



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Amiloridum + Hydrochlorothiazidum
we wskazaniu przewlekła choroba nerek u dzieci
do 18 roku życia**

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

Aneks do raportu nr: OT.4321.29.2018

Data ukończenia: 20 października 2021 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia	7
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	7
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	7
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	7
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	7
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	9
4. Źródła.....	10
5. Załączniki.....	11
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	11
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	11

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.4321.29.2018, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 341/2018 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych Amiloridum + Hydrochlorothiazidum we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia. Rada Przejrzystości w swojej opinii uznawała za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną Amiloridum + Hydrochlorothiazidum, we wskazanych innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z poniższą tabelą.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
Amiloridum + Hydrochlorothiazidum	Tialorid tabl. 5+50 mg 50 tabl., 5909990806025	Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia
	Tialorid mite tabl. 2,5+25 mg 50 tabl., 5909990373819	

Uzasadnienie opinii: „Nie odnaleziono nowych badań dotyczących zastosowania amiloridum + hydrochlorothiazidum w leczeniu przewlekłej choroby nerek (PChN) u dzieci do 18 roku życia, stąd aktualne są wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione w raporcie nr AOTMIT-OT-434-34/2015.” „Diuretyki tiazydowe i amilorid nie należą do standardu leczenia przewlekłej choroby nerek. Analiza bezpieczeństwa i skuteczności ocenianej interwencji jest bardzo ograniczona ze względu na brak badań w populacji pediatrycznej, ale leki te są stosowane w praktyce klinicznej w Polsce”.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 7.09.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2018 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT)*
- europejskie i/lub międzynarodowe: *Medline via PubMed, Embase via Ovid, TRIP Database, Guidelines Advisory Committee, National Guideline Clearinghouse, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania, The European Society for Paediatric Urology, National Kidney Foundation, The European Society for Paediatric Nephrology, American Society of Nephrology, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).*

W ramach niniejszej aktualizacji dokonano weryfikacji aktualności rekomendacji opisanych w raporcie OT.4321.29.2018 tj. AFP 2018, ESH/ESC 2018 i ESH 2016, a także rekomendacji zawartych w raporcie AOTMiT-OT-434-34/2015: KDOQI 2004, ESH 2009, AFP 2012, KDIGO 2012, NHLBI 2012, ESH/ESC 2013, HSH 2013, PTNT 2015. W wyniku przeprowadzonej aktualizacji strategii wyszukiwania na temat zastosowania amiloridum + hydrochlorothiazidum w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów pediatrycznych z przewlekłą chorobą nerek (PChN), odnaleziono cztery dodatkowe publikacje: KDIGO 2021, HFHS 2019, NICE 2021, PTNT 2019.

Wśród dopuszczalnych, skutecznych, bezpiecznych oraz dobrze tolerowanych leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży wymienia się: inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny, blokery kanału wapniowego oraz tiazydowe leki moczopędne (HFHS 2019).

W wytycznych klinicznych PTNT 2019, w ramach leczenia farmakologicznego zaleca się w szczególności stosowanie inhibitorów ACE (konwertazy angiotensyny) i ARB (blokery receptorów angiotensyny), podkreślając ich wyższą skuteczność w zmniejszaniu białkomoczu i opóźnianiu dysfunkcji nerek niż leki hipotensyjne. Stosowanie ich wskazane jest u chorych z umiarkowanie upośledzoną filtracją kłębuszkową i/lub białkomoczem. Leczenie należy rozpoczynać od małych dawek. Tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych nie należy stosować u chorych z eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m². W przypadku zaawansowanej przewlekłej choroby nerek (PChN) nie zaleca się antagonistów receptora mineralokortykoidowego, zwłaszcza w połączeniu z lekiem blokującym układ RA, ze względu na ryzyko pogorszenia funkcji nerek oraz wystąpienia hiperkaliemii. Nie zaleca się skojarzenia dwóch inhibitorów układu RA mimo potencjalnie większej skuteczności w zmniejszaniu białkomoczu.

Wytyczne kliniczne NICE 2021 u pacjentów dorosłych i dzieci z przewlekłą chorobą nerek oraz nadciśnieniem tętniczym lub przypadku współistnienia białkomoczu w chorobie (stosunek albuminy do kreatyniny (ACR) >3 mg/mmol i stwierdzoną cukrzycą (1 lub 2 typ) rekomenduje się stosowanie ARB lub ACEi. Dla pacjentów bez cukrzycy analogicznie, przy stwierdzeniu ACR > 70 mg/mmol. Należy rozpocząć leczenie anemii w PChN, o ile u pacjenta poziom hemoglobiny spadnie do 110 g/l – zaleca się stosowanie ESA (erytropoetyczny środek stymulujący), nie przekraczając poziomu żelaza we krwi >800 µg/l. Pacjentom chorym na hiperfosfatemię zaleca się leczenie bazującymi na wapniu związkami wiążącymi fosfoniany.

W leczeniu nadciśnienia naczyniowo-nerkowego jako docelowe oraz przyczynowe określa się leczenie zabiegowe usuwające przyczynę choroby. Leczenie farmakologiczne pozwala osiągnąć częściową poprawę obrazu CT (ang, computed tomography), lecz nie umożliwia powrotu do zdrowia i zależy od typu zwężenia – jednej lub obu tętnic nerkowych. W przypadku zwężenia jednej tętnicy nerkowej zaleca się stosowanie: ACE-I/ARB, dihydropirydynowych blokerów kanałów wapniowych, beta-adrenolityków, alfa-adrenolityków lub ośrodkowo działających agonistów receptora imidazolowego. Przy zwężeniu obu tętnic nerkowych stosuje się analogiczne leczenie farmakologiczne – zamiast ACE-I/ARB zaleca się leczenie diuretykami.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
HFHS 2019 (USA)	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w PChN</p> <p><u>Cukrzycowa choroba nerek</u></p> <p>Leczenie skupia się na redukcji czynników ryzyka, aby zapobiec progresji cukrzycowej choroby nerek zmiana trybu życia, tj. dieta niskosodowa, rzucenie palenia wyrobów tytoniowych, ćwiczenia. W ramach zredukowania proteinurii zaleca się stosowanie ACEi oraz ARB, w monoterapii lub w skojarzeniu.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																
	<p>Zaznacza się również możliwość stosowania nie-dihydropirydynowych blokerów kanałów wapnia, inhibitory reniny lub antagonistów receptora aldosteronu.</p> <p><u>Nadciśnienie w PChN</u></p> <p>W ramach leczenia farmakologicznego zaleca się stosowanie ACEI oraz ARB.</p> <p>JNC 7 COMPELLING INDICATIONS HYPERTENSION TREATMENT</p> <table border="1" data-bbox="347 461 1444 757"> <thead> <tr> <th data-bbox="347 461 949 499">Indication</th> <th data-bbox="954 461 1444 499">Treatment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="347 506 949 539">Chronic kidney disease</td> <td data-bbox="954 506 1444 539">ACEI, ARB</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 546 949 580">Diabetes mellitus</td> <td data-bbox="954 546 1444 580">ACEI, ARB, BB, CCB*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 586 949 620">Heart failure</td> <td data-bbox="954 586 1444 620">ACEI, ARB, BB, ARA, thiazide</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 627 949 660">High CAD risk</td> <td data-bbox="954 627 1444 660">ACEI, thiazide, BB, CCB*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 667 949 701">Post-MI</td> <td data-bbox="954 667 1444 701">ACEI, BB, ARA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 707 949 741">Primary stroke prevention</td> <td data-bbox="954 707 1444 741">ARB (losartan, LIFE Trial)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 748 949 781">Secondary stroke prevention</td> <td data-bbox="954 748 1444 781">ACEI</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; BB, beta blocker; CCB, calcium channel blocker; ARA, aldosterone receptor antagonist (epleronone, spironolactone).</p> <p>*Selection of a non-dihydropyridine CCB is preferred in CKD patients with proteinuria.</p> <p><u>Proteinuria w PChN</u></p> <p>Zaleca się stosowanie RAS, ACEI oraz ARB.</p> <p><u>Anemia w PChN</u></p> <p>Zaleca się suplementację żelaza oraz leków stymulujących erytropoezę.</p> <p><u>Zaburzenia mineralne oraz kostne w PChN</u></p> <p>W celu zapobiegania powikłaniom spowodowanych zaburzeniami mineralnymi oraz kostnymi zaleca się suplementację witaminy D, ergokalcysterolem oraz cholekalcysterolem.</p> <p><u>Dyslipidemia w PChN</u></p> <p>W ramach pierwszej linii zaleca się stosowanie statyn, następnie do terapii można dodać ezetymib. W sytuacji gdzie występują przeciwwskazania do stosowania statyn zaleca się podawanie sekwestrantów kwasu żółciowego z niacyną.</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</u></p>	Indication	Treatment	Chronic kidney disease	ACEI, ARB	Diabetes mellitus	ACEI, ARB, BB, CCB*	Heart failure	ACEI, ARB, BB, ARA, thiazide	High CAD risk	ACEI, thiazide, BB, CCB*	Post-MI	ACEI, BB, ARA	Primary stroke prevention	ARB (losartan, LIFE Trial)	Secondary stroke prevention	ACEI
Indication	Treatment																
Chronic kidney disease	ACEI, ARB																
Diabetes mellitus	ACEI, ARB, BB, CCB*																
Heart failure	ACEI, ARB, BB, ARA, thiazide																
High CAD risk	ACEI, thiazide, BB, CCB*																
Post-MI	ACEI, BB, ARA																
Primary stroke prevention	ARB (losartan, LIFE Trial)																
Secondary stroke prevention	ACEI																
NICE 2021 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne kliniczne NICE: Diagnoza i postępowanie w PChN</p> <p><u>Nadciśnienie w przewlekłej chorobie nerek</u></p> <p>W przypadku stosunku albuminy do kreatyniny (ACR) wynoszącego powyżej 30 mg/mmol należy stosować ARB lub inhibitory ACE (stosowane w najwyższej tolerowanej dawce).</p> <p><u>Proteinuria</u></p> <p>ARB lub inhibitory ACE jeśli AR ≥ 70 mg/mmol</p> <p><u>Proteinuria + Cukrzycowa choroba nerek</u></p> <p>Zaleca się stosowanie ARB lub inhibitory ACE (stosowane w najwyższej tolerowanej dawce), w przypadku gdy ACR wynosi więcej niż 3 mg/mmol.</p> <p><u>Anemia w przewlekłej chorobie nerek</u></p> <p>Zaleca się stosowanie leków pobudzających erytropoezę (ESA), biorąc pod uwagę czy pacjent jest dializowany, drogę podania, dostęp do poszczególnych ESA. Dodatkowo należy zaoferować suplementację żelaza, aby osiągnąć poziom hipochromicznych erytrocytów niższy niż 6%.</p> <p><u>Hipofosfatemia w PChN 4 i 5 stopnia</u></p> <p>Zaleca się stosowanie leków wapniowych wiążących fosforany.</p> <p><u>Zaburzenia mineralne oraz kostne w PChN</u></p> <p>W celu zapobiegania powikłaniom spowodowanych zaburzeniami mineralnymi oraz kostnymi zaleca się suplementację ergokalcysterolem lub cholekalcysterolem. Jeżeli utrzymuje się niski poziom witaminy D należy do terapii dodać alfacalcidol lub kalcitriol, jeżeli GFR < 30 ml/min/1,73 m².</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</u></p>																

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTNT 2019 (Polska)	<p><u>Wytyczne PTNT dotyczą postępowania w nadciśnieniu tętniczym.</u></p> <p>Rekomendowane strategie leczenia nadciśnienia w PChN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ochrona przed dalszą progresją choroby nerek wymaga ścisłej kontroli CT i możliwie największego obniżenia białkomoczu, • inhibitory ACE i ARB zmniejszają białkomocz i opóźniają progresję dysfunkcji nerek skuteczniej niż leki hipotensyjne, • Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE i ARB u chorych z ostrym uszkodzeniem nerek, • w zapobieganiu podwojeniu stężenia kratyniny oraz rozwojowi schyłkowej PChN zaleca się połączenie inhibitorów ACE z antagonistami wapnia, • u pacjentów z eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m² zaleca się stosowanie pętlowych leków moczopędnych – dawkowanie powinno być zwiększane wraz z upośledzeniem czynności wydalniczej nerek. • nie zaleca się leczenia antagonistami receptora mineralokorykoidowego, zwłaszcza w połączeniu z lekiem blokującym układ RA oraz skojarzenia dwóch inhibitorów układu RA. <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</u></p>
KDIGO 2021	<p>Wytyczne kliniczne KDIGO dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w PChN</p> <p><u>Nadciśnienie w przewlekłej chorobie nerek</u></p> <p>Zaleca się rozpoczęcie leczenia za pomocą inhibitorów RAS (ACEi lub ARB) u chorych z wysokim nadciśnieniem, przewlekłą chorobą nerek oraz wysoką albuminurią (1B). bez stwierdzonej cukrzycy. W przypadku stwierdzonej cukrzycy oraz średniej do poważnej albuminurii – rozpoczęcie terapii od inhibitorów RAS (1B).</p> <p>Należy unikać skojarzenia inhibitorów RAS z inhibitorami reniny.</p> <p>U dzieci z PChN średnie 24-godzinne ciśnienie tętnicze powinno być obniżone do ≤50 percentyla zgodnym z wiekiem, płcią oraz wzrostem (2C). W ramach pierwszej linii leczenia należy stosować ACEi lub ARB – leki te pozwalają obniżyć białkomocz – lecz należy obserwować w razie nastąpienia hiperkalemii.</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</u></p> <p>1 – silna rekomendacja 2 – słaba (autorzy sugerują stosowanie)</p> <p>A – wysoki poziom dowodów - Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest bliski oszacowania efektu B – średni poziom dowodów – Rzeczywisty efekt prawdopodobnie jest zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różny C – niski poziom dowodów – Rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu D – bardzo niski poziom dowodów - Oszacowanie efektu jest bardzo niepewne i często będzie dalekie od prawdziwego efektu</p>

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja wykonała przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających amiloridum + hydrochlorothiazidum w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dzieci do 18 roku życia. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.09.2021 w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via OVID) i Cochrane.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: Populacja dzieci do 18 roku życia z przewlekłą chorobą nerek.

Interwencja: Substancja czynna Amiloridum + Hydrochlorothiazidum.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Amiloridum + Hydrochlorothiazidum w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy przypadków.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Z uwagi na brak zidentyfikowanych badań oceniających skuteczność amiloridu w kombinacji z hydrochlorotiazidem w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz przewlekłej choroby nerek u dzieci do 18 roku życia nie przedstawiono wyników dla tej kombinacji substancji w ocenianym wskazaniu.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

W wyniku Z uwagi na brak zidentyfikowanych badań oceniających skuteczność amiloridu w kombinacji z hydrochlorotiazidem w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz przewlekłej choroby nerek u dzieci do 18 roku życia nie przedstawiono wyników dla tej kombinacji substancji w ocenianym wskazaniu.

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Tialorid (Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.12.2013 r.)

○ **Działania niepożądane:**

Objawy niepożądane występujące po zastosowaniu leku Tialorid są związane z jego działaniem moczopędnym, terapią tiazydami lub z zasadniczą chorobą i mogą być następujące (potwierdzone klinicznie):

Tabela 2. Działania niepożądane wynikające ze stosowania leku Tialorid

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia, agranulocytoza, trombocytopenia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperkaliemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej, odwodnienie, dna, hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	bezsenna, nerwowość, zaburzenia pamięci, depresja, senność

Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, osłupienie, niepokój ruchowy
Zaburzenia oka	przemijające zaburzenia widzenia
Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe	arytmie, tachykardia, zwiększenie toksyczności glikozydów naparstnicy, niedociśnienie, również ortostatyczne, choroba niedokrwienna serca
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel, zatkanie nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	brak łaknienia, zaburzenie smaku, nudności, wymioty, skurcze, biegunka, zaparcia, bóle żołądka, krwawienia, uczucie pełności w jamie brzusznej, pragnienie, suchość w jamie ustnej, czkawka, zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, zaczerwienienie twarzy, obfite pocenie się, reakcje nadwrażliwości na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	bóle kończyn, kurcze mięśni, bóle stawów, bóle w klatce piersiowej i bóle pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	impotencja, zaburzenia w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, nietrzymanie moczu, zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu Podania	uczucie zmęczenia, osłabienie, znużenie, złe samopoczucie, gorączka, omdlenia

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

Lek może wywołać hiperkaliemię, która może być przyczyną groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca. Hiperkaliemia występuje częściej u pacjentów z niewydolnością nerek, u chorych na cukrzycę oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Wskazana jest kontrola stężenia potasu w surowicy krwi u wszystkich pacjentów leczonych preparatem Tialorid, szczególnie na początku leczenia i po ustaleniu odpowiedniej dawki leku. W przypadku wystąpienia hiperkaliemii, należy odstawić Tialorid i w razie konieczności podjąć działanie zmniejszające stężenie potasu. Choć po zastosowaniu preparatu Tialorid istnieje mniejsze niebezpieczeństwo wystąpienia zaburzeń elektrolitowych (hiponatremia, zasadowica hipochloremiczna, hipokaliemia, hipomagnezemia), wskazana jest kontrola równowagi wodno-elektrolitowej. Taką kontrolę zaleca się szczególnie wtedy, kiedy u pacjenta wystąpią wymioty i (lub) jeśli otrzymuje on parenteralnie płyny. Następujące objawy wskazują na zaburzenia równowagi elektrolitowej: suchość w ustach, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój ruchowy, drgawki, dezorientacja, bóle i skurcze mięśni, nużliwość mięśni, niedociśnienie, oliguria, tachykardia, nudności, wymioty. Hipokaliemia może wystąpić w wyniku szybkiej diurezy, długotrwałej terapii i ciężkiej marskości wątroby. Hipokaliemia może zwiększyć wrażliwość serca na toksyczne działanie glikozydów naparstnicy. Hiponatremia spowodowana lekiem przebiega najczęściej łagodnie i bezobjawowo i na jej wystąpienie narażone są szczególnie osoby w podeszłym wieku.

Tialorid należy ostrożnie stosować w następujących grupach pacjentów:

- u osób z zaburzeniami czynności nerek (stężenie azotu mocznikowego większe niż 30 mg/dl lub stężenie kreatyniny większe niż 1,5 mg/dl), ponieważ istnieje u nich niebezpieczeństwo rozwoju hiperkaliemii. Mogą również wystąpić lub nasilić się objawy mocznicy wskutek kumulacji leku.
- u osób z marskością wątroby, z współistniejącym wodobrzuszem, alkalozą metaboliczną i obrzękami, ze względu na większe ryzyko wzrostu stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi podczas forsowanej diurezy.
- u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby może wystąpić encefalopatia lub śpiączka wątrobowa.
- u osób z alergią lub astmą oskrzelową występującymi aktualnie lub w wywiadzie, ponieważ mogą wystąpić objawy nadwrażliwości na lek.
- u osób z chorobą serca i płuc lub niekontrolowaną cukrzycą, ponieważ istnieje ryzyko rozwoju kwasicy oddechowej i metabolicznej; konieczna jest częsta kontrola równowagi kwasowo-zasadowej.

- Tialoridu nie należy podawać pacjentom z cukrzycą z uwagi na ryzyko rozwoju hiperkaliemii.

Jeśli zachodzi konieczność zastosowania leku, przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stan wydolności nerek, w celu zminimalizowania tego ryzyka. Może być konieczna odpowiednia zmiana dawek leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny.

- hydrochlorotiazyd zmniejsza tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą utajoną może się ujawnić postać jawna tej choroby. Hydrochlorotiazyd może podwyższać poziom cholesterolu i trójglicerydów w surowicy krwi.

- u pacjentów chorych na dnę moczanową, gdyż lek może podwyższać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi i wywołać napad dny.

- u osób z układowym toczniem rumieniowatym, hydrochlorotiazyd może zaostrzać objawy choroby.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Z uwagi na brak zidentyfikowanych badań oceniających skuteczność amiloridu w kombinacji z hydrochlorotiazylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz przewlekłej choroby nerek u dzieci do 18 roku życia nie przedstawiono wyników dla tej kombinacji substancji w ocenianym wskazaniu.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

HFHS 2019	Henry Ford Health System, Chronic Kidney Disease (CKD) Clinical Practice Recommendations for Primary Care Physicians and Healthcare Providers, A Collaborative Approach (edition 6.0), 2019
KDIGO 2021	Kidney Disease Improving Global Outcomes, CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF BLOOD PRESSURE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE, 2021
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence, Chronic kidney disease: assessment and management, 2021
PTNT 2019	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok, 2019

Pozostałe publikacje

ChPL Tialorid	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tialorid (07.09.2021)
ChPL Tialorid mite	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tialorid mite (12.10.2021)

5. Załączniki

Zal 1. Raport nr AOTMiT-OT-434-34/2015 Amiloridum + Hydrochlorothiazidum 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 wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Zal 2. Raport nr OT.4321.29.2018 Amiloridum + Hydrochlorothiazidum 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 wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Zal 3. Opinia Rady Przejrzystości nr 341/2018 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej Amiloridum + Hydrochlorothiazidum we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe								
Tialorid, tabl., 5+50 mg	50 tabl.	5909990206025	5,59 zł	5,87 zł	8,58 zł	8,58 zł	30%	2,57 zł
Tialorid mite, tabl., 2,5+25 mg	50 tabl.	5909990373819	5,19 zł	5,45 zł	6,92 zł	5,11 zł	30%	3,34 zł

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline 09.09.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#33	Search: (((chronic[Title/Abstract]) AND ((((((kidney diseases*[Title/Abstract]) OR (kidney disorder*[Title/Abstract])) OR (kidney insufficien*[Title/Abstract])) OR (renal diseases*[Title/Abstract])) OR (renal disorder*[Title/Abstract])) OR (renal insufficien*[Title/Abstract]))) OR ("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh])) AND (((((((("Child"[Mesh]) OR ("Adolescent"[Mesh])) OR ("Infant"[Mesh])) OR (child*[Title/Abstract])) OR (infant*[Title/Abstract])) OR (adolescen*[Title/Abstract])) OR ("Pediatrics"[Mesh])) OR (pediatric*[Title/Abstract]))) AND (("Hydrochlorothiazide"[Mesh]) OR (hydrochlorothiazid*[Title/Abstract]))	20
#32	Search: (((chronic[Title/Abstract]) AND ((((((kidney diseases*[Title/Abstract]) OR (kidney disorder*[Title/Abstract])) OR (kidney insufficien*[Title/Abstract])) OR (renal diseases*[Title/Abstract])) OR (renal disorder*[Title/Abstract])) OR (renal insufficien*[Title/Abstract]))) OR ("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh])) AND (((((((("Child"[Mesh]) OR ("Adolescent"[Mesh])) OR ("Infant"[Mesh])) OR (child*[Title/Abstract])) OR (infant*[Title/Abstract])) OR (adolescen*[Title/Abstract])) OR ("Pediatrics"[Mesh])) OR (pediatric*[Title/Abstract]))) AND (("Amiloride"[Mesh]) OR (amilorid*[Title/Abstract]))	2
#30	Search: (((chronic[Title/Abstract]) AND ((((((kidney diseases*[Title/Abstract]) OR (kidney disorder*[Title/Abstract])) OR (kidney insufficien*[Title/Abstract])) OR (renal diseases*[Title/Abstract])) OR (renal disorder*[Title/Abstract])) OR (renal insufficien*[Title/Abstract]))) OR ("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh])) AND (((((((("Child"[Mesh]) OR ("Adolescent"[Mesh])) OR ("Infant"[Mesh])) OR (child*[Title/Abstract])) OR (infant*[Title/Abstract])) OR (adolescen*[Title/Abstract])) OR ("Pediatrics"[Mesh])) OR (pediatric*[Title/Abstract]))	22,801
#29	Search: ((chronic[Title/Abstract]) AND ((((((kidney diseases*[Title/Abstract]) OR (kidney disorder*[Title/Abstract])) OR (kidney insufficien*[Title/Abstract])) OR (renal	164,746

11	chronic.ab,kw,ti.	1765960
12	10 and 11	166449
13	3 or 12	208779
14	"chronic nephropat*".ab,kw,ti.	745
15	13 or 14	209119
16	exp amiloride/	15741
17	exp hydrochlorothiazide plus triamterene/ or hydrochlorothiazide plus triamterene plus verapamil/	972
18	"amilorid*".ab,kw,ti.	12294
19	"hydrochlorothiazid*".ab,kw,ti.	9289
20	16 or 18	19366
21	17 or 19	10134
22	20 and 21	929
23	15 and 22	17

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane 09.09.2021 r. (data ostatniego wyszukiwania: 22.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	58448
2	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	106993
3	("Child"):ti,ab,kw	155618
4	(pediatric):ti,ab,kw	36296
5	(infant):ti,ab,kw	63178
6	(newborn):ti,ab,kw	28990
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	273244
8	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	7023
9	(renal insufficien*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6585
10	(renal disorder*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4056
11	(renal diseas*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27971
12	(kidney insufficien*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5091
13	(kidney disorder*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3913
14	(kidney diseas*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29024
15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	43814
16	(chronic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	156560
17	#16 AND #17	16559
18	#8 AND #18	1315
19	MeSH descriptor: [Hydrochlorothiazide] explode all trees	2096
20	MeSH descriptor: [Amiloride] explode all trees	316
21	(amilorid*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	702
22	(hydrochlorothiazid*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3970
23	#20 OR #23	4005
24	#21 OR #22	702
25	#24 AND #25	348
26	#19 AND #26	1