



Opinia Rady Przejrzystości

nr 279/2013 z dnia 30 września 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną doksazosyna we wskazaniach: neurogenna dysfunkcja pęcherza oraz nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną doksazosyna we wskazaniach: neurogenna dysfunkcja pęcherza oraz nieneurogenna dysfunkcja pęcherza – u dzieci do 18 roku życia, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego 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.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków



publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną **doksazosyna** we wskazaniach: **neurogenna dysfunkcja pęcherza oraz nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia**, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną doksazosyna, które obecnie są refundowane we wskazaniach pozarejestacyjnych: neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza – u dzieci do 18 roku życia to: **Apo-Doxan 1, Apo-Doxan 2, Doxanorm, Doxar, Doxonex, Kamiren, Prostatic 1, Prostatic 2, Zoxon 1, Zoxon 2** – poziom odpłatności pacjenta: 30%, w ramach grupy limitowej 76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną doksazosyna, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
406	Doxazosinum	Apo-Doxan 1, tabl., 1 mg, 30 tabl., 5909990969517	76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne	Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia
407		Apo-Doxan 2, tabl., 2 mg, 30 tabl., 5909990969616		Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia
413		Doxanorm, tabl., 1 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990854318		Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia
414		Doxanorm, tabl., 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990854417		Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia
416		Doxar, tabl., 1 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990484911		Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia
417		Doxar, tabl., 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909990485017		Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia
419		Doxonex, tabl., 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) 5909991149611		Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia
421		Kamiren, tabl., 2 mg 30 tabl., 5909990491315		Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia
424		Prostatic 1, tabl., 1 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990905416		Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia
425		Prostatic 2, tabl., 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990905515		Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia
427		Zoxon 1, tabl., 1 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990903320		Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia
428		Zoxon 2, tabl., 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990903429		Neurogenna dysfunkcja pęcherza, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza - u dzieci do 18 roku życia

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.

Problem zdrowotny

Dysfunkcja neurogenna pęcherza (pęcherz neurogeny) jest wynikiem wad wrodzonych, schorzeń oraz urazów układu nerwowego powodujących uszkodzenie ośrodków regulujących czynność pęcherza i cewki moczowej lub przerwanie ciągłości szlaków nerwowych. Zwykle rozpoznawany jest u dzieci po treningu czystościowym oraz przed okresem dojrzewania. Do najczęstszych przyczyn można

zaliczyć: wady dysraficzne (przepuklina oponowo-rdzeniowa, tłuszczak okolicy lędźwiowo-krzyżowej), zespół zakotwiczenia struny grzbietowej (tethered cord syndrom), zapalenia, urazy, guzy rdzenia kręgowego oraz mózgu, mózgowo porażenie dziecięce, choroby demielinizacyjne, metaboliczne, choroba Parkinsona, niedorozwój lub brak kości krzyżowej, operacje w obrębie miednicy małej.

Wyróżnia się trzy zasadnicze objawy pęcherza neurogennego: nietrzymanie moczu, trudności w opróżnianiu pęcherza i zaburzenia czucia pęcherzowego. Natomiast zmienność nasilenia, współwystępowanie objawów w różnych konstelacjach oraz obecność objawów towarzyszących powoduje, że każdy pacjent z pęcherzem neurogennym jest inny i wymaga specjalistycznej diagnostyki.

Dysfunkcja nieneurogenna pęcherza (pęcherz nieneurogeny, zespół Hinmana) – zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych (pęcherza i cewki) bez towarzyszącego im wrodzonego lub nabytego uszkodzenia Centralnego Układu Nerwowego i przy nieobecności wad anatomicznych. Przyczyny czynnościowe zaburzeń mikcji to zmiany określane również jako nieneurogenna dysfunkcja pęcherzowo-cewkowa.

Określenia pęcherz nieneurogeny neurogeny, dysfunkcyjna mikcja czy zespół Hinmana są używane do scharakteryzowania stanu spowodowanego przez spontaniczny skurcz zwieracza zewnętrznego (poprzecznie prążkowanego) podczas oddawania moczu w momencie skurczu wypieracza co nazywane jest brakiem korelacji wypieracz - zwieracz. Zwykle rozpoznawany jest u dzieci po treningu czystościowym oraz przed okresem dojrzewania i charakteryzuje się nietrzymaniem moczu dziennym i nocnym, z przepełnienia i z parć naglących. Towarzyszy mu często dysfunkcja jelita z zaparciami i brudzeniem.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Doksazosyna (grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym; antagoniści receptora adrenergicznego typu alfa; kod ATC: C02CA04 , Leki stosowane w łagodnym przeroście gruczołu krokowego; antagoniści receptora adrenergicznego typu alfa; kod ATC: G04CA0

Doksazosyna jest antagonistą receptorów adrenergicznych typu alfa, stosowanym doustnie w leczeniu nadciśnienia tętniczego i łagodnego przerostu gruczołu krokowego. Pod względem farmakologicznym wykazuje podobieństwo do prazosyny i terazosyny. Spośród tych leków wyróżnia się najdłuższym czasem działania, co umożliwia podawanie raz na dobę. Doksazosyna jest silnym, długo działającym lekiem przeciwnadciśnieniowym. Nie powoduje zaburzeń metabolicznych u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą, dną moczanową i insulinoopornością.

Doksazosyna hamuje wybiórczo i konkurencyjnie receptory adrenergiczne typu alfa1 w układzie współczulnym. Konkurencyjnie antagonizuje wpływ hipertensyjny fenylefryny (agonista receptorów adrenergicznych typu alfai) i naczynioskurczowe działanie norepinefryny. Rozszerza tętnice obwodowe, zmniejsza ciśnienie tętnicze krwi zmniejszając opór naczyń obwodowych. Ciśnienie tętnicze krwi zmniejsza się zarówno w pozycji pionowej jak i leżącej. Akcja serca ulega nieznacznemu zwolnieniu. Doksazosyna silniej zmniejsza ciśnienie tętnicze krwi i zwalnia akcję serca u pacjentów pozostających w pozycji pionowej. Maksymalne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi występuje po 2. do 6. godzinach od podania doksazosyny. Nie ma różnic w działaniu doksazosyny u pacjentów rasy kaukaskiej jak i czarnej oraz u pacjentów powyżej 65. roku życia.

Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazanym leczeniu neurogennej dysfunkcji pęcherza i nieneurogennej dysfunkcji pęcherza należą:

- Antagoniści receptorów adrenergicznych alfa 1: alfuzosinum, tamsulosinum, terazosinum; alfa 2: tizanidinum.
- Leki antycholinergiczne/antagoniści receptorów muskarynowych: oxybutyninum, solifenacinum, tolterodinum, fesoterodinum, darifenactinum, propiveryn hydrochlorid, trospium chlorid.

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazaniu, można wyróżnić:

- Antagoniści receptorów adrenergicznych alfa: alfuzosinum, tamsulosinum, terazosinum tizanidinum.
- Leki antycholinergiczne/antagoniści receptorów muskarynowych: oxybutyninum, solifenacinum, tolterodinum

Pozostałe leki antycholinergiczne (fesoterodinum, darifenactinum, propiveryn hydrochlorid, trospium chlorid) nie są obecnie refundowane przez płatnika publicznego natomiast znajdują się na Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa substancji doksazosyna u pacjentów ≤ 18 roku życia z neurogenną i/lub nieneurogenną dysfunkcją pęcherza moczowego.

Kryteria włączenia do analizy spełniły 2 badania: *El-Hefnawy 2012*, *Kramer 2005*

El-Hefnawy 2012

Badanie prospektywne z randomizacją z równoczesną grupą kontrolną porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tyzanidyny (2mg/dzień) vs doksazosyny (0,5 mg /dzień) w leczeniu dysfunkcji mikcji u dzieci (n=40, wiek $7 \pm 2,6$ lat). Okres obserwacji wyniósł 6 miesięcy.

W grupie doksazosyny odnotowano istotną statystycznie (IS) redukcję liczby epizodów codziennego naglącego parcia vs okresu przed leczeniem (redukcja o 2 epizody/tydz., $p=0,028$). W subiektywnej ocenie pacjentów i opiekunów jakość życia była IS wyższa po zastosowaniu doksazosyny vs okresu sprzed leczenia – 5,9/10 pkt. w skali satysfakcji ($p=0,002$).

Dla porównania w grupie tyzanidyny odnotowano IS redukcję epizodów nocnego moczenia (redukcja o 5 epizodów/tydz., $p=0,003$), codziennego naglącego parcia (redukcja o 5 epizodów/tydz., $p=0,008$) oraz nietrzymania moczu w trakcie dnia (redukcja o 3 epizody/tydz., $p=0,017$). Jakość życia była IS wyższa po zastosowaniu tyzanidyny vs okresu sprzed leczenia – 7,2/10 pkt. w skali satysfakcji ($p=0,001$).

Ponadto nie stwierdzono IS różnic w ocenie poszczególnych parametrów urologicznych w obu grupach, w tym: pojemności pęcherza, resztkowej objętość moczu oraz maksymalnym natężeniu przepływu.

Kramer 2005

Podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną porównujące skuteczność doksazosyny (0,5mg/dzień) vs placebo w leczeniu zaburzeń oddawania moczu u dzieci i młodzieży (n=38, mediana wieku 7 lat). Okres obserwacji wyniósł 1 miesiąc.

W większości ocenianych punktów końcowych nie stwierdzono IS różnic między pacjentami leczonymi doksazosyną vs placebo. Jedynie w przypadku subiektywnej oceny poprawy ciężkości objawów dysfunkcji mikcji odnotowano IS różnice na korzyść doksazosyny – doksazosyna powodowała umiarkowaną (3/5 pkt.) poprawę objawów, z kolei placebo przyczyniło się do łagodnej (2/5 pkt.) poprawy objawów dysfunkcji mikcji, ($p=0,02$).

Ponadto wykazano różnice nieistotne statystycznie na korzyść terapii doksazosyną w odniesieniu do (doksazosyna vs placebo):

- Ilości epizodów nietrzymania moczu / tydzień w trakcie terapii (4 vs 14)
- Ilości unikniętych epizodów nietrzymania moczu / tydzień (4 vs 2)
- Liczby dni z nietrzymaniem moczu/tydzień w trakcie terapii (3 vs 6)
- Punktowej skali nasilenia objawów dysfunkcji mikcji po terapii (obniżenie nasilenia objawów: -3 vs 0 pkt.)

Dodatkowo odnaleziono 4 badania, jednakże nie spełniały one założonych kryteriów włączenia do analizy:

- Yucel 2005 – badanie obserwacyjne bez randomizacji z grupą kontrolną, którego celem było zbadanie skuteczności terapii alpha1-blokerami (doksazosyna 0,5-2 mg) w stosunku do metod biofeedbacku w dysfunkcji oddawania moczu u dzieci. Terapia alpha-blokerami wykazała zbliżoną

skuteczność w porównaniu z metodą biofeedbacku w przypadku zmniejszenia objętość moczu zalegającego po mikcji (PVR) oraz epizodów nietrzymania moczu. Odnotowano większy poziom satysfakcji rodziców z odpowiedzi dzieci na leczenie w przypadku terapii alpha-blokerami.

- Cain 2003 – badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej, którego celem było zbadanie skuteczności terapii alpha1-blokerami (doksazosyna 0,5-2 mg) u dzieci z dysfunkcją oddawania moczu i zatrzymaniem moczu. W wyniku leczenia u wszystkich dzieci odnotowano znaczący spadek PVR.
- Yang 2003 – badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej, którego celem było zbadanie skuteczności terapii alpha1-blokerami (doksazosyna 0,5-1 mg) w leczeniu chłopców z małym przepływem moczu i nietrzymaniem moczu. Poprawę przepływu moczu stwierdzono u 10 pacjentów (63%). Całkowitą poprawę epizodów nietrzymania moczu stwierdzono u 7, częściową u 3 chłopców.
- Austin 1999 – badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej, którego celem było zbadanie skuteczności terapii alpha1-blokerami (doksazosyna 0,5-1 mg) u dzieci z neurogeną i nieneurogeną dysfunkcją oddawania moczu. U 10 pacjentów odnotowano zmniejszenie objętości moczu zalegającego po mikcji, natomiast u 3 pacjentów zwiększeniu uległ maksymalny przepływ moczu (Qmax). Selektywne alpha1-blokery są dobrze tolerowane przez dzieci i wydają się być efektywne w leczeniu niedostatecznego opróżniania pęcherza w zaburzeniach mikcji u dzieci z krótkim okresem obserwacji po leczeniu.

Bezpieczeństwo stosowania

El-Hefnawy 2012

Działania niepożądane (DN) łącznie odnotowano u 6 chorych (15%): doksazosyna – bóle w nadbrzuszu n=2 (10%); tyzanidyna – utrata apetytu n= 2 (10%), bóle w nadbrzuszu n=1 (5%), bóle głowy n=1 (5%).

URPL – Informacje z ChPL

Najczęściej występującym 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.

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 DN, z wyjątkiem zawrotów głowy, uczucia nadmiernego zmęczenia, niedociśnienia, obrzęków i uczucia duszności.

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

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.

Wpływ na budżet płatnika publicznego i szacowana populacja

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących leczenia pęcherza neurogennego/nieneurogenego w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Łącznie odnaleziono 15 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia pęcherza neurogennego/nieneurogenego w populacji osób dorosłych i dzieci. Spośród odnalezionych rekomendacji klinicznych 7 odnosiło się do stosowania m.in. leków antycholinergicznym oraz antagonistów receptorów α -adrenergicznych (w tym doksazosyny) w dysfunkcji dolnych dróg moczowych o podłożu neurogennym/nieneurogenym, w tym: 6 pozytywne [EAU 2012/13, AHRQ_EAU 2011, AHRQ AUA 2010 (dysfunkcja pęcherza u dzieci), EAU/PTU 2010, AHRQ_EAU ESPU 2009 (neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci), HKUA 2008/2009 (dysfunkcja pęcherza i nietrzymanie moczu u dzieci)] oraz 1 negatywna [NIHCE 2012 (dysfunkcje dolnych dróg moczowych w chorobach neurologicznych)].

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla substancji doksazosyna.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-24/2013, Doksazosyna w leczeniu neurogennej dysfunkcji pęcherza i nieneurogennej dysfunkcji pęcherza u dzieci do 18 roku życia, wrzesień 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.