



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Doxazosinum we wskazaniu neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza 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-OT-434-50/2015

Data ukończenia: 20 styczeń 2016 r.

Wykaz skrótów

AOTMiT, Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BMT	przeszczep szpiku kostnego (ang. bone marrow transplantation)
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)
HSCT	przeszczepienie szpiku kostnego (ang. Hematopoietic Stem Cell Transplantation)
IVIG	immunoglobuliny dożyłne
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 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
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.....	8
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	8
5. Wskazanie dowodów naukowych.....	9
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna	9
5.2. Bezpieczeństwo stosowania	9
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	12
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	12
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	15
7. Podsumowanie	16
7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	16
8. Załączniki	17
8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	17
8.2. Strategie wyszukiwania publikacji	18
9. Piśmiennictwo	23

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) 2015-12-29
i znak pisma zlecającego 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 substancje 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 1, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990969517	Apotex Europe B.V.
Apo-Doxan 2, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990969616	Apotex Europe B.V.
Doxanorm, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854318	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.
Doxanorm, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854417	ICN Polfa Rzeszów S.A.
Doxar, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990484911	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Doxar, tabl., 2 mg	30 szt.. (3 blist.po 10 szt.)	5909990485017	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Doxonex, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991149611	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Kamiren, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990491315	Krka, d.d., Novo mesto
Kamiren, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990491414	Krka, d.d., Novo mesto
Zoxon 1, tabl., 1 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990903320	Zentiva, k.s.
Zoxon 2, tabl., 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 substancje czynne, 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 nr AOTMiT-OT-434-24/2013, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem 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	Stwierdzone w wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych
-------------	------------	--

dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	zmiany w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych leku względem informacji zawartych we wcześniejszych opracowaniach Agencji AOTMiT-OT-434-24/2013 opisane zostały w rozdziale 3.1. i 3.2.3 oraz rozdziale 5.2 niniejszego opracowania
przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną dodatkową publikację European Association of Urology (EAU) z 2015 roku. 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 AOTMiT-OT-434-24/2013 Założenia strategii i wyniki wyszukiwania nowych dowodów naukowych opisano w rozdziale 5. 1 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 1 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

Patrz raport nr AOTMiT-OT-434-24/2013.

Wczesniejsze 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, neurogennej dysfunkcji pęcherza u dzieci do 18 roku życia i nieneurogennej dysfunkcji 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; neurogennej dysfunkcji pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogennej dysfunkcji 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 nieneurogennej 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, jako technologię alternatywną u pacjentów do 18 roku życia z neurogennej i nieneurogennej dysfunkcją pęcherza, zasadne wydaje się uznanie leków przeciwmuskarynowych.

Należy jednak podkreślić, że żaden z dostępnych w Polsce leków antymuskarynowych nie jest refundowany w populacji pediatrycznej.

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 5 stycznia 2016 roku dokonano aktualizacji wyszukiwania rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia neurogennej dysfunkcji pęcherza i nieneurogennej dysfunkcji pęcherza u dzieci.

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,
- European Association of Urology (EAU),
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NIHCE) – Wielka Brytania,
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA,
- American Urological Association (AUA) – USA,
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) – Kanada,
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) – Polska,
- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) – Polska,
- Hong Kong Urological Association (HKUA) – Chiny,
- Neurogenic Bladder Society (NBS) – Japonia,
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) – Szkocja.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji strategii wyszukiwania na temat zastosowania doksazosyny w leczeniu neurogennej i nieneurogennej dysfunkcji pęcherza u pacjentów pediatrycznych, odnaleziono jedną dodatkową publikację European Association of Urology (EAU) z 2015 roku. Pozostałe rekomendacje znajdują się w raporcie nr AOTMiT-OT-434-24/2013.

Tabela 2. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji, rok	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Dysfunkcja dolnych dróg moczowych o podłożu neurogennym		
EAU 2015	Urologia pediatryczna	Postępowanie farmakologiczne w przypadkach pęcherza neurogennego u dzieci: Obecnie najczęściej stosowanymi lekami są: oksybutynina, tolterodyna, trospium i propiweryna. Jednak pomimo pozytywnych wyników klinicznych, poziom dowodów naukowych dla powyższych leków antycholinergicznym jest niski z powodu braku kontrolowanych badań. Nową metodą leczenia u pacjentów z pęcherzem neurogennym, którzy są oporni na leki antycholinergiczne, jest wstrzyknięcie toksyny botulinowej do mięśnia wypieracza.

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie, zawartych w opracowaniu AOTMiT-OT-434-24/2013.

5.2. Bezpieczeństwo stosowania

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Doxanorm (Doksazosyna)

- **Działania niepożądane**

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

Tabela 3. 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	Polekawe 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 ławienia, fotofobia
	Rzadko	Zaburzenia widzenia
	Bardzo rzadko	Zaburzenia ostrości widzenia
	Częstość nieznana	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
	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 łaknienie, zaparcia, wzdęcia, wymioty, zapalenie żołądka i jelit, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
	Bardzo rzadko	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

ChPL Doxanorm

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, tadalafilami, 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 zatorami płucnymi 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

Patrz raport nr AOTMiT-OT-434-24/2013.

W odniesieniu do innych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa – patrz raport nr AOTMiT-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 4. 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 pozarejestryjnych 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
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
Doxar, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	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 dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia	30%	11,17
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
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
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
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

UCZ – urzędowa cena zbytu. CD – cena detaliczna. PO – Poziom odpłatności. WDŚ – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

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 5. Liczba pacjentów i kwota refundacji Doxazosinum na podstawie pisma NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB

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

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

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: **neurogennej dysfunkcji pęcherza u dzieci do 18 roku życia, nieneurogennej dysfunkcji pęcherza 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, Doxanorm, Doxar, Doxonex, Kamiren, Zoxon 1-2 (substancja doxazosinum) wynosi 30%, a wysokość dopłaty świadczeniobiorcy waha się od 8,90 PLN do 15,97 PLN, w zależności od produktu leczniczego. Cena detaliczna leku wynosi, w zależności od produktu leczniczego: od 13,31 PLN do 24,78 PLN za opakowanie.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie przeglądu rekomendacji klinicznych, jako technologię alternatywną u pacjentów do 18 roku życia z neurogenną i nieneurogenną dysfunkcją pęcherza, zasadne wydaje się uznanie leków przeciwmuskarynowych. Należy jednak podkreślić, że żaden z dostępnych w Polsce leków antymuskarynowych nie jest refundowany w populacji pediatrycznej.

Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia ani innych (nowych) badań aniżeli tych opisanych w raporcie nr AOTMiT-OT-434-24/2013. Dodatkowo patrz rozdział 5.2. *Bezpieczeństwo stosowania*

Rekomendacje kliniczne

Podsumowanie rekomendacji klinicznych [EAU 2012/13, AHRQ_EAU 2011, AHRQ_AUA_2010 (dysfunkcja pęcherza u dzieci), EAU/PTU 2010, AHRQ_EAU_ESPU 2009 (neurogennej dysfunkcji pęcherza u dzieci), HKUA 2008/2009 (dysfunkcja pęcherza i nietrzymanie moczu u dzieci) NIHCE 2012] odnoszących się do stosowania m.in. leków antycholinergicznym oraz antagonistów receptorów α -adrenergicznych (w tym doksazosyny) w dysfunkcji dolnych dróg moczowych o podłożu neurogennym / nieneurogennym, przedstawiono w raporcie nr AOTMiT-OT-434-24/2013.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji strategii wyszukiwania na temat zastosowania doksazosyny w leczeniu neurogennej i nieneurogennej dysfunkcji pęcherza u pacjentów pediatrycznych, odnaleziono jedną dodatkową publikację European Association of Urology (EAU) z 2015 roku.

8. Załączniki

8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

Technologia medyczna w podobnym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, w raporcie nr AOTMiT-OT-434-24/2013.

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 6. Strategia wyszukiwania – PubMed, na dzień 05.01.2016

numer	zapytanie	liczba
#29	Search (((((((("Urinary Bladder, Neurogenic"[Mesh]) OR Neurogenic Bladder[Title/Abstract]) OR Uninhibited Neurogenic Bladder[Title/Abstract]) OR Spastic Neurogenic Bladder[Title/Abstract]) OR Atonic Neurogenic Bladder[Title/Abstract]) OR (((Neuropathic OR Neurogenic OR Neurogenesis[Title/Abstract]))) AND Bladder[Title/Abstract])) OR ((Non-neurogenic Bladder[Title/Abstract]) OR ((Bladder[Title/Abstract]) AND (((Non-neurogenic OR Non-neuropathic OR Non-neurogenesis[Title/Abstract])))) OR (((("Urinary Bladder, Overactive"[Mesh]) OR Overactive Bladder[Title/Abstract]) OR Overactive Detrusor[Title/Abstract])) AND ((("Doxazosin"[Mesh]) OR doxazosin*[Title/Abstract])) AND (((((((("Urinary Bladder, Neurogenic"[Mesh]) OR Neurogenic Bladder[Title/Abstract]) OR Uninhibited Neurogenic Bladder[Title/Abstract]) OR Spastic Neurogenic Bladder[Title/Abstract]) OR Atonic Neurogenic Bladder[Title/Abstract]) OR (((Neuropathic OR Neurogenic OR Neurogenesis[Title/Abstract]))) AND Bladder[Title/Abstract])) OR ((Non-neurogenic Bladder[Title/Abstract]) OR ((Bladder[Title/Abstract]) AND (((Non-neurogenic OR Non-neuropathic OR Non-neurogenesis[Title/Abstract])))) OR (((("Urinary Bladder, Overactive"[Mesh]) OR Overactive Bladder[Title/Abstract]) OR Overactive Detrusor[Title/Abstract])) AND ((("Doxazosin"[Mesh]) OR doxazosin*[Title/Abstract]))	<u>20</u>
#27	Search ("Doxazosin"[Mesh]) OR doxazosin*[Title/Abstract]	<u>1609</u>
#23	Search doxazosin*[Title/Abstract]	<u>1398</u>
#21	Search (((((((("Urinary Bladder, Neurogenic"[Mesh]) OR Neurogenic Bladder[Title/Abstract]) OR Uninhibited Neurogenic Bladder[Title/Abstract]) OR Spastic Neurogenic Bladder[Title/Abstract]) OR Atonic Neurogenic Bladder[Title/Abstract]) OR (((Neuropathic OR Neurogenic OR Neurogenesis[Title/Abstract]))) AND Bladder[Title/Abstract])) OR ((Non-neurogenic Bladder[Title/Abstract]) OR ((Bladder[Title/Abstract]) AND (((Non-neurogenic OR Non-neuropathic OR Non-neurogenesis[Title/Abstract])))) OR (((("Urinary Bladder, Overactive"[Mesh]) OR Overactive Bladder[Title/Abstract]) OR Overactive Detrusor[Title/Abstract]))	<u>13885</u>
#20	Search ((("Urinary Bladder, Overactive"[Mesh]) OR Overactive Bladder[Title/Abstract]) OR Overactive Detrusor[Title/Abstract])	<u>5250</u>
#19	Search Overactive Detrusor[Title/Abstract]	<u>135</u>
#18	Search Overactive Detrusor[Title/Abstract] Schema: syn	<u>135</u>
#17	Search Overactive Bladder[Title/Abstract]	<u>4169</u>
#16	Search "Urinary Bladder, Overactive"[Mesh]	<u>2911</u>

numer	zapytanie	liczba
#15	Search (Non-neurogenic Bladder[Title/Abstract]) OR ((Bladder[Title/Abstract]) AND (((Non-neurogenic OR Non-neuropathic OR Non-neurogenesis[Title/Abstract])))	<u>266</u>
#14	Search (Bladder[Title/Abstract]) AND (((Non-neurogenic OR Non-neuropathic OR Non-neurogenesis[Title/Abstract])))	<u>266</u>
#13	Search ((Non-neurogenic OR Non-neuropathic OR Non-neurogenesis[Title/Abstract]))	<u>940</u>
#12	Search Non-neurogenic Bladder[Title/Abstract]	<u>36</u>
#11	Search (((("Urinary Bladder, Neurogenic"[Mesh]) OR Neurogenic Bladder[Title/Abstract]) OR Uninhibited Neurogenic Bladder[Title/Abstract]) OR Spastic Neurogenic Bladder[Title/Abstract]) OR Atonic Neurogenic Bladder[Title/Abstract]) OR (((((Neuropathic OR Neurogenic OR Neurogenesis[Title/Abstract]))) AND Bladder[Title/Abstract]))	<u>9345</u>
#10	Search (((((Neuropathic OR Neurogenic OR Neurogenesis[Title/Abstract]))) AND Bladder[Title/Abstract]))	<u>7344</u>
#9	Search Bladder[Title/Abstract]	<u>130321</u>
#8	Search ((Neuropathic OR Neurogenic OR Neurogenesis[Title/Abstract]))	<u>63186</u>
#6	Search Atonic Neurogenic Bladder[Title/Abstract]	<u>7</u>
#5	Search Spastic Neurogenic Bladder[Title/Abstract]	<u>8</u>
#4	Search Uninhibited Neurogenic Bladder[Title/Abstract]	<u>27</u>
#3	Search Neurogenic Bladder[Title/Abstract]	<u>3503</u>
#2	Search "Urinary Bladder, Neurogenic"[Mesh]	<u>6661</u>

Tabela 7. Strategia wyszukiwania – Embase, na dzień 05.01.2016

numer	zapytanie	liczba
1	exp neurofilament protein/ or neurogenic bladder/	9924
2	neurogenic bladder.ti,ab,kw.	4149
3	uninhibited neurogenic bladder.ti,ab,kw.	6
4	Spastic Neurogenic Bladder.ti,ab,kw.	6
5	Atonic Neurogenic Bladder.ti,ab,kw.	4
6	(Neuropathic or Neurogenic or Neurogenesis).ti,ab,kw.	72600
7	Bladder.ti,ab,kw.	137344
8	6 and 7	7163
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 8	13230
10	Non-neurogenic Bladder.ti,ab,kw.	56
11	(Non-neurogenic or Non-neuropathic or Non-neurogenesis).ti,ab,kw.	1213
12	6 and 11	1213

13	10 or 12	1213
14	exp overactive bladder/	10453
15	Overactive Bladder.ti,ab,kw.	7379
16	Overactive Detrusor.ti,ab,kw.	186
17	14 or 15 or 16	11729
18	6 or 13 or 17	82669
19	exp doxazosin/	6072
20	doxazosin.ti,ab,kw.	1775
21	19 or 20	6216
22	18 and 21	291

Tabela 8. Strategia wyszukiwania – The Cochrane Library, na dzień 05.01.2016

numer	zapytanie	liczba
#1	MeSH descriptor: [Urinary Bladder, Neurogenic] explode all trees	177
#2	Neurogenic Bladder:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	346
#3	Uninhibited Neurogenic Bladder:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#4	Spastic Neurogenic Bladder:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#5	Atonic Neurogenic Bladder:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2

#6	Neuropathic or Neurogenic or Neurogenesis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2474
#7	Bladder:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7217
#8	#6 and #7	366
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #8	366
#10	Non-neurogenic Bladder:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19
#11	Non-neurogenic or Non-neuropathic or Non-neurogenesis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	59
#12	#7 and #11	24
#13	#10 or #12	24
#14	MeSH descriptor: [Urinary Bladder, Overactive] explode all trees	341
#15	Overactive Bladder:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1441
#16	Overactive Detrusor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	226
#17	#14 or #15 or #16	1442
#18	#9 or #13 or #17	1707
#19	MeSH descriptor: [Doxazosin] explode all trees	290
#20	doxazosin*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	576
#21	#19 or #20	576
#22	#18 and #21	13

9. Piśmiennictwo

ChPL Oспен		
Doxanorm	EAN: 5909990854318	hfile:///C:/Users/k.mrozek/Downloads/Charakterystyka_2012-10-29_doxanorm_chpl_20.09.2012_clean.pdf (dostęp 07.01.2016 r.)
Problem zdrowotny		
Paruszkiewicz 2000	Grzegorz Paruszkiewicz. Diagnostyka i leczenie zaburzeń oddawania moczu u dzieci. Medycyna Rodzinna 1/2000, s. 34-42.	
Wyndaele 2008	J.J. Wyndaele. Conservative treatment of patients with neurogenic bladder European Urology Supplements 2008; 7: 557?565 (EAU-EBU Update Series)	
Szczeklik 2013	Szczeklik A. Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2013, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013	
Radziszewski 2005	Radziszewski P., Szalecki P., Majewski M.: Pęcherz nadreaktywny-patofizjologia, diagnostyka i leczenie. Biofolium, 2005 Lublin.	
Pisarska-Krawczyk 2012	M. Pisarska-Krawczyk, T. Urbaniak, A. Klejewski. Pęcherz nadreaktywny - diagnostyka i leczenie. Przegląd Lekarski 2012 / 69 / 10.	
Rekomendacje kliniczne (dostęp 5.01.2016)		
AHRQ 2009	Agency for Healthcare Research and Quality, European Association of Urology, European Society of Pediatric Urology. Management of neurogenic bladder in children. In: Guidelines on paediatric urology. AHRQ, EAU, ESPU 2009 http://www.ahrq.gov/	
AHRQ 2010	Agency for Healthcare Research and Quality. American Urological Association. Management of children with vesicoureteral reflux and bladder/bowel dysfunction. In: Management and screening of primary vesicoureteral reflux in children: AUA guideline. AHRQ, AUA 2010 http://www.ahrq.gov/	
European Association of Urology 2012	European Association of Urology. Guidelines 2012 edition. EAU 2012. http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines .	
EAU 2013	European Association of Urology. Guidelines on Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. EAU 2013. http://www.uroweb.org/gls/pdf/17_Neurogenic%20LUTS.pdf	
EUA, PTU 2010	Europejskie Towarzystwo Urologiczne. Polskie Towarzystwo Urologiczne. Zasady postępowania u chorych z nietrzymaniem moczu. EUA, PTU 2010. http://medtube.pl/uploads/1/0/01216102fe6b81dcac119a418504b7a4cf71.pdf .	
NCGC 2012	National Clinical Guideline Center. Urinary incontinence in neurological disease: management of lower urinary tract dysfunction in neurological disease. NCGC 2012. http://www.ncgc.ac.uk/	
NICE 2013	National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary incontinence in women: the management of urinary incontinence in women. NICE 2013. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13019/62658/62658.pdf	
NICE 2012	National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary incontinence in neurological disease. NICE 2012. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13855/60379/60379.pdf	
NBS 2009	Neurogenic Bladder Society. Clinical guidelines for overactive bladder. NBS 2009. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1442-2042.2008.02177.x/pdf	
PTG 2010	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Wytyczne Zespołu Ekspertów odnośnie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u kobiet z nietrzymaniem moczu i pęcherzem nadreaktywnym. PTG 2010. http://www.poltowgin.pl/	
SIGN 2004	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of urinary incontinence in primary care. SIGN 2004. http://www.sign.ac.uk/pdf/sign79.pdf	
AHRQ, EAU 2011	Agency for Healthcare Research and Quality. European Association of Urology. Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. AHRQ, EAU 2011 http://www.ahrq.gov/	
Prescrire 2005	Prescrire. Solifénacine (Vesicare°). Hyperactivité vésicale : 5e anticholinergique, d'intérêt clinique douteux. Prescrire 2005 http://www.prescrire.org/bin/ryo/index.php?id=24879	
EAU 2015	European Association of Urology 2015. Guidelines 2015 edition. EAU 2015. http://uroweb.org/wp-content/uploads/23-Paediatric-Urology_LR_full.pdf .	