mg	90 tabl.	5901720140012	pharma arzneimittel GmbH

Kamiren Doxazosinum 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990491414	Krka, d.d., Novo mesto
Kamiren XL Doxazosinum 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990022571	Krka, d.d., Novo mesto
Kamiren XL Doxazosinum 4 mg	60 szt.	5909991013820	Krka, d.d., Novo mesto
Zoxon 4 Doxazosinum 4 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990080267	Zentiva, k.s.
Zoxon 4 Doxazosinum 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990903511	Zentiva, k.s.
Apo-Doxan 1 Doxazosinum 1 mg	30 szt.	5909990969517	Apotex Europe B.V.
Apo-Doxan 2 Doxazosinum 2 mg	30 szt.	5909990969616	Apotex Europe B.V.
Doxanorm Doxazosinum 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854318	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o
Doxanorm Doxazosinum 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854417	ICN Polfa Rzeszów S.A.
Doxar Doxazosinum 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990484911	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Doxar Doxazosinum 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990485017	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Doxonex Doxazosinum 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991149611	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Kamiren Doxazosinum 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990491315	Krka, d.d., Novo mesto
Zoxon 1 Doxazosinum 1 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990903320	Zentiva, k.s.
Zoxon 2 Doxazosinum 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990903429	Zentiva, k.s.

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

Zgodnie z załącznikiem do modyfikacji zlecenia otrzymanej pismem PLA.4600.512.2015.3.ISU), ocena substancji czynnej odnosi się do wskazań

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
15.	Doxazosinum	doustna - dawka 1 lub 2 mg	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia
16.	Doxazosinum	doustna - dawka 4 lub 8 mg	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancję doxazosinum, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Pismem z dnia 08.01.2016 r. znak PLA.4600.512.2015.3.ISU otrzymano modyfikację zlecenia z dnia 28.12.2015 r. ograniczającą realizację przedmiotowego zlecenia do przygotowania w terminie do 21.01.2016 r. wyłącznie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne wskazane w zmodyfikowanym załączniku do zlecenia.

Dnia 14.01.2016 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.4.ISU na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r. poz 345) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) Agencja otrzymała zlecenie przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych wskazanych w załączniku do zlecenia przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Z uwagi na fakt, że wskazana w Rozdziale 1. technologia medyczna w podobnym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTM-RK-434-4/2013, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kontem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

weryfikacja	informacji	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie
-------------	------------	--

dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań, czy działań niepożądanych tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu nr AOTM-RK-434-4/2013.
przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dodatkową rekomendację American Academy of Family Physicians (AFP) z 2012 roku oraz dodatkowo pozostałe rekomendacje uzupełniono o informacje dotyczące doksazosyny. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4. niniejszego opracowania.
przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie, zawartych w opracowaniu nr AOTM-RK-434-4/2013. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania nowych dowodów naukowych opisano w rozdziale 5. niniejszego opracowania.
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	W rozdziale 6. niniejszego opracowania. zaprezentowano dane uzyskane dla ocenianej interwencji od NFZ pismem z dnia 15.01.2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB jednak z uwagi na przedstawione ograniczenia odstąpiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ.

W trakcie opracowywania niniejszego dokumentu Agencja wystąpiła do jednego eksperta klinicznego. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej w przedmiotowej sprawie.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

Aktualizacja danych

Doxazosinum

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej, leki adrenolityczne działające obwodowo, kod ATC: C02CA04.

Doksazosyna jest selektywnym, kompetycyjnym antagonistą receptora α_1 -adrenergicznego. Dzięki blokowaniu tego receptora w obrębie naczyń obwodowych, doksazosyna powoduje ich rozszerzenie, spadek oporu obwodowego oraz zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi. Poprawia również dynamikę oddawania moczu i zmniejsza dolegliwości u pacjentów z objawowym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, prawdopodobnie dzięki selektywnemu hamowaniu receptorów α_1 -adrenergicznych w warstwach mięśni gładkich gruczołu krokowego i szyjki pęcherza moczowego.

Po rozpoczęciu leczenia następuje stopniowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, co spowodować może wystąpienie zaburzeń ortostatycznych. Maksymalne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi obserwuje się po 2 do 6 godzin od doustnego podania doksazosyny w postaci tabletek. Działanie leku wykrywalne jest przez 24 godziny od przyjęcia w postaci pojedynczej dawki dobowej. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych przy pomocy doksazosyny wartości ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej są podobne jak w pozycji stojącej.

Nie zaobserwowano, by w trakcie długotrwałego leczenia doksazosyną dochodziło do powstawania tolerancji na przeciwnadciśnieniowe działanie leku. Sporadycznie, w trakcie leczenia może wystąpić zwiększenie aktywności reninowej osocza oraz tachykardia. Międzyokresowa analiza wyników badania ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – Badanie nad stosowaniem leczenia przeciwnadciśnieniowego i zmniejszającego stężenie lipidów w zapobieganiu atakom serca) wykazała, że u leczonych doksazosyną pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz dodatkowo z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka rozwinięcia się choroby wieńcowej ryzyko wystąpienia ciężkiej niewydolności serca jest około dwukrotnie większe, a ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań sercowonaczyniowych o około 25% większe, niż u pacjentów leczonych chlorotalidonem, przy takiej samej śmiertelności (w związku z tym przerwano leczenie w grupie otrzymującej doksazosynę). W trakcie leczenia doksazosyną obserwowano remisję przerostu lewej komory serca.

Źródło: ChPL Doxanorm

Wskazania zarejestrowane

Zgodnie z aktualnymi ChPL, produkty lecznicze zawierające substancję doxazosinum wskazane są w leczeniu:

- Samoistne nadciśnienie tętnicze - zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. U większości pacjentów doksazosyna jest skuteczna w monoterapii, jeśli jednak konieczne jest zastosowanie leczenia skojarzonego, podaje się ją z tiazydowym lekiem moczopędnym, antagonistą receptorów adrenergicznych beta, antagonistą kanałów wapniowych lub inhibitorem konwertazy angiotensyny.
- Łagodny rozrost gruczołu krokowego - leczenie objawowe.

Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości

Rada Przejrzystości wydała opinię nr.: 395/2013 dnia 30.12.2013 dotyczącą zastosowania substancji czynnej *doxazosinum* we wskazaniach: „przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia, neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia i nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia”.

Opinia: Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną doksazosyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia dla produktów leczniczych zawierających doksazosynę w ilości 4 mg oraz przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku

życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia dla produktów leczniczych zawierających doksazosynę w ilości 1 i 2 mg.

Proponuje się dalsze finansowanie na obecnych warunkach tj. poziom odpłatności pacjenta: 30%, w ramach grupy limitowej 76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa- adrenergiczne.

Uzasadnienie: Zaburzenia w oddawaniu moczu u dzieci pod postacią parć nagłych, częstomoczu, nietrzymania moczu lub niecałkowitego opróżnienia pęcherza mogą prowadzić do nawracających zakażeń układu moczowego a nawet do upośledzenia czynności nerek. Przyczynami są zaburzenia na tle neurogennym lub dysfunkcja nieneurogenna związana z zaburzeniami czynności wypieracza pęcherza moczowego lub/i zwieracza cewki moczowej. Antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych wykazują częściową skuteczność w zmniejszaniu przeszkody podpęcherzowej i zaleganiu moczu. Najczęściej stosowaną i poddawaną ocenie klinicznej jest doksazosyna. Brak jest rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Urologicznego dla stosowania rutynowego tego leku u dzieci. Jednakże przytoczone badania kliniczne oraz doświadczenie kliniczne ekspertów wskazują na korzystne działanie alfablokerów w tym doksazosyny w tych zaburzeniach. Nie znaleziono klinicznego uzasadnienia dla stosowania najwyższej dawki doksazosyny w leczeniu neurogennej bądź nieneurogennej dysfunkcji pęcherza u dzieci.

3.2. Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie przeglądu rekomendacji klinicznych, najczęściej rekomendowaną technologią medyczną w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów pediatrycznych z przewlekłą chorobą nerek są inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensyny.

Leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny i blokerów receptora angiotensyny są refundowane w populacji pediarycznej w ramach wskazań pozarejestacyjnych.

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 5 stycznia 2016 roku dokonano aktualizacji wyszukiwania rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów pediatrycznych z przewlekłą chorobą nerek.

Przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- TRIP Database,
- Guidelines Advisory Committee,
- National Guideline Clearinghouse,

W sposób niesystematyczny przeszukiwano zasoby Internetu oraz przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach następujących organizacji:

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania,
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NIHCE) – Wielka Brytania,
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA,
- The European Society for Paediatric Urology
- National Kidney Foundation
- The European Society for Paediatric Nephrology
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) – Szkocja.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji strategii wyszukiwania na temat zastosowania doksazosyny w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów pediatrycznych z przewlekłą chorobą nerek, odnaleziono jedną

dotatkową publikację American Academy of Family Physicians (AFP) z 2012 roku oraz dodatkowo pozostałe rekomendacje uzupełniono o informacje dotyczące doksazosyny. Pozostałe rekomendacje znajdują się w raporcie nr AOTMiT-OT-4434-4/2013. W raporcie nr AOTMiT-OT-4434-4/2013 przedstawiono także wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych co nie zostało uwzględnione w niniejszym opracowaniu.

Odnaleziono następujące dokumenty rekomendacji klinicznych i wytycznych, które sprawdzono pod kątem przydatności dla przedmiotowej analizy:

- Management of high blood pressure in children and adolescents: Recommendations of the European Society of Hypertension 2009.
- High Blood Pressure in Children and Adolescents. American Academy of Family Physicians 2012.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. Raport 2012.
- Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012.
- Practical Recommendations for the Diagnosis, Investigation and Management of Hypertension in Children and Adolescents: Hellenic Society of Hypertension Consensus Document 2013.

Tabela 2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie nadciśnienia tętniczego u dzieci ze współistnijącą przewlekłą chorobą nerek

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
ESH 2009	Leczenie nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego	<p>Rekomenduje się stosowanie inhibitorów konwerterazy angiotensyny i antagonistów receptora angiotensyny II w przewlekłej chorobie nerek, cukrzycy i zastoinowej niewydolności serca.</p> <p>Zaleca się aby terapię rozpoczynać od pojedynczego leku w najmniejszej zalecanej dawce aby uniknąć szybkiego spadku ciśnienia tętniczego. Jeśli ciśnienie krwi nie zmniejsza się wystarczająco, należy zwiększyć dawkę leku, a w razie nieskuteczności terapii należy zastosować leki o działaniu uzupełniającym.</p> <p>Stosowanie ramiprylu u dzieci z przewlekłą chroniczną chorobą nerek wykazało dużą skuteczność w obniżeniu ciśnienia tętniczego i zmniejszeniu białkomoczu.</p> <p>Leki blokujące układ renina-angiotensyna wykazują skuteczne działanie w nefropatii u dzieci i wykazują korzystny profil bezpieczeństwa.</p> <p><u>Brak rekomendacji dla leków z grupy antagonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych. W wytycznych jedynie podkreślano, że pomimo długiej praktyki klinicznej dotyczącej zastosowania antagonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych w leczeniu nadciśnienia, brak jest badań na populacji pediatrycznej.</u></p>
AFP 2012	Leczenie nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży	<p>Dopuszczalne grupy leków do stosowania u dzieci to: tiazydowe leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II, beta-blokery i blokery kanału wapniowego.</p> <p>Inhibitory konwertazy angiotensyny są rekomendowane u dzieci z przewlekłą chorobą nerek.</p> <p><u>W rekomendacji nie wymieniono żadnego leku z grupy antagonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych.</u></p>
NHLBI 2012	Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents	<p>Zastosowanie w leczeniu hipotensyjnym u dzieci następujących substancji: amlodypina, felodypina, fosinopril, lizinopril, losartan, metoprolol i valsartan, zostało ocenione jako dobrze tolerowane i wg ekspertów powinno zostać włączone do listy produktów leczniczych mających zastosowanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci w grupie wiekowej od 6 do 17 lat. W przypadku wyżej wymienionych substancji większość rekomendacji oparto na wynikach badań RCT.</p> <p><u>Leki z grupy antagonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych (w tym doksazosyna) zostały przedstawione w Tabeli: „Anti-hypertensive Medications With Pediatric Experience”. Zalecana dawka doksazosyny to 4 mg/dzień. Leki z grupy antagonistów receptorów alfa-1</u></p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
		<p><u>adrenergicznych (w tym doksazosyna) w leczeniu nadciśnienia u dzieci nie zostały dopuszczone przez FDA. Rekomendację co do zastosowania doksazosyny w leczeniu nadciśnienia w populacji pediatrycznej oparto na opinii ekspertów.</u></p>
<p>KDIGO 2012</p>	<p>Wytyczne KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcomes – Rozdział dotyczący „Zasad postępowania w kierunku leczenia nadciśnienia tętniczego u niedializowanych dzieci i młodzieży do lat 18, z wcześniej rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek”</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi KDIGO <i>Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease</i> (2012), przedstawiono zasady postępowania w kierunku leczenia nadciśnienia tętniczego u niedializowanych dzieci i młodzieży do lat 18, z wcześniej rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (<i>Blood pressure management in children with CKD ND</i>).</p> <p><u>Zalecane jest stosowanie leczenia obniżającego ciśnienie krwi inhibitorów konwertazy angiotensyny i blokerów receptora angiotensyny u dzieci z CKD ND, bez względu na poziom proteinuria (2D).</u></p> <p>Wskazanie to oparte zostało o dostępne dane uzyskane dzięki zastosowaniu substancji w badanej populacji pediatrycznej, w celu wskazania bezpieczeństwa i skuteczności w obniżaniu nadciśnienia tętniczego i ograniczaniu rozwoju przewlekłej choroby nerek. Obie klasy leków powinny być stosowane jako leki I rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego m.in. z uwagi na działania renoprotekcyjne. Leki te, będące antagonistami układu renina-angiotensyna, oprócz możliwości zachowywania właściwej funkcji nerek, znane są m.in. z przeciwwzapalnych właściwości. Rekomendacje do stosowania wskazanych klas leków u dzieci z podwyższonym ciśnieniem tętniczym i białkomoczem, zawarto w analizowanym dokumencie, jednakże nie należy zapominać o niewystarczających danych wynikających z przeprowadzania badań klinicznych, oceniających pełną skuteczność wspomnianych klas leków. Powyższe rekomendacje, oparte głównie na badaniu ESCAPE, uniemożliwiają zapewnienie wysokiej jakości wytycznych ze względu na brak innych randomizowanych badań kontrolnych (RCT), przeprowadzanych na dzieciach z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, mogących potwierdzić tezy badania.</p> <p><u>Brak informacji w rozdziale dotyczącym leczenia obniżającego ciśnienie krwi u dzieci z przewlekłą chorobą nerek. Leki z grupy antagonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych (w tym doksazosyna) zostały wymienione jako opcja w leczeniu dorosłych z nadciśnieniem tętniczym w przebiegu przewlekłej choroby nerek. U pacjentów dorosłych z przewlekłą chorobą nerek leki te są traktowane jako leczenie uzupełniające w sytuacji kiedy tiazydowe leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II, beta-blokery i blokery kanału wapniowego są nieskuteczne albo nietolerowane. Leki z grupy antagonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych mogą być użyteczne w przypadku istnienia przerostu gruczołu krokowego. Generalnie leki z grupy antagonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych nie są zalecane jako leczenie pierwszego wyboru ze względu na możliwe działania niepożądane (hipotensję ortostatyczną, tachykardię i ból głowy). Leki te powinny być podawane w najniższych dawkach w celu uniknięcia efektu nadciśnienia pierwszej dawki.</u></p>
<p>HSH 2013</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnozy, badania i leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży</p>	<p>Zastosowanie leków przeciw nadciśnieniowych opiera się przede wszystkim na podstawie ekstrapolacji danych osób dorosłych. Tak jak u dorosłych, w pierwszej linii leków stosuje się u dzieci są inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny, beta-blokery, antagoniści wapnia i diuretyki tiazydowe.</p> <p>Inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny, traktowane są jako leki pierwszego wyboru w przewlekłej nefropatii, cukrzycy, niewydolności serca.</p> <p><u>Leki z grupy antagonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych (w tym doksazosyna) zostały przedstawione w Tabeli: “Recommended doses of antihypertensive drugs in children and adolescents”. Zalecana dawka doksazosyny to 1 mg/dzień (dawka maksymalna to 4 mg/dzień). W wytycznych podkreślano, że pomimo długiej praktyki klinicznej</u></p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
		dotyczącej zastosowania antagonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych w leczeniu nadciśnienia, brak jest badań na populacji pediatrycznej.

KDIGO 2012 - Przyjęto siłę rekomendacji na poziomie 1 (rekomendowanym) i 2 (sugerowanym) do zastosowania. Jakość przytaczanych dowodów naukowych sklasyfikowano od A do D, gdzie A oznacza wysoką jakość i pewność uzyskania szacowanego efektu w praktyce, B – średnią jakość i możliwość osiągnięcia zbliżonych do zakładanych efektów lub wystąpienia różnic, C – niską jakość, gdzie osiągnięty efekt może różnić się od założeń oraz najniższa jakość dowodu, oraz D, którego zastosowanie może doprowadzić do uzyskania efektów znacząco różniących się od wartości szacowanych.

W niniejszym raporcie analizowano następujące rekomendacje ESH 2009, AFP 2012, KDIGO 2012 i HSH 2013. Najczęściej rekomendowaną technologią medyczną w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów pediatrycznych z przewlekłą chorobą nerek są inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensyny.

Spośród odnalezionych rekomendacji trzy (ESH 2009, NHLBI 2012, HSH 2013) wskazały na możliwość zastosowania leków z grupy antagonistów receptorów α 1-adrenergicznych (w tym doksazosyny) u pacjentów pediatrycznych z przewlekłą chorobą nerek, jednak podkreślając, że rekomendacje bazują na opinii ekspertów a nie na wynikach badań klinicznych.

W rekomendacji KDIGO 2012 terapia doksazosyną u pacjentów dorośli z przewlekłą chorobą nerek, jest traktowana jako leczenie uzupełniające w sytuacji kiedy tiazydowe leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II, beta-blokery i blokery kanału wapniowego są nieskuteczne albo nietolerowane. Należy podkreślić, że rekomendacja odnosi się tylko do pacjentów dorosłych z PChN, natomiast w przypadku dzieci z PChN rekomendacja KDIGO 2012 nie wymienia leków z grupy antagonistów receptorów α 1-adrenergicznych jako możliwej opcji terapeutycznej.

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących stosowania doxazosinum – we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline, Embase i Cochrane Library.

Przeszukanie wymienionych baz informacji medycznej przeprowadzono 4 stycznia 2016 r. Na potrzeby niniejszego opracowania korzystano ze strategii wyszukiwania zaprojektowanej przez analityków Agencji. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem ocenianych punktów końcowych oraz komparatorów. W trakcie przeszukiwania nie ograniczono przedziału czasowego. Wykorzystane strategie wyszukiwania znajdują się w załączniku 8.2 *Strategie wyszukiwania publikacji.*

Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu na podstawie schematu PICOS.

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Populacja dzieci do 18 roku życia z przewlekłą chorobą nerek	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	Substancja czynna doxazosinum	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Komparator	nie ograniczono	brak
Punkty końcowe	nie ograniczono	brak
Typ badań	nie ograniczono	brak
Inne	Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, publikacje dostępne w pełnym tekście	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia (m. in. abstrakty)

Implementacja strategii do ww. baz informacji medycznej została przeprowadzona przez jednego analityka. W ramach wyszukiwania w bazie Medline uzyskano 22 wyniki, natomiast w bazie Embase 129 wyników dla wskazania przewlekła choroba nerek. Przegląd wyników wyszukiwania na etapie selekcji publikacji na każdym etapie wyszukiwania przeprowadziło niezależnie dwóch analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności między analitykami prowadzono dyskusję do osiągnięcia konsensusu.

Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy pełnych tekstów włączono łącznie 2 publikacje, spośród których w analizie głównej uwzględniono 0.

5.2. Bezpieczeństwo stosowania

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Doxanorm

o Działania niepożądane

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane, przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i ich kategorii częstości występowania.

Tabela 4. Działania niepożądane na podstawie ChPL Doxanorm

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Zmniejszenie liczby erytrocytów, leukocytów i płytek krwi
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Polekowe reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Dna moczanowa, hipokaliemia, pragnienie, zwiększony apetyt, anoreksja
	Rzadko	Hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Apatia
	Niezbyt często	Koszmary senne, amnezja, niestabilność emocjonalna, pobudzenie, depresja, niepokój, bezsenność, nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy, senność, zawroty głowy
	Niezbyt często	Drżenie, zaburzenia smaku, zdarzenie naczyniowo-mózgowe, hipostezja, omdlenie
	Bardzo rzadko	Ortostatyczne zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia łzawienia, fotofobia
	Rzadko	Zaburzenia widzenia
	Bardzo rzadko	Zaburzenia ostrości widzenia
	Częstość nieznaną	Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy o podłożu błędnikowym
	Niezbyt często	Szum w uszach
Zaburzenia serca	Często	Palpitacje, częstoskurcz
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna
		Bradykardia, arytmia
Zaburzenia naczyniowe	Często	Ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego krwi, niedociśnienie tętnicze, zawroty głowy, senność, obrzęki
	Niezbyt często	Zaburzenia krążenia obwodowego
	Bardzo rzadko	Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność, uczucie zatkania nosa, zapalenie oskrzeli, kaszel, katar

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Niezbyt często	Skurcz oskrzeli, zapalenie krtani, krwawienie z nosa
	Rzadko Obrzęk krtani	Obrzęk krtani
	Bardzo rzadko	Nasilony skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, dyspepsja, ból brzucha, suchość w jamie ustnej
	Niezbyt często	Brak apetytu, zwiększone łąknienie, zaparcia, wzdęcia, wymioty, zapalenie żołądka i jelit, biegunka
	Bardzo rzadko	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zapalenie wątroby, cholestaza, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd
	Niezbyt często	Wysypka
	Bardzo rzadko	Pokrzywka, łysienie, plamica
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból pleców, bóle mięśniowe
	Niezbyt często	Szttywność mięśni, bóle stawów
	Rzadko	Skurcz mięśni, osłabienie siły mięśniowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zwiększenie parcia na mocz, zapalenie pęcherza, nietrzymanie moczu
	Niezbyt często	Dysuria, zwiększenie częstości oddawania moczu, hematuria
	Rzadko	Wielomocz
	Bardzo rzadko	Zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu, zwiększona diureza, zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zaburzenia wytrysku
	Niezbyt często	Impotencja
	Bardzo rzadko	Ginekomastia, priapizm
	Nieznana	Wytrysk wsteczny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Oslabienie, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, obrzęki obwodowe
	Niezbyt często	Ból, obrzęki uogólnione, gorączka, dreszcze, obrzęk twarzy, bledosc
	Rzadko	Obniżenie temperatury u osób w podeszłym wieku
	Bardzo rzadko	Zmęczenie, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała

o **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Rozpoczynanie leczenia i zwiększanie dawek: Podczas rozpoczynania leczenia (szczególnie wówczas, gdy dawka początkowa jest większa niż dawka zalecana) oraz w trakcie zwiększania dawek mogą wystąpić objawy hipotonii ortostatycznej takie jak zawroty głowy i osłabienie oraz rzadko utrata przytomności (omdlenie). W związku z tym należy stosować się do proponowanego schematu leczenia i monitorować ciśnienie tętnicze u pacjentów rozpoczynających leczenie oraz u tych, u których dawki produktu są zwiększane, aby zmniejszyć do minimum ryzyko efektów ortostatycznych. Należy ostrzec pacjentów, aby w 3 początkowym okresie leczenia doksazosyną oraz podczas zwiększania dawek unikali sytuacji, w których mogłoby dojść do urazu na skutek zawrotów głowy lub osłabienia. Stosowanie z inhibitorami PDE-5: Podczas jednoczesnego stosowania doksazosyny z inhibitorami 5-fosfodiesterazy (PDE-5), np. sylденаfilem, tadalafilem, wardenafilem należy zachować ostrożność, ponieważ oba leki rozszerzają naczynia krwionośne i mogą spowodować objawowe niedociśnienie u niektórych pacjentów. W celu zmniejszenia ryzyka niedociśnienia ortostatycznego, przed rozpoczęciem stosowania inhibitorów PDE-5 pacjent leczony doksazosyną powinien być w stabilnym stanie hemodynamicznym. Ponadto zaleca się, by leczenie inhibitorami 5-fosfodiesterazy rozpoczynać od możliwie najmniejszej dawki i z zachowaniem 6-godzinnej przerwy po przyjęciu doksazosyny. U pacjentów z ciężką chorobą wieńcową zbyt gwałtowne lub

zbyt duże zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi może spowodować nasilenie objawów duszniczy bolesnej. U pacjentów stosujących dietę niskosodową oraz leczonych przy pomocy leków moczopędnych ryzyko wystąpienia zaburzeń krążenia (szczególnie przy zmianie pozycji ciała) jest zwiększone. Stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami serca: Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych ze względu na ich działanie rozszerzające naczynia krwionośne należy zachować ostrożność, stosując doksazosynę u pacjentów z następującymi ciężkimi zaburzeniami serca: - obrzękiem płuc spowodowanym zwężeniem zastawki aorty lub zastawki mitralnej, - niewydolnością serca z dużą pojemnością minutową serca, - prawokomorową niewydolnością serca spowodowaną zatorom płucnym lub wysiękiem osierdziowym, - lewokomorową niewydolnością serca z niskim ciśnieniem wypełniania serca. Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby: Podobnie jak w przypadku innych leków metabolizowanych w całości przez wątrobę, należy zachować szczególną ostrożność, stosując doksazosynę u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ brak jest odpowiednich doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania doksazosyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie należy u nich stosować produktu Doxanorm. Stosowanie u pacjentów poddawanych operacji zaćmy: U niektórych pacjentów leczonych tamsulozyną obecnie lub w przeszłości podczas operowania zaćmy obserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. intraoperative floppy iris syndrome – IFIS, wariant zespołu małej źrenicy). W pojedynczych przypadkach zespół ten występował także u pacjentów leczonych innymi lekami blokującymi receptory alfa-1, dlatego nie można wykluczyć możliwości takiego działania w całej grupie tych leków. Jako że IFIS może powodować zwiększenie występowania powikłań podczas zabiegu operowania zaćmy, przed operacją chirurg okulista powinien zostać powiadomiony o tym, że pacjent jest lub był leczony lekami blokującymi receptory alfa-1. Produkt Doxanorm zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

W celu odnalezienia informacji na temat bezpieczeństwa stosowania technologii wnioskowanej (doksazosyna) dokonano przeglądu komunikatów/ostrzeżeń, pochodzących ze stron internetowych URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono ww. informacji na stronie EMA. Natomiast najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku ze stron URPL i FDA przedstawiono poniżej.

URPL – Informacje z charakterystyki produktu leczniczego oraz badań klinicznych (populacja ogólna – dzieci i dorośli)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania doksazosyny.

Brak danych z dobrze kontrolowanych badań klinicznych dotyczących metabolizmu doksazosyny przez wątrobę oraz jej stosowania jednocześnie z lekami mającymi wpływ na metabolizm wątrobowy, np. cymetydyną. Należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (np. sylденаfil, tadalafil, wardenafil) i doksazosyny może u niektórych pacjentów prowadzić do objawowego niedociśnienia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, stan pacjenta przyjmującego leki a-adrenolityczne powinien być stabilny przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami fosfodiesterazy typu 5.

Tabela 5. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania doksazosyny

<p>Omdlenia i „efekt pierwszej dawki”</p>	<p>Doksazosyna, podobnie jak inne leki blokujące receptory adrenergiczne typu alfa, szczególnie przy zmianie pozycji ciała na pionową, może nadmiernie zmniejszać ciśnienie tętnicze krwi, co wywołuje zawroty głowy, a nawet omdlenie. Objawy hipotonii ortostatycznej występują najczęściej po przyjęciu pierwszej dawki, po zwiększeniu dawki lub, gdy przerwa w stosowaniu leku trwała dłużej niż kilka dni. By zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów hipotonii ortostatycznej, stosowanie doksazosyny należy rozpoczynać od podania dawki dobowej 1 mg. Jeśli stosowana dawka nie jest skuteczna, dawkę leku należy zwiększać stopniowo do uzyskania zamierzonego działania leczniczego. Należy przestrzec pacjentów, u których zwiększana jest dawka, by unikali sytuacji, w których z powodu nagłego omdlenia może dojść do uszkodzenia ciała. Jeśli wystąpi omdlenie, pacjenta należy ułożyć w pozycji bezpiecznej i zastosować leczenie objawowe.</p>
<p>Długotrwały wzwód prącia.</p>	<p>Rzadko (prawdopodobnie rzadziej niż raz na siedem tysięcy pacjentów), antagoniści receptora adrenergicznego typu alfa1 (doksazosyna), mogą wywoływać długotrwały wzwód prącia (bolesny wzwód prącia, utrzymujący się godzinami, nieustępujący po stosunku seksualnym lub masturbacji). Należy poinformować pacjenta, że jeśli wystąpi takie działanie niepożądane, ze względu na zagrożenie trwałą impotencją należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Może być konieczne odstawienie doksazosyny i zastosowanie innego sposobu leczenia.</p>

Nowotwór gruczołu krokowego	Objawy nowotworu prostaty są bardzo podobne do objawów powodowanych przez łagodny przerost gruczołu krokowego. Obydwa schorzenia mogą występować jednocześnie. Przed rozpoczęciem leczenia doksazosyna należy stwierdzić, że powiększenie gruczołu krokowego i związane z nim dolegliwości nie są spowodowane nowotworem.
Hipotonia ortostatyczna	Najcięższym objawem hipotonii ortostatycznej powodowanym przez doksazosynę jest omdlenie. W początkowym okresie stosowania leku lub po zwiększeniu dawki u pacjentów z niedociśnieniem mogą wystąpić też inne działania niepożądane, np. zawroty głowy, dezorientacja. Należy ostrzec pacjenta, by unikał gwałtownego wstawania z pozycji siedzącej lub leżącej. Jeśli wystąpią działania niepożądane, pacjent powinien usiąść lub położyć się. Na początku leczenia lub po każdym zwiększeniu dawki, pacjentowi należy zalecić codzienną kontrolę ciśnienia krwi wykonywaną między 2. a 6. godziną od przyjęcia leku. Należy poinformować pacjenta, aby zasięgnął porady lekarza, jeśli zawroty głowy, dezorientacja, uczucie kołatania serca będą się utrzymywały. Może być konieczne zmniejszenie dawki doksazosyny.
Niewydolność nerek	Należy zachować szczególną ostrożność i kontrolować, czy nie występują nasilone objawy „efektu pierwszej dawki” lub długotrwałe niedociśnienie.
Stosowanie doksazosyny u dzieci	Brak danych z dobrze kontrolowanych badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania doksazosyny u dzieci.

Działania ogółem

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym (DN) jest hipotonia ortostatyczna, mogąca powodować omdlenie, szczególnie w początkowym okresie stosowania doksazosyny. Ryzyko wystąpienia niedociśnienia jest większe po wzmożonym wysiłku fizycznym lub u pacjentów odwodnionych.

Działania niepożądane – leczenie łagodnego przerost gruczołu krokowego (ang. – Benign Prostatic Hyperplasia (BPH))

W badaniach klinicznych pacjentów z przerostem gruczołu krokowego, wystąpiły identyczne DN jak u pacjentów stosujących doksazosynę w nadciśnieniu. W porównaniu z placebo, nie stwierdzono innych działań niepożądanych, z wyjątkiem zawrotów głowy, uczucia nadmiernego zmęczenia, niedociśnienia, obrzęków i uczucia duszności. Nasilenie działań niepożądanych zależało od podanej dawki dobowej.

Działania niepożądane – leczenie nadciśnienia tętniczego

W badaniach klinicznych pacjentów z nadciśnieniem najczęściej występującymi DN były: hipotonia ortostatyczna (2%; rzadko omdlenie) i objawy niespecyficzne, takie jak zawroty głowy (19%), ból głowy (14%), znużenie/złe samopoczucie (12%), obrzęk (4%), uczucie nadmiernego zmęczenia (1%), senności (5%), nudności (3%), katar (3%). Inne działania niepożądane występujące z częstością ponad 1%: uczucie kołatania serca (2%), suchość błon śluzowych jamy ustnej (2%), zaburzenia widzenia (2%), uczucie niepokoju (2%), wielomocz (2%), ból w klatce piersiowej (2%). Głównymi przyczynami odstawienia doksazosyny była hipotonia ortostatyczna (2%), obrzęk, uczucie nadmiernego zmęczenia/złe samopoczucie oraz tachykardia, każde około 0,7%.

FDA – informacje z komunikatów i ostrzeżeń oraz badań klinicznych (populacja ogólna – dzieci i dorośli)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania doksazosyny

Doksazosyna podobnie jak inne leki z grupy antagonistów receptorów alfa-adrenergicznych może powodować niedociśnienie tętnicze z omdleniami, zwłaszcza w pozycji pionowej oraz inne objawy takie jak zawroty głowy.

Ortostatyczny spadek ciśnienia najczęściej powodowany jest po podaniu pierwszej dawki, ale może również wystąpić w sytuacji zwiększenia dawki lub w przypadku terapii trwającej przez okres więcej niż kilka dni.

W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia niedociśnienia i omdlenia, istotne jest rozpoczęcie leczenia w dawce 1 mg/dzień. Tabletki zawierające 2, 4 i 8 mg doksazosyny nie są zalecane w leczeniu początkowym. Dawkowanie powinno być dostosowane ostrożnie, a zwiększenie dawki powinno następować co dwa tygodnie.

Pacjenci leczeni doksazosyną powinni być informowani / ostrzegani, że lek może powodować omdlenia zarówno podczas dnia jak i nocy.

Działania niepożądane – leczenie łagodnego przerost gruczołu krokowego (ang. – Benign Prostatic Hyperplasia (BPH))

Częstość występowania działań niepożądanych (DN) dla doksazosyny została określona na podstawie 7 kontrolowanych placebo badań w łącznej populacji 965 pacjentów z BPH. Pacjentom podawano doksazosynę w dawce 1-16 mg raz na dobę (chorzy ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym) oraz 0,5-8 mg raz na dobę (pozostała populacja).

W poniższej tabeli zestawiono DN raportowane u >1% badanej populacji.

Tabela 6. Działania niepożądane raportowane w trakcie badań klinicznych z grupa kontrolną (doksazosyna vs placebo) – leczenie łagodnego przerost gruczołu krokowego

DN	Doksazosyna	Placebo
	(N=665)	(N=300)
Ogółem (cały organizm)		
Bóle pleców	1,8%	2,0%
Bóle w klatce piersiowej	1,2%	0,7%
Zmęczenie	8,0%*	1,7%
Bóle głowy	9,9%	9,0%
Grypopodobne	1,1%	1,0%
Ból	2,0%	1,0%
Układ krążenia		
Niedociśnienie	1,7%*	0,0%
Palpitacje	1,2%	0,3%
Układ pokarmowy		
Bóle brzucha	2,4%	2,0%
Biegunka	2,3%	2,0%
Niestrawność	1,7%	1,7%
Nudności	1,5%	0,7%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Obrzęk	2,7%*	0,7%
Układ nerwowy		
Zawroty głowy	15,6%*	9,0%
Suchość w ustach	1,4%	0,3%
Senność	3,0%	1,0%
Układ oddechowy		
Duszność	2,6%*	0,3%
Zaburzenia dróg oddechowych	1,1%	0,7%
Narządy zmysłów		
Zaburzenia wzroku	1,4%	0,7%
Układ moczowo-płciowy		
Impotencja	1,1%	1,0%
Zakażenie układu moczowego	1,4%	2,3%
Skóra		
Zwiększona potliwość	1,1%	1,0%
Zaburzenia psychiczne		
Niepokój	1,1%	0,3%
Bezsenna	1,2%	0,3%

* $p \leq 0,05$ dla różnicy w częstości występowania DN

Łącznie 665 pacjentów przyjmowało doksazosynę przez średnio 85 dni, w trakcie których raportowano poszczególne działania niepożądane.

Nie wykazano IS różnicy w częstości występowania DN dla porównania doksazosyna vs placebo z wyjątkiem zawrotów głowy, zmęczenia, niedociśnienia, obrzęku i duszności. Liczba epizodów zawrotów głowy i duszności wydaje się być zależna od wysokości dawki.

DN raportowane u <1% badanej populacji to (doksazosyna vs placebo):

- Układ krążenia: dławica piersiowa (0,6% vs 0,7%), niedociśnienie ortostatyczne (0,3% vs 0,3%), omdlenia (0,5% vs 0,0%), tachykardia (0,9% vs 0,0%),
- Układ moczowo-płciowy: trudności w oddawaniu moczu (0,5% vs 1,3%),
- Zaburzenia psychiatryczne: zmniejszenie libido (0,8% vs 0,3%).

Profil bezpieczeństwa u pacjentów leczonych doksazosyną przez okres do trzech lat był podobny do profilu bezpieczeństwa w grupie przyjmującej placebo.

Większość DN powodowanych przez doksazosynę miało łagodny przebieg.

Działania niepożądane – leczenie nadciśnienia tętniczego

Doksazosynę podawano łącznie około 4000 pacjentom z nadciśnieniem tętniczym, z których 1679 zostało włączonych do międzynarodowego programu klinicznego leczenia nadciśnienia. W ramach programu u pacjentów leczonych doksazosyną raportowano drobne działania niepożądane (DN), które były częste, ale doprowadziły do przerwania leczenia zaledwie u 7% pacjentów. W badaniach kontrolowanych placebo, DN wystąpiły u 49% i 40% pacjentów przyjmujących odpowiednio doksazosynę i placebo, które z kolei doprowadziły do przerwania leczenia u 2% pacjentów w każdej z grup. Główne przyczyny przerwania to zespoły posturalne (2%), obrzęk, złe samopoczucie / zmęczenie, zaburzenia rytmu serca, każda po ok 0,7%.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną (doksazosyna vs placebo) dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego nie stwierdzono IS różnic w częstości występowania DN, z wyjątkiem zawrotów głowy (w tym posturalne), przyrostu masy ciała, senności, zmęczenia / ogólnego złego samopoczucia. Zespoły posturalne i obrzęk pojawiały się w zależności od dawki.

Wskaźniki rozpowszechnienia DN ($u \geq 0,5\%$ badanej populacji) przedstawione w poniższej tabeli są oparte na połączonych danych z badań kontrolowanych placebo z udziałem podawania doksazosyny w dawkach od 1-16 mg raz na dobę.

Tabela 7. Działania niepożądane raportowane w trakcie badań klinicznych z grupa kontrolną (doksazosyna vs placebo) – leczenie nadciśnienia tętniczego

DN	Doksazosyna	Placebo
	(N=339)	(N=336)
Układ krążenia		
Zawroty głowy	19%	9%
Zawrót głowy	2%	1%
Ortostatyczne	0,3%	0%
Obrzęk	4%	3%
Palpitacja	2%	3%
Niemiarowość	1%	0%
Niedociśnienie	1%	0%
Tachykardia	0,3%	1%
Niedokrwienie obwodowe	0,3%	0%
Skóra		
Wysypka	1%	1%
Świąd	1%	1%
Układ mięśniowo-szkieletowy		
Bóle stawów/zapalenie stawów	1%	0%
Oslabienie mięśni	1%	0%
Bóle mięśni	1%	0%
Centralny i obwodowy układ nerwowy		
Bóle głowy	14%	16%
Parestezje	1%	1%
Zaburzenia kinetyczne	1%	0%
Ataksja	1%	0%
Skurcze mięśni	1%	0%
Zaburzenia autonomiczne		
Suchość w ustach	2%	2%
Zaczerwienienia	1%	0%
Narządy zmysłów		
Zaburzenia wzroku	2%	1%
Zapalenie spojówek / Bóle oka	1%	1%
Szumy uszne	1%	0,3%
Zaburzenia psychiczne		
Senność	5%	1%
Nerwowość	2%	2%
Depresja	1%	1%
Bezsenna	1%	1%
Zaburzenia seksualne	2%	1%
Układ pokarmowy		
Nudności	3%	4%
Biegunka	2%	3%
Zaparcia	1%	1%
Niestrawność	1%	1%
Bębnica	1%	1%
Bóle brzucha	0%	2%
Wymioty	0%	1%
Układ oddechowy		
Katar	3%	1%
Duszność	1%	1%
Krwawienie z nosa	1%	0%
Układ moczowo-płciowy		
Wielomocz	2%	0%
Nietrzymanie moczu	1%	0%
Częstość oddawania moczu	0%	2%
Ogółem (cały organizm)		

DN	Doksazosyna	Placebo
	(N=339)	(N=336)
Zmęczenie / złe samopoczucie	12%	6%
Bóle w klatce piersiowej	2%	2%
Astenia	1%	1%
Obrzęk twarzy	1%	0%
Ból	2%	2%

Raportowane DN występujące z częstością od 0,5% do 1% to: omdlenia, niedoczulica, wzmożone pocenie się, nadmierne pobudzenie, zwiększenie masy ciała.

Z kolei DN zgłoszone przez <0,5% u3960 pacjentów, którzy otrzymywali doksazosynę w kontrolowanych lub bez grupy kontrolnej, krótko-lub długoterminowych badaniach klinicznych to:

- Układ sercowo-naczyniowy: dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu;
- Autonomiczny układ nerwowy: błądliwość;
- Zaburzenia metaboliczne: pragnienie, dna moczaniowa, hipokaliemia; hematopoetycznych: powiększenie węzłów chłonnych, plamica;
- Układ rozrodczy: ból piersi,
- Zaburzenia skóry: łysienie, suchość skóry, wypryski,
- Centralny układ nerwowy: niedowład, drżenie, splątanie, migrena, zaburzenia koncentracji;
- Zaburzenia psychiatryczne: koszmary senne, amnezja, chwiejność emocjonalna, zaburzenia myślenia, depersonalizacja,
- Narządy zmysłów: zaburzenia węchowe, ból ucha, zaburzenia smaku, światłowstręt, zaburzenia łzawienia,
- Układ pokarmowy: zwiększenie apetytu, anoreksja, nietrzymanie kału, zapalenie żołądka i jelit,
- Układ oddechowy: skurcz oskrzeli, zapalenie zatok, kaszel, zapalenie gardła,
- Układ moczowy: różnicowa chooba nerek;
- Ogólny układ narządów/organizmu: uderzenia gorąca, bóle pleców, infekcje, gorączka / dreszcze, zmniejszenie masy ciała, objawy grypopodobne.

Doświadczenie post-marketingowe

Po wprowadzeniu doksazosyny do obrotu, raportowano następujące działania niepożądane:

- Autonomiczny układ nerwowy: priapizm,
- Centralny układ nerwowy: niedoczulica,
- Układ hormonalny: ginekomastia,
- Układ pokarmowy: wymioty,
- Układ narządowy ogółem: reakcje alergiczne;
- Rytm serca / tętno: bradykardia,
- Układ krwiotwórczy: leukopenia, trombocytopenia,
- System dróg żółciowych/ wątroba: zapalenie wątroby, żółtaczką cholestatyczną,
- Układ oddechowy: skurcz oskrzeli,
- Zaburzenia skóry: pokrzywka,
- Narządy zmysłów: śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (IFIS, ang. – Intraoperative Floppy Iris Syndrome),

Układ moczowy: krwimocz, zaburzenia oddawania moczu, wzmożona częstość oddawania moczu, mimowolne oddawanie moczu w nocy.

Źródło: Raport Nr: AOTM-OT-434-24/2013

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

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania rozważanych produktów leczniczych zawierających doxazosinum ze środków publicznych w Polsce w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych aktualnego na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86).

Tabela 8. Finansowanie rozważanych produktów leczniczych w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa*	UCZ	CD	Limit	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Apo-Doxan 1, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990969517	76.0	10,8	13,31	6,3	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	8,9
Apo-Doxan 2, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990969616	76.0	16,85	21,15	12,59	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	12,34
Apo-Doxan 4, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990969715	76.0	21,56	28,09	25,18	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	10,46
Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	5909990431410	76.0	19,7	26,14	25,18	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	8,51
Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 8 mg	30 szt.	5909990431519	76.0	49,25	60,13	50,36	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	24,88
Doxagen, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990037957	76.0	19,06	25,46	25,18	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	7,83
Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	5909990790951	76.0	20,09	26,54	25,18	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	8,91
Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	90 tabl.	5909990884582	76.0	60,26	73,69	73,69	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	22,11
Doxanorm, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854318	76.0	12,96	15,58	6,3	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	11,17
Doxanorm, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854417	76.0	16,03	20,29	12,59	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	11,48
Doxanorm, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854516	76.0	19,7	26,14	25,18	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	8,51
Doxar, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10)	5909990484911	76.0	12,96	15,58	6,3	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna	30%	11,17

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa*	UCZ	CD	Limit	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)						dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia		
Doxar, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990485017	76.0	20,3	24,78	12,59	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	15,97
Doxar, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990485116	76.0	18,9	25,3	25,18	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	7,67
Doxonex, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991149611	76.0	13,93	18,09	12,59	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	9,28
Doxonex, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991149710	76.0	21,49	28,01	25,18	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	10,38
Dozox, tabl., 4 mg	30 tabl.	5901720140005	76.0 I	18,9	25,3	25,18	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	7,67
Dozox, tabl., 4 mg	90 tabl.	5901720140012	76.0	56,7	69,96	69,96	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	20,99
Kamiren, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990491315	76.0	18,68	23,07	12,59	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	14,26
Kamiren, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990491414	76.0	20,52	27	25,18	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	9,37
Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990022571	76.0	20,52	27	25,18	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	9,37
Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	60 szt.	5909991013820	76.0	38,23	48,56	48,56	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	14,57
Zoxon 1, tabl., 1 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990903320	76.0	12,57	15,17	6,3	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	10,76
Zoxon 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990903429	76.0	17,82	22,17	12,59	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	13,36
Zoxon 4, tabl., 4 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990080267	76.0	61,56	75,06	75,06	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	22,52
Zoxon 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990903511	76.0	18,79	25,18	25,18	przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	30%	7,55

6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Pismem z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, Narodowy Fundusz Zdrowia przekazał dane dotyczące finansowania ocenianych technologii. W piśmie zastrzeżono, że przekazane dane są niekompletne, a ich pozyskanie wiązało się z przyjęciem pewnych uproszczeń. Poniżej zaprezentowano uzyskane dane, jednak z uwagi na przedstawione ograniczenia odstąpiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ. Dane NFZ dotyczą jedynie pięciu z dziewięciu ocenianych substancji. Pismo NFZ ze szczegółowym opisem ograniczeń znajduje się w załączniku do niniejszego opracowania.

Tabela 9. Liczba pacjentów i kwota refundacji niektórych ocenianych substancji czynnych na podstawie pisma NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB

Substancja czynna	Liczba pacjentów 03.2014 – 02.2015	Kwota refundacji w PLN 03.2014 – 02.2015	Liczba pacjentów 03.2015 – 08.2015	Kwota refundacji w PLN 03.2015 – 08.2015
Doxazosinum	5 015	165 530,13	4 058	95 832,16

7. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancję **doxazosinum**, we wskazaniach pozarejestacyjnych: **przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia**, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Poziom odpłatności produktów leczniczych Apo-Doxan, Cardura XL, Doxagen, Doxalong, Doxanorm, Doxar, Doxonex, Dozox, Kamiren, Kamiren XL, Zoxon 1-4 (substancja doxazosinum) wynosi 30%, a wysokość dopłaty świadczeniobiorcy waha się od 7,55 PLN do 24,88 PLN, w zależności od produktu leczniczego. Cena detaliczna leku wynosi, w zależności od produktu leczniczego: od 13,31 PLN do 75,06 PLN za opakowanie.

Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia. Dodatkowo patrz rozdział 5.2. *Bezpieczeństwo stosowania*

Rekomendacje kliniczne

W niniejszym raporcie analizowano następujące rekomendacje ESH 2009, AFP 2012, KDIGO 2012 i HSH 2013. Najczęściej rekomendowaną technologią medyczną w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów pediatrycznych z przewlekłą chorobą nerek są inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensyny.

Spośród odnalezionych rekomendacji trzy (ESH 2009, NHLBI 2012, HSH 2013) wskazały na możliwość zastosowania leków z grupy antagonistów receptorów α 1-adrenergicznych (w tym doksazosyny) u pacjentów

pediatrycznych z przewlekłą chorobą nerek, jednak podkreślając, że rekomendacje bazują na opinii ekspertów a nie na wynikach badań klinicznych.

W rekomendacji KDIGO 2012 terapia doksazosyną u pacjentów dorosłych z przewlekłą chorobą nerek, jest traktowana jako leczenie uzupełniające w sytuacji kiedy tiazydowe leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II, beta-blokery i blokery kanału wapniowego są nieskuteczne albo nietolerowane. Należy podkreślić, że rekomendacja odnosi się tylko do pacjentów dorosłych z PChN, natomiast w przypadku dzieci z PChN rekomendacja KDIGO 2012 nie wymienia leków z grupy antagonistów receptorów α 1-adrenergicznych jako możliwej opcji terapeutycznej.

8. Załączniki

8.1. Wczesniejsze opracowania Agencji

Raport Nr: AOTM-RK-434-4/2013

8.2. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania ocenianych technologii medycznych

Pismo NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB,

8.3. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela. Strategia wyszukiwania – PubMed, na dzień 04.01.2016

Search	Query	Items found
#11	Search (((Chronic Kidney Insufficien*[Title/Abstract]) OR Chronic Kidney Disease[Title/Abstract]) OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh])) AND ((Doxazosin[Title/Abstract]) OR "Doxazosin"[Mesh])	18
#10	Search (Doxazosin[Title/Abstract]) OR "Doxazosin"[Mesh]	1596
#9	Search Doxazosin[Title/Abstract]	1378
#8	Search "Doxazosin"[Mesh]	1166
#7	Search ((Chronic Kidney Insufficien*[Title/Abstract]) OR Chronic Kidney Disease[Title/Abstract]) OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]	103217
#4	Search Chronic Kidney Insufficien*[Title/Abstract]	200
#3	Search Chronic Kidney Disease[Title/Abstract]	25978
#2	Search "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]	89643

Tabela. Strategia wyszukiwania – Embase, na dzień 04.01.2016

#	Searches	Results
1	exp chronic kidney failure/	41091
2	Chronic Kidney Disease.ti,ab,kw.	39741
3	"Chronic Kidney Insufficien*".ti,ab,kw.	104
4	1 or 2 or 3	77161
5	exp doxazosin/	6074
6	Doxazosin.ti,ab,kw.	1775
7	5 or 6	6218
8	4 and 7	129

Tabela. Strategia wyszukiwania – The Cochrane Library, na dzień 04.01.2016

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	3894
#2	Chronic Kidney Disease:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4591
#3	Chronic Kidney Insufficien*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	863
#4	#1 or #2 or #3	6585
#5	MeSH descriptor: [Doxazosin] explode all trees	290
#6	"doxazosin":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	572
#7	#5 or #6	572
#8	#4 and #7	14

9. Piśmiennictwo

AOTM 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stosowanie acebutololu, amliloridu+ hydrochlorotiazynu, amlodypiny, doksazosyny, furosemidu, indaparyny, metoprololu, propranololu i spironolaktonu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Raport Nr: AOTM-RK-434-4/2013
AOTM 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych. Doksazosyna w leczeniu neurogennej dysfunkcji pęcherza i nieneurogennej dysfunkcji pęcherza u dzieci do 18 roku życia opracowanie dla Rady Przejrzystości. Raport Nr: AOTM-OT-434-24/2013
ChPL Doxanorm	ChPL Doxanorm http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0ahUKEwif8MeXiZrKAhXH7HIKHTNoDAQFggnMAI&url=http%3A%2F%2Fleki.urpl.gov.pl%2Ffiles%2F25_Doxanorm_tab_1_2_4.pdf&usq=AFQjCNEGabawARNdsA3ko6bMyiQfdVd6ag (dostęp w dniu 08.01.2015)
HSH 2013	George S. Stergiou, Andriani Vazeou, Constantinos J. Stefanidis, Anastasios Kapogiannis, Dimitrios Georgakopoulos, Stella Stabouli, Stella Douma, Michalis Doumas, Pantelis Zebekakis, Thomas Makris, Costas P. Tsioufis, Athanasios Manolis. Practical Recommendations for the Diagnosis, Investigation and Management of Hypertension in Children and Adolescents: Hellenic Society of Hypertension Consensus Document. Hellenic J Cardiol 2013; 54: 199-211;
ESH 2009	Empar Lurbe, Renata Cifkova, J. Kennedy Cruickshank, Michael J. Dillon, Isabel Ferreira, Cecilia Invitti, Tatiana Kuznetsova, Stephane Laurent, Giuseppe Mancia, Francisco Morales-Olivas, Wolfgang Rascher, Josep Redon, Franz Schaefer, Tomas Seeman, George Stergiou, Elke Wuhl and Alberto Zanchetti. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. Journal of Hypertension 2009, 27:1719–1742;
AFP 2012	MARGARET RILEY, BRIAN BLUHM. High Blood Pressure in Children and Adolescents. Am Fam Physician. 2012;85(7):693-700;
NHLBI 2012	National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. Raport 2012.
KDIGO 2012	KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Official Journal of the International Society of Nephrology 2012, Vol 2, Issue 5.