

Analiza Problemu Decyzyjnego

Jardiance[®] (empagliflozyna)

w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z:

- eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², lub
- eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem,

stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 11 października 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	19
1 Cel opracowania.....	20
2 Opis problemu zdrowotnego.....	20
2.1 Przewlekła choroba nerek (ICD-10: N18).....	20
2.2 Rozpoznanie i stopień zaawansowania.....	21
2.3 Etiologia i patofizjologia.....	26
2.4 Obraz kliniczny.....	26
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	29
2.6 Epidemiologia	30
2.7 Jakość życia oraz obciążenie społeczne i ekonomiczne	37
2.8 Leczenie PChN	39
2.8.1 Wytyczne kliniczne	40
2.8.1.1 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	41
2.8.2 Leczenie finansowane w warunkach polskich	54
3 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet medical needs</i>).....	56
4 Wybór populacji docelowej.....	57
5 Liczebność populacji docelowej	60
6 Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna).....	63
6.1 Charakterystyka produktu leczniczego	64
6.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	73
7 Rekomendacji agencji HTA	75
7.1 Rekomendacje AOTMiT	75
7.2 Rekomendacje zagraniczne	76
8 Dobór komparatorów.....	80
9 Dobór punktów końcowych	85
10 Zakres analiz.....	89
10.1 Analiza kliniczna.....	89
10.2 Analiza ekonomiczna	92
10.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	93

11	Załączniki.....	95
11.1	Leki refundowane w Polsce w leczeniu PChN.....	95
11.2	Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN	99
11.1	Klasyfikacja rekomendacji/dowodów naukowych, konflikt interesów autorów i źródła finansowania odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej	138
11.2	Wkład autorów w opracowanie raportu	141
	Spis Tabel	142
	Spis Wykresów	144
	Piśmiennictwo	145

Wykaz skrótów

ACEi	Inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor</i>)
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	Antagoniści receptora angiotensyny
AWA	Analiza weryfikacyjna
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CRP	Białko C-reaktywne
DALY	Wskaźnik DALY, lata życia skorygowane niesprawnością (z ang. <i>Disability-Adjusted Life Years</i>)
DAPA	Dapagliflozyna
EDTA	<i>European Dialysis and Transplant Association</i>
eGFR	Przesączanie kłębuszkowe (z ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMPA	Empagliflozyna
ERA	<i>European Renal Association</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschus</i>
GLP-1	Peptyd glukagonopodobny 1
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HRQoL	Jakość życia zależną od zdrowia
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)

ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
MACE	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (z ang. <i>Major Cardiovascular Event</i>)
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MPZ	Mapa Potrzeb Zdrowotnych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OB	Odczyn Biernackiego
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PChN	Przewlekła choroba nerek
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTH	Parathormon
PTN	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
RAA	Układ renina–angiotensyna–aldosteron
RAS	Układ renina-angiotensyna
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTG	Badanie rentgenowskie
SGLT2	Inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
uACR	Wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (z ang. <i>Albumin/Creatinine Ratio</i>)
UKKA	<i>UK Kidney Association</i>
uPCR	Stosunek białka do kreatyniny w moczu (z ang. <i>Protein/Creatinine Ratio</i>)
USG	Badanie ultrasonograficzne

WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
YLD	Lata przeżyte w niesprawności (z ang. <i>Years Lived with Disability</i>)
YLL	Utracone lata życia (z ang. <i>Years of Life Lost</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna, EMPA), inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek (PChN), z (i) eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m² lub (ii) eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii, w ramach refundacji aptecznej, w związku z proponowanym rozszerzeniem populacji refundacyjnej ze względu na wartości eGFR oraz wymagania dotyczące obecności albuminurii/białkomoczu i objęcie finansowaniem podgrupy z:

- eGFR w zakresie od 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², bez albuminurii i białkomoczu, lub
- eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem.

Problem zdrowotny

Przewlekłą chorobę nerek (PChN) definiuje się wg *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* jako utrzymujące się powyżej 3

miesiący nieprawidłowości budowy lub czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m², albuminuria, nieprawidłowości osadu moczu, zaburzenia czynności cewek nerkowych, nieprawidłowości strukturalne w badaniach obrazowych, nieprawidłowości histopatologiczne, stan po przeszczepieniu nerek), mające znaczenie dla zdrowia.

Przewlekła choroba nerek jest wynikiem czynnościowych lub anatomicznych nieprawidłowości różnych struktur nerki będących wynikiem chorób podstawowych (np. cukrzyca), natomiast zmniejszanie się GFR jest najczęściej skutkiem zmniejszenia liczby czynnych nefronów w następstwie stwardnienia kłębuszków, zaniku cewek nerkowych i włóknienia tkanki śródmiąższowej nerek. Obraz kliniczny PChN zależy od stopnia jej zaawansowania oraz choroby podstawowej, przez co obejmuje szerokie spektrum objawów. W miarę postępu PChN i zmniejszania GFR gromadzą się we krwi tzw. toksyny mocznicowe, zmniejsza się wytwarzanie erytropetyny przez nerki co prowadzi do niedokrwistości oraz 1α -hydroksylacja witaminy D co jest jedną z przyczyn hipokalcemii i wtórnej nadczynności przytarczyc. Nerki tracą też zdolność utrzymania homeostazy środowiska wewnętrznego: prawidłowej wolemii, składu elektrolitowego i pH krwi (stopniowo narasta kwasica nieoddechowa). PChN wywołuje układowy stan zapalny i stres oksydacyjny, które przyczyniają się do rozwoju i nasilenia wielu zaburzeń narządowych. Wraz z dalszym postępowaniem choroby u pacjentów zachodzi konieczność dializoterapii i przeszczepienia nerki.

Dane z literatury wskazują, że chorzy z PChN stanowią od 11% do 18% populacji Polskiej. Wg analizy opublikowanej na portalu NFZ e-zdrowie w oparciu o globalne wskaźniki oszacowano chorobowość w Polsce na poziomie 11% populacji. Zgodnie z danymi prezentowanymi w

Mapach Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026 zapadalność na PChN w 2023 r. wynosi 147 788 osób, a chorobowość 4 543 226 osób.

Oceniana interwencja

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem ko-transportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT-1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesącza kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu (*ChPL Jardiance 2024*).

Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej (*ChPL Jardiance 2024*).

Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na: zwiększenie sprzężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia

wewnątrz-kłębuszkowego, zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, hamowanie aktywności układu współczulnego oraz zmniejszenie napięcia ściany lewej komory serca, o czym świadczą niższe wartości NT-pro-BNP i korzystny wpływ na przebudowę serca, ciśnienie napełniania i funkcję rozkurczową, jak również zachowanie struktury i czynności nerek. Inne działania, takie jak zwiększenie hematokrytu, zmniejszenie masy ciała i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, mogą dodatkowo przyczynić się do korzystnego wpływu na serce i nerki.

Niezaspokojone potrzeby zdrowotne

Układy krążenia, nerkowy i metaboliczny są wzajemnie powiązane i można wskazać wiele czynników ryzyka oraz mechanizmów powstawania nieprawidłowości, które dotyczą wszystkich tych układów. Zaburzenia czynności jednego układu mogą przyspieszyć wystąpienie objawów ze strony innych układów, co wpływa na rozwój wzajemnie powiązanych chorób, np. cukrzycy typu 2, chorób układu krążenia, niewydolności serca i choroby nerek, a to z kolei zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Analogicznie poprawa stanu zdrowia w zakresie jednego układu może prowadzić do pozytywnych wyników w zakresie wszystkich pozostałych.

Przewlekła choroba nerek, będąca jedną ze składowych chorób sercowo-nerkowo-metabolicznych to znaczący problem dla zdrowia publicznego, będący przyczyną poważnego obciążenia klinicznego i ekonomicznego. Prognozy wskazują, że zapadalność na PChN systematycznie rośnie, do czego mogą przyczyniać się zwiększone rozpowszechnienie chorób podstawowych leżących u jej podłoża (np. cukrzycy) czy starzenie się społeczeństwa. W dłuższej

perspektywie, wraz z postępem choroby pacjenci obarczeni są coraz wyższym ryzykiem hospitalizacji, konieczności dializoterapii i przeszczepienia nerki oraz zgonu. Choroba ta wpływa też istotnie na ich jakość życia, a objawy stopniowo upośledzają funkcjonowanie pacjentów.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w spowalnianiu progresji PChN są stosowane głównie ARB, inhibitory ACE, inhibitory SGLT2, agoniści GLP-1 oraz statyny (jeśli istnieją wskazania kliniczne). Należy przy tym zauważyć, że wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że leczenie inhibitorami SGLT2 należy rozpocząć już na wczesnym etapie choroby, u pacjentów z ACR ≥ 25 mg/mmol (UKKA 2023), a więc przed rozwinięciem „makroalbuminurii”. Przeciwnie do tych zaleceń, finansowane dla polskich chorych na PChN inhibitory SGLT2 – empagliflozyna i dapagliflozyna, objęte są refundacją w populacji dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Sytuacja ta powoduje, że bez dostępu do leczenia inhibitorem SGLT2 pozostaje wciąż wielu chorych, gdyż zgodnie z zakresem rejestracyjnym produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek. Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczęcia leczenia empagliflozyną u pacjentów z eGFR < 20 ml/min/1,73 m².

Wybór populacji docelowej

W chwili obecnej produkt leczniczy Jardiance finansowany jest w leczenie przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie

krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii (MZ 17/06/2024).

Proponowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Jardiance obejmuje dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz:

- eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub
- eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

Tak sformułowane zapisy wskazania refundacyjnego pozwalają na objęcie refundacją nowej populacji chorych na PChN:

- eGFR w zakresie od 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², bez albuminurii i białkomoczu, lub
- eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem.

Jednocześnie zapisy te stanowią uszczegółowienie wskazania rejestracyjnego i są zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej i opiniami ekspertów, odpowiadając z jednej strony na niezaspokojone potrzeby zdrowotne (dostęp do skutecznego leczenia, wpływającego na zmniejszenie ryzyka istotnych zdarzeń klinicznych, jak zdarzenia nerkowe, sercowo-naczyniowe oraz zgonu, bez odraczania w czasie możliwości wdrożenia tych terapii do momentu wystąpienia znacznej albuminurii/białkomoczu oraz znaczącego spadku filtracji kłębuszkowej), a jednocześnie

sygnalizowane przez polskich praktyków klinicznych problemy z ilościowym oznaczaniem albuminurii/białkomoczem.

W celu określenia populacji refundacyjnej dla empagliflozyny planowane jest zastosowanie, rekomendowanego przez ekspertów kryterium „albuminuria lub białkomocznica”. W ślad za opiniami ekspertów za spełnienie kryterium „albuminuria” przyjmuje się potwierdzenie ACR ≥ 30 mg/g w badaniu ilościowym. Ponadto, jak wskazują opublikowane opinie polskich ekspertów klinicznych, warunkiem rzeczywistego udostępnienia inhibitorów SGLT2 u pacjentów z PChN jest dopuszczenie możliwości stosowania tych leków na podstawie dodatniego wyniku jakościowego/półilościowego oznaczenia białkomoczem testem paskowym, zgodnie z zaleceniami KDIGO.

Należy przy tym zauważyć, że wnioskowana populacja dla empagliflozyny różni się nieznacznie od populacji uwzględnianej w badaniu rejestracyjnym *EMPA-KIDNEY*, do którego włączano pacjentów z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m² lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² po potwierdzeniu zwiększonej albuminurii, wyrażonej stosunkiem albuminy do kreatyniny w moczu (uACR) ≥ 200 mg/g (lub, w przypadku niedostępności oznaczenia uACR – białkomoczem, wyrażonego stosunkiem białka do kreatyniny [uPCR] ≥ 300 mg/g). Opisane powyżej, nieznaczne poszerzenie wnioskowanej populacji poza populację badania wynika z opisanych już wyżej ograniczeń możliwości ilościowego oznaczenia albuminurii w rzeczywistej praktyce klinicznej, w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej. Populacja wnioskowana dla leku Jardiance stanowi również poszerzenie możliwości leczenia inhibitorami SGLT2 poza obecną populację refundacyjną dla empagliflozyny i dapagliflozyny (eGFR < 60 ml/min/1,73 m², z

albuminurią lub białkomoczem). Jednocześnie rozszerzenie to umożliwi objęcie efektywnym leczeniem nefroprotekcijnym pacjentów z PChN już na wczesnym etapie choroby, przed wystąpieniem umiarkowanego lub znacznego zwiększenia albuminurii, co jest uzasadnione zarówno ze względów klinicznych – pozwoli to spowolnienie ubytku eGFR i progresji albuminurii, a w dalszej perspektywie – zdarzeń nerkowych i sercowo-naczyniowych, jak i ekonomicznych – przyczyni się do spadku liczby hospitalizacji oraz opóźnienia momentu rozpoczęcia wysoce kosztocłonnego leczenia nerkozastępczego czy konieczności opieki nad pacjentem po przeszczepieniu. Jak wykazano w badaniu rejestracyjnym dla empagliflozyny lek ten znacząco zmniejsza ryzyko progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, HR = 0,72 (95% CI: 0,64; 0,82), $p < 0,001$. Refundacja empagliflozyny będzie odpowiadać zatem na niezaspokojone potrzeby medyczne tej grupy pacjentów, wpływając na podstawowe cele leczenia PChN. Pomoże ona także pozytywnie wpłynąć na system ochrony zdrowia poprzez istotne zmniejszenie kosztów związanych z zachorowaniem na PChN.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Leczenie PChN obejmuje leczenie przyczynowe i hamowanie postępu PChN, zapobieganie powikłaniom PChN i ich leczenie, leczenie chorób współistniejących, zapobieganie chorobom układu krążenia, przygotowanie do leczenia nerkozastępczego i leczenie nerkozastępcze.

Postępowanie mające na celu hamowanie postępu PChN i zapobieganie powikłaniom powinno obejmować: normalizację ciśnienia tętniczego, zmniejszenie białkomoczem, wyrównanie metaboliczne cukrzycy, zaprzestanie palenia tytoniu, regularny wysiłek fizyczny, leczenie

hiperlipidemii, stosowanie leków o potwierdzonym działaniu nefroprotekcijnym, unikanie leków nefrotoksycznych, leczenie niedokrwistości, zapewnienie drożności dróg moczowych, zapobieganie zaburzeniom gospodarki wapniowo-fosforanowej i ich leczenie, postępowanie dietetyczne (ograniczenie ilości białka i fosforanów w diecie, zapobieganie niedożywieniu białkowo-kalorycznemu), zapobieganie zakażeniom poprzez szczepienia.

Dla wszystkich pacjentów z PChN rekomenduje się zmniejszenie białkomoczu do wartości <1 g/d (lub optymalnie $<0,3$ g/d). W tym celu w każdym przypadku, gdy nie występują przeciwwskazania, należy zastosować ACEi lub ARB, które obniżając ciśnienie w naczyniach kłębuszka powodują zmniejszenie białkomoczu. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi rekomendowane jest również stosowanie inhibitorów SGLT 2 i agonistów GLP 1. W celu leczenia hiperlipidemii u pacjentów z PChN powszechnie stosuje się statyny.

Spośród wymienionych finansowaniem dla polskich pacjentów z PChN objęte są leki z grup ARB, inhibitorów ACE i statyny. Finansowaniem ze środków publicznych objęte jest również dodanie do nich floszyny (empagliflozyna, dapagliflozyna), natomiast brak jest finansowania agonistów GLP-1.

Wnioskowana populacja docelowa dla empagliflozyny obejmuje dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz:

- eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do <45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub
- eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m² oraz

albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

Należy przy tym zauważyć, że w chwili obecnej empagliflozyna jest już objęta finansowaniem w leczeniu PChN u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACEi/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Tym samym sformułowane powyżej zapisy wskazania refundacyjnego wskazują, że przedkładane analizy odnoszą się jedynie do nowej, nieobjętej jeszcze refundacją populacji chorych na PChN:

- eGFR w zakresie od 20 ml/min/1,73 m² do <45 ml/min/1,73 m², bez albuminurii i białkomoczu, lub
- eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem.

W takim samym zakresie jak obecny zakres finansowania empagliflozyny w leczeniu PChN refundacją objęty jest również inny inhibitor SGLT2 – dapagliflozyna (MZ 17/06/2024). Analizując zakres wnioskowanego nowego, rozszerzającego wskazania refundacyjnego dla empagliflozyny w porównaniu do stanu obecnego refundacji floszyn w Polsce widocznym jest, że wciąż duża grupa pacjentów pozostaje bez dostępu do leczenia inhibitorami SGLT2. W związku z faktem, że przedkładane analizy mają na celu ocenę efektywności leczenia empagliflozyną wyłącznie w populacji chorych obecnie nieobjętych finansowaniem leczenia tą substancją oraz biorąc pod uwagę, że dapagliflozyna jest obecnie finansowana w populacji zbieżnej z tą, w której objęta refundacją jest empagliflozyna należy uznać, że **dapagliflozyna (dodana do**

SoC) nie stanowi właściwego komparatora w ramach przedkładanych analiz.

Jak wskazują opublikowane opinie polskich ekspertów klinicznych w chwili obecnej brak jest możliwości wykonywania rutynowo w POZ badania albuminurii i innych badań oceniających ilościowo białkomocz i albuminurię (*Dębska-Ślizień 2023, Krajewska 2023*), co utrudnia identyfikację chorych z białkomoczem/albuminurią w pomiarze ilościowym i poważnie ogranicza możliwości zgodnego z zakresem wskazania refundacyjnego ($ACR \geq 200$ mg/g) rozpoczęcia leczenia refundowaną flozyną. Jednocześnie, jak wskazują eksperci kliniczni (*Adamczak 2023, Krajewska 2023*) oraz wytyczne praktyki klinicznej (*UKKA 2023, KDIGO 2024*) celowe jest rozpoczęcie leczenia inhibitorami SGLT2 już na wczesnym etapie PChN, pacjentów z $ACR \geq 30$ mg/mmol, co pozwala na spowolnienie progresji choroby i zmniejsza koszty leczenia. Praktyka kliniczna wśród pacjentów z brakiem dostępu do leczenia flozynami obejmuje podawanie leków rekomendowanych wytycznymi klinicznymi i finansowanych ze środków publicznych tj. ACEi/ARB ± innych leków np. statyn stosowanych wg wskazań klinicznych. **Należy jednak zauważyć, że w praktyce klinicznej empagliflozyna będzie stosowana jako terapia dodana i nie zastąpi dotychczas stosowanej terapii standardowej (ACEi, ARB ani statyn/innych dodatkowych leków, w zależności od chorób współistniejących). Z uwagi na wnioskowane wskazanie refundacyjne empagliflozyny jako terapii dodanej do dotychczas stosowanego leczenia uznano, że odpowiednim, podstawowym komparatorem dla empagliflozyny we wskazanej grupie pacjentów jest kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (+/- placebo celem zaślepienia empagliflozyny w badaniach kontrolowanych).** Podobnie w badaniu rejestracyjnym *EMPA-KIDNEY* od pacjentów wymagano ustabilizowanego, standardowego leczenia lekiem

hamującym układ renina-angiotensyna (RAS), tj. monoterapii ACEi lub ARB, które było kontynuowane w jego trakcie. Do badania włączani byli także pacjenci nietolerujący leczenia ACEi/ARB lub u których wspomniane leczenie nie było wskazane (np. z uwagi na inne jednocześnie stosowane leki lub choroby współistniejące), pod warunkiem udokumentowania przyczyny niestosowania takiego leczenia. Dodatkowo wszyscy pacjenci w okresie trwania badania mieli dostęp do właściwej, zindywidualizowanej opieki, prowadzonej zgodnie z uznawanymi w danym regionie – miejscowymi, krajowymi lub międzynarodowymi wytycznymi. Opieka ta miała obejmować postępowanie mające na celu zmniejszenie ryzyka progresji choroby nerek, choroby sercowo-naczyniowej oraz innych schorzeń częstych u pacjentów z PChN (takich jak zespół zaburzeń mineralnych i kostnych, niedokrwistość nerkopochodna i kwasica metaboliczna), poprzez modyfikację czynników ryzyka poddających się leczeniu, w tym kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą, kontrolę ciśnienia tętniczego krwi i leczenie dyslipidemii. W badaniu najczęściej stosowano leczenie hipolipemizujące (66,2%) i leki moczopędne (42,6%), beta-blokery (41,8%) oraz leki przeciwplatekcyjne lub antykoagulanty (38,7%). Na zbliżony rozkład udziałów poszczególnych terapii w leczeniu polskich pacjentów z PChN wskazywali również ankietowani eksperci kliniczni – ACEi/ARB stosowane są u 79% chorych, statyny u 59% a leki moczopędne u 46%.

Jako potencjalny komparator dla empagliflozyny należy również rozpatrzyć inną grupę leków tj. agonistów GLP-1. Grupa ta wskazywana przez wytyczne kliniczne jako leczenie możliwe do zastosowania w populacji chorych z PChN i cukrzycą typu 2 (*ADA 2024, AHA 2020*), jednak ze względu na większe doświadczenie w stosowaniu agonistów GLP-1 u pacjentów w stadium 4-5 PChN (niedializowanych), zaleca się

rozważenie zastosowania w pierwszej kolejności inhibitorów SGLT2 na wcześniejszych stadiach PChN, a następnie zmianę na agonistę GLP-1 w miarę postępu choroby (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) (AHA 2020). Warto zauważyć, że w chwili obecnej żaden z leków z grupy agonistów GLP-1 nie posiada rejestracji w populacji chorych na PChN. Z uwagi na powyższe, biorąc pod uwagę brak wskazań rejestracyjnych do stosowania w populacji chorych na PChN, wytyczne kliniczne pozycjonujące leki z tej grupy jako możliwe do zastosowania w innej populacji docelowej niż wnioskowana dla empagliflozyny – na dalszych etapach choroby po leczeniu inhibitorami SGLT2 oraz przy braku finansowania w populacji polskiej **agoniści GLP-1 nie stanowią komparatora dla empagliflozyny w niniejszej analizie.**

W warunkach polskich w leczeniu PChN finansowany jest również niesteroidowy MRA – finerenon. Lek Kerendia jest obecnie objęty refundacją we wskazaniu przewlekła choroba nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) w przebiegu cukrzycy typu 2, u dorosłych pacjentów leczonych insuliną (MZ 17/06/2024). Kryteria te *de facto* oznaczają, że finansowaniu podlega leczenie chorych na PChN w stadium 3 i 4 (z eGFR w zakresie 30-60 ml/min/1,73 m²) i albuminurią (ACR ≥30 mg/g) co wynika z analizy dokumentacji złożonej do AOTMiT/MZ w związku z oceną zasadności refundacji tego leku (AOTMiT 62/2022). Należy przy tym zauważyć, że populacja ta jest zwarta w obecnej populacji refundacyjnej dla leku Jardiance (tj. pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73m², albuminurią lub białkomoczem), a tym samym **finerenon nie stanowi właściwego komparatora dla empagliflozyny w rozważanej nowej populacji refundacyjnej.**

Podsumowując jako właściwy komparator dla empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu wybrano kontynuację dotychczasowej terapii

standardowej (SoC) (+/- placebo celem zaślepienia ocenianej interwencji). W ramach podstawowej SoC zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym wskazać należy leczenie lekiem hamującym układ renina-angiotensyna (RAS), tj. monoterapia inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistą receptora angiotensyny (ARB) przez co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazania do stosowania takiej terapii (oraz dodatkowo inne leczenie w zależności od chorób współistniejących i etiologii PChN).

Zakres analiz

Analiza efektywności klinicznej

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (Higgins 2023).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych tj. badań zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów

kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli z przewlekłą chorobą nerek (PChN) oraz:
 - eGFR w zakresie od 20 ml/min/1,73 m² do <45 ml/min/1,73 m², bez albuminurii i białkomoczu, lub
 - eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem
 stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

W przypadku nieodnalezienia wysokiej jakości badań klinicznych przeprowadzonych w populacji spełniającej w/w kryteria, do przeglądu włączano badania przeprowadzone w szerszej populacji dorosłych chorych z PChN, o ile

 - w badaniu przeprowadzono analizę w podgrupach pacjentów wyróżnionych ze względu na wyjściowe wartości eGFR lub albuminurię (uACR) / białkomocz; lub
 - populacja badania spełniała jedno z kryteriów definiujących ocenianą populację (tj. włączano pacjentów z eGFR od 20 do <45 ml/min/1,73 m² lub z eGFR od 60 do <90 ml/min/1,73 m² lub z uACR <30 mg/g lub z uACR >30 mg/g)..
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – empagliflozyna, stosowana doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, jako terapia dodana do leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane (EMPA);
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – kontynuacja stosowanego dotychczas leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane (SoC, ang. *Standard of Care*) +/- placebo;
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):**
 - skuteczność:
 - zdarzenia nerkowe: progresja choroby nerek, schyłkowa niewydolność nerek, rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki, spadek eGFR względem wartości wyjściowej o $\geq 40\%$, $\geq 50\%$, $\geq 57\%$ (podwojenie stężenia kreatyniny), spadek eGFR do wartości odpowiadających schyłkowej niewydolności nerek (< 10, < 15 ml/min/1,73 m²), zgon z przyczyn nerkowych;
 - zdarzenia sercowo-naczyniowe: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (4P-MACE, 3P-MACE), hospitalizacja z powodu niewydolności serca
 - hospitalizacje, bez względu na przyczynę
 - zgony, bez względu na przyczynę
 - złożone punkty końcowe obejmujące w/w zdarzenia nerkowe, sercowo-naczyniowe, hospitalizacje lub zgony
 - zastępcze punkty końcowe związane z czynnością nerek: wartości końcowe lub zmiany wartości eGFR, wartości końcowe lub zmiany nasilenia albuminurii (uACR) lub progresja albuminurii do wyższej kategorii wg KDIGO, wartości

- końcowe lub zmiany nasilenia białkomoczu (uPCR), wartości końcowe lub zmiany stężenia kreatyniny w surowicy
 - dna moczanowa
 - nowe rozpoznanie cukrzycy
 - wartości końcowe lub zmiany stężenia HbA1c lub glukozy
 - konieczność stosowania innych leków, terapii
 - jakość życia;
- o bezpieczeństwo:
 - zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie)
 - przerwanie leczenia
 - hospitalizacje związane ze zdarzeniami niepożądanymi
 - wartości końcowe lub zmiany w zakresie ocenianych w praktyce klinicznej parametrów klinicznych lub laboratoryjnych: masa ciała, ciśnienie tętnicze krwi, aktywność transaminaz wątrobowych, potas, sód, wapń, magnez, fosforany, hematokryt, hemoglobina, kwas moczowy, lipidogram, inne raportowane;
 - ostry spadek eGFR w początkowym okresie leczenia;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):**
 - o badania pierwotne, których wyniki opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim
 - badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym pragmatyczne);
 - badania obserwacyjne (pro- lub retrospektywne, w tym badania oparte na rejestrach pacjentów) z obecnością grupy kontrolnej (w której stosowano SoC lub DAPA+SoC); oraz bez grupy kontrolnej (oceniające co najmniej 20 pacjentów);
 - o materiały niepublikowane udostępnione przez Wnioskodawcę oraz doniesienia konferencyjne lub listy do redakcji, prezentujące dodatkowe, tj. nieuwzględnione w publikacjach, wyniki opublikowanych w postaci co najmniej jednego artykułu pełnotekstowego badań pierwotnych, które spełniły wszystkie pozostałe kryteria włączenia do analizy
 - o badania wtórne opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim, obejmujące ocenę EMPA lub inhibitorów SGLT2 w populacji chorych na PChN: przeglądy systematyczne lub przeglądy systematyczne z metaanalizą.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Page 2021*).

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie planuje się zastosowania słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęcie ona również opracowania wtórne. Do analizy zostaną włączane przeglądy systematyczne (PS) i raporty HTA oparte na PS dotyczące oceny skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa empagliflozyny, stosowanej w dawce 10 mg dziennie u chorych z rozpoznaniem PChN, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz

ich syntezy. Dopuszcza się również włączenie opracowań, w których analizowana populacja stanowiła zawężenie populacji docelowej np. pacjenci z cukrzycową chorobą nerek lub chorzy z PChN oraz z rozpoznaną niewydolnością serca, pod warunkiem spełnienia kryteriów opisanych powyżej.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Jardiance w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Jardiance w ramach

refundacji aptecznej, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Jardiance w ramach wnioskowanego wskazania w refundacji aptecznej

powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Jardiance jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Jardiance w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach refundacji aptecznej w populacji chorych na PChN.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Jardiance. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia PChN. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, počawszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna, EMPA), inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek (PChN), z (i) eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m² lub (ii) eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii, w ramach refundacji aptecznej, w związku z proponowanym rozszerzeniem populacji refundacyjnej ze względu na wartości eGFR oraz wymagania dotyczące obecności albuminurii/białkomoczu i objęcie finansowaniem podgrupy z:

- eGFR w zakresie od 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², bez albuminurii i białkomoczu, lub
- eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Przewlekła choroba nerek (ICD-10: N18)

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 **przewlekła choroba nerek** (PChN) została opatrzona kodem N18 (*ICD-10 2019*), natomiast wg klasyfikacji ICD-11 bieżącego roku jest oznaczona kodem GB61 (*ICD-11 2024*).

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (*ICD-10 2019*).

ICD-10	Rozpoznanie
N18	Przewlekła niewydolność nerek
N18.0	Schyłkowa niewydolność nerek
N18.8	Inna przewlekła niewydolność nerek
N18.9	Przewlekła niewydolność nerek, nieokreślona

2.2 Rozpoznanie i stopień zaawansowania

Przewlekłą chorobę nerek (PChN) definiuje się wg *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* jako utrzymujące się powyżej 3 miesięcy nieprawidłowości budowy lub czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m², albuminuria, nieprawidłowości osadu moczu, zaburzenia czynności cewek nerkowych, nieprawidłowości strukturalne w badaniach obrazowych, nieprawidłowości histopatologiczne, stan po przeszczepieniu nerek), mające znaczenie dla zdrowia (*Myśliwiec 2023*).

Tabela 2. Kryteria rozpoznania PChN wg KDIGO (*Myśliwiec 2023*).

Kryteria rozpoznania PChN (którekolwiek z poniższych obecne przez > 3 mies.)	
Markery uszkodzenia nerek	<ul style="list-style-type: none"> Albuminuria (utrata z moczem ≥ 30 mg/d lub wskaźnik albumina/kreatynina ≥ 30 mg/g) Nieprawidłowości osadu moczu (izolowany krwinkomocz z obecnością dysmorficznych erytrocytów, wałeczki erytrocytowe, wałeczki leukocytowe, wałeczki tłuszczowe, wałeczki ziarniste oraz komórki nabłonka cewek nerkowych) Zaburzenia czynności cewek nerkowych (nerkowe kwasice cewkowe, moczówka prosta nerkowa, nerkowa utrata potasu lub magnezu, zespół Fanconiego, białkomocz inny niż albuminuria, cystynuria) Nieprawidłowości histopatologiczne znane tj. potwierdzone biopsją nerki lub prawdopodobne (glomerulopatie, choroby naczyniowe, choroby cewkowo-śródmiąższowe, choroby z obecnością torbieli i wrodzone) Nieprawidłowości strukturalne wykrywane badaniami obrazowymi (wielotorbielowałość nerek z wyjątkiem torbieli prostych nerek, dysplazja nerek, wodonercze w następstwie przeszkody w odpływie moczu, bliznowacenie kory nerek w następstwie zawałów, odmiedniczkowego zapalenia nerek lub odpływu pęcherzowo-moczowodowego, guzy nerek lub choroby naciekowe, zwężenie tętnicy nerkowej, nerki małe o zwiększonej echogeniczności i zatartym różnicowaniu korowo-rdzeniowym) Stan po transplantacji nerki
Zmniejszone GFR	GFR < 60 ml/min/1,73 m ² (kategorie GFR G3a–G5)

W dalszym toku postępowania diagnostycznego konieczne jest ustalenie przyczyn PChN, rozpoznanie obecności czynników przyspieszających postęp PChN (zwłaszcza podlegających modyfikacji), chorób współistniejących i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego tradycyjnych (nadciśnienie, cukrzyca, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość) i nietradycyjnych charakterystycznych dla PChN (albuminuria, niedokrwistość, zaburzenia gospodarki mineralnej, stres oksydacyjny, zapalenie, niedożywienie, zaburzenia wodno-elektrolitowe) (*Myśliwiec 2023*).

W procesie rozpoznawania PChN wykonuje się szereg badań w tym badania wstępne wykonywane niezależnie od etiologii choroby (badanie ogólne moczu – ocenę albuminurii i osadu moczu, ocenę stężenia kreatyniny w surowicy i oszacowanie GFR, oznaczenie stężenia sodu, potasu, chlorków i glukozy w surowicy, morfologię i USG nerek). Konieczne jest również przeprowadzenie szeregu badań w celu ustalenia rodzaju PChN, oceny nasilenia zaburzeń metabolicznych, obecności czynników ryzyka postępu PChN

oraz obecności powikłań PChN (oceny albuminurii lub białkomoczu dobowego; lipidogram; OB i CRP – w ramach oceny nasilenia stanu zapalnego; stężenia wapnia, fosforanów nieorganicznych, PTH, witaminy D w surowicy, aktywności fosfatazy zasadowej – w ramach diagnostyki niedoboru witaminy D, wtórnej nadczynności przytarczyc i osteodystrofii nerkowej; ferrytyny, wysycenia transferyny, odsetek niedobarwliwych erytrocytów – w celu oceny gospodarki żelazowej w diagnostyce/leczeniu niedokrwistości; gazometrii krwi tętnicznej lub arterializowanej krwi włóścikowej; stężenia albuminy – w ramach oceny stanu odżywienia; EKG; RTG klatki piersiowej; badania obrazowe układu moczowego inne niż USG; stężenia mocznika w surowicy, kwasu moczowego; glikemii i hemoglobiny glikowanej – pod kątem cukrzycy; autoprzeciwciał – charakterystycznych dla chorób układowych tkanki łącznej; autoprzeciwciał przeciwko receptorowi typu 1 dla fosfolipazy A₂ – swoistych dla pierwotnego błoniastego kłębuszkowego zapalenia naczyń; składowych dopełniacza – charakterystycznych dla niektórych glomerulopatii; badań wirusologicznych w kierunku zakażeń wirusami hepatotropowymi; immunoelektroforezy, immunofiksacji, oznaczenia łańcuchów γ lub κ immunoglobulin w surowicy i w moczu; biopsji nerki; badań genetycznych w nefropatiach wrodzonych) (*Myśliwiec 2023*).

Kluczowe dla rozpoznania PChN są więc ocena GFR i/lub albuminurii. Wielkość GFR szacuje się na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, używając wzoru CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) lub skróconego wzoru MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*). Albumina jest dominującym ilościowo białkiem traconym z moczem w chorobach nerek. Wielkość albuminurii określa się na podstawie wskaźnika albumina/kreatynina w dowolnej próbce moczu lub dobowej utracie albuminy z moczem (uACR) (*Myśliwiec 2023*). Taki pomiar, z uwagi na dokładność metod laboratoryjnego oznaczania albuminy w moczu jest powszechnie zalecanym testem wykonywanym w celu wykrycia białkomoczu i oceny ryzyka postępu choroby nerek oraz powikłań sercowo-naczyniowych. Do oznaczania białkomoczu mogą być wykorzystywane również testy paskowe, które wykazują najwyższą czułość dla albuminy. W zależności od producenta pierwszy wynik dodatni, zwykle „śląd” lub „+” wskazuje na albuminurię 30-300 mg/l (i odpowiada wskaźnikowi albumina/kreatynina 30-300 mg/g), przy czym dodatni wynik testu paskowego wymaga potwierdzenia laboratoryjnego w pierwszej rannej próbce moczu. Wcześniej stosowano pojęcia „mikro-” i „makroalbuminuria”, odpowiadające odpowiednio wartościom uACR uACR ≥ 30 do ≤ 300 mg/g i uACR > 300 mg/g, jednak obecnie nie zaleca się stosowania tych terminów a odpowiadających im „albuminuria umiarkowanie zwiększona” i „albuminuria znacznie zwiększona” (*Kokot 2022*). Kategorie wielkości albuminurii i białkomoczu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Kategorie wielkości albuminurii i białkomoczu oraz zależności między nimi (Kokot 2022).

Wskaźnik	Jednostka	Kategoria		
		prawidłowy lub łagodnie zwiększenie	umiarkowane zwiększenie	poważne zwiększenie ¹
wskaźnik albumina/kreatynina ²	mg/g	<30	30-300	>300
	mg/mmol	<3	3-30	>30
dobowe wydalanie albuminy z moczem	mg/d ³	<30	30-300	>300
wskaźnik białko/kreatynina ²	mg/g	<150	150-500	>500
	mg/mmol	<15	15-50	>50
dobowe wydalania białka z moczem	mg/d ³	<150	150-500	>500
test paskowy do wykrywania białka ⁴		ujemny lub ślad	ślad do +	+ lub więcej

1 białkomocz nerczycowy, gdy wskaźnik albumina/kreatynina >2 000 mg/g (>2 000 mg/d) lub wskaźnik białko/kreatynina >3 000 mg/g (>3 000 mg/d);

2 w pierwszej rannej lub przygodnej próbce moczu; przy założeniu, że przeciętne wydalanie kreatyniny z moczem wynosi 1g/d lub 10 mmol/d;

3 w dobowej zbiórce moczu;

4 wynik testu paskowego zależy od zagęszczenia moczu.

Zaawansowanie PChN i związane z nim ryzyka następstw klinicznych określa się na podstawie wielkości przesączania kłębuszkowego (GFR, z ang. *glomerular filtration rate*) – kategoria/stadium G oraz albuminurii – kategoria/stadium A (Myśliwiec 2023), co przedstawiono w tabelach i na wykresie poniżej.

Tabela 4. Kategorie/stadia G w przewlekłej chorobie nerek (Myśliwiec 2023).

Kategoria/stadium G	Zakres wartości GFR (ml/min/1,73 m ²)	Opis kategorii GFR
G1	≥90	prawidłowe lub zwiększone
G2	60–89	nieznacznie zmniejszone
G3a	45–59	nieznacznie lub umiarkowanie zmniejszone
G3b	30–44	umiarkowanie lub znacznie zmniejszone
G4	15–29	znacznie zmniejszone
G5	<15	niewydolność nerek

Tabela 5. Kategorie/stadia A w przewlekłej chorobie nerek (Myśliwiec 2023).

Kategoria/stadium A	Zakres wartości albuminurii		Opis kategorii albuminurii
	Dobowa utrata z moczem (mg/dl)	Wskaźnika albumina/ kreatynina (mg/g)	
A1	<30	<30	prawidłowa lub nieznacznie zwiększona
A2	30–300	30–300	umiarkowanie zwiększona
A3	>300	>300	znacznie zwiększona

Zgodnie z kryteriami rozpoznania przewlekłej choroby nerek, rozpoznanie obejmuje pacjentów z kategorią GFR od G3a do G5 (eGFR <60 ml/min/1,73m²) oraz przewlekłą albuminurią w kategorii A2 i A3 (ACR ≥ 30 mg/g) (KDIGO 2024).

Wykres 1. Kategorie/stadia G w przewlekłej chorobie nerek (*Myśliwiec 2023*).

				Kategorie stałej albuminurii (iloraz stężeń albuminy do kreatyniny)		
				A1	A2	A3
Ryzyko następstw klinicznych:						
Małe		Duże				
Umiarkowanie zwiększone		Bardzo duże				
				Prawidłowa do nieznacznie zwiększonej	Umiarkowanie zwiększona	Znacznie zwiększona
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Kategorie GFR (ml/min/1,73 m ²)	G1	Prawidłowe lub zwiększone	≥90	Jeśli nie występuje inna nieprawidłowość – nie ma PChN		
	G2	Nieznacznie zmniejszone	60–89			
	G3a	Nieznacznie do umiarkowanie zmniejszonego	45–59			
	G3b	Umiarkowanie do znacznie zmniejszonego	30–44			
	G4	Znacznie zmniejszone	15–29			
	G5	Niewydolność nerek	<15			

2.3 Etiologia i patofizjologia

Przewlekła choroba nerek jest wynikiem czynnościowych lub anatomicznych nieprawidłowości różnych struktur nerki, natomiast zmniejszanie się GFR jest najczęściej skutkiem zmniejszenia liczby czynnych nefronów w następstwie stwardnienia kłębuszków, zaniku cewek nerkowych i włóknienia tkanki śródmiąższowej nerek. W tabeli poniżej podsumowano przyczyny PChN (*Myśliwiec 2023*).

Tabela 6. Przyczyny PChN (*Myśliwiec 2023*).

Przyczyny PChN	
Najczęstsze	<ul style="list-style-type: none"> • Cukrzycowa choroba nerek • Pierwotne i wtórne glomerulopatie • Nefropatia nadciśnieniowa • Ostre uszkodzenie nerek • Cewkowo-śródmiąższowe choroby nerek (np. odmiedniczkowe zapalenie nerek lub polekowe uszkodzenie nerek) • Wielotorbielowatość nerek dziedziczona autosomalnie dominująco • Nefropatia niedokrwienne, najczęściej miażdżycowa • Przewlekły zespół sercowo- nerkowy (typ 2)
Rzadsze	<ul style="list-style-type: none"> • Nefropatia zaporowa • Sarkoidoza • Amyloidoza • Szpiczak plazmocytowy i gammopatie monoklonalne o znaczeniu nerkowym • Mikroangiopatie zakrzepowe • Zespół Alporta • Nefropatia HIV • Stan po nefrektomii (jednej nerki, obustronnej, kilku oszczędzających) • Kamica odlewowa • Wady wrodzone nerek i układu moczowego • Postępująca utrata czynności nerki przeszczepionej

2.4 Obraz kliniczny

Większość chorób nerek może powodować stopniową utratę nefronów, co prowadzi do przeciążenia pozostałych, przede wszystkim z powodu hiperfiltracji. Początkowo kłębuszki ulegają przerostowi, ale następnie dochodzi do ich stwardnienia i włóknienia tkanki śródmiąższowej, co powoduje upośledzenie czynności nerek (*Myśliwiec 2023*).

W miarę postępu PChN i zmniejszania GFR gromadzą się we krwi tzw. toksyny mocznicowe, zmniejsza się wytwarzanie erytropoetyny przez nerki co prowadzi do niedokrwistości oraz 1 α -hydroksylacja witaminy D co jest jedną z przyczyn hipokalcemii i wtórnej nadczynności przytarczyc. Nerki tracą też zdolność

utrzymania homeostazy środowiska wewnętrznego: prawidłowej wolemii, składu elektrolitowego i pH krwi (stopniowo narasta kwasica nieoddechowa). PChN wywołuje układowy stan zapalny i stres oksydacyjny, które przyczyniają się do rozwoju i nasilenia wielu zaburzeń narządowych (*Myśliwiec 2023*).

Obraz kliniczny PChN zależy od stopnia jej zaawansowania oraz choroby podstawowej. W początkowych okresach (kategorie G1-G2) mogą nie występować żadne objawy kliniczne lub są one niecharakterystyczne. W miarę postępu choroby i zmniejszania się GFR pojawiają się objawy i powikłania ze strony różnych narządów i układów, których częstość występowania zależy od zaawansowania PChN (*Myśliwiec 2023*). Objawy te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Objawy PChN (*Myśliwiec 2023*).

Objawy PChN	
Ogólne	<ul style="list-style-type: none"> Osłabienie, męczliwość, hipotermia
Objawy skórne	<ul style="list-style-type: none"> Bładość, suchość, szarobrunatny odcień, wybroczyny, świąd
Zaburzenia w układzie krążenia	<ul style="list-style-type: none"> Nadciśnienie tętnicze albo hipotensja, przerost lewej komory serca, zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca, zapalenie osierdzia, przyspieszona miażdżyca, zwapnienie naczyń
Zaburzenia w układzie oddechowym	<ul style="list-style-type: none"> Oddech kwasyczny, mocznicowe zapalenie opłucnej, przekrwienie i obrzęk płuc (płuco mocznicowe)
Zaburzenia w układzie pokarmowym	<ul style="list-style-type: none"> Utrata łaknienia, nudności i wymioty, mocznicowy zapach z ust, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, wrzód trawienny żołądka lub dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego, ostre zapalenie trzustki, wodobrzusze idiopatyczne, niedrożność porażenna przewodu pokarmowego
Zaburzenia czynności układu nerwowego i mięśni	<ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia ze strony OUN, drgawki i śpiączka, neuropatia obwodowa (czuciowa, ruchowa), neuropatia współczulna, sarkopenia
Zaburzenia hormonalne i metaboliczne	<ul style="list-style-type: none"> Niedobór aktywnej witaminy D i wtórna nadczynność przytarczyc, nieprawidłowa glikemia na czczo lub nieprawidłowa tolerancja glukozy, dyslipidemia (hipertriglicydemia, zmniejszone stężenie cholesterolu HDL, wzrost stężenie cholesterolu LDL – rzadziej), niedożywienie białkowo-kaloryczne, upośledzenie wzrastania dzieci i młodzieży, zaburzenia miesiączkowania, niepłodność i zaburzenia czynności seksualnych, stan przeładowania żelazem (może rozwinąć się w następstwie przetoczeń krwi)
Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej	<ul style="list-style-type: none"> Hiper- lub hipowolemia, hiper- lub hiponatremia, hiperkaliemia (w przypadku tubulopatii prowadzącej do utraty potasu może wystąpić hipokaliemia), kwasica nieoddechowa, hiperfosfatemia, hipo- lub hiperkalcemia
Zaburzenia morfologii krwi i odporności	<ul style="list-style-type: none"> Niedokrwistość, limfopenia, skaza krwotoczna, obniżona odporność, leukopenia i zmniejszona aktywność dopełniacza u chorych dializowanych
Zaburzenia mineralne i kostne	

W tabeli poniżej omówiono obraz kliniczny PChN w zależności od kategorii GFR.

Tabela 8. Obraz kliniczny PChN w zależności od kategorii GFR (*Mysłiwiec 2023*).

Kategoria GFR	Obraz kliniczny
G1 (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ²)	<ul style="list-style-type: none"> Objawy kliniczne zależne od choroby podstawowej lub nieprawidłowy osad moczu Zaburzenia metaboliczne charakterystyczne dla danej tubulopatii, w przypadku uszkodzenia cewek nerkowych Podwyższenie ciśnienia tętniczego Prawidłowe lub zwiększone przesączanie kłębuszkowe
G2 (GFR 60-89 ml/min/1,73 m ²)	<ul style="list-style-type: none"> Zmniejszona rezerwa nerkowa, zmniejszona zdolność cewek nerkowych do zagęszczenia i zakwaszania moczu zwiększające podatność na odwodnienie i zakażenia układu moczowego Fosfaturia będąca następstwem zwiększonego stężenia czynnika wzrostu fibroblastów (FGF-23) we krwi Niedobór aktywnej witaminy D, pobudzający przytarczycę do wydzielania parathormonu (PTH) U niektórych chorych niedokrwistość, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek i z cewkowo-śródmiąższowymi chorobami nerek
G3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m ²)	<ul style="list-style-type: none"> Wielomocz, nykturia, zwiększenie pragnienia Nadciśnienie tętnicze (u około 50% chorych) Zwiększone stężenie produktów przemiany białek (mocznik, kreatynina) i stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększone stężenie fosforanów (u części pacjentów) Niedokrwistość i będące jej następstwem osłabienie, zmniejszenie wydolności fizycznej i łatwe męczenie się Objawy ze strony przewodu pokarmowego: niesmak w ustach, utrata łaknienia, nudności
G4 (GFR 15-29 ml/min/1,73 m ²)	<ul style="list-style-type: none"> Wszystkie wcześniej występujące objawy ulegają wyraźnemu nasileniu, zwłaszcza dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego Nadciśnienie tętnicze (u 80% chorych) Przerost lewej komory, niewydolność serca Niedokrwistość (u większości chorych) i będące jej następstwem osłabienie i zmniejszona tolerancja wysiłku fizycznego Kwasica nieoddechowa oraz zaburzenia mineralne i kostne (zwapnienie tkanek miękkich, zwłaszcza błony środkowej tętnic i zastawek serca, towarzyszące adynamicznej chorobie kości lub wtórnej nadczynności przytarczyc)
G5 (GFR <15 ml/min/1,73 m ²)	<ul style="list-style-type: none"> Stadium niewydolności nerek Występują objawy ze strony prawie wszystkich narządów i układów Może występować mocznica – krańcowe stadium niewydolności nerek

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Szacuje się, że GFR zmniejsza się o 1-2 ml/min/1,73 m² rocznie, przy czym niekiedy tempo progresji może być znacznie szybsze a roczny spadek GFR wynosić nawet 15 ml/min/1,73 m² lub 25% lub następuje zmiana o ≥1 kategorię G PChN (*Myśliwiec 2023*).

Zwykle postęp choroby nie jest gwałtowny i nie prowadzi do szybkiego rozwoju niewydolności nerek. Z uwagi na ogólność objawów często też rozwój choroby może pozostać niezauważony, a sama choroba niezdiagnozowana. Końcowym etapem choroby jest niewydolność nerek, związana bezpośrednio z koniecznością dializoterapii i/lub przeszczepienia nerki. Przebieg choroby u większości pacjentów jest stały w dłuższych okresach i można go przewidzieć na podstawie dotychczasowego przebiegu zmniejszania się eGFR. U osób z PChN i GFR <60ml/min/1,73 m² (pacjentów w stadium co najmniej G3) przybliżone ryzyko konieczności leczenia nerkozastępczego w okresie kolejnych 2 i 5 lat można obliczyć za pomocą kalkulatora niewydolności nerek *Kidney Failure Risk Calculator*, który uwzględnia płeć, wiek, aktualne eGFR i aktualny białkomocz (*Myśliwiec 2023*).

Czynniki zwiększające ryzyko przyspieszonego postępu PChN obejmują czynniki niepoddające się modyfikacji (rodzaj choroby podstawowej, małą wyjściową wartość GFR, płeć męską i starszy wiek) oraz poddające się modyfikacji, niezależnie od rodzaju PChN (wielkość białkomoczu, nadciśnienie tętnicze, hiperlipemia, palenie tytoniu, hiperlipemia, niedokrwistość, kwasica nieoddechowa) (*Myśliwiec 2023*).

Do głównych przyczyn nagłego zaostrzenia PChN zalicza się: nakładające się ostre uszkodzenie nerek, odwodnienie, nefrotoksyczność leków, przeszkody w odpływie moczu, hipotensję, nadciśnienie tętnicze złośliwe, zaostrzenie niewydolności serca, odmiedniczkowe zapalenie nerek z powikłaniami, zator lub zakrzep tętnicy nerkowej, zakrzepicę żył nerkowych i zaostrzenie choroby podstawowej (*Myśliwiec 2023*).

Progresja PChN związana jest również z występowaniem powikłań tj. zakażenia, zaburzenia mineralne i kostne, niedokrwistość (*Myśliwiec 2023a*).

Znaczące obciążenie objawami oraz chorobami współistniejącymi u chorych na PChN związane jest z koniecznością zapewnienia opieki specjalistycznej, zwiększającą się wraz z postępem choroby. Wraz z progresją choroby zwiększa się również ryzyko hospitalizacji (*Gandjour 2020*). Przykładowo, dla pacjentów amerykańskich wykazano, że ryzyko hospitalizacji zwiększało się znamienne (p<0,001) w grupach wyróżnionych z uwagi na wyjściową wartość eGFR i wyniosło ono RR = 1,16 (95% CI: 1,09; 1,23) dla kohorty

z eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73m², RR = 1,45 (95% CI: 1,36; 1,55) dla pacjentów z eGFR od 30 do <45 ml/min/1,73m² i RR = 1,62 (95% CI: 1,50; 1,75) dla chorych z eGFR <30 ml/min/1,73m² (Schrauben 2020).

Zachorowanie na PChN związane jest ze zwiększoną śmiertelnością (zgony bez względu na przyczynę) w porównaniu do populacji ogólnej. W badaniach wykazano, że ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny wzrasta wraz w każdym kolejnym stadium PChN – HR dla zgonu bez względu na przyczynę w okresie obserwacji o medianie 5-let wynosił odpowiednio 1,23 dla stadium 3a, 1,72 dla stadium 3b i 2,96 dla stadiów 4/5 (Vidal-Petiot 2020). Podobnie, wykazano związek pomiędzy spadkiem eGFR a śmiertelnością – HR dla zgonu bez względu na przyczynę wynosił odpowiednio 0,99, 1,44, 1,85 i 2,74 dla kohort pacjentów ze spadkiem eGFR w zakresach 1-29%, 30-39%, 40-56% i ≥57% (Caplan 2021).

2.6 Epidemiologia

Świat

Zgodnie z danymi zaprezentowanymi w publikacji *GBD 2020*, podsumowującej wyniki międzynarodowego badania *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study* w 2017 r. na całym świecie odnotowano 697,5 mln (95% UI: 649,2; 752,0) przypadków PChN we wszystkich stadiach, przy ogólnoświatowym rozpowszechnieniu wynoszącym 9,1% (95% UI: 8,5; 9,8). Częstość występowania PChN wzrosła o 29,3% (95% UI: 26,4; 32,6) od 1990 r., podczas gdy wskaźnik częstości występowania standaryzowany względem wieku pozostawał stabilny (1,2% [95% UI: -1,1; 3,5]). W tym samym roku raportowano 1,2 mln (95% UI: 1,2; 1,3) zgonów z powodu PChN. Globalny wskaźnik śmiertelności z powodu przewlekłej choroby nerek w każdej grupie wiekowej wzrósł o 41,5% (95% UI: 35,2; 46,5) w latach 1990-2017, przy czym brak było istotnej zmiany współczynnika umieralności standaryzowanego względem wieku (2,8% [95% UI: -1,5; 6,3]) (*GBD 2020*). W tabeli poniżej podsumowano dane dotyczące chorobowości i umieralności z powodu PChN w poszczególnych rejonach świata.

Tabela 9. Chorobowość i umieralność z powodu PChN w poszczególnych rejonach świata (*GBD 2020*).

Region	Liczba zachorowań (95% UI)	Wskaźnik chorobowości/ 100 tys. osób ^ (95% UI)	Liczba zgonów (95% UI)	Wskaźnik umieralności/ 100 tys. osób ^ (95% UI)
Cały świat	697 509 472 (649 209 403; 752 050 655)	8 724 (8 124; 9 403)	1 230 168 (1 195 114; 1 258 829)	15,9 (15,5; 16,3)
Europa Centralna	13 951 402 (12 930 450; 15 136 020)	7 659 (7115 to 8282)	16 284 (15 806; 16 706)	7,5 (7,3; 7,7)
Europa Wschodnia	38 150 170 (35 346 449; 41 409 966)	12 408 (11 509 to 13 389)	15 734 (15 390; 16 112)	4,8 (4,7; 4,9)

Region	Liczba zachorowań (95% UI)	Wskaźnik chorobowości/ 100 tys. osób ^ (95% UI)	Liczba zgonów (95% UI)	Wskaźnik umieralności/ 100 tys. osób ^ (95% UI)
Europa Zachodnia	41 976 625 (38 902 049; 45 587 058)	5446 (5069 to 5894)	90 450 (87 105; 93 977)	7,8 (7,5; 8,1)
Azja Wschodnia	139 556 765 (128 479 977; 151 557 920)	7 201 (6 677; 7 766)	189 323 (174 072; 197 062)	10,2 (9,4; 10,6)
Azja Południowa	143 173 973 (132 967 984; 154 589 580)	9 470 (8 796; 102 12)	282 464 (265 893; 296 220)	22,8 (21,2; 23,9)
Azja Południowo- Wschodnia	69 598 036 (64 285 483; 75 118 675)	10 802 (10 029; 11 635)	134 459 (127 712; 142 283)	24,5 (23,3; 25,8)
Azja Centralna	8 648 124 (8 016 509; 9 331 529)	10 604 (9 867; 11 401)	9 506 (9 049; 10 015)	13,1 (12,5; 13,8)
Kraje Azji Pacyficznej o wysokim dochodzie	27 550 513 (25 730 339; 29 608 610)	8 098 (7 569; 8 699)	42 468 (40 550; 45 192)	7,6 (7,3; 8,1)
Australazja	2 919 853 (2 708 028; 3 164 634)	6 964 (6 471; 7 518)	5 228 (4 833; 5 656)	9,2 (8,5; 10,0)
Oceania	1 097 010 (1 007 760; 1 187 872)	12 329 (11 465; 13 266)	2 900 (2 500; 3 318)	45,2 (40,0; 50,0)
Kraje Ameryki Północnej o wysokim dochodzie	42 289 233 (39 334 367; 45 698 132)	7 919 (7 403; 8 540)	91 038 (89 171; 92 823)	13,8 (13,5; 14,1)
Południowa Ameryka Łacińska	5 750 645 (5 380 566; 6 189 240)	7 402 (6 928; 7 953)	15 847 (14 763; 17 075)	18,8 (17,5; 20,2)
Obszary andyjskie Ameryki Łacińskiej	4 202 601 (3 920 607; 4 538 911)	7 473 (6 965; 8 086)	14 191 (13 149; 15 259)	26,5 (24,5; 28,4)
Centralna Ameryka Łacińska	26 908 399 (25 096 568; 28 953 310)	11 116 (10 358; 11 979)	96 362 (93 273; 99 062)	42,1 (40,8; 43,3)
Obszary tropikalne Ameryki Łacińskiej	17 263 386 (16 035 424; 18 629 836)	7 365 (6 842; 7 949)	36 952 (36 137; 37 742)	16,4 (16,1; 16,8)
Karaiby	4 304 951 (4 005 320; 4 639 975)	8 591 (8 000; 9 263)	11 023 (10 366; 11 697)	21,8 (20,5; 23,1)
Afryka Północna i Środkowy Wschód	48 796 617 (45 311 656; 52 988 276)	10 361 (9 616; 11 247)	74 269 (69 407; 77 475)	19,7 (18,4; 20,6)
Afryka Centralna i Sub- saharyjska	6 969 028 (6 467 179; 7 541 973)	10 608 (9 846; 11 488)	12 587 (11 086; 14 024)	28,0 (24,9; 31,0)
Wschodnia Afryka Sub- saharyjska	20 233 557 (18 793 079; 21 887 248)	9 764 (9 054; 10 549)	37 332 (34 896; 40 455)	25,9 (24,2; 28,2)
Południowa Afryka Sub- saharyjska	7 255 813 (6 732 619; 7 830 539)	11 615 (10 808; 12 512)	12 033 (11 337; 12 625)	23,4 (22,1; 24,6)
Zachodnia Afryka Subsa- haryjska	26 912 770 (24 899 147; 29 243 336)	11 326 (10 515; 12 292)	39 718 (35 515; 45 758)	20,6 (18,4; 23,9)

^ standaryzowany względem wieku.

Polska

Zgodnie z danymi zaprezentowanymi w publikacji *GBD 2020* chorobowość standaryzowana do wieku na PChN w Polsce w 2017 r. wynosiła 7 271 (95% UI: 6 702; 7 943)/ 100 000 osób, a standaryzowany do wieku wskaźnik zgonów 4,8 (95% UI: 4,5; 5,1). Wg analizy opublikowanej na portalu NFZ e-zdrowie w oparciu o globalne wskaźniki oszacowano chorobowość w Polsce na poziomie 11% populacji. Z kolei w badaniu PolNef, jedynym jak do tej pory pilotażowym badaniu epidemiologicznym, uwzględniającym albuminurię, jako główny wskaźnik PChN rozpoznano u 11,9% osób. Natomiast uwzględniając również inne objawy, łącznie z pojawieniem się patologicznego osadu moczu, a także zmian w obrazie ultrasonograficznym nerek, odsetek osób z tym zespołem chorobowym wzrasta do 18% (*Rutkowski 2013*). Z kolei w badaniu *NATPOL 2011* chorobowość na PChN (eGFR <60l/min/1,73 m² lub eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g) oszacowano na 5,8% (*Zdrojewski 2016*), a wśród seniorów (wiek >65 lat) z badania PolSenior i WOBASZ Senior (wiek ≥75 lat) na odpowiednio 29,4% (*Chudek 2014*) i 26,9% (*Zdrojewski 2017*).

Jak zauważono już w analizie własnej NFZ opublikowanej na portalu NFZ e-zdrowie dane epidemiologiczne dotyczące chorych na PChN w Polsce nie są systematycznie zbierane i udostępniane. Najłatwiejsze do pozyskania są dane dotyczące pacjentów w ostatnim stadium choroby z uwagi na fakt, że większość pacjentów w tym stadium podlega ciągłej opiece świadczeniodawców raportujących do NFZ. Natomiast szczególnie trudne do pozyskania są dane o chorych w początkowych, bezobjawowych stadiach PChN co wynika głównie z późnego wykrycia i późnego objęcia opieką (bądź braku opieki) chorych przez świadczeniodawców raportujących do płatnika (*NFZ 2020*). Na portalu NFZ e-zdrowie zaprezentowano dane dotyczące liczebności chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w latach 2015-2019 oraz dane dotyczące udziału poszczególnych grup wiekowych z danym rozpoznaniem w ramach PChN w 2019 r. (*NFZ 2020*). Dane te zebrano w tabelach poniżej. Zgodnie z tymi danymi w 2019 r. było 210 tys. chorych z PChN (bez N 18.0 Schyłkowa niewydolność nerek).

Tabela 10. Liczba pacjentów z PChN w Polsce w latach 2015-2019 (*NFZ 2020*).

	2015	2016	2017	2018	2019
Przewlekła choroba nerek	199 000	212 000	222 000	228 000	238 000
Przewlekła niewydolność nerek	137 000	147 000	152 000	154 000	158 000
Schyłkowa niewydolność nerek	27 000	28 000	28 000	28 000	28 000
Inna przewlekła niewydolność nerek	39 000	41 000	42 000	43 000	45 000
Przewlekła niewydolność nerek, nieokreślona	36 000	38 000	40 000	43 000	46 000

	2015	2016	2017	2018	2019
Nieokreślona niewydolność nerek	13 000	14 000	14 000	14 000	16 000

Tabela 11. Liczba pacjentów z PChN w Polsce w poszczególnych grupach wiekowych w 2019 r. (NFZ e-zdrowie).

	<18	18-34	35-54	55-64	65-74	75+
Przewlekła choroba nerek	2 000	5 000	18 000	30 000	72 000	111 000

Z kolei w Mapach Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026 przedstawiono prognozę zapadalności i chorobowości na PChN w Polsce do 2034 roku. Zgodnie z nią zapadalność na PChN w 2023 r. wynosi 147 788 osób, a chorobowość 4 543 226 osób.

Tabela 12. Prognoza zapadalności i chorobowości na PChN w Polsce (MPZ 2023).

Rok	Chorobowość	Zapadalność
2014	4 064 398	124 882
2015	4 115 116	127 252
2016	4 186 846	129 550
2017	4 260 690	131 959
2018	4 313 466	134 625
2019	4 361 114	137 394
2020	4 408 308	140 126
2021	4 454 347	142 783
2022	4 499 315	145 344
2023	4 543 226	147 788
2024	4 586 051	150 105
2025	4 627 781	152 292
2026	4 668 405	154 354
2027	4 707 911	156 303
2028	4 746 293	158 154
2029	4 783 553	159 922
2030	4 819 704	161 625
2031	4 854 627	163 269
2032	4 888 362	164 865

Rok	Chorobowość	Zapadalność
2033	4 920 957	166 418
2034	4 952 475	167 929

W AWA dla leku Forxiga przedstawiono dane pochodzące z bazy NFZ za lata 2019-2022 dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodów ICD-10: N18, N18.8, N18.9, N19, (AWA Forxiga 2021, AWA Forxiga 2023) a także pacjentów z powyższymi rozpoznaniem, u których zrefundowano produkty z grup limitowych 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone i 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone za lata 2019-2020 (AWA Forxiga 2021).

Dane te zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Liczebność populacji z rozpoznaniem obejmującymi przewlekłą niewydolność nerek (bez schyłkowej niewydolności nerek) wg danych z bazy NFZ za lata 2019-2020 (AWA Forxiga 2021, AWA Forxiga 2023).

Rok	2019	2020	2021	2022
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N18, N18.8, N18.9, N19	325 809	289 858	316 233	232 389
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N18, N18.8, N18.9, N19	323 737	288 028	314 165	230 718
Pacjenci, u których zrefundowano leki z grupy 44.0	131 630	108 815	bd.	bd.
Pacjenci, u których zrefundowano leki z grupy 45.0	84 416	72 009	bd.	bd.

Ponadto we wspomnianych dokumentach przedstawiono opinie eksperckie w zakresie danych epidemiologicznych dotyczących polskiej populacji chorych na PChN. Należy jednak zwrócić uwagę, że ankietowani eksperci podkreślali złożoność problemu epidemiologicznego jakim jest PChN oraz brak wiarygodnych i aktualnych badań epidemiologicznych prowadzonych wśród polskich chorych, co stwarzało konieczność stosowania przybliżeń/uproszczeń w oparciu o dane przekazane do wiadomości publicznej przez NFZ. Dodatkowo w uwagach do opinii prof. Magdalena Durlik zaznaczyła, iż większość Polaków nie ma świadomości, że mają przewlekłą chorobę nerek i tylko ok. 220 000 odbyło wizytę u nefrologa spośród 2 200 000, którzy prawdopodobnie reprezentują 3 stadium PChN (AWA Forxiga 2021).

Tabela 14. Liczebność populacji z rozpoznaniem obejmującymi przewlekłą niewydolność nerek wg opinii ekspertów (AWA Forxiga 2021, AWA Forxiga 2023).

Rok	Prof. dr hab. Jacek Różański KK w dziedzinie chorób wewn.	Prof. dr hab. Magdalena Durlik KW w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Alicja Dębska-Śli- zień KW w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Oko Prezes PTN
Liczba chorych z PChN ogółem	4 000 000	4 400 000 – stadium 1-5	4 400 000	2 500 000
Liczba chorych z rozpoznaną PChN	350 000	Stadium 3 PChN – 2 200 000 50%	Stadium 3 PChN 2 200 000	-
Liczba nowych zachorowań	-	około 9 000 chorych rocznie	Trend na kolejne lata z danych za 2015-2019 może wynosić rocznie 9,3 tys. nowych cho- rych z PChN	-
Liczba chorych z PChN z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73m ² i albuminurią ≥ 200 mg/g	1 500 000	25%: 550 000	550 000 (25%) ze stadium 3 PChN	8 000
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą cho- robą nerek, z eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² , z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii w Polsce	100 000	550 000	550 000 (25%) ze stadium 3PChN	-
Liczba pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² , z albuminurią lub białkomo- czem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii	10 000	50 000	50 000	-
Liczba chorych z PChN z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73m ² i albuminurią ≥ 200 mg/g stosujący terapię ACEi/ARB	500 000	80%: 440 000	440 000 (80%)	40 000
Chorzy z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącą cu- krzycą	1 100 000	Stadium 3 PChN – 220 000 10%	220 000 tylko w 3 PChN 10% wśród chorych z PChN – tylu szacunkowo ma cukrzycę	-
Chorzy z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącą cu- krzycą z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73m ² i albuminurią ≥ 200 mg/g	400 000	220 000 – cukrzycowa choroba nerek	220 000 – zakładając, że mają cukrzycową chorobę nerek	-

Rok	Prof. dr hab. Jacek Różański KK w dziedzinie chorób wewn.	Prof. dr hab. Magdalena Durlik KW w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Alicja Dębska-Śli- zień KW w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Oko Prezes PTN
Chorzy z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącą cukrzycą z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73m ² i albuminurią ≥ 200 mg/g stosujący terapię ACEi/ARB	140 000	176 000 80%	176 000 80%	-
Chorzy z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącą przewlekłą niewydolnością serca	200 000	Stadium 3 PChN 600 000 – 30% całości	3 PChN 660 000 30%	-
Chorzy z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącą przewlekłą niewydolnością serca z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73m ² i albuminurią ≥ 200 mg/g	75 000	165 000	165 000 25%	-
Chorzy z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącą przewlekłą niewydolnością serca z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73m ² i albuminurią ≥ 200 mg/g stosujący terapię ACEi/ARB	25 000	132 000	132 000 (80%)	-

eGFR – przeszacowanie kłębuszkowe (z ang. *estimated glomerular filtration rate*); ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB – antagoniści receptora angiotensyny, KK – Konsultant Krajowy, KW – Konsultant Wojewódzki, PChN – przewlekła choroba nerek, PTN – Polskie Towarzystwo Nefrologiczne.

2.7 Jakość życia oraz obciążenie społeczne i ekonomiczne

Zarówno objawy samej PChN, jak i jej leczenie wpływają na jakość życia zależną od zdrowia (HRQoL) pacjentów. PChN jako choroba przewlekła wpływa na codzienne funkcjonowanie pacjenta, na jego życie społeczne, zawodowe i rodzinne, a ponadto uniemożliwia zaspokajanie wielu potrzeb, niesie ze sobą pewne ograniczenia, uzależnia pacjenta od aparatury medycznej i farmakoterapii (*Jabłońska 2016*). W licznych badaniach wykazano, że populacja ogólna cieszy się wyższą HRQoL niż pacjenci z PChN, a pacjenci przed dializą i pacjenci po przeszczepie nerki mają lepszą HRQoL niż populacja dializowana. Istnieje wiele czynników, które negatywnie wpływają na HRQoL wśród chorych na PChN, do których należą na przykład depresja, lęk i upośledzenie funkcji poznawczych w domenie społecznej, brak aktywności i słabość w domenie fizycznej, a także brak wsparcia społecznego i wykluczenie w domenie społecznej. Ponadto różnice społeczne i czynniki związane z PChN mają wpływ na HRQoL. Na samopoczucie psychiczne pacjentów z PChN ma wpływ także ciągły stres – związany z postępem choroby, koniecznością rozpoczęcia dializ, długiego czasu oczekiwania na przeszczep lub wynik przeszczepu i świadomość zbliżającej się śmierci. Wystąpienie depresji u pacjenta z PChN może doprowadzić do nieprzestrzegania zaleceń lekarskich w zakresie diety, przyjmowania leków lub regularnego stawiania się na dializy, co w konsekwencji przyspiesza progresję choroby i pogarszanie się jego stanu (*Hussien 2021*).

Z niższą HRQoL u pacjentów z PChN związana jest również wielochorobowość, zwłaszcza współwystępująca cukrzyca typu 2, choroby naczyniowe, niewydolność serca i otyłość. Wpływ tych chorób współistniejących na HRQoL w PChN jest związany bezpośrednio z efektem współpatologicznym lub pośrednio poprzez generowanie dodatkowego upośledzenia jakości życia, np. w zakresie zwiększonej słabości i niepełnosprawności (*Hussien 2021*).

Dowodzono także, że PChN ma wpływ nie tylko na jakość życia pacjentów, ale także ich opiekunów. Obciążenie opiekuna zwiększa się wraz ze wzrostem stopnia zaburzeń poznawczych i upośledzenia sprawności funkcjonalnej pacjenta (*Jabłońska 2016*).

Z zachorowaniem na PChN związane jest również znaczne obciążenie chorobowością. Zgodnie z wynikami *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study* w 2017 r. na całym świecie PChN przyczyniła się do obciążenia na poziomie 7,3 milionów lat przeżytych w niesprawności (YLD, z ang. *years lived with disability*) (95% UI: 5,4; 9,2), 28,5 milionów utraconych lat życia (YLL, z ang. *years of life lost*) (95% UI: 27,6; 29,3) i 35,8 milionów utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY, z ang. *disability-adjusted life-years*) (95% UI: 33,7; 38,0) (*GBD 2020*). W przeliczeniu na warunki polskie w 2020

r. obciążenie PChN wyniosło 72 795 YLL (38 911 YLL wśród mężczyzn i 33 884 YLL wśród kobiet) (*Paciej-Gołębiowska 2022*).

Zachorowanie na PChN i współchorobowość związane są z istotnym obciążeniem dla systemu opieki zdrowotnej, gdyż chorzy wymagają specjalistycznej opieki na każdym z etapów choroby. Szczególny wpływ na koszt leczenia ma zwiększające się wraz z postępowaniem choroby ryzyko hospitalizacji. Dla niemieckiej populacji chorych na PChN wykazano, że podstawową przyczyną wzrostu kosztów leczenia pacjentów z PChN w stadium 3-4 były koszty hospitalizacji, stanowiące ponad 50% wydatków (*Gandjour 2020*). Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez polskie społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Zgodnie z danymi raportowanymi w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów w Polsce w 2023 r. odnotowano łącznie 11 479 hospitalizacji z powodu PChN (w ramach grupy L83 – przewlekła niewydolność nerek), których łączny koszt wyniósł 48 406 254,26 zł. Szczegółowe dane w podziale na poszczególne kody ICD-10 w latach 2017-2023 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Koszty hospitalizacji pacjentów z PChN w Polsce (*NFZ 2024*).

Rok	Rozpoznanie wg ICD-10 klasyfikowane jako PChN	Liczba hospitalizacji z powodu rozpoznania ICD- 10	Średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	Wartość hospitalizacji z powodu rozpoznania ICD- 10
2023	N18.0	4 136	4 216,94	17 441 263,84
	N18.8	2 515		10 605 604,10
	N18.9	4 515		19 039 484,10
	N19	313		1 319 902,22
	ogółem	11 479		48 406 254,26
2022	N18.0	3 755	3 543,90	13 307 344,50
	N18.8	2 593		9 189 332,70
	N18.9	4 521		16 021 971,90
	N19	291		1 031 274,90
	ogółem	11 160		39 549 924,00
2021	N18.0	3 859	2 638,05	10 180 234,95
	N18.8	2 479		6 539 725,95
	N18.9	4 338		11 443 860,90
	N19	320		844 176,00
	ogółem	10 996		29 007 997,80
2020	N18.0	4 167	2 549,58	10 624 099,86
	N18.8	2 599		6 626 358,42

Rok	Rozpoznanie wg ICD-10 klasyfikowane jako PChN	Liczba hospitalizacji z powodu rozpoznania ICD- 10	Średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	Wartość hospitalizacji z powodu rozpoznania ICD- 10
	N18.9	5 056		12 890 676,48
	N19	328		836 262,24
	ogółem	12 151		30 979 946,58
2019	N18.0	5 068		12 032 749,68
	N18.8	4 040		9 592 010,40
	N18.9	7 333	2 374,26	17 410 448,58
	N19	448		1 063 668,48
	ogółem	16 889		40 098 877,14
2018	N18.0	5 307		12 651 038,88
	N18.8	4 162		9 921 542,08
	N18.9	7 463	2 383,84	17 790 597,92
	N19	503		1 199 071,52
	ogółem	17 435		41 562 250,40
2017	N18.0	5 735		9 610 254,20
	N18.8	4 997		8 373 572,84
	N18.9	8 268	1 675,72	13 854 852,96
	N19	557		933 376,04
	ogółem	19 557		32 772 056,04

W polskim badaniu *Koc 2019* na podstawie danych raportowanych do Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) za 2016 r. oszacowano, że zachorowanie na PChN w Polsce przyczynia się do opuszczenia rocznie 139,363 dni pracy/250 dni roboczych i jest związane z kosztem utraty produktywności na poziomie 67 423 151,15 zł. Ponadto szacuje się, że zmniejszenie wydajności pracy własnej (prezenteizm) w związku z zachorowaniem na PChN wynosi od 7,4% w stadiach 1-3 do 19,8% w stadiach 4-5, co przekłada się na średnio 86 godzin roboczych/rok (10,75 dni). Przyjmując powyższe dla populacji polskiej prezenteizm związany z zachorowaniem na PChN wynosi 24 166 000 dni/rok, a ich koszt wynosi 904 380 866,64 zł (*Koc 2019*).

2.8 Leczenie PChN

Leczenie PChN obejmuje leczenie przyczynowe i hamowanie postępu PChN, zapobieganie powikłaniom PChN i ich leczenie, leczenie chorób współistniejących, zapobieganie chorobom układu krążenia, przygotowanie do leczenia nerkozastępczego i leczenie nerkozastępcze (*Myśliwiec 2023*).

Postępowanie mające na celu hamowanie progresji PChN i zapobieganie powikłaniom powinno obejmować: normalizację ciśnienia tętniczego, zmniejszenie białkomoczu, wyrównanie metaboliczne cukrzycy, zaprzestanie palenia tytoniu, regularny wysiłek fizyczny, leczenie hiperlipidemii, stosowanie leków o potwierdzonym działaniu nefroprotektoryjnym, unikanie leków nefrotoksycznych, leczenie niedokrwistości, zapewnienie drożności dróg moczowych, zapobieganie zaburzeniom gospodarki wapniowo-fosforanowej i ich leczenie, postępowanie dietetyczne (ograniczenie ilości białka i fosforanów w diecie, zapobieganie niedożywieniu białkowo-kalorycznemu), zapobieganie zakażeniom poprzez szczepienia (*Myśliwiec 2023*).

Dla wszystkich pacjentów z PChN rekomenduje się zmniejszenie białkomoczu do wartości <1 g/d (lub optymalnie <0,3 g/d). W tym celu w każdym przypadku, gdy nie występują przeciwwskazania, należy zastosować ACEi lub ARB, które obniżając ciśnienie w naczyniach kłębuszka powodują zmniejszenie białkomoczu. Działanie zmniejszające białkomocz wykazują również inhibitory SGLT2, dodatkowo obniżają ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe. Ponadto leki z tej grupy hamują procesy włóknienia i bliznowacenia miąższu nerek spowalniając utratę GFR (*Myśliwiec 2023*).

W celu leczenia hiperlipidemii u pacjentów z PChN powszechnie stosuje się statyny – wg wytycznych KDIGO postępowanie to jest zalecane u: 1) wszystkich dorosłych ≥ 50 lat z PChN i eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oraz chorych z < 60 ml/min/1,73 m² bez leczenia nerkozastępczego, u których zidentyfikowano wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, bez względu na rodzaj i nasilenie zaburzeń lipidowych; 2) u chorych w wieku 18-49 z PChN i bez leczenia nerkozastępczego z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca (przebyty zawał serca, rewaskularyzacja wieńcowa), z przebyłym niedokrwinnym udarem mózgu, chorujących na cukrzycę lub u których oszacowane ryzyko poważnego incydentu sercowo-naczyniowego w ciągu kolejnych 10 lat przekracza 10%; 3) u wszystkich dorosłych z przeszczepioną nerką (*Myśliwiec 2023*).

2.8.1 Wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania (leczenia farmakologicznego, przyczynowego) u chorych na PChN przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych klinicznych. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat, a wytyczne z lat wcześniejszych zaprezentowano jedynie w przypadku, gdy w okresie ostatnich 5 lat opublikowano ich aktualizacje lub dodatkowe dokumenty. Włączano dokumenty opublikowane w języku angielskim przez towarzystwa organizacje europejskie lub północnoamerykańskie. Odnaleziono dokumenty opublikowane przez:

Jardiance (empagliflozyna) | u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

- *Kidney Disease Improving Global Outcomes* opublikowane w 2024 r. skupiające się na leczeniu pacjentów z PChN oraz wytyczne z 2020 r. i 2022 r. dotyczące terapii u pacjentów z PChN i cukrzycą (*KDIGO 2024, KDIGO 2020, KDIGO 2022*);
- *American Diabetics Association* w 2024 r. dotyczące leczenia osób dorosłych z cukrzycą i PChN (*ADA 2024*);
- *UK Kidney Association* w 2023 r. i dotyczący stosowania inhibitorów SGLT2 u osób dorosłych z chorobą nerek (*UKKA 2023*);
- *National Institute for Health and Care Excellence* w 2021 r. i dotyczące leczenia pacjentów z PChN (*NICE 2021*);
- *Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee* w 2018 r. i częściowo zaktualizowane w 2020 r. dotyczące leczenia chorych z cukrzycą typu 2 i PChN (*McFarlane2018, Lipscombe 2020*);
- *American Heart Association* opublikowane w 2020 r. i prezentujące stanowisko tej organizacji w sprawie kardio- i nefroprotekcji z zastosowaniem nowych leków przeciwcukrzycowych u pacjentów z cukrzycą i PChN (*AHA 2020*);
- opublikowany w 2019 r. konsensus grup roboczych *European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (EURECA-m i DIABESITY)* dotyczący stosowania inhibitorów SGLT2 i analogów GLP-1 w celu nefroprotekcji i kardioprotekcji u pacjentów z cukrzycą i PChN (*ERA/EDTA 2019*);
- opinię członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek z 2020 r. dotyczącą rozpoznawania i leczenia cukrzycy typu 2 u chorych z PChN i eGFR < 60 ml/min (*Stompór 2020*),
- stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego dotyczące farmakologicznego leczenia nefroprotekcijnego u pacjentów z niecukrzycową przewlekłą chorobą nerek z 2023 r. (*Stompór 2023*).

Data ostatniego wyszukiwania: 20 sierpnia 2024 r.

2.8.1.1 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Na wstępie należy podkreślić, że część wytycznych była opublikowana przed publikacją wyników badania EMPA-KIDNEY i rejestracją EMPA w CKD, przez co mogą one nie odzwierciedlać aktualnej sytuacji rejestracyjnej, dostępnych obecnie dowodów klinicznych i rozszerzających się możliwości terapeutycznych.

Na postępowanie farmakologiczne stosowane powszechnie u pacjentów z PChN składa się konieczność obniżenia ciśnienia tętniczego i/lub wyrównania hiperlipidemii z zastosowaniem leków z grup ACEi/ARB (ADA 2024, UKKA 2023, NICE 2021, KDIGO 2024, KDIGO 2022) i statyn (NICE 2021, KDIGO 2024) lub agonistów GLP-1 (ADA 2024, AHA 2020, KDIGO 2024) lub niesteroidowych antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego (ADA 2024, KDIGO 2024).

U chorych stosujących ACEi/ARB rekomenduje się również dodanie do terapii leków z grupy inhibitorów SGLT2. Odnalezione rekomendacje odnoszą się do zastosowania inhibitorów SGLT2 ogółem wśród chorych na PChN (UKKA 2023, KDIGO 2024) oraz wśród pacjentów ze współistniejącą cukrzycą i PChN (ADA 2024, NICE 2021, KDIGO 2020, KDIGO 2022, KDIGO 2024, UKKA 2023, AHA 2020, ERA/EDTA 2019, Stompor 2020, McFarlane 2018, Lipscombe 2020).

Zgodnie z KDIGO 2024 rekomenduje się rozpoczęcie leczenia inhibitorem SGLT2 u chorych na PChN w następujących przypadkach: gdy eGFR wynosi ≥ 20 ml/min/1,73 m² z ACR wynoszącym ≥ 200 mg/g (≥ 20 mg/mmol) lub jeśli stwierdza się niewydolność serca, niezależnie od poziomu albuminurii. Dodatkowo sugeruje się leczenie dorosłych z eGFR 20 do 45 ml/min/1,73 m² i albuminurią ACR < 200 mg/g (< 20 mg/mmol) (KDIGO 2024). Wytyczne UKKA 2023 wskazały na możliwość stosowania inhibitorów SGLT2 w populacji pacjentów z chorobą nerek, zarówno z, jak i bez towarzyszącej cukrzycy typu 2. Leki z tej grupy rekomendowane są u pacjentów z PChN i cukrzycą typu 2 w przypadku gdy spełniony jest jeden z czterech warunków: a) eGFR wynosi 20-45 mL/min/1,73 m²; b) eGFR wynosi > 45 mL/min/1,73 m² oraz uACR wynosi ≥ 25 mg/mmol; c) stwierdza się objawową niewydolność serca, niezależnie od frakcji wyrzutowej; d) u chorych z ustaloną chorobą wieńcową. Ponadto sugeruje się rozpoczęcie leczenia inhibitorami SGLT2 w celu modyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego i spowolnienia tempa spadku funkcji nerek u osób z eGFR $> 45-60$ mL/min/1,73 m² oraz uACR < 25 mg/mmol; możliwe jest również rozważenie rozpoczęcia leczenia inhibitorami SGLT2 u osób z eGFR poniżej 20 mL/min/1,73 m² w celu spowolnienia postępu choroby nerek. W przypadku chorych z PChN bez cukrzycy typu 2 leczenie inhibitorem SGLT2 możliwe jest, gdy zachodzi jedna z wskazanych okoliczności: a) eGFR wynosi ≥ 20 mL/min/1,73 m² i uACR wynosi ≥ 25 mg/mmol; b) stwierdza się objawową niewydolność serca, niezależnie od frakcji wyrzutowej oraz w grupie chorych z eGFR 20-45 mL/min/1,73 m² oraz uACR < 25 mg/mmol. Ponadto, tak jak w przypadku osób z PChN i cukrzycą typu 2 również wśród chorych wyłącznie na PChN możliwe jest rozważenie rozpoczęcia leczenia u osób z eGFR poniżej 20 mL/min/1,73 m² w celu spowolnienia postępu choroby nerek (UKKA 2023).

W odniesieniu do dokumentów prezentujących zalecenia odnoszące się wyłącznie do pacjentów z PChN i cukrzycą należy zauważyć, że nie prezentują spójnych zaleceń dotyczących kryteriów rozpoczęcia terapii inhibitorami SGLT2:

- eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² i albuminurią ≥ 200 mg/g (ADA 2024) lub eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² i albuminurią w zakresach prawidłowych do 200 mg/g (ADA 2024);
- eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² i ACR 3 – 30 mg/mmol (NICE 2021 – jako terapia dodana do inhibitorów ARB lub ACE, na podstawie interpretacji zapisu o konieczności spełnienia kryterium dopuszczenia do obrotu) lub eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² i ACR > 30 mg/mmol (NICE 2021 – na podstawie interpretacji zapisu o konieczności spełnienia kryterium dopuszczenia do obrotu);
- eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² (KDIGO 2020, AHA 2020, McFarlane 2018, Lipscombe 2020) oraz eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² (KDIGO 2022, KDIGO 2024).

Prawdopodobnie jest to wynik różnej dostępności wyników badań klinicznych i/lub rejestracji leków z grupy inhibitorów SGLT2, różniących się kryteriami umożliwiającymi rozpoczęcie leczenia – eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² dla empagliflozyny i ≥ 25 ml/min/1,73 m² dla dapagliflozyny. Ponadto część wytycznych była opublikowana przed publikacją wyników badania EMPA-KIDNEY i rejestracją EMPA w CKD.

W stanowisku ekspertów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego dotyczącym farmakologicznego leczenia nefroprotekcijnego u pacjentów z PChN bez rozpoznanej cukrzycy opublikowanym w 2023 r. zalecano stosowanie leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron w maksymalnych tolerowanych dawkach oraz inhibitorów SGLT2 jako leczenie zapobiegające lub spowalniające progresję choroby nerek. Rekomendowano stosowanie inhibitorów SGLT2 jako leczenie dodane do ACEi/ARB, zaznaczono jednocześnie, że brak stosowania ACEi/ARB spowodowany nietolerancją lub obecnością przeciwwskazań nie wyklucza rozpoczęcia terapii inhibitorami SGLT2. Leczenie takie należy zastosować u wszystkich pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m², u których jest to możliwe, a szczególnie u chorych ze zwiększonym wydalaniem albumin. Jako rekomendowane leki z grupy inhibitorów SGLT2 o udowodnionej skuteczności u pacjentów z niecukrzycową przewlekłą chorobą nerek wskazano dapagliflozynę oraz empagliflozynę, powołując się na wyniki badań klinicznych przeprowadzonych we wskazanej populacji, odpowiednio: DAPA-CKD oraz EMPA-KIDNEY (Stompór 2023).

Szczegółowy opis zaleceń przedstawionych w odnalezionych dokumentach przedstawiono w tabelach poniżej. W nawiasach kwadratowych wskazano poziom rekomendacji i/lub jakość dowodów naukowych służących za podstawę sformułowania rekomendacji. Systemy klasyfikacji rekomendacji i oceny jakości

dowodów naukowych oraz informacje o konflikcie interesów autorów i źródłach finansowania tych dokumentów zamieszczono w załączniku 11.2.

Tabela 16. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia chorych na PChN.

Organizacja	Zalecane postępowanie
<i>Kidney Disease Improving Global Out- comes KDIGO 2024, KDIGO 2020, KDIGO 2022)</i>	<p><u>Rekomendacje dotyczące oceny i leczenia przewlekłej niewydolności nerek (KDIGO 2024)</u></p> <p>Poniżej zaprezentowano dane dotyczące interwencji farmakologicznych.</p> <p><u>Zapobieganie progresji PChN</u></p> <p><u>Nadciśnienie tętnicze i hamowanie układu RAA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomendacje: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zaleca się rozpoczęcie terapii inhibitorami układu renina-angiotensyna (RASi), tj. ACEi lub ARB, u osób z przewlekłą chorobą nerek (G1–G4) i znacząco zwiększoną albuminurią (A3) bez cukrzycy [1B]; ○ Sugeruje się rozpoczęcie terapii RASi (ACEi lub ARB) u osób z przewlekłą chorobą nerek (G1–G4) i umiarkowanie zwiększoną albuminurią (A2) bez cukrzycy [2C]; ○ Zaleca się rozpoczęcie terapii RASi (ACEi lub ARB) u osób z przewlekłą chorobą nerek (G1–G4) i umiarkowanie do znacząco zwiększoną albuminurią (A2 i A3) z cukrzycą [1B]; ○ Zaleca się unikanie jakiegokolwiek skojarzenia terapii ACEi, ARB i bezpośrednich inhibitorów reniny (DRI) u osób z przewlekłą chorobą nerek, zarówno z cukrzycą, jak i bez [1B]; • Zalecenia praktyczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ RASi (ACEi lub ARB) powinny być podawane w najwyższej zatwierdzonej dawce tolerowanej przez pacjenta, aby osiągnąć opisane korzyści, ponieważ w badaniach udowodnione korzyści zostały osiągnięte właśnie przy stosowaniu tych dawek; ○ Zmiany ciśnienia krwi, kreatyniny i potasu w surowicy powinny być monitorowane w ciągu 2–4 tygodni od rozpoczęcia terapii lub zwiększenia dawki RASi, w zależności od aktualnego GFR i stężenia potasu w surowicy; ○ Hiperkalemia związana ze stosowaniem RASi może być często zarządzana przez środki zmniejszające zawartość potasu w surowicy, zamiast zmniejszania dawki lub przerywania leczenia RASi; ○ Należy kontynuować terapię ACEi lub ARB, chyba że poziom kreatyniny w surowicy wzrośnie o więcej niż 30% w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki; ○ Należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie ACEi lub ARB w przypadku wystąpienia objawowej hipotensji lub niekontrolowanej hiperkalemii mimo leczenia, lub w celu zmniejszenia objawów mocznicy podczas leczenia niewydolności nerek (szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR] <15 ml/min/1,73 m²); ○ Należy rozważyć rozpoczęcie terapii RASi (ACEi lub ARB) u osób z PChN i prawidłową lub łagodnie zwiększoną albuminurią (A1) ze specyficznych wskazań (np. leczenie nadciśnienia tętniczego lub niewydolności serca z niską frakcją wyrzutową); ○ Należy kontynuować terapię ACEi lub ARB u osób z CKD, nawet gdy eGFR spada poniżej 30 ml/min/1,73 m²;
	<p><u>Inhibitory SGLT2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomendacje: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zaleca się leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2, PChN i eGFR ≥20 ml/min/1,73 m² za pomocą inhibitora SGLT2 [1A];

Organizacja	Zalecane postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zaleca się leczenie dorosłych z PChN inhibitorem SGLT2 w następujących przypadkach [1A]: eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² z albuminurią ACR ≥ 200 mg/g (≥ 20 mg/mmol) lub niewydolność serca, niezależnie od poziomu albuminurii; ○ Sugeruje się leczenie dorosłych z eGFR 20 do 45 ml/min/1,73 m² i albuminurią ACR < 200 mg/g (< 20 mg/mmol) za pomocą inhibitora SGLT2 [2B]; • Zalecenia praktyczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ Po rozpoczęciu leczenia inhibitorem SGLT2, uzasadnione jest kontynuowanie terapii, nawet jeśli eGFR spada poniżej 20 ml/min/1,73 m², chyba że lek jest źle tolerowany lub zostaje rozpoczęta terapia nerkozastępcza; ○ Zasadne jest wstrzymanie terapii inhibitorem SGLT2 podczas przedłużonego postu, operacji lub poważnej choroby (kiedy pacjenci mogą być bardziej narażeni na ketozę); ○ Rozpoczęcie lub stosowanie inhibitora SGLT2 nie wymaga zmiany częstotliwości monitorowania PChN, a odwracalny spadek eGFR po rozpoczęciu leczenia zazwyczaj nie jest wskazaniem do przerwania terapii; <p><u>Agoniści receptora mineralokortykoidowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomendacje: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sugeruje się stosowanie niesteroidowego antagonisty receptora mineralokortykoidowego (MRA) o udowodnionych korzyściach dla nerek lub układu sercowo-naczyniowego u dorosłych z cukrzycą typu 2, eGFR > 25 ml/min/1,73 m², prawidłowym stężeniem potasu w surowicy oraz albuminurią (> 30 mg/g [> 3 mg/mmol]), mimo maksymalnej tolerowanej dawki inhibitora układu renina-angiotensyna (RASi) [2A]; • Zalecenia praktyczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ Niesteroidowe MRA są najbardziej odpowiednie dla dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy są narażeni na wysokie ryzyko progresji PChN i zdarzeń sercowo-naczyniowych, co objawia się utrzymującą się albuminurią pomimo innych terapii zgodnych ze standardami opieki; ○ Niesteroidowy MRA może być dodany do terapii RASi i inhibitora SGLT2 w leczeniu cukrzycy typu 2 i PChN u dorosłych; ○ W celu zmniejszenia ryzyka hiperkalemii, należy wybierać osoby z utrzymującym się prawidłowym stężeniem potasu w surowicy oraz regularnie monitorować poziom potasu po rozpoczęciu terapii niesteroidowym MRA; ○ Wybór niesteroidowego MRA powinien priorytetowo uwzględniać środki o udokumentowanych korzyściach dla nerek lub układu sercowo-naczyniowego; ○ Steroidowy MRA może być stosowany w leczeniu niewydolności serca, hiperaldosteronizmu lub opornego nadciśnienia, ale może powodować hiperkalemie lub odwracalny spadek filtracji kłębuszkowej, szczególnie u osób z niskim GFR; <p><u>Agoniści receptora GLP-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomendacje: <ul style="list-style-type: none"> ○ U dorosłych z cukrzycą typu 2 i PChN-, którzy nie osiągnęli indywidualnych celów glikemicznych pomimo stosowania metforminy i inhibitora SGLT2, lub którzy nie mogą stosować tych leków, zaleca się stosowanie długo działającego agonisty receptora GLP-1 [1B]; • Zalecenia praktyczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wybór agonisty receptora GLP-1 powinien priorytetowo uwzględniać środki o udokumentowanych korzyściach dla układu sercowo-naczyniowego; <p><u>Kontrola glikemii – zalecenia KDIGO 2024 odsyłają do zapisów rekomendacji zawartych w dokumencie KDIGO 2022</u></p> <p><u>Leczenie przeciwhiperglykemiczne chorych z cukrzycą typu 2 i PChN (KDIGO 2020)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2, PChN i eGFR ≥ 30 ml/min/ 1,73 m² inhibitorami SGLT2 [1A];

Organizacja	Zalecane postępowanie
	<p><u>Kompleksowa opieka nad chorymi na cukrzycę i PChN (KDIGO 2022)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy z cukrzycą i PChN powinni być leczeni kompleksową strategią zmniejszania ryzyka progresji choroby nerek i chorób układu krążenia. • Zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub blokerem receptora angiotensyny II (ARB) u pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i albuminurią oraz dostosowywanie tych leków do najwyższej zatwierdzonej dawki, która jest tolerowana [1B]. • Zaleca się doradzanie chorym na cukrzycę i PChN, którzy używają tytoniu, aby zaprzestali stosowania wyrobów tytoniowych [1D]; <p><u>Terapie przeciwhiperglikemiczne u chorych na cukrzycę typu 2 (T2D) i PChN (KDIGO 2022)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zarządzanie glikemią u pacjentów z T2D i PChN powinno obejmować modyfikację stylu życia, leczenie pierwszego rzutu metforminą i inhibitorem SGLT2 oraz dodatkowe leczenie farmakologiczne w razie potrzeby w celu kontroli glikemii; • Zaleca się leczenie pacjentów z T2D, PChN i eGFR ≥ 30 ml/min na 1,73 m² metforminą [1B]; • Zaleca się leczenie pacjentów z T2D, PChN i eGFR ≥ 20 ml/min na 1,73 m² za pomocą inhibitorów SGLT2 [1A]; <p>U pacjentów z T2D i PChN, którzy nie osiągnęli zindywidualizowanych wartości docelowych glikemii pomimo stosowania metforminy i inhibitorów SGLT2 lub którzy nie są w stanie stosować tych leków, zaleca się stosowanie długo działającego agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1 RA) [1B];</p>
<p>American Diabetics Association (ADA 2024)</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia osób dorosłych z cukrzycą i PChN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem niebędących w ciąży z umiarkowaną albuminurią (wskaźnik ACR/uACR 30-299 mg/g) rekomenduje się zastosowanie inhibitorów ACE lub ARB [B]. Postępowanie takie jest silnie rekomendowane u pacjentów z ciężką albuminurią ACR/uACR ≥ 300 mg/g) i/lub z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² [A]; • Nie rekomenduje się pierwotnej profilaktyki PChN z zastosowaniem inhibitorów ACE lub ARB u pacjentów z cukrzycą i prawidłowym ciśnieniem krwi, prawidłową albuminurią (ACR/uACR < 30 mg/g) i prawidłowym eGFR [A]; • U pacjentów z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek z eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² i albuminurią ACR/uACR ≥ 200 mg/g kreatyniny rekomenduje się zastosowanie inhibitorów SGLT2 w celu zmniejszenia progresji PChN i występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych [A]. Inhibitory SGLT2 rekomenduje się także u pacjentów z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek z eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² i albuminurią w zakresach ACR/uACR prawidłowych do 200 mg/g [B]; • U pacjentów z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek rekomenduje się rozważenie zastosowania inhibitorów SGLT2 (jeśli eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m²), agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) lub niesteroidowych antagonistów receptora mineralokortykosteroidów (jeśli eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m²) w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego [A]; • U pacjentów z PChN i albuminurią, którzy są zagrożeni zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych lub progresji PChN rekomenduje się w celu zmniejszenia ryzyka progresji PChN i wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych zastosowanie niesteroidowych antagonistów receptora mineralokortykosteroidów (jeśli eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m²). Zaleca się monitorowanie stężenia potasu [A];
<p>UK Kidney Association (UKKA 2023)</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące stosowania inhibitorów SGLT2 u osób dorosłych z chorobą nerek</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • z cukrzycą typu 2 <ul style="list-style-type: none"> ◦ zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorami SGLT2 u osób z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2, niezależnie od pierwotnej choroby nerek,* w którymkolwiek z poniższych 4 scenariuszy klinicznych: a) eGFR 20-45 mL/min/1,73 m²; b) eGFR > 45 mL/min/1,73 m² oraz stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (uACR) ≥ 25 mg/mmol[†]; c) objawowa niewydolność serca, niezależnie od frakcji wyrzutowej; d) ustalona choroba wieńcowa [1A];

Organizacja	Zalecane postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> ○ sugeruje się rozpoczęcie leczenia inhibitorami SGLT2 w celu modyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego i spowolnienia tempa spadku funkcji nerek u osób z eGFR >45-60 mL/min/1,73 m² oraz uACR <25 mg/mmol, uznając, że wpływ na kontrolę glikemii będzie ograniczony [2B]; ○ sugeruje się, aby klinicyści rozważyli rozpoczęcie leczenia inhibitorami SGLT2 u osób z eGFR poniżej 20 mL/min/1,73 m² w celu spowolnienia postępu choroby nerek [2B]; <ul style="list-style-type: none"> ● bez cukrzycy typu 2 <ul style="list-style-type: none"> ○ zleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorami SGLT2 u osób z przewlekłą chorobą nerek, niezależnie od pierwotnej choroby nerek,* w którymkolwiek z poniższych scenariuszy klinicznych: a) eGFR ≥20 mL/min/1,73 m² oraz stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (uACR) ≥25 mg/mmol†; b) objawowa niewydolność serca, niezależnie od frakcji wyrzutowej [1A]; ○ zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorami SGLT2 w celu spowolnienia tempa spadku funkcji nerek u osób z eGFR 20-45 mL/min/1,73 m² oraz uACR <25 mg/mmol† [1B]; ○ sugeruje się, aby klinicyści rozważyli rozpoczęcie inhibicji SGLT2 u osób z eGFR poniżej 20 mL/min/1,73 m² w celu spowolnienia postępu choroby nerek [2B]; <p>* – z wyłączeniem osób z wielotorbielowatością nerek, cukrzycą typu 1 lub po przeszczepie nerki</p> <p>† – stosunek białka do kreatyniny w moczu wynoszący 35 mg/mmol można uznać za równoważny</p>

Rekomendacje do zaimplementowania u chorych z lub bez cukrzycy (z wyłączeniem cukrzycy typu 1)

- Rekomenduje się stosowanie **inhibitorów SGLT2**, które mają udowodnioną skuteczność w leczeniu przewlekłej choroby nerek [1A];
- Rekomenduje się stosowanie pojedynczego leku blokującego układ RAA w skojarzeniu z **inhibitorami SGLT2**, w przypadku braku przeciwwskazań do stosowania lub braku tolerancji leków blokujących RAA [1A];
- Leczenie **inhibitorami SGLT2** powinno być kontynuowane do momentu rozpoczęcia dializoterapii lub przeszczepu nerek [1A];
- Sugeruje się, że można rozważyć jednoczesne przepisywanie **inhibitorów SGLT2** i antagonistów receptora mineralokortykosteroidów, jeśli oba są wskazane [2B];
- Sugeruje się, że pozytywny wpływ zastosowania **inhibitorów SGLT2** na progresję choroby nerek lub ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca jest prawdopodobnie związany z efektem klasy [2B];

Cukrzycowa kwasica ketonowa:

- Rekomenduje się, aby leczenie inhibitorami SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoczynać pod kierownictwem zespołu diabetologów [1C];
- Rekomenduje się, aby leczenie inhibitorami SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wyższym ryzykiem cukrzycowej kwasicy ketonowej rozpoczynać z zachowaniem ostrożności po konsultacji z zespołem diabetologów [1C];
- Rekomenduje się, aby przerwać leczenie inhibitorami SGLT2 w przypadku rozwinięcia się u pacjenta cukrzycowej kwasicy ketonowej [1A];
- Sugeruje się, aby po wystąpieniu epizodu cukrzycowej kwasicy ketonowej i po jasnym zidentyfikowaniu jego przyczyny przedyskutować z pacjentem i klinicystami, czy korzyści z przywrócenia leczenia inhibitorem SGLT2 przewyższają ryzyko [2D];
- Sugeruje się, aby pacjentów rozpoczynających leczenie inhibitorami SGLT2 pouczyć ich o objawach i oznakach cukrzycowej kwasicy ketonowej i poinstruować ich o konieczności czasowego zaprzestania przyjmowania inhibitorów SGLT2 i konieczności niezwłocznego kontaktu z lekarzem po ich wystąpieniu [1C];
- Rekomenduje się, aby w każdym przypadku, w momencie rozpoczynania leczenia i na wizytach kontrolnych, udzielać wytycznych co do postępowania w trakcie zachorowania i jednoczesnego przyjmowania inhibitorów SGLT2 [1C];

Organizacja	Zalecane postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> • Sugeruje się, by osoby przyjmujące inhibitory SGLT2 zostały pouczone, by nie stosowały diety ketogennej [2C]; • Sugeruje się, by osoby które stosują post przerywany, a zwłaszcza osoby starsze, przyjmujące diuretyki lub z PChN rozważyły wstrzymywanie przyjmowania inhibitorów SGLT2 na okres postu i zbadanie poziomu ketonów w przypadku złego samopoczucia [2C]; <p><u>Hipoglikemia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się by rozważyć zmniejszenie dawek insuliny, pochodnych sulfonilomocznika, glinidów podczas rozpoczynania terapii inhibitorami SGLT2 w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii [1C]; • Rekomenduje się, by w trakcie rozpoczynania terapii inhibitorami SGLT2 u pacjentów przyjmujących pochodne sulfonilomocznika (np. gliklazyd) lub glinidy (np. repaglinid) przy HbA1c <58 mmol/mol i eGFR >45 ml/min/1,73 m² rozważyć zmniejszenie dawek pochodnych sulfonilomocznika lub glinidów o 50% w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii [1C]; • Rekomenduje się, by w trakcie rozpoczynania terapii inhibitorami SGLT2 u pacjentów przyjmujących insulinę przy HbA1c <58 mmol/mol i eGFR >45 ml/min/1,73 m² rozważyć zmniejszenie dawek insuliny o 20% w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii [1C]; • Rekomenduje się, że dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku rozpoczynania terapii inhibitorami SGLT2 u pacjentów stosujących wyłącznie metforminę ± pioglitazon ± inhibitory DPP-4/gliptyna lub GLP-1RA [1C]; <p><u>Ostre uszkodzenie nerek, hipowolemia i poziom potasu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się, aby u pacjentów, u których rozpoczęto terapię z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 nie przeprowadzać rutynowej oceny funkcji nerek świeżo po rozpoczęciu terapii [1C]; • Sugeruje się, by jeśli u pacjenta przeprowadzono ocenę funkcji nerek w ciągu pierwszych tygodni po rozpoczęciu leczenia z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 z ostrożnością interpretować spadek eGFR, biorąc pod uwagę spodziewany wpływ leku, w celu zapobieżenia niekoniecznemu przerwaniu leczenia [2B]; • Sugeruje się, aby pacjentów w trakcie leczenia diuretykami konsultować w kierunku objawów hipowolemii i pouczyć by bacznie obserwowali czy nie rozwijają się u nich takie objawy po rozpoczęciu leczenia inhibitorami SGLT2 [2C]; • W przypadku gdy ocena funkcji nerek u pacjenta została przeprowadzona w czasie pierwszych kilku tygodni stosowania inhibitorów SGLT2, spadek poziomu eGFR należy interpretować z ostrożnością, biorąc pod uwagę spodziewany efekt działania leku, aby uniknąć nieuzasadnionego przerwania terapii [2B]; • Rekomenduje się by czasowo przerwać leczenie inhibitorami SGLT2 w trakcie ostrej choroby [1C]; <p><u>Choroba naczyń obwodowych i ryzyko amputacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sugeruje się, aby unikać rozpoczynania terapii inhibitorami SGLT2 w przypadku stwierdzenia aktywnej choroby stóp (zakażenia, owrzodzenia lub niedokrwienia) oraz przerwanie leczenia u pacjentów, u których rozwijają się powikłania w obrębie stóp podczas leczenia inhibitorami SGLT2 [2B]; • Sugeruje się zastosowanie narzędzi typu <i>shared decision-making</i>, z właściwymi konsultacjami dotyczącymi ryzyka i korzyści wynikających z leczenia oraz konieczności rutynowej dbałości o stopy u pacjentów: z wysokim ryzykiem amputacji (po przebytych uprzednio amputacjach, istniejącą chorobą naczyń obwodowych, neuropatią obwodową) oraz pacjentów ponownie rozpoczynających leczenie inhibitorami SGLT2 po ustąpieniu komplikacji w obrębie stóp, które wystąpiły w trakcie trwania terapii tą grupą leków [2B]; <p><u>Ryzyko złamań:</u></p>

Organizacja	Zalecane postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> Sugeruje się monitorowanie parametrów kostnych (w tym wapnia, fosforanów i PTH) adekwatnie do stopnia zaawansowania PChN) u pacjentów stosujących inhibitory SGLT2 [2D]; <p><u>Grzybicze zakażenia narządów płciowych i zgorzel Fourniera:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rekomenduje się, aby wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami SGLT2 zostali skonsultowani pod kątem ryzyka grzybiczych zakażeń narządów płciowych [1D]; Rekomenduje się, aby wszyscy pacjenci zostali skonsultowani pod kątem samoopieki w celu zachowania higieny narządów płciowych [1C]; Rekomenduje się, aby wszyscy pacjenci zostali pouczeni o objawach grzybiczych zakażeń narządów płciowych i sposobów radzenia sobie z nimi, w tym samoopieki [1D]; Sugeruje się, aby rozważyć profilaktyczne leczenie przeciwgrzybicze u pacjentów z nawracającymi grzybiczymi zakażeniami narządów płciowych podczas leczenia inhibitorami SGLT2, którego zasadność stosowania może być oceniona po 6 miesiącach lub wcześniej, jeśli to klinicznie wskazane [2D]; Sugeruje się, by leczenie inhibitorami SGLT2 kontynuować w trakcie leczenia grzybiczych zakażeń narządów płciowych [2D]; Podkreśla się, że MHRA wydała ostrzeżenie i sugeruje się, aby wszyscy pacjenci byli konsultowani pod kątem objawów zgorzeli Fourniera i pouczeniu o konieczności przerywania leczenia inhibitorami SGLT2 i niezwłocznego udania się po pomoc w momencie rozwinięcia tych objawów [2D]; <p><u>Zakażenia dróg moczowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rekomenduje się czasowe przerwanie leczenia inhibitorami SGLT2 w trakcie leczenia ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek lub uropesji [1C]; Ciąża i karmienie piersią: Sugeruje się, by wszystkie pacjentki w okresie prokreacyjnym były pouczone, przed zajściem w ciążę, o ryzyku związanym ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 w ciąży [2D]; Sugeruje się by przerywać leczenie inhibitorami SGLT2 w trakcie planowania ciąży, w przypadku jej podejrzenia lub potwierdzenia [2D]; Sugeruje się by nie stosować inhibitorów SGLT2 u kobiet karmiących piersią [2D]; <p><u>Pacjenci z cukrzycą typu 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Inhibitory SGLT2 można podawać chorym z cukrzycą typu 1 tylko pod ścisłą kontrolą lekarza diabetologa [1C]; Sugeruje się rozważenie przez zespół specjalistyczny możliwości rozpoczęcia terapii inhibitorami SGLT2 u pacjentów z eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m² i uACR ≥ 25mg/mmol spowodowanym nefropatią cukrzycową, pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek inhibitorów ACE/ARB [2D]; U pacjentów z cukrzycą typu 1 rekomenduje się monitorowanie poziomu ciał ketonowych [1B]; <p><u>Pacjenci po przeszczepieniu nerki</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W chwili obecnej brak jest wystarczających dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT2 w populacji pacjentów z funkcjonującym przeszczepem, aby można było sformułować zalecenia; Jakiegolwiek wykorzystanie inhibitorów SGLT2 w leczeniu cukrzycy u pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie nerki powinno być oceniane przez wielodyscyplinarny zespół [2D]; <p><u>Ostra zdekompensowana niewydolność serca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sugeruje się, by rozpocząć leczenie inhibitorami SGLT2 u osób z PChN (eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m²) i ostrą zdekompensowaną niewydolnością serca [2B];

Organizacja	Zalecane postępowanie
<p><i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021)</i></p>	<p>Zalecenia postępowania dotyczące leczenia przewlekłej choroby nerek</p>
	<p><u>Leczenie nadciśnienia tętniczego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z PChN, nadciśnieniem i ACR (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu) na poziomie 30 mg/mmol lub mniej należy postępować zgodnie z rekomendacjami dot. leczenia nadciśnienia u osób dorosłych; • Należy zaoferować ARB (antagoniści receptora angiotensyny) lub ACEi (inhibitory konwertazy angiotensyny) (w najwyższej tolerowanej dawce) dorosłym, dzieciom i młodzieży z PChN i nadciśnieniem oraz ACR >30 mg/mmol (kategoria A3 dla ACR);
	<p><u>Farmakoterapia pacjentów z przewlekłą chorobą nerek ze współistniejącą, oporną przetrwałą proteinurią (na podstawie wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z cukrzycą)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorosłym chorym z PChN i cukrzycą (typu 1 i 2), w przypadku gdy ACR wynosi ≥ 3 mg/mmol należy zaoferować ARB lub ACEi (najwyższe tolerowane dawki); • U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i PChN, którzy przyjmują ARB lub ACE (w najwyższej tolerowanej dawce) rozważ zastosowanie inhibitorów SGLT2 (inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2) (jako terapia dodana do inhibitorów ARB lub ACE), jeśli: <ul style="list-style-type: none"> ◦ ACR znajduje się w przedziale 3 – 30 mg/mmol i ◦ spełnione są kryteria dopuszczenia do obrotu (w tym odpowiedni próg eGFR); • Dorosłym chorym z cukrzycą typu 2 i PChN, którzy przyjmują ARB lub ACE (w najwyższej tolerowanej dawce) zaproponuj inhibitory SGLT2 (jako terapia dodana do inhibitorów ARB lub ACE), jeśli: <ul style="list-style-type: none"> ◦ ACR przekracza 30 mg/mmol i ◦ spełnione są kryteria dopuszczenia do obrotu (w tym odpowiedni próg eGFR); • Dla dorosłych z PChN bez cukrzycy: <ul style="list-style-type: none"> ◦ ocena nefrologiczna i propozycja zastosowania ARB lub ACEi (najwyższa tolerowana dawka), jeśli ACR ≥ 70 mg/mmol;
<p><u>Antagoniści układu renina-angiotensyna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie należy oferować leczenia skojarzonego antagonistami układu renina-angiotensyna chorym z PChN. • Należy poinformować chorych, którym przepisano antagonistę układu renina-angiotensyna, o znaczeniu: <ul style="list-style-type: none"> ◦ osiągnięcia optymalnej tolerowanej dawki leku oraz ◦ monitorowania eGFR i potasu w surowicy w celu osiągnięcia celów leczenia w bezpieczny sposób; • U chorych z PChN należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy i oszacować GFR przed rozpoczęciem stosowania antagonistów układu renina-angiotensyna. Należy także powtórzyć te pomiary od 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu stosowania leków i po każdym zwiększeniu dawki; • Nie należy rutynowo podawać antagonisty układu renina-angiotensyna chorym z PChN, jeśli stężenie potasu w surowicy przed leczeniem przekracza 5,0 mmol/l; • Po wprowadzeniu lub zwiększeniu dawki antagonistów układu renina-angiotensyna nie należy modyfikować dawki, jeśli spadek GFR w stosunku do wartości wyjściowej przed leczeniem jest mniejszy niż 25% lub wzrost kreatyniny w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej jest mniejszy niż 30%; • Jeśli po rozpoczęciu lub zwiększeniu dawki antagonistów układu renina-angiotensyna występuje zmniejszenie eGFR lub zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, ale jest ono mniejsze niż 25% (eGFR) lub 30% (kreatynina w surowicy) wartości wyjściowej, należy powtórzyć test za 1–2 tygodnie. Nie należy modyfikować dawki antagonisty układu renina-angiotensyna, jeśli zmiana eGFR jest mniejsza niż 25% lub zmiana stężenia kreatyniny w surowicy jest mniejsza niż 30%; • Jeśli zmiana eGFR wynosi 25% lub więcej lub zmiana kreatyniny w surowicy wynosi 30% lub więcej: 	

Organizacja	Zalecane postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> o należy zbadać inne przyczyny pogorszenia czynności nerek, takie jak zmniejszenie objętości krwi lub jednoczesne stosowanie leków (na przykład niesteroidowych leków przeciwzapalnych); o jeśli nie zostanie znaleziona żadna inna przyczyna pogorszenia czynności nerek, należy odstawić antagonistę układu renina-angiotensyna lub zmniejszyć dawkę do wcześniej tolerowanej niższej dawki i w razie potrzeby dodać inny lek przeciwnadciśnieniowy; <p><u>Statyny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy przestrzegać osobnych zaleceń NICE (modyfikacja stężenia lipidów) dotyczących stosowania statyn w PChN, zgodnie z którymi chorym z PChN w celu pierwotnej i wtórnej prewencji wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej należy zaoferować atorwastatinę w dawce 20 mg, przy czym dozwolone jest zwiększenie dawki, jeśli nie osiągnięto >40% redukcji poziomu cholesterolu nie-HDL i chorzy mają eGFR na poziomie ≥ 30 ml/min/1,73 m²; w przypadku chorych z eGFR <30 ml/min/1,73 m², zwiększenie dawki jest dozwolone po konsultacji z nefrologiem; <p><u>Doustne leki przeciw płytkowe i antykoagulanty</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaoferować leki przeciw płytkowe chorym z PChN we wtórnej profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych, przy świadomości zwiększonego ryzyka krwawienia;

Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee (McFarlane 2018, Lipscombe 2020)

Rekomendacje dotyczące leczenia chorych z cukrzycą typu 2 i PChN

- U pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 2 i PChN oraz eGFR >30 ml/min na 1,73 m² rekomenduje się inhibitory SGLT2 stosowane w celu zmniejszenia ryzyka progresji nefropatii [empagliflozyna, dapagliflozyna – A, 1; kanagliflozyna – A, 1A]

American Heart Association (AHA 2020)

Stanowisko AHA dotyczące kardio- i nefroprotekcji z zastosowaniem nowych leków przeciwcukrzycowych u pacjentów z cukrzycą i PChN

- U pacjentów z PChN można odnieść korzyści ze stosowania zarówno **inhibitorów SGLT2**, jak i agonistów GLP-1 w porównaniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Niemniej badania prowadzone w populacjach pacjentów z PChN nadal trwają. Korzyści ze stosowania inhibitorów SGLT2 w populacji pacjentów z chorobą nerek występują u pacjentów leczonych już wcześniej inhibitorami układu RAA. Biorąc pod uwagę spójne efekty uzyskiwane podczas leczenia inhibitorami SGLT2 i agonistami GLP-1 wybór konkretnego leku powinien być podyktowany przystępnością cenową i cechami danej substancji czynnej.
- Biorąc pod uwagę zauważalną dominację inhibitorów SGLT2 w zakresie redukcji ryzyka niewydolności serca i agonistów GLP-1 w przypadku miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, leczenie powinno być dobierane indywidualnie do pacjenta, biorąc pod uwagę fenotyp.
- Ze względu na większe doświadczenie w stosowaniu agonistów GLP-1 u pacjentów w stadium 4-5 PChN (niedializowanych), zaleca się rozważenie zastosowania w pierwszej kolejności **inhibitorów SGLT2** na wcześniejszych stadiach PChN, a następnie zmianę na agonistę GLP-1 w miarę postępu choroby (eGFR < 30 ml/min./1,73 m²).
- W wytycznych zaznaczono, iż zaproponowane sugestie oparte są na dostępnych danych i mogą ulec zmianie wraz z dostępem do nowych wyników trwających RCT.

Organizacja	Zalecane postępowanie
European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA/EDTA 2019)	<p><u>Konsensus grup roboczych EURECA-m i DIABESITY dotyczący stosowania inhibitorów SGLT2 i analogów GLP-1 w celu nefroprotekcji i kardioprotekcji u pacjentów z cukrzycą i PChN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z cukrzycą typu 2 i PChN (eGFR <60 ml/min/1,73 m² lub eGFR >60 ml/min/1,73 m² i mikroalbuminurią lub makroalbuminurią): <ul style="list-style-type: none"> ○ z HbA1c >7% leczeni metforminą (lub z przeciwwskazaniami/nietolerancją) – w pierwszej kolejności należy zastosować inhibitor SGLT2 z udowodnionym działaniem kardio- i nefroprotekcijnym; ○ z HbA1c <7%- w pierwszej kolejności należy rozważyć zmianę ≥ 1 leków (z wyjątkiem metforminy) na inhibitor SGLT2 z udowodnionym działaniem kardio- i nefroprotekcijnym.
Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek (Stompór 2020)	<p><u>Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i eGFR < 60 ml/min</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wartość przesączania kłębuszkowego (GFR) ma kluczowe znaczenie dla wyboru leku hipoglikemizującego. Wraz ze zmniejszaniem się wartości GFR dochodzi do zwiększenia ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych preparatów. W leczeniu cukrzycy typu 2 z towarzyszącą PChN należy preferować stosowanie leków o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie (metformina, inhibitor SGLT2 lub agonista receptora GLP-1), pamiętając o ograniczeniach w ich stosowaniu przy zmniejszonym GFR.
Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (Stompór 2023)	<p><u>Farmakologiczne leczenie nefroprotekcyjne u pacjentów z niecukrzycową przewlekłą chorobą nerek:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecano stosowanie inhibitorów SGLT2 jako leczenie dodane do ACEI/ARB u wszystkich pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m², u których jest to możliwe, a szczególnie u chorych ze zwiększonym wydalaniem albumin. Rekomendowane stosowanie inhibitorów SGLT2 o udowodnionej skuteczności u pacjentów z niecukrzycową przewlekłą chorobą nerek – dapagliflozyny oraz empagliflozyny, powołując się na wyniki badań klinicznych przeprowadzonych we wskazanej populacji, odpowiednio: DAPA-CKD oraz EMPA-KIDNEY.

PChN – przewlekła choroba nerek, **ACR/uACR** – wskaźnik albumina/kreatynina w moczu; **SGLT2** – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2; ARB – antagoniści receptora angiotensyny (z ang. *angiotensin receptor blocker*), **ACE/ACEi** – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*), GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (z ang. *glomerular filtration rate*), eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. *estimated glomerular filtration rate*), GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1, HbA1c – hemoglobina glikowana, RAA – układ renina-angiotensyna-aldosteron

2.8.2 Leczenie finansowane w warunkach polskich

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia w analizowanym wskazaniu refundacją objęte są produkty stosowane w PChN, jako terapie obejmujące leczenie przyczyn jej rozwoju i spowalniające jej progresję. Wśród nich należy wymienić leki przeciwcukrzycowe, leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii. W spowalnianiu progresji PChN są stosowane głównie ARB, inhibitory ACE, inhibitory SGLT2, MRA, agoniści GLP-1 oraz statyny/leki moczopędne (jeśli istnieją wskazania kliniczne). Dodatkowo, z uwagi na konieczność wyrównania gospodarki mineralnej u chorych wdrażane jest również leczenie witaminą D i/lub antagonistami wapnia.

Ze względu na mnogość terapii, które mogą być stosowane u pacjentów z PChN poniżej zaprezentowano informacje dotyczące finansowania leków z grupy SGLT2 oraz dane dotyczące leków, w skojarzeniu z którymi lek Jardiance może być stosowany w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o jego refundacji tj. (ARB/ACEi) oraz innych leków (np. statyn/leków moczopędnych, witaminy D). Wyżej wspomniane leki refundowane są w ramach grup limitowych:

- 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny – empagliflozyna, dapagliflozyna – poziom odpłatności 30%;
- 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone – benazepryl, cilazapryl, enalapryl, lizynopryl, lizynopryl + amlodypina, lizynopryl + hydrochlorotiazyd, perynodopryl, perynodopryl + amlodypina, perynodopryl + indapamid, kwinapryl, ramipryl, ramipryl + felodypina, ramipryl + hydrochlorotiazyd, peryndopryl z tert-butyloaminą, peryndopryl z tert-butyloaminą + amlodypina, peryndopryl z tert-butyloaminą + indapamid – poziom odpłatności – ryczałt;
- 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone – amlodypina + walsartan, amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd, kandesartan, kandesartan + amlodypina, kandesartan + hydrochlorotiazyd, losartan, losartan + hydrochlorotiazyd, losartan + amlodypina, telmisartan, telmisartan + amlodypina, telmisartan + hydrochlorotiazyd, walsartan, walsartan + hydrochlorotiazyd – poziom odpłatności 30%;
- 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA – atorwastatyna, lowastatyna, rozuwastatyna, simwastatyna – poziom odpłatności 30%;
- 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny – amlodypina, felodypina, lacydypina, nifedypina, ramipryl + amlodypina – poziom odpłatności 30%;

- 42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil – poziom odpłatności – ryczałt;
- 43.0, Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny – diltiazem – poziom odpłatności – ryczałt;
- 37.0, Leki moczopędne – pętlowe – furosemid – poziom odpłatności – ryczałt (MZ 17/06/2024).

Należy zauważyć, że inhibitorami SGLT2 finansowanymi w Polsce dla chorych na PChN są empagliflozyna i dapagliflozyna objęte refundacją w populacji dorosłych pacjentów z PChN z eGFR <60 ml/min/1,73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii (MZ 17/06/2024).

3 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet medical needs*)

Układy krążenia, nerkowy i metaboliczny są wzajemnie powiązane i można wskazać wiele czynników ryzyka oraz mechanizmów powstawania nieprawidłowości, które dotyczą wszystkich tych układów. Zaburzenia czynności jednego układu mogą przyspieszyć wystąpienie objawów ze strony innych układów, co wpływa na rozwój wzajemnie powiązanych chorób, np. cukrzycy typu 2, chorób układu krążenia, niewydolności serca i choroby nerek, a to z kolei zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn sercowo naczyniowych. Analogicznie poprawa stanu zdrowia w zakresie jednego układu może prowadzić do pozytywnych wyników w zakresie wszystkich pozostałych.

Przewlekła choroba nerek, będąca jedną ze składowych chorób sercowo-nerkowo-metabolicznych to znaczący problem dla zdrowia publicznego, będący przyczyną poważnego obciążenia klinicznego i ekonomicznego. Prognozy wskazują, że zapadalność na PChN systematycznie rośnie, do czego mogą przyczyniać się zwiększone rozpowszechnienie chorób podstawowych leżących u jej podłoża (np. cukrzycy) czy starzenie się społeczeństwa. W dłuższej perspektywie, wraz z postępem choroby pacjenci obciążeni są coraz wyższym ryzykiem hospitalizacji, konieczności dializoterapii i przeszczepienia nerki oraz zgonu. Choroba ta wpływa też istotnie na ich jakość życia, a objawy stopniowo upośledzają funkcjonowanie pacjentów.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w spowalnianiu progresji PChN są stosowane głównie ARB, inhibitory ACE, inhibitory SGLT2, agoniści GLP-1 oraz statyny (jeśli istnieją wskazania kliniczne). Należy przy tym zauważyć, że wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że leczenie inhibitorami SGLT2 należy rozpocząć już na wczesnym etapie choroby, u pacjentów z ACR ≥ 25 mg/mmol (*UKKA 2023*), a więc przed rozwinięciem „makroalbuminurii”. Przeciwnie do tych zaleceń, finansowane dla polskich chorych na PChN inhibitory SGLT2 – empagliflozyna i dapagliflozyna, objęte są refundacją w populacji dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Sytuacja ta powoduje, że bez dostępu do leczenia inhibitorem SGLT2 pozostaje wciąż wielu chorych, gdyż zgodnie z zakresem rejestracyjnym produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek (ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną u pacjentów z eGFR < 20 ml/min/1,73 m²). Świadczy to istnieniu niezaspokojonej potrzeby klinicznej wśród polskich chorych na PChN.

4 Wybór populacji docelowej

W chwili obecnej produkt leczniczy Jardiance finansowany jest w leczenie przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii (MZ 17/06/2024).

Proponowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Jardiance obejmuje dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz:

- eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do <45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub
- eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

Tak sformułowane zapisy pozwalają na objęcie refundacją nowej populacji chorych na PChN:

- eGFR w zakresie od 20 ml/min/1,73 m² do <45 ml/min/1,73 m², bez albuminurii i białkomoczu, lub
- eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem.

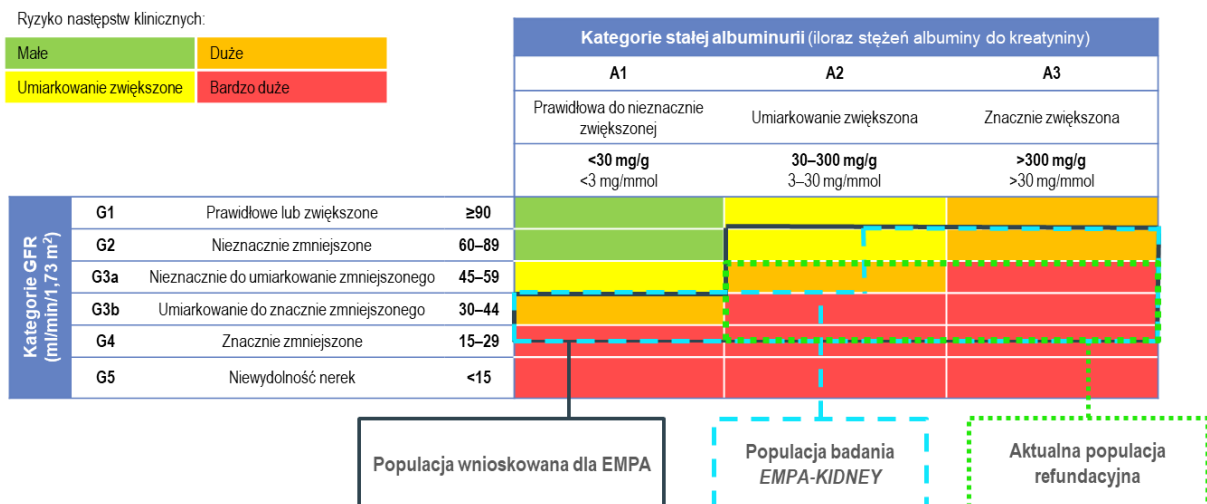
Jednocześnie zapisy te stanowią uszczegółowienie wskazania rejestracyjnego i są zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej i opiniami ekspertów, odpowiadając z jednej strony na niezaspokojone potrzeby zdrowotne (dostęp do skutecznego leczenia, wpływającego na zmniejszenie ryzyka istotnych zdarzeń klinicznych, jak zdarzenia nerkowe, sercowo-naczyniowe oraz zgony, bez odraczania w czasie możliwości wdrożenia tych terapii do momentu wystąpienia znacznej albuminurii/białkomoczu oraz znaczącego spadku filtracji kłębuszkowej), a jednocześnie sygnalizowane przez polskich praktyków klinicznych problemy z ilościowym oznaczaniem albuminurii/białkomoczu.

W celu określenia populacji refundacyjnej dla empagliflozyny planowane jest zastosowanie, rekomendowanego przez ekspertów kryterium „albuminuria lub białkomocz”. W ślad za opiniami ekspertów za spełnienie kryterium „albuminuria” przyjmuje się potwierdzenie ACR ≥ 30 mg/g w badaniu ilościowym. Ponadto, jak wskazują opublikowane opinie polskich ekspertów klinicznych, warunkiem rzeczywistego udostępnienia inhibitorów SGLT2 u pacjentów z PChN jest dopuszczenie możliwości stosowania tych

leków na podstawie dodatniego wyniku jakościowego/półilościowego oznaczenia białkomoczu testem paskowym, zgodnie z zaleceniami KDIGO.

Należy przy tym zauważyć, że wnioskowana populacja dla empagliflozyny różni się nieznacznie od populacji uwzględnianej w badaniu rejestracyjnym *EMPA-KIDNEY*, do którego włączano pacjentów z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m² lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² po potwierdzeniu zwiększonej albuminurii, wyrażonej stosunkiem albuminy do kreatyniny w moczu (uACR) ≥ 200 mg/g (lub, w przypadku niedostępności oznaczenia uACR – białkomoczu, wyrażonego stosunkiem białka do kreatyniny [uPCR] ≥ 300 mg/g). Opisane powyżej, nieznaczne poszerzenie wnioskowanej populacji poza populację badania wynika z opisanych już wyżej ograniczeń możliwości ilościowego oznaczania albuminurii w rzeczywistej praktyce klinicznej, w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej. Populacja wnioskowana dla leku Jardiance stanowi również poszerzenie możliwości leczenia inhibitorami SGLT2 poza obecną populację refundacyjną dla empagliflozyny i dapagliflozyny (eGFR < 60 ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem), co przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 2. Przybliżony zakres populacji badania *EMPA-KIDNEY* oraz populacji refundacyjnych empagliflozyny i dapagliflozyny na siatce kategorii ryzyka progresji PChN wg KDIGO.



Jednocześnie rozszerzenie to umożliwi objęcie efektywnym leczeniem nefroprotektynym pacjentów z PChN już na wczesnym etapie choroby, przed wystąpieniem umiarkowanego lub znacznego zwiększenia albuminurii, co jest uzasadnione zarówno ze względów klinicznych – pozwoli to spowolnienie ubytku eGFR i progresji albuminurii, a w dalszej perspektywie – zdarzeń nerkowych i sercowo-naczyniowych, jak i ekonomicznych – przyczyni się do spadku liczby hospitalizacji oraz opóźnienia momentu rozpoczęcia

wysoce kosztochłonnego leczenia nerkozastępczego czy konieczności opieki nad pacjentem po przeszczepieniu. Jak wykazano w badaniu rejestracyjnym dla empagliflozyny lek ten znamienne zmniejsza ryzyko progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, HR=0,72 (95% CI: 0,64; 0,82), $p<0,001$. Refundacja empagliflozyny będzie odpowiadać zatem na niezaspokojone potrzeby medyczne tej grupy pacjentów, wpływając na podstawowe cele leczenia PChN. Pomoże ona także pozytywnie wpłynąć na system ochrony zdrowia poprzez istotne zmniejszenie kosztów związanych z zachorowaniem na PChN.

5 Liczebność populacji docelowej

Z uwagi na brak szczegółowych danych dotyczących liczebności populacji wnioskowanej, oszacowanie liczebności populacji przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące chorobowości PChN w 2019 roku, odnalezione na portalu *ezdrowie.gov.pl* (*NFZ PChN 2019*). Dane te dotyczą liczby pacjentów, u których sprawozdano co najmniej jedno świadczenie z rozpoznaniem przewlekłej niewydolności nerek (N18). Wyniki zaktualizowano na 2024 rok, wykorzystując roczny przyrost procentowy chorych na PChN, obliczony w oparciu o oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów z PChN z raportu dotyczącego oceny efektywności dapagliflozyny (produkt leczniczy Forxiga) w tym samym wskazaniu, tj. leczeniu przewlekłej choroby nerek (*BIA Forxiga 2021*). Etapy oraz szczegółowe dane dotyczące przeprowadzonego oszacowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Oszacowanie populacji docelowej – pacjenci z przewlekłą chorobą nerek; na podstawie danych dot. chorobowości z 2019 r (*NFZ PChN 2019, BIA Forxiga 2021*).

Lp.	Parametr	Odsetek/liczba	Liczba chorych	Założenie/źródło
1	Liczba dorosłych chorych na PChN	-	398 480	Dane NFZ, udostępnione na portalu <i>ezdrowie.gov.pl</i> (<i>NFZ PChN 2019</i>); oszacowanie wzrostu liczebności na 2024 r. w oparciu o oszacowanie liczebności populacji PChN z <i>BIA Forxiga 2021</i>
2	Liczba pacjentów z PChN po <u>wykluczeniu</u> stadium G5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²)	27 261	371 219	Dane NFZ udostępnione w bazie Otwarte Dane (<i>dane.gov.pl</i>), dane za 2022 r.
3	Liczba chorych w stadium G3B-G4 i G2-G3A + ACR ≥ 30 mg/g	65,8%	244 190	Suma odsetek chorych z PChN w stadium: <ul style="list-style-type: none"> ▪ G4 (eGFR 20-29 ml/min/1,73 m²), ▪ G3B (eGFR 30-44 ml/min/1,73 m²), ▪ G3A (eGFR 45-59 ml/min/1,73 m²) i ACR ≥ 30 mg/g, ▪ G2 (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²) i ACR ≥ 30 mg/g; obliczona w oparciu o <i>Stengel 2019, Canney 2019</i> oraz oszacowanie eksperckie wykorzystane w <i>BIA Forxiga 2021</i>
4	Leczeni inhibitorami RAS (ACEI/ARB)	100%	238 295	Założenie konserwatywne
5	<u>Wykluczenie</u> chorych kwalifikujących się do terapii empagliflozyną w refundowanych wskazaniach (T2DM/HFrEF/HFmrEF)	6,3%	15 391	Oszacowanie dla T2DM w oparciu o dane dot. epidemiologii cukrzycy w Polsce (<i>Raport NFZ 2019</i>), rejestr <i>Witek 2012</i> ; oszacowanie dla HFrEF w oparciu o <i>EMPA-KIDNEY (Herrington 2023)</i> , rejestr <i>Zabojszcz 2013</i> , badanie <i>QUALIFY (Opolski 2017)</i> ; oszacowanie dla HFmrEF w oparciu o <i>EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, Lelonek 2022)</i>
6	Populacja docelowa wg kryteriów wnioskowanego wskazania	100%	228 799	Wynik obliczeń w oparciu o opisane parametry

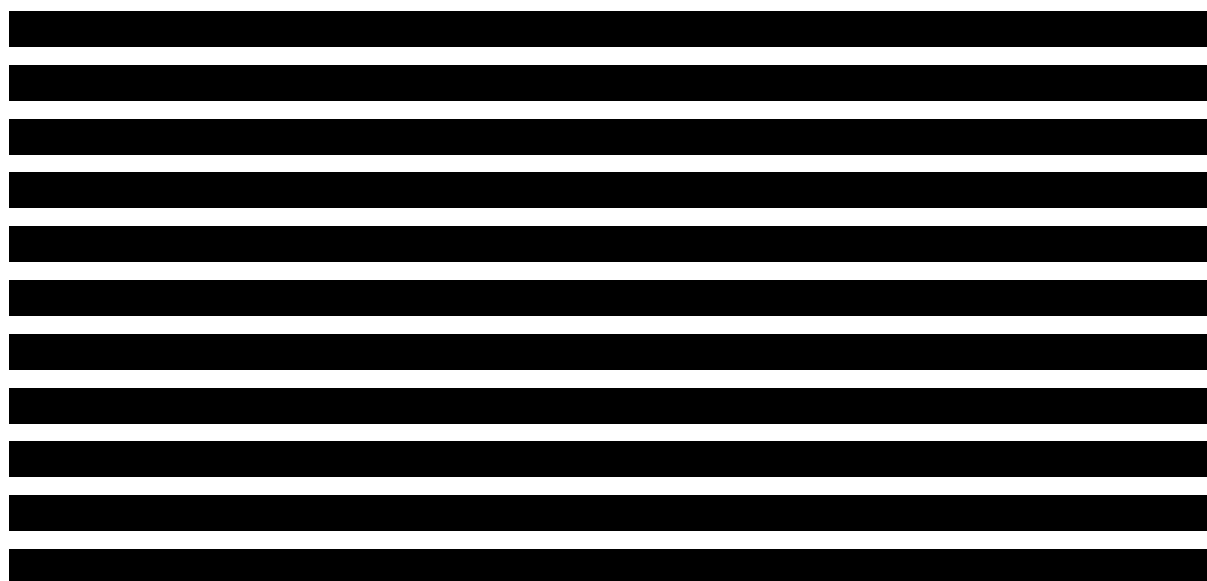
Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną u pacjentów z eGFR < 20 ml/min/1,73 m² (*ChPL Jardiance*), wobec czego z oszacowania wykluczono chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (N18.0). Najbardziej aktualne dane zaczerpnięto z bazy Otwarte Dane, udostępnianej w serwisie *dane.gov.pl*, wyszukując liczbę pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia z danym kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10.

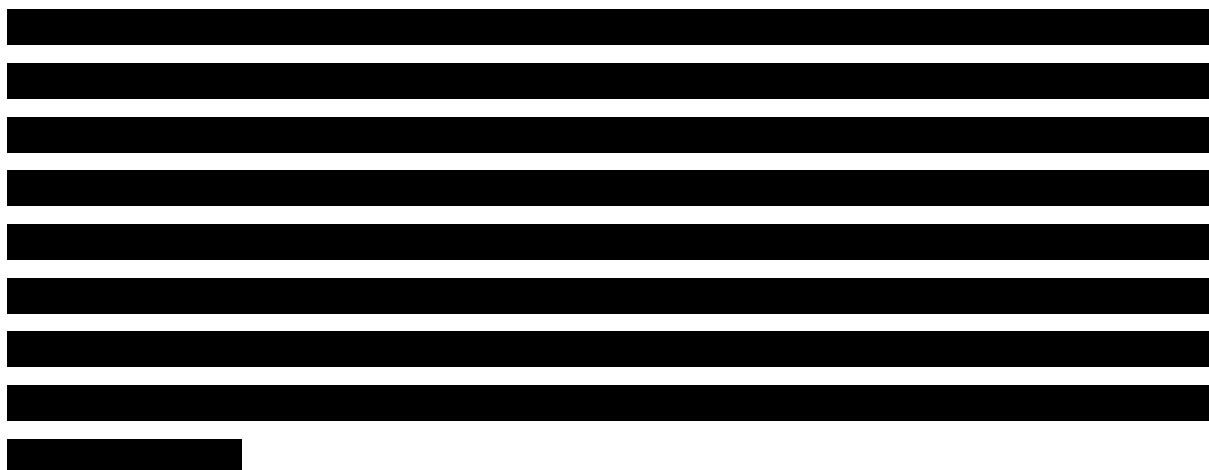
Kolejnym etapem oszacowania było określenie odsetek pacjentów w poszczególnych stadiach PChN. Obliczenia wykonano w oparciu o opinie eksperckie opublikowane w raporcie dotyczącym oceny dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek (*BIA Forxiga 2021*) oraz wyniki wykorzystanego tamże badania kohortowego pacjentów z umiarkowaną i zaawansowaną PChN *Stengel 2019*. Uzyskane wyniki podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 18. Odsetek chorych względem stadium PChN (*BIA Forxiga 2021, Stengel 2019*).

Parametr	Odsetek
Odsetek chorych na PChN w stadium G4 (eGFR 20-29 ml/min/1,73 m ²)	■
Odsetek chorych na PChN w stadium G3B (eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²)	■
Odsetek chorych na PChN w stadium G3A (eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²) i ACR ≥ 30 mg/g	■
Odsetek chorych na PChN w stadium G2 (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m ²) i ACR ≥ 30 mg/g	■
Liczba chorych w stadium G3B-G4 i G2-G3A + ACR ≥ 30 mg/g (suma powyższych)	■

Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie oparte na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistach receptora-1 dla angiotensyny II (ARB) przyjęto konserwatywnie na 100%.





Otrzymana na tej podstawie liczebność populacji docelowej wynosi [REDACTED].

6 Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT-1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu (*ChPL Jardiance 2024*).

Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej (*ChPL Jardiance 2024*).

Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na: zwiększenie sprężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, hamowanie aktywności układu współczulnego oraz zmniejszenie napięcia ściany lewej komory serca, o czym świadczą niższe wartości NT-proBNP i korzystny wpływ na przebudowę serca, ciśnienie napełniania i funkcję rozkurczową, jak również zachowanie struktury i czynności nerek. Inne działania, takie jak zwiększenie hematokrytu, zmniejszenie masy ciała i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, mogą dodatkowo przyczynić się do korzystnego wpływu na serce i nerki (*ChPL Jardiance 2024*).

22 czerwca 2023 r. komitet *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) wydał pozytywną decyzję o rozszerzeniu zakresu wskazań rejestracyjnych do stosowania produktu leczniczego Jardiance u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (*EMA 2023*). W Stanach Zjednoczonych aktualnie trwa ocena leku Jardiance do leczenia u chorych na PChN w ramach procedury przyspieszonej (*Fast Track*), stosowanej w celu ułatwienia opracowywania leków i przyspieszenia dostępu do leczenia poważnych schorzeń tak by zaspokoić niezaspokojoną potrzebę medyczną (*FDA 2023*).

6.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Jardiance z dnia 29 lipca 2024 r. (*ChPL Jardiance 2024*).

Tabela 19. Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna).

Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)																					
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein Niemcy																			
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Jardiance 10 mg tabletki powlekane</th> <th>Jardiance 25 mg tabletki powlekane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>EU/1/14/930/010</td><td>EU/1/14/930/001</td></tr> <tr><td>EU/1/14/930/011</td><td>EU/1/14/930/002</td></tr> <tr><td>EU/1/14/930/012</td><td>EU/1/14/930/003</td></tr> <tr><td>EU/1/14/930/013</td><td>EU/1/14/930/004</td></tr> <tr><td>EU/1/14/930/014</td><td>EU/1/14/930/005</td></tr> <tr><td>EU/1/14/930/015</td><td>EU/1/14/930/006</td></tr> <tr><td>EU/1/14/930/016</td><td>EU/1/14/930/007</td></tr> <tr><td>EU/1/14/930/017</td><td>EU/1/14/930/008</td></tr> <tr><td>EU/1/14/930/018</td><td>EU/1/14/930/009</td></tr> </tbody> </table>	Jardiance 10 mg tabletki powlekane	Jardiance 25 mg tabletki powlekane	EU/1/14/930/010	EU/1/14/930/001	EU/1/14/930/011	EU/1/14/930/002	EU/1/14/930/012	EU/1/14/930/003	EU/1/14/930/013	EU/1/14/930/004	EU/1/14/930/014	EU/1/14/930/005	EU/1/14/930/015	EU/1/14/930/006	EU/1/14/930/016	EU/1/14/930/007	EU/1/14/930/017	EU/1/14/930/008	EU/1/14/930/018
Jardiance 10 mg tabletki powlekane	Jardiance 25 mg tabletki powlekane																				
EU/1/14/930/010	EU/1/14/930/001																				
EU/1/14/930/011	EU/1/14/930/002																				
EU/1/14/930/012	EU/1/14/930/003																				
EU/1/14/930/013	EU/1/14/930/004																				
EU/1/14/930/014	EU/1/14/930/005																				
EU/1/14/930/015	EU/1/14/930/006																				
EU/1/14/930/016	EU/1/14/930/007																				
EU/1/14/930/017	EU/1/14/930/008																				
EU/1/14/930/018	EU/1/14/930/009																				
Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lutego 2019 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 29 lipca 2024 r.																				
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2)																				
Kod ATC	A10BK03																				
Dostępne preparaty	Jardiance 10 mg tabletki powlekane																				

Jardiance (empagliflozyna)

u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

Jardiance 25 mg tabletki powlekane

Właściwości farmakodynamiczneMechanizm działania

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym (IC50 wynosi 1,3 nmol) i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransporteru sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT-1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji.

Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 wydalanie glukozy z moczem zwiększa się natychmiast po podaniu pierwszej dawki empagliflozyny i utrzymuje się przez 24-godzinny okres pomiędzy kolejnymi dawkami. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem utrzymywało się na koniec 4-tygodniowego okresu leczenia, osiągając przeciętnie około 78 g/dobę. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem powodowało natychmiastowe zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu pacjentów z cukrzycą typu 2.

Empagliflozyna poprawia stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii. Zaobserwowano poprawę zastępczych wskaźników oceny czynności komórek beta, w tym modelu oceny homeostazy (HOMA-β, ang. *Homeostasis Model Assessment-β*). Ponadto wydalanie glukozy z moczem wywoływało utratę kalorii, co wiązało się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozuria obserwowana podczas leczenia empagliflozyną wiąże się z diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia krwi.

Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczenie sodu do kanalika dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na: zwiększenie sprężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, hamowanie aktywności układu współczulnego oraz zmniejszenie napięcia ściany lewej komory serca, o czym świadczą niższe wartości NT-proBNP, co może mieć korzystny wpływ na przebudowę serca, ciśnienie napełniania i funkcję rozkurczową, jak również zachowanie struktury i czynności nerek. Inne działania, takie jak zwiększenie hematokrytu, zmniejszenie masy ciała i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, mogą dodatkowo przyczynić się do korzystnego wpływu na serce i nerki.

Właściwości farmakokinetyczneWchłanianie

Farmakokinetyka empagliflozyny została szeroko scharakteryzowana u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2. Po podaniu doustnym empagliflozyna była szybko wchłaniana, maksymalne stężenie w osoczu występowało przy medianie czasu t_{max} 1,5 godziny po podaniu dawki. Następnie stężenie w osoczu malało w

Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

sposób dwufazowy, z szybką fazą dystrybucji i względnie wolną fazą końcową. Średnie AUC stężenia w osoczu i C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiły 1 870 nmol*h/l i 259 nmol/l dla 10 mg empagliflozyny raz na dobę oraz 4 740 nmol*h/l i 687 nmol/l dla 25 mg empagliflozyny raz na dobę. Ekspozycja ogólnoustrojowa na empagliflozynę wzrastała w sposób zależny od dawki. Parametry farmakokinetyczne empagliflozyny po podaniu jednorazowym i w stanie stacjonarnym były podobne, co sugeruje liniowość farmakokinetyki względem czasu. Nie było znaczących klinicznie różnic w farmakokinetyce empagliflozyny u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Podawanie 25 mg empagliflozyny po spożyciu wysokotłuszczowego i wysokokalorycznego posiłku spowodowało nieznaczne zmniejszenie ekspozycji; AUC zmniejszyło się o około 16%, a C_{max} o około 37% w porównaniu z przyjęciem leku na czczo. Zaobserwowany wpływ posiłku na farmakokinetykę empagliflozyny nie został uznany za znaczący klinicznie i empagliflozyna może być przyjmowana jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Dystrybucja

Szacowana pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 73,8 l w oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [^{14}C] przenikanie do erytrocytów wynosiło około 37%, a wiązanie z białkami osocza wynosiło około 86%.

Metabolizm

W ludzkim osoczu nie wykryto głównych metabolitów empagliflozyny, a najpowszechniej występującymi metabolitami były trzy koniugaty kwasu glukuronowego (2-, 3- i 6-O-glukuronid). Ekspozycja ustrojowa na każdy z metabolitów była mniejsza niż 10% łącznej ilości materiału związanego z lekiem. Badania *in vitro* sugerują, że głównym szlakiem metabolizmu empagliflozyny u ludzi jest sprzęganie z kwasem glukuronowym przez urydino-5'-difosfo-glukuronylotransferazy UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 i UGT1A9.

Eliminacja

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że szacowany pozorny końcowy okres półtrwania empagliflozyny w fazie eliminacji wynosi 12,4 godziny, a pozorny klirens po podaniu doustnym wynosi 10,6 l/godz. Międzyosobnicza i resztkowa zmienność klirensu empagliflozyny po podaniu doustnym wyniosła, odpowiednio, 39,1% i 35,8%. Przy podawaniu raz na dobę stężenie empagliflozyny w osoczu w stanie stacjonarnym osiągnęło po piątej dawce. W stanie stacjonarnym obserwuje się akumulację, sięgającą maksymalnie 22%, w odniesieniu do AUC w osoczu i zgodną z okresem półtrwania. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [^{14}C] około 96% podanej radioaktywnej dawki leku zostało wydalone z kałem (41%) lub moczem (54%). Większość dawki radioaktywnej odzyskanej z kału stanowił niezmieniony lek macierzysty, a około połowę dawki radioaktywnej odzyskanej z moczu stanowił niezmieniony lek macierzysty.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności nerek ($eGFR < 30 < 90$ ml/min/1,73 m²) oraz u pacjentów z niewydolnością nerek/schyłkową niewydolnością nerek (SNN), AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 18%, 20%, 66% i 48%, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było podobne u pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek i niewydolnością nerek/SNN i porównywalne z obserwowanym u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było ok. 20% większe u pacjentów z łagodnym i ciężkim upośledzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że pozorny klirens empagliflozyny po podaniu doustnym maleje wraz ze zmniejszaniem się wartości $eGFR$, co prowadzi do zwiększenia ekspozycji na lek.

Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

Pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności wątroby wg klasyfikacji Childa-Pugha, AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 23%, 47% i 75%, a C_{max} , odpowiednio, o 4%, 23% i 48% porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

Wskaźnik masy ciała

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wskaźnik masy ciała (BMI) nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny. W analizie tej oszacowano, że AUC było o 5,82%, 10,4% i 17,3% mniejsze u pacjentów z BMI wynoszącym, odpowiednio, 30, 35, i 45 kg/m², w porównaniu z pacjentami o BMI 25 kg/m².

Płeć

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że płeć nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny.

Rasa

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej oszacowano, że AUC jest o 13,5% większe u pacjentów rasy azjatyckiej z BMI wynoszącym 25 kg/m² niż u pacjentów innych ras z BMI 25 kg/m².

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wiek nie wywiera znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny.

Dzieci i młodzież

W pediatrycznym badaniu fazy 1 badano farmakokinetykę i farmakodynamikę empagliflozyny (5 mg, 10 mg i 25 mg) u dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 10 do < 18 lat z cukrzycą typu 2. Zaobserwowane właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne były takie same jak u dorosłych uczestników.

W pediatrycznym badaniu fazy 3 badano farmakokinetykę i farmakodynamikę (zmianę wartości HbA1c względem punktu początkowego) empagliflozyny w dawce 10 mg z możliwością zwiększenia dawki do 25 mg u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2. Zaobserwowana zależność między ekspozycją a odpowiedzią była ogółem porównywalna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży. Doustne podawanie empagliflozyny prowadziło do ekspozycji w zakresie obserwowanym u dorosłych pacjentów. Obserwowana średnia geometryczna stężeń minimalnych i średnia geometryczna stężeń w stanie stacjonarnym 1,5 godziny po podaniu wynosiły 26,6 nmol/l i 308 nmol/l w przypadku stosowania 10 mg empagliflozyny raz na dobę oraz 67,0 nmol/l i 525 nmol/l w przypadku stosowania 25 mg empagliflozyny raz na dobę.

Cukrzyca typu 2

Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną:

- w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji,
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.

Niewydolność serca

Wskazanie

Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.

Przewlekła choroba nerek

Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

DawkowanieCukrzyca typu 2

Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg empagliflozyny raz na dobę w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. U pacjentów tolerujących dawkę 10 mg empagliflozyny raz na dobę z wartością eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg.

Niewydolność serca

Zalecana dawka to 10 mg empagliflozyny raz na dobę.

Przewlekła choroba nerek

Zalecana dawka to 10 mg empagliflozyny raz na dobę.

Wszystkie wskazania

Podczas stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, konieczne może być zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

W razie pominięcia dawki pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym; nie należy jednak przyjmować podwójnej dawki tego samego dnia.

Dawkowanie i sposób podawaniaSzczególne grupy pacjentów*Upośledzenie czynności nerek*

Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną u pacjentów z eGFR <20 ml/min/1,73 m².

U pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m² dawka dobową empagliflozyny to 10 mg.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 empagliflozyna wykazuje zmniejszone działanie hipoglikemizujące u pacjentów z eGFR <45 ml/min/1,73 m² i prawdopodobnie takie działanie nie występuje u pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,73 m². Dlatego, w przypadku spadku eGFR poniżej 45 ml/min/1,73 m², należy w razie potrzeby rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia hipoglikemizującego (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL).

Upośledzenie czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby ekspozycja na empagliflozynę jest zwiększona. Doświadczenie w leczeniu pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby jest ograniczone, w związku z czym nie zaleca się stosowania empagliflozyny w tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2 ChPL).

Pacjenci w podeszłym wieku

Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

	<p>Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko zmniejszenia objętości płynów (patrz punkty 4.4 i 4.8 ChPL).</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> Zalecana dawka początkowa to 10 mg empagliflozyny raz na dobę. U pacjentów tolerujących empagliflozynę w dawce 10 mg raz na dobę i wymagających dodatkowej kontroli glikemii dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę (patrz punkty 5.1 i 5.2 ChPL). Dane dotyczące dzieci z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² i dzieci w wieku poniżej 10 lat nie są dostępne. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności empagliflozyny w leczeniu niewydolności serca lub w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p>Sposób podawania Tabletki mogą być przyjmowane jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</p> <p><u>Informacje ogólne</u></p> <p>Empagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 (patrz „Kwasica ketonowa” w punkcie 4.4 ChPL).</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Kwasica ketonowa</u> U pacjentów z cukrzycą leczonych inhibitorami SGLT2, w tym empagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki kwasicy ketonowej, w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo, czy zastosowanie większych dawek empagliflozyny zwiększa ryzyko kwasicy ketonowej. Mimo że prawdopodobieństwo wystąpienia kwasicy ketonowej jest mniejsze u pacjentów bez cukrzycy, zgłaszano takie przypadki również u tych pacjentów.</p> <p>Należy uwzględnić ryzyko kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.</p> <p>Należy natychmiast przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem kwasicy ketonowej.</p> <p>Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Preferowane jest oznaczanie stężeń ciał ketonowych we krwi, niż w moczu. Leczenie empagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej.</p>

Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem kwasicy ketonowej zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 i małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych - ang. *latent autoimmune diabetes in adults* - LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny oraz pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

Nie zaleca się wznawiania leczenia inhibitorem SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła kwasica ketonowa podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Produktu leczniczego Jardiance nie należy stosować w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1. Dane z programu badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazały zwiększone, częste występowanie kwasicy ketonowej u pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg i 25 mg jako uzupełnienie insuliny w porównaniu z placebo.

Niewydolność nerek

Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczęcia leczenia empagliflozyną u pacjentów z eGFR <20 ml/min/1,73 m².

U pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m² dawka dobową empagliflozyny to 10 mg (patrz punkt 4.2 ChPL).

Działanie hipoglikemizujące empagliflozyny jest zależne od czynności nerek i jest zmniejszone u pacjentów z eGFR <45 ml/min/1,73 m² i prawdopodobnie takie działanie nie występuje u pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,73 m² (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2 ChPL).

Monitorowanie czynności nerek

Zaleca się ocenę czynności nerek w następujący sposób:

- Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną i okresowo podczas leczenia, tzn. co najmniej raz na rok (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL).
- Przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek innym jednocześnie stosowanym produktem leczniczym, który może mieć niekorzystny wpływ na czynność nerek.

Ryzyko zmniejszenia objętości płynów

Z uwagi na mechanizm działania inhibitorów SGLT2, diureza osmotyczna towarzysząca glukozurii może spowodować nieznacznie zmniejszenie ciśnienia krwi. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów, dla których taki spadek ciśnienia krwi spowodowany przez empagliflozynę mógłby stanowić zagrożenie, takich jak pacjenci z rozpoznaną chorobą układu krążenia, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z epizodami niedociśnienia w wywiadzie lub pacjenci w wieku 75 i więcej lat.

W przypadku stanów, które mogą prowadzić do utraty płynów przez organizm (np. choroba przewodu pokarmowego) zaleca się dokładne monitorowanie stanu nawodnienia (np. badanie przedmiotowe, pomiar ciśnienia krwi, testy laboratoryjne włącznie z oznaczeniem hematokrytu) i stężenia elektrolitów u pacjentów przyjmujących empagliflozynę. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną do czasu wyrównania utraty płynów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

Wpływ empagliflozyny na wydalanie glukozy z moczem związany jest z diurezą osmotyczną, co może mieć wpływ na stan nawodnienia. Pacjenci w wieku 75 i więcej lat mogą być w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem zmniejszenia objętości płynów. Większa liczba takich pacjentów leczonych empagliflozyną miała działania niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości płynów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W związku z tym należy zwracać szczególną uwagę na przyjmowaną objętość płynów w razie jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi mogącymi prowadzić do zmniejszenia objętości płynów (np. leki moczopędne, inhibitory ACE).

Powikłane zakażenia dróg moczowych

U pacjentów otrzymujących empagliflozynę zgłaszano przypadki powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznice moczopochodną. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną u pacjentów z powikłanym zakażeniem dróg moczowych.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

Zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej z cukrzycą przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Jardiance i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, ważna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Uszkodzenie wątroby

W badaniach klinicznych obejmujących empagliflozynę zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy empagliflozyną a uszkodzeniem wątroby.

Zwiększenie wartości hematokrytu

Obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu podczas leczenia empagliflozyną.

Przewlekła choroba nerek

Leczenie empagliflozyną może być bardziej skuteczne u pacjentów z albuminurią.

Choroba naciekowa lub kardiomiopatia takotsubo

Nie prowadzono specyficznych badań u pacjentów z chorobą naciekową lub kardiomiopatią takotsubo. Z tego powodu nie określono skuteczności u tych pacjentów.

Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

Laboratoryjna analiza moczu

Z uwagi na mechanizm działania produktu Jardiance, pacjenci przyjmujący go będą mieć dodatni wynik testu na zawartość glukozy w moczu.

Wpływ na badanie stężenia 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Nie zaleca się monitorowania kontroli glikemii za pośrednictwem badania stężenia 1,5-AG, ponieważ oznaczenie stężenia 1,5-AG nie jest miarodajne w ocenie kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Zaleca się stosowanie innych metod monitorowania kontroli glikemii.

Laktoza

Tabletki produktu leczniczego zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Każda tabletkę zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Nie określono.

6.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Jardiance jest finansowany ze środków publicznych we wskazaniach:

<1>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, - palenie tytoniu, - otyłość;

<2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF \leq 50% oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: -pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF \leq 40%) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF 41-50%);

<3>Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR $<$ 60 ml/min/1,73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii (MZ 17/06/2024).

Tabela 20. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Empagliflozinum	Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe-flozyny	146,99	155,81	171,86	149,41	<1>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez:		30%	67,27

Jardiance (empagliflozyna)

u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
								białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość;			
								<2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF $\leq 50\%$ oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: -pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF $\leq 40\%$) lub -pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF 41-50%);			
								<3>Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1.73m ² , albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwskazaniami do tych terapii.			

7 Rekomendacji agencji HTA

7.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Jardiance był oceniany przez AOTMiT we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii, jako leku dostępnego w aptece na receptę. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją leku Jardiance we wnioskowanym wskazaniu (AOTMiT SRP 131/2023). Z kolei Prezes Agencji zarekomendował finansowanie, pod warunkiem zawężenia wskazania do populacji z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii oraz wdrożeniu instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity wpływ na budżet płatnika (AOTMiT RP 132/2023). Szczegółowe informacje dotyczące stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa AOTMiT przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Podsumowanie wyszukiwania krajowych stanowisk/rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Jardiance w leczeniu PChN.

Stanowisko Rady Przejrzystości/ Rekomendacja Prezesa AOTMiT		Uzasadnienie
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2023 z dnia 20 listopada 2023 r. (AOTMiT SRP 131/2023)	objęcie refundacją niezasadne	<p>Główne argumenty decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> oparcie części analizy efektywności klinicznej i kosztowej o niepublikowane dane; wysokie koszty inkrementalne dla płatnika związane z finansowaniem leku w perspektywie początkowych 2 lat refundacji; brak badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną terapii empagliflozyną w omawianym wskazaniu; brak finansowania leku w krajach UE i EFTA.
Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 132/2023 z dnia 21 listopada 2023 r. (AOTMiT RP 132/2023)	objęcie refundacją zasadne, pod warunkiem zawężenia wskazania do populacji z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m ² do < 45 ml/min/1,73 m ² , stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania	<p>Analizę kliniczną oparto o wyniki badania RCT EMPA-KIDNEY, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo empagliflozyny jako terapii dodanej do terapii standardowej (EMPA+SoC) z placebo jako leczenia dodanego do terapii standardowej (PLC+SoC). Ponadto uwzględniono wyniki porównania pośredniego EMPA+SoC vs. DAPA (dapagliflozyna)+SoC przeprowadzonego metodą Buchera na podstawie wyników dwóch badań: EMPA-KIDNEY (EMPA vs PLC) oraz badania DAPA-CKD (EMPA+SoC vs PLC+SoC).</p> <p>Wyniki uzyskane w badaniu EMPA-KIDNEY w grupie leczonych EMPA w porównaniu do placebo wskazują na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego definiowanego jako czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia: progresja choroby nerek- zdefiniowana jako schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczepienie</p>

Stanowisko Rady Przejrzystości/ Rekomendacja Prezesa AOTMIT	Uzasadnienie
<p>takiej terapii oraz wdrożeniu instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity wpływ na budżet płatnika</p>	<p>nerki), trwały spadek eGFR do < 10 ml/min/1,73 m², trwały spadek eGFR o ≥40%, zgon z przyczyn nerkowych lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Jednak analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami, takimi jak: niepewność wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania terapii empagliflozyną dłużej niż 104 tygodnie; brak możliwości przeprowadzenia ilościowej meta-analizy wyników dla odnalezionych 3 pierwotnych badań RCT oceniających wnioskowaną terapię empagliflozyną z wyłącznym, standardowym leczeniem opartym na ACEi/ARB bez udziału inhibitora SGLT2i z uwagi na istotne różnice. Dodatkowo populacja włączona do badania EMPA-KIDNEY była węższa od populacji wnioskowanej. Populacja wnioskowana obejmuje dodatkowo pacjentów z eGFR ≥45 ml/min/1,73 m² do <200 mg/g). Są to pacjenci o mniejszym ryzyku następstw klinicznych w przebiegu PChN. Ponadto nie odnaleziono publikacji dotyczących efektywności praktycznej dla empagliflozyny, co skutkuje brakiem możliwości odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej. Przedstawiona analiza kosztów użyteczności wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Jardiance w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest [utajnione]. Wg oszacowań analizy wpływu na budżet, objęcie refundacją produktu Jardiance będzie wiązać się ze [utajnione] wydatków z perspektywy płatnika publicznego [utajnione]. Podstawowa niepewność oszacowań związana jest z założeniem dotyczącym liczebności populacji docelowej. Ze względu na ryzyko niedoszacowania populacji zasadne jest wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy całkowite wydatki z budżetu płatnika na finansowanie ocenianego produktu leczniczego.</p>

7.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego na Jardiance w leczeniu przewlekłej niewydolności nerek przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;

- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania produktu leczniczego Jardiance odnaleziono na stronach: AWMSG (*AWMSG 2023*), HAS (*HAS 2024*), IQWiG/G-BA (*IQWiG 2023, G-BA 2024*), NICE (*NICE 2023*), PBAC (*PBAC 2023*), PTAC (*PTAC 2024*), SMC (*SMC 2024*). Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 23.08.2024 r.

Tabela 22. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Jardiance w leczeniu PChN.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Oceniane wskazanie
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	2024	pozytywna, z ograniczeniami	Wskazanie: ocena prowadzona zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego.
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	2024	pozytywna, z ograniczeniami	Wskazanie: ocena prowadzona zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego.
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	2023	pozytywna, z ograniczeniami	Wskazanie: ocena prowadzona zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego.
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	2023	pozytywna, z ograniczeniami	Wskazanie: ocena prowadzona zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego.
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)</i>	2023/ 2024	pozytywna	Wskazanie: ocena prowadzona zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>		ocena w toku	Wskazanie: ocena prowadzona zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego.
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)/ All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)</i>	-	ocena wstrzymana	Wskazanie: ocena prowadzona zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego. Ocena wstrzymana z uwagi na ocenę prowadzoną przez NICE.
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	-	-	-
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)/ Canada's Drug Agency (CDA-AMC)</i>	-	-	-

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Oceniane wskazanie
Europa	European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)	-	-	-

Eksperci szkockiego SMC zarekomendowali finansowanie leku Jardiance w zawężonej względem wskazania rejestracyjnego populacji chorych na PChN, obejmującej pacjentów otrzymujących indywidualnie zoptymalizowaną standardową opiekę (w tym ACEi lub ARB, chyba że są one przeciwwskazane lub nietolerowane), i którzy na początku leczenia charakteryzują się:

- eGFR od 20 ml/min/1,73 m² do 45 ml/min/1,73 m², lub
- eGFR od 45 ml/min/1,73 m² do 90 ml/min/1,73 m² oraz:
 - uACR wynoszący 22,6 mg/mmol lub więcej, lub
 - cukrzycą typu 2 (SMC 2024).

Podobnie francuska agencja HAS wydała pozytywną opinię dotyczącą refundacji leku Jardiance jako terapii dodanej do standardowego leczenia PChN wyłącznie w przypadku leczenia dorosłych pacjentów z PChN:

- z eGFR między 20 a 45 ml/min/1,73 m² lub między 45 a 90 ml/min/1,73 m² z ACR w moczu \geq 200 mg/g,
- leczonych ACEi lub ARB w maksymalnej tolerowanej dawce (HAS 2024).

Brytyjska Agencja NICE wskazała, że empagliflozyna jest zalecana jako opcja leczenia PChN u dorosłych, wyłącznie jeśli:

- jest stosowana jako terapia dodana do zoptymalizowanej terapii standardowej, w tym najwyższej tolerowanej dawki ACEi lub ARB, chyba że są one przeciwwskazane, oraz
- pacjenci charakteryzują się wartościami eGFR:
 - 20 ml/min/1,73 m² do mniej niż 45 ml/min/1,73 m² lub
 - 45 ml/min/1,73 m² do 90 ml/min/1,73 m² i dodatkowo:
 - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu wynosi 22,6 mg/mmol lub więcej, lub
 - chorują na cukrzycę typu 2 (NICE 2023).

W rekomendacji wskazano również, że chorzy i ich lekarze rozważają empagliflozynę za jedną z wielu odpowiednich opcji leczenia (obejmujących również dapagliflozynę), po omówieniu zalet i wad

wszystkich opcji, należy wybrać najtańszą. Należy wziąć pod uwagę koszty podania, dawkowanie, cenę za dawkę oraz umowy handlowe. Wydana przez NICE rekomendacja nie ma na celu wpływania na leczenie empagliflozyną rozpoczęte w NHS przed opublikowaniem tych wytycznych. Osoby leczone poza tą rekomendacją mogą kontynuować leczenie bez zmian w zasadach finansowania, które obowiązywały przed opublikowaniem tych wytycznych, dopóki oni i ich lekarz z NHS nie uznają, że należy je przerwać (NICE 2023). Walijska agencja HTA AWMSG odstąpiła od przeprowadzenia własnej oceny leku Jardiance we wskazaniu do leczenia PChN z uwagi na trwającą ocenę przed NICE (AWMSG 2023).

Eksperti australijskiej agencji HTA PBAC zarekomendowali rozszerzenie listy wskazań refundacyjnych dla empagliflozyny, uznając, że powinna być dostępna jako pozycja na ogólnej liście leków refundowanych (*General Schedule Authority Required - STREAMLINED*) w leczeniu PChN jako terapia dodana do SoC, dla pacjentów z eGFR wynoszącym od ≥ 25 do ≤ 75 ml/min/1,73 m² oraz uACR od ≥ 200 do $\leq 5\ 000$ mg/g. Rekomendacja PBAC dotycząca umieszczenia na liście opierała się na ocenie, że stosunek kosztów do skuteczności empagliflozyny byłby akceptowalny, gdyby koszty były porównywalne z dapagliflozyną (PBAC 2023).

Niemiecka agencja HTA IQWiG wydała opinię o braku dodatkowych korzyści klinicznych wynikających z zastosowania empagliflozyny w populacji chorych na PChN (IQWiG 2023). Ostateczna decyzja należy do G-BA, który w styczniu 2024 r. zadecydował o uwzględnieniu leku Jardiance na listach leków finansowanych ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych na PChN (G-BA 2024).

Odnaleziono również informację, iż produkt leczniczy Jardiance w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek podlega obecnie ocenie Nowej Zelandii przez PHARMAC, jednak brak jest przewidywanej daty wydania decyzji (PTAC 2024).

8 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMiT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej (szczegółowe informacje zawarto z rozdziale 2.8.1) w spowalnianiu progresji PChN obecnie stosuje się leki takie jak: blokery receptora angiotensynowego (ARB) i inhibitory ACE (inhibitory konwertazy angiotensyny) i statyny (jeśli istnieją wskazania kliniczne). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi rekomendowane jest również stosowanie inhibitorów SGLT 2 i agonistów GLP 1. Spośród wymienionych finansowaniem dla pacjentów polskich z PChN objęte są leki z grup ARB, inhibitorów ACE i statyny. Finansowaniem ze środków publicznych objęte są również dodawane do nich flozyny, natomiast brak jest finansowania agonistów GLP-1 (szczegółowe informacje zawarto w rozdziale 2.8.2).

Wnioskowana populacja docelowa dla empagliflozyny obejmuje dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz:

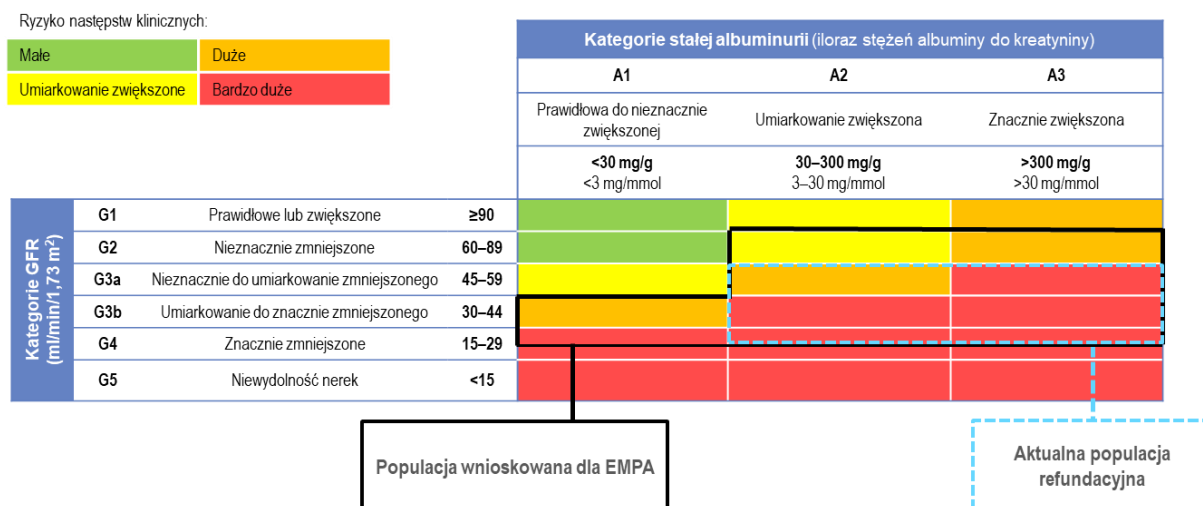
- eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub
- eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

Należy przy tym zauważyć, że w chwili obecnej empagliflozyna jest już objęta finansowaniem w leczeniu PChN u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Tym samym sformułowane powyżej zapisy wskazania refundacyjnego wskazują, że przedkładane analizy odnoszą się jedynie do nowej, nieobjętej jeszcze refundacją populacji chorych na PChN:

- eGFR w zakresie od 20 ml/min/1,73 m² do <45 ml/min/1,73 m², bez albuminurii i białkomoczu, lub
- eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem.

W takim samym zakresie jak obecny zakres finansowania empagliflozyny w leczeniu PChN refundacją objęty jest również inny inhibitor SGLT2 – dapagliflozyna (MZ 17/06/2024). Analizując zakres wnioskowanego nowego, rozszerzającego wskazania refundacyjnego dla empagliflozyny w porównaniu do stanu obecnego refundacji flozyn w Polsce (co zobrazowano na poniższym wykresie) widocznym jest, że wciąż duża grupa pacjentów pozostaje bez dostępu do leczenia inhibitorami SGLT2. W związku z faktem, że przedkładane analizy mają na celu ocenę efektywności leczenia empagliflozyną w populacji chorych obecnie nieobjętych finansowaniem leczenia tą substancją oraz biorąc pod uwagę, że dapagliflozyna jest obecnie finansowana w populacji zbieżnej z tą, w której objęta refundacją jest empagliflozyna należy uznać, że **dapagliflozyna (dodana do SoC) nie stanowi właściwego komparatora w ramach przedkładanych analiz.**

Wykres 3. Przybliżony zakres populacji refundacyjnych empagliflozyny i dapagliflozyny na siatce kategorii ryzyka progresji PChN wg KDIGO.



Jak wskazują opublikowane opinie polskich ekspertów klinicznych w chwili obecnej brak jest możliwości wykonywania rutynowo w POZ badania albuminurii i innych badań oceniających ilościowo białkomocz i albuminurię (Dębska-Ślizień 2023, Krajewska 2023), co utrudnia identyfikację chorych z białkomoczem/albuminurią w pomiarze ilościowym i poważnie ogranicza możliwości zgodnego z zakresem wskazania refundacyjnego (ACR ≥200 mg/g) rozpoczynania leczenia refundowaną flozyną. Jednocześnie, jak wskazują eksperci kliniczni (Adamczak 2023, Krajewska 2023) oraz wytyczne praktyki klinicznej (UKKA

2023, KDIGO 2024) celowe jest rozpoczęcie leczenia inhibitorami SGLT2 już na wczesnym etapie PChN, pacjentów z ACR ≥ 30 mg/mmol, co pozwala na spowolnienie progresji choroby i zmniejsza koszty leczenia. Praktyka kliniczna wśród pacjentów z brakiem dostępu do leczenia flozynami obejmuje podawanie leków rekomendowanych wytycznymi klinicznymi i finansowanych ze środków publicznych tj. ACEi/ARB \pm innych leków np. statyn stosowanych wg wskazań klinicznych. **Należy jednak zauważyć, że w praktyce klinicznej empagliflozyna będzie stosowana jako terapia dodana i nie zastąpi dotychczas stosowanej terapii standardowej** (ACEi, ARB ani statyn/innych dodatkowych leków, w zależności od chorób współistniejących). **Z uwagi na wnioskowane wskazanie refundacyjne empagliflozyny jako terapii dodanej do dotychczas stosowanego leczenia uznano, że odpowiednim, podstawowym komparatorem dla empagliflozyny we wskazanej grupie pacjentów jest kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (+/- placebo celem zaślepienia empagliflozyny w badaniach kontrolowanych)**. Podobnie w badaniu rejestracyjnym *EMPA-KIDNEY* od pacjentów wymagano ustabilizowanego, standardowego leczenia lekiem hamującym układ renina-angiotensyna (RAS), tj. monoterapii ACEi lub ARB, które było kontynuowane w jego trakcie. Do badania włączani byli także pacjenci nietolerujący leczenia ACEi/ARB lub u których wspomniane leczenie nie było wskazane (np. z uwagi na inne jednocześnie stosowane leki lub choroby współistniejące), pod warunkiem udokumentowania przyczyny niestosowania takiego leczenia. Dodatkowo wszyscy pacjenci w okresie trwania badania mieli dostęp do właściwej, zindywidualizowanej opieki, prowadzonej zgodnie z uznawanymi w danym regionie – miejscowymi, krajowymi lub międzynarodowymi wytycznymi. Opieka ta miała obejmować postępowanie mające na celu zmniejszanie ryzyka progresji choroby nerek, choroby sercowo-naczyniowej oraz innych schorzeń częstych u pacjentów z PChN (takich jak zespół zaburzeń mineralnych i kostnych, niedokrwistość nerkopochodna i kwasica metaboliczna), poprzez modyfikację czynników ryzyka poddających się leczeniu, w tym kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą, kontrolę ciśnienia tętniczego krwi i leczenie dyslipidemii. W badaniu najczęściej stosowano leczenie hipolipemizujące (66,2%) i leki moczopędne (42,6%), beta-blokery (41,8%) oraz leki przeciwplatekcyjne lub antykoagulanty (38,7%). Na zbliżony rozkład udziałów poszczególnych terapii w leczeniu polskich pacjentów z PChN wskazywali również ankietowani eksperci kliniczni – ACEi/ARB stosowane są u 79% chorych, statyny u 59% a leki moczopędne u 46%.

Jako potencjalny komparator dla empagliflozyny należy również rozpatrzyć inną grupę leków tj. agonistów GLP-1. Grupa ta wskazywana przez wytyczne kliniczne jako leczenie możliwe do zastosowania w populacji chorych z PChN i cukrzycą typu 2 (*ADA 2024, AHA 2020*), jednak ze względu na większe doświadczenie w stosowaniu agonistów GLP-1 u pacjentów w stadium 4-5 PChN (niedializowanych), zaleca się rozważenie zastosowania w pierwszej kolejności inhibitorów SGLT2 na wcześniejszych

stadiach PChN, a następnie zmianę na agonistę GLP-1 w miarę postępu choroby (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) (AHA 2020). Warto zauważyć, że w chwili obecnej żaden z leków z grupy agonistów GLP-1 nie posiada rejestracji w populacji chorych na PChN, co podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na powyższe, biorąc pod uwagę brak wskazań rejestracyjnych do stosowania w populacji chorych na PChN, wytyczne kliniczne pozycjonujące leki z tej grupy jako możliwe do zastosowania w innej populacji docelowej niż wnioskowana dla empagliflozyny – na dalszych etapach choroby po leczeniu inhibitorami SGLT2 oraz przy braku finansowania w populacji polskiej **agoniści GLP-1 nie stanowią komparatora dla empagliflozyny w niniejszej analizie.**

Tabela 23. Wskazania rejestracyjne leków z grupy agonistów GLP-1.

Lek (substancja czynna)	Wskazanie rejestracyjne (wg odpowiednich ChPL)
Byetta [eksenatyd]	<p>Produkt leczniczy Byetta przeznaczony jest do leczenia cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metforminą • pochodnymi sulfonilomocznika • tiazolidynodionami • metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika • metforminą i tiazolidynodionami <p>u dorosłych osób, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku stosowania maksymalnych tolerowanych dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych. Produkt leczniczy Byetta jest również wskazany jako leczenie wspomagające terapię insuliną bazową (ang. <i>basal</i>) w skojarzeniu z metforminą lub bez metforminy i (lub) z pioglitazonem u dorosłych osób, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku stosowania tych produktów leczniczych.</p>
Bydureon [eksenatyd]	<p>Produkt Bydureon przeznaczony jest do stosowania u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną bazową, kiedy aktualne leczenie wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</p>
Victoza [liraglutyd]	<p>Produkt leczniczy Victoza jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i powyżej z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie odpowiedniej diety i wysiłku fizycznego</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania, • jako leczenie dodane do terapii cukrzycy innymi produktami leczniczymi.
Trulicity [dulaglutyd]	<p>Produkt leczniczy Trulicity jest wskazany w leczeniu pacjentów w wieku 10 lat i powyżej z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, gdy stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań, • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.
Ozempic [semaglutyd]	<p>Produkt leczniczy Ozempic jest wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania, • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy

W warunkach polskich w leczeniu PChN finansowany jest również niesteroidowy MRA – finerenon. Lek Kerendia jest obecnie objęty refundacją we wskazaniu przewlekła choroba nerek (stadium 3 i 4,

Jardiance (empagliflozyna) | u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

z albuminurią) w przebiegu cukrzycy typu 2, u dorosłych pacjentów leczonych insuliną (MZ 17/06/2024). Kryteria te *de facto* oznaczają, że finansowaniu podlega leczenie chorych na PChN w stadium 3 i 4 (z eGFR w zakresie 30-60 ml/min/1,73 m²) i albuminurią (ACR ≥30 mg/g) co wynika z analizy dokumentacji złożonej do AOTMiT/MZ w związku z oceną zasadności refundacji tego leku (AOTMiT 62/2022). Należy przy tym zauważyć, że populacja ta jest zwarta w obecnej populacji refundacyjnej dla leku Jardiance (tj. pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73m², albuminurią lub białkomoczem), a tym **samym finere-non nie stanowi właściwego komparatora dla empagliflozyny w rozważanej nowej populacji refundacyjnej.**

Podsumowując jako właściwy komparatory dla empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu wybrano kontynuację dotychczasowej terapii standardowej (SoC) (+/- placebo celem zaślepienia ocenianej interwencji). W ramach podstawowej SoC zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym wskazać należy leczenie lekiem hamującym układ renina-angiotensyna (RAS), tj. monoterapia inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistą receptora angiotensyny (ARB) przez co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazania do stosowania takiej terapii (oraz dodatkowo inne leczenie w zależności od chorób współistniejących i etiologii PChN).

9 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Jak wskazują wytyczne EMA podstawowym celem leczenia PChN jest zapobieganie lub spowolnienie postępu niewydolności nerek, zachowanie czynność nerek lub jej poprawa oraz zmniejszenie śmiertelności (EMA 2016). Zgodnie z opiniami ekspertów ankietowanych przez AOTMiT podczas prac nad AWA dla leku Forxiga ocenianego w zbliżonym do wnioskowanego wskazaniu oraz dla leku Ketosteril ocenianego we wskazaniu „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)” jako istotne kliniczne punkty końcowe wskazano zmniejszenie śmiertelności i wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek GFR <15 ml/min tj. wystąpienia konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego, a także zmniejszenie śmiertelności, w tym śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz spowolnienie progresji PChN (spowolnienie spadku eGFR np. 50% spadek eGFR) i redukcję białkomoczu (AWA Forxiga 2021, AWA Ketostiril 2019).

Z tego względu w analizie konieczne jest uwzględnienie oceny, rekomendowanego wytycznymi AOTMiT i EMA, **przeżycia całkowitego** (OS, z ang. *overall survival*), ocenianego bezpośrednio poprzez **ogólną liczbę zgonów** bez względu na przyczynę i **liczbę zgonów ze wskazaniem przyczyny** (w tym zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z powodu niewydolności serca i zgon przyczyn nerkowych) (AOTMiT 2016, EMA 2016). Ocena może być również prowadzona z zastosowaniem **złożonego punktu końcowego** obejmującego progresję choroby nerek – zdefiniowaną jako schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki), trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m², trwały spadek eGFR o ≥40% lub zgon z przyczyn nerkowych – lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wraz z progresją choroby dochodzi do rozwoju szeregu powikłań. Główną przyczyną zgonów w przewlekłej chorobie nerek są powikłania sercowo-naczyniowe i z tego względu za znaczący klinicznie punkt końcowy w ocenie skuteczności terapii w przewlekłej chorobie nerek można uznać **zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych** oraz **poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe** (MACE; ang. *Major Cardiovascular Event*) analizowane jako złożony punkt końcowy 4P-MACE zdefiniowany jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca. W ocenie progresji należy uwzględnić także **wystąpienie innych powikłań, tj. nowych rozpoznań cukrzycy i zmian stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) mogących świadczyć o jej rozwoju** oraz **przypadków dny moczanowej**.

Zgodnie z wytycznymi EMA analizie należy poddać parametry odnoszące się do zapobiegania lub spowolnienia postępu niewydolności nerek tj. klinicznie znaczącą i stabilną redukcję GFR (EMA 2016). W literaturze wskazuje się, że ocenie poddany może być $\geq 50\%$ spadek GFR (np. spadek GFR o $\geq 57\%$, co w przybliżeniu odpowiada podwojeniu stężenia kreatyniny), który uważany jest za zastępczy punkt końcowy dla niewydolności nerek (Levey 2014, Levin 2020). Należy jednak zauważyć, że taki próg spadku GFR odnosi się do populacji pacjentów z bardziej zaawansowaną PChN, w związku z czym zaczęto poszukiwać zastępczych punktów końcowych obrazujących pogorszenie funkcji nerek we wcześniejszych stadiach choroby. W 2012 r. w wyniku warsztatów zorganizowanych przez *National Kidney Foundation* we współpracy z FDA uznano, że 40%, a nawet 30% spadek eGFR obserwowany w ciągu 2 lub 3 lat może być stosowany jako zastępczy punkt końcowy dla schyłkowej niewydolności nerek (Levey 2014). W badaniach obserwacyjnych oszacowano, że 40% spadek eGFR w ciągu 2 lat powoduje 10-krotne zwiększenie ryzyka niewydolności nerek u chorych z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² w porównaniu do chorych ze stabilnym poziomem eGFR (Levin 2020). Ostatecznie, w wyniku warsztatów przeprowadzonych przez *National Kidney Foundation* we współpracy z FDA w 2018 roku uznano, że roczna zmiana eGFR w postaci krzywej w okresie obserwacji (z ang. *total slope* i *chronic slope*) oraz 30% redukcja uACR mogą być stosowane jako surogaty (punkty zastępcze) dla progresji PChN. Na podstawie badań obserwacyjnych, jak i badań klinicznych, oszacowano, że związek pomiędzy zmianą uACR lub eGFR (ang. *eGFR slope*) oraz progresją przewlekłej choroby nerek jest silny i zgodny. Ponadto uznano, że zmiany albuminurii i eGFR spełniają kryteria surogatowego punktu końcowego dla progresji przewlekłej choroby nerek, z mocniejszym wsparciem dla zmiany eGFR, niż zmiany albuminurii (Levey 2020). Wykazano, że zmiana eGFR na poziomie 0,5-1 ml/min/1,73 m² rocznie od wartości wyjściowych lub po trzech miesiącach obserwacji silnie koreluje z korzyściami klinicznymi dla innych punktów końcowych tj. podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, eGFR < 15 ml/min/1,73 m² lub schyłkowej niewydolności nerek. Różnica pomiędzy grupami na poziomie $\geq 0,75$ ml/min/1,73 m² uzyskana w ciągu 3 lat od wartości wyjściowych (*total slope*) lub w analizie krzywej bez uwzględniania pierwszych 3 miesięcy obserwacji (*chronic slope*) wskazuje na korzyść kliniczną w odniesieniu do progresji PChN z 96% prawdopodobieństwem. U chorych z wyjściową albuminurią ≥ 30 mg/g, 30% redukcja wskaźnika ACR powoduje istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (Inker 2019). Z tego względu ocenie należy poddać także te parametry laboratoryjne stosowane w ocenie stanu i rokowania pacjentów z PChN – **zmianę wartości eGFR i nasilenia albuminurii (uACR)**.

Ocenie należy poddać więc poszczególne **zdarzenia przypisywane progresji choroby**, analizowane jako odrębny punkt końcowy **schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii [≥ 90 dni])**

lub przeszczep nerki), schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon, progresja choroby nerek, progresja choroby nerek lub zgon lub w ramach złożonych punktów końcowych (progresja zdefiniowana jako schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki), trwałe spadki eGFR do <10 ml/min/1,73 m², trwałe spadki eGFR o $\geq 40\%$ lub zgon z przyczyn nerkowych – lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych).

Miarą obciążenia chorobą przewlekłą, do których należy PChN w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej jest liczba hospitalizacji, dlatego należy poddać ocenie **ogólną liczbę hospitalizacji** bez względu na przyczynę oraz złożony punkt końcowy obejmujący **hospitalizacje lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych**.

Istotne jest również uwzględnienie w ocenie parametrów odnoszących się do dobrostanu chorego, tj. punktów końcowych typu PROs. Należy do nich m.in. ocena jakości życia, którą należy przeprowadzić z użyciem powszechnie akceptowanych kwestionariuszy i skal np. EQ-5D-5L, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Istotne jest również przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa terapii tj. ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ogółem oraz poszczególnych, w podziale na ich nasilenie i ciężkość, odsetka pacjentów przerywających leczenie (ogółem i wg przyczyny) oraz oceny kluczowych dla pacjentów z PChN parametrów fizykalnych (masa ciała, ciśnienie tętnicze krwi) i laboratoryjnych (np. podwyższona aktywność transaminaz, wskazująca na uszkodzenie wątroby).

Uwzględniając powyższe zalecenia, opinie ekspertów oraz charakter i specyfikę kliniczną jednostki chorobowej, w analizie klinicznej do kluczowych punktów końcowych zostaną zaliczone punkty końcowe wymienione w tabeli poniżej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (Atkins 2004).

Tabela 24. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOT-MiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie/Uwagi
Przeżycie/śmiertelność – zgony (bez względu na przyczynę, z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z powodu niewydolności serca i zgon z przyczyn nerkowych)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do śmiertelności.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • jednostka chorobowa obciążona wysoką śmiertelnością, zarówno z uwagi na chorobę podstawową, jak i jej powikłania • wskazywany jako cel leczenia w wytycznych

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOT-MIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie/Uwagi
Hospitalizacje	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • punkt istotny klinicznie w opinii ekspertów klinicznych • bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia wskazywany w wytycznych • związek ze śmiertelnością • związek z jakością życia
Progresja choroby (szyłkowa niewydolność nerek – rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki; trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m ² ; trwały spadek eGFR o ≥40%, zmiana wartości eGFR, rozwój powikłań); Złożone punkty końcowe obejmujące ≥1 z w/w wyników; Składowe złożonych punktów końcowych	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	
Bezpieczeństwo	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośredni związek z jednym z celów leczenia wskazywany w wytycznych • punkt końcowy typu PROs

10 Zakres analiz

10.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jardiance w leczeniu PChN w ramach refundacji aptecznej. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (Higgins 2023).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych tj. badań pierwotnych zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 25. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<p>Dorośli z przewlekłą chorobą nerek (PChN) oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> eGFR w zakresie od 20 ml/min/1,73 m² do <45 ml/min/1,73 m², bez albuminurii i białkomoczu, lub eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem[†], <p>stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.</p> <p>W przypadku nieodnalezienia wysokiej jakości badań klinicznych przeprowadzonych w populacji spełniającej w/w kryteria, do przeglądu włączano badania przeprowadzone w szerszej populacji dorosłych chorych z PChN[†], o ile:</p> <ul style="list-style-type: none"> w badaniu przeprowadzono analizę w podgrupach pacjentów wyróżnionych ze względu na wyjściowe wartości eGFR lub albuminurię (uACR) / białkomocz; lub populacja badania spełniała jedno z kryteriów definiujących ocenianą populację (tj. włączano pacjentów z eGFR od 20 do <45 ml/min/1,73 m² lub z eGFR od 60 do <90 ml/min/1,73 m² lub z uACR <30 mg/g lub z uACR >30 mg/g). 	<ul style="list-style-type: none"> wiek <18 r.ż. brak wymogu rozpoznania PChN w kryteriach włączenia do badania obecność przeciwwskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Jardiance pacjenci, u których już rozpoczęto leczenie nerkozastępcze z powodu schyłkowej niewydolności nerek (przewlekłe dializowani lub po przeszczepie nerki)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	Empagliflozyna, stosowana doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, jako terapia dodana do leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane† (EMPA)	<ul style="list-style-type: none"> empagliflozyna w innej dawce niż 10 mg dziennie brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC inna niż dodanie empagliflozyny stosowanie leków/terapii eksperymentalnych
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Kontynuacja stosowanego dotychczas leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane (SoC, ang. <i>Standard of Care</i>) +/- placebo† 	<ul style="list-style-type: none"> brak kontynuacji SoC/istotna zmiana w zakresie SoC lek z grupy inhibitorów SGLT2 lub SGLT1/2 w ramach SoC aktywny komparator inny niż SoC (w tym inny lek z grupy SGLT2i) stosowanie leków/terapii eksperymentalnych
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia nerkowe: progresja choroby nerek, schyłkowa niewydolność nerek, rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki, spadek eGFR względem wartości wyjściowej o $\geq 40\%$, $\geq 50\%$, $\geq 57\%$ (podwojenie stężenia kreatyniny), spadek eGFR do wartości odpowiadających schyłkowej niewydolności nerek (< 10, < 15 ml/min/1,73 m²), zgon z przyczyn nerkowych zdarzenia sercowo-naczyniowe: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (4P-MACE, 3P-MACE), hospitalizacja z powodu niewydolności serca hospitalizacje, bez względu na przyczynę zgony, bez względu na przyczynę złożone punkty końcowe obejmujące w/w zdarzenia nerkowe, sercowo-naczyniowe, hospitalizacje lub zgony zastępcze punkty końcowe związane z czynnością nerek: wartości końcowe lub zmiany wartości eGFR, wartości końcowe lub zmiany nasilenia albuminurii (uACR) lub progresja albuminurii do wyższej kategorii wg KDIGO, wartości końcowe lub zmiany nasilenia białkomoczu (uPCR), wartości końcowe lub zmiany stężenia kreatyniny w surowicy dna moczanowa nowe rozpoznanie cukrzycy wartości końcowe lub zmiany stężenia HbA1c lub glukozy konieczność stosowania innych leków, terapii jakość życia <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) przerwanie leczenia hospitalizacje związane ze zdarzeniami niepożądanymi wartości końcowe lub zmiany w zakresie ocenianych w praktyce klinicznej parametrów klinicznych lub 	<ul style="list-style-type: none"> farmakokinetyka lub farmakodynamika leku parametry laboratoryjne oceniane w celach eksploracyjnych (nieoznaczone w praktyce klinicznej) jakość życia (QoL), oceniana narzędziami przeznaczonymi do oceny wpływu określonych chorób/stanów klinicznych na QoL, innych niż choroby nerek (np. kardiomiopatii, cukrzycy, nowotworów)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	laboratoryjnych: masa ciała, ciśnienie tętnicze krwi, aktywność transaminaz wątrobowych, potas, sód, wapń, magnez, fosforany, hematokryt, hemoglobina, kwas moczowy, lipidogram, inne raportowane • ostry spadek eGFR w początkowym okresie leczenia	
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Badania pierwotne, których wyniki opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim: <ul style="list-style-type: none"> o badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym pragmatyczne) o badania obserwacyjne (pro- lub retrospektywne, w tym badania oparte na rejestrach pacjentów) z obecnością grupy kontrolnej (w której stosowano SoC); oraz bez grupy kontrolnej (oceniające co najmniej 20 pacjentów) • Materiały niepublikowane udostępnione przez Wnioskodawcę oraz doniesienia konferencyjne lub listy do redakcji, prezentujące dodatkowe, tj. nieuwzględnione w publikacjach, wyniki opublikowanych w postaci co najmniej jednego artykułu pełnotekstowego badań pierwotnych, które spełniły wszystkie pozostałe kryteria włączenia do analizy 	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne • badania przedkliniczne (w tym badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>), opisy lub serie przypadków; badania prowadzone w celach innych niż ocena skuteczności lub bezpieczeństwa leczenia; wyniki ankiet, badania przekrojowe • badania kliniczne z niewłaściwą grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej • analizy ekonomiczne, wyniki modelowania matematycznego przebiegu choroby i/lub wyników leczenia • doniesienia konferencyjne lub listy do redakcji z badań nieopublikowanych, (nieposiadających pełnotekstowej publikacji), preprinty

† albuminuria wyrażona stosunkiem albuminy do kreatyniny w moczu (uACR) ≥ 30 mg/g lub równoważny białkomocz;

^ podejście zgodne z uwagami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) do analiz klinicznych złożonych do wniosków o refundację i poszerzenie refundacji produktu leczniczego Forxiga w PChN oraz z podejściem przyjętym w analizach weryfikacyjnych dla tych wniosków, w których przedstawiono wszystkie badania z randomizacją przeprowadzone w populacjach z PChN przyjmujących leczenie standardowe, bez względu na kryteria włączenia do badań dotyczące eGFR i albuminurii (AOTMiT ZLC 181/2021, AOTMiT ZLC 19/2023);

‡ w przypadku pacjentów, u których leki z grup ACEi/ARB nie mogły być zastosowane (były niewskazane lub nietolerowane) postępowanie standardowe stanowiło leczenie bez ACEi/ARB i leków z grupy SGLT2i;

ACEi – inhibitor konwertazy angiotensyny (z ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*); **ARB** – antagoniści receptora angiotensyny (z ang. *angiotensin receptor blockers*); **eGFR** – współczynnik przesączania kłębuszkowego (z ang. *estimated glomerular filtration rate*); **PChN** – przewlekła choroba nerek.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Page 2021*).

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie planuje się zastosowania słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, obejmie ona również opracowania wtórne. Do analizy zostaną włączane przeglądy systematyczne (PS) i raporty HTA oparte na PS dotyczące oceny skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa empagliflozyny, stosowanej w dawce 10 mg dziennie u chorych z rozpoznaniem PChN, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy. Dopuszcza się również włączenie opracowań, w których analizowana populacja stanowiła zawężenie populacji docelowej np. pacjenci z cukrzycową chorobą nerek

lub chorzy z PChN oraz z rozpoznaną niewydolnością serca, pod warunkiem spełnienia kryteriów opisanych powyżej.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

10.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Jardiance w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-żyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Jardiance w ramach refundacji aptecznej, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych

wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

10.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Jardiance w ramach wnioskowanego wskazania w refundacji aptecznej powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Jardiance jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Jardiance w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach refundacji aptecznej w populacji chorych na PChN.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Jardiance. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia PChN. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont

czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

11 Załączniki

11.1 Leki refundowane w Polsce w leczeniu PChN

Ze względu na liczbę produktów leczniczych refundowanych w leczeniu PChN w tabeli poniżej przedstawiono wyłącznie informacje dotyczące leków stanowiących podstawę limitu w grupach limitowych obejmujących substancje czynne stosowane w leczeniu PChN.

Tabela 26. Leki refundowane w Polsce w leczeniu PChN (MZ 17/06/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dapagliflozinum	Forxiga, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990975884	251.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe - flozyny	135,43	143,55	160,08	160,08	<1>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość; <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF \leq 50% oraz utrzymującymi się		30%	48,02

Jardiance (empagliflozyna)

u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskaźników objętych refundacją	Zakres wskaźników pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
									objawami choroby w klasie II-IV NYHA: -pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF ≤40%) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF 41-50%); <3>Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1.73m ² , albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.			
Finerenonum	Kerendia, tabl. powł., 10 mg	14 szt.	04057598013536	38.1, Antagoniści aldosteronu - finerenon	111,78	120,72	127,97	143,72	143,72	Przewlekła choroba nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) w przebiegu cukrzycy typu 2, u dorosłych pacjentów leczonych insuliną		30%
Finerenonum	Kerendia, tabl. powł., 20 mg	14 szt.	04057598013581	38.1, Antagoniści aldosteronu - finerenon	111,78	120,72	127,97	143,72	143,72	Przewlekła choroba nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) w przebiegu cukrzycy typu 2, u dorosłych pacjentów leczonych insuliną		30%

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Furosemidum	Furosemidum Polfarmex, tabl., 40 mg	30 szt. (3 x 10)	05909990223794	37.0, Leki moczopędne - pętlowe	5,85	6,86	9,61	9,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objawowe przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym - profilaktyka i leczenie wspomagające nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	ryczałt	2,88
Ramiprilum + Amlodipinum	Ramizek Combi, kaps. twarde, 5+5 mg	60 szt.	05909991142513	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	12,05	12,78	17,33	17,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	4,68
Verapamilum	Staveran 120, tabl. powł., 120 mg	20 szt.	05909990045419	42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenylalkiloaminy - werapamil	5,62	6,16	8,67	8,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	2,88
Diltiazemi hydrochloridum	Dilzem 120 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 120 mg	30 szt.	05909990482917	43.0, Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny - diltiazem	7,99	8,53	11,87	11,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Ramiprilum	Polpril, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990924653	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	14,71	15,60	20,85	20,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renowacyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	10,76
Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Dipperam HCT, tabl. powł., 5 + 160 + 12,5 mg	28 szt.	07613421033330	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	15,13	16,04	21,40	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	6,42

Jardiance (empagliflozyna)

u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskaźników objętych refundacją	Zakres wskaźników pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991000165	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	23,07	24,45	31,47	31,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	9,44

11.2 Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN

Poniższe opisy opracowano na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych dla preparatów wyznaczających podstawę limit w grupach limitowych obejmujących substancje czynne stosowane w leczeniu PChN.

Tabela 27. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – dapagliflozyna (*ChPL Forxiga 2024*).

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – dapagliflozyna															
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja													
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Forxiga 5 mg tabletki powlekane</th> <th>Forxiga 10 mg tabletki powlekane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EU/1/12/795/001 14 tabletek powlekanych</td> <td>EU/1/12/795/006 14 tabletek powlekanych</td> </tr> <tr> <td>EU/1/12/795/002 28 tabletek powlekanych</td> <td>EU/1/12/795/007 28 tabletek powlekanych</td> </tr> <tr> <td>EU/1/12/795/003 98 tabletek powlekanych</td> <td>EU/1/12/795/008 98 tabletek powlekanych</td> </tr> <tr> <td>EU/1/12/795/004 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych</td> <td>EU/1/12/795/009 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych</td> </tr> <tr> <td>EU/1/12/795/005 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych</td> <td>EU/1/12/795/010 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych</td> </tr> <tr> <td></td> <td>EU/1/12/795/011 10 x 1 (dawka) tabletek powlekanych</td> </tr> </tbody> </table>	Forxiga 5 mg tabletki powlekane	Forxiga 10 mg tabletki powlekane	EU/1/12/795/001 14 tabletek powlekanych	EU/1/12/795/006 14 tabletek powlekanych	EU/1/12/795/002 28 tabletek powlekanych	EU/1/12/795/007 28 tabletek powlekanych	EU/1/12/795/003 98 tabletek powlekanych	EU/1/12/795/008 98 tabletek powlekanych	EU/1/12/795/004 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych	EU/1/12/795/009 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych	EU/1/12/795/005 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych	EU/1/12/795/010 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych	
Forxiga 5 mg tabletki powlekane	Forxiga 10 mg tabletki powlekane														
EU/1/12/795/001 14 tabletek powlekanych	EU/1/12/795/006 14 tabletek powlekanych														
EU/1/12/795/002 28 tabletek powlekanych	EU/1/12/795/007 28 tabletek powlekanych														
EU/1/12/795/003 98 tabletek powlekanych	EU/1/12/795/008 98 tabletek powlekanych														
EU/1/12/795/004 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych	EU/1/12/795/009 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych														
EU/1/12/795/005 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych	EU/1/12/795/010 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych														
	EU/1/12/795/011 10 x 1 (dawka) tabletek powlekanych														
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu														
	Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopad 2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpień 2017 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 30 maja 2023 r.													
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransportera sodowoglukozowego 2 (SGLT2)													
	Kod ATC	A10BK01													
	Dostępne preparaty	Forxiga 5 mg tabletki powlekane Forxiga 10 mg tabletki powlekane													

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – dapagliflozyna

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Dapagliflozyna jest bardzo silnym (Ki: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2. Zahamowanie SGLT2 przez dapagliflozynę zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej w proksymalnym kanalikule nerkowym z jednoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji sodu, prowadząc do wydalania glukozy z moczem i osmozy diuretycznej. Z tego względu, dapagliflozyna zwiększa dostarczenie sodu do kanalikula dystalnego, co zwiększa cewkowo-kłębuszkowe sprężenie zwrotne i zmniejsza ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe. Ten mechanizm w połączeniu z osmozą diuretyczną prowadzi do zmniejszenia hiperwolemii, obniżenia ciśnienia krwi oraz zmniejszenia obciążenia wstępnego i obciążenia następczego, co może korzystnie wpływać na przebudowę serca i czynność rozkurczową oraz na zachowanie czynności nerek. Korzystny wpływ dapagliflozyny na serce nie zależy wyłącznie od jej działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i nie ogranicza się do pacjentów z cukrzycą, co wykazano w badaniach DAPA-HF, DELIVER i DAPA-CKD. Inne działania obejmują zwiększenie wartości hematokrytu oraz zmniejszenie masy ciała. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dlatego u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi dapagliflozyna ma mniejszą skłonność do powodowania hipoglikemii. Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta). SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest > 1400 razy bardziej selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.</p>
	<p><u>Rezultat działania farmakodynamicznego</u></p> <p>U zdrowych ochotników, jak i u osób z cukrzycą typu 2 obserwowano zwiększenie ilości glukozy wydalanej z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny. Około 70 gramów glukozy na dobę (co odpowiada 280 kcal/dobę) było wydalane z moczem po stosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg na dobę u ochotników z cukrzycą typu 2 przez okres 12 tygodni. Długotrwałe wydalanie glukozy z moczem obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg/dobę przez okres do 2 lat. 16 Wydalanie glukozy z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny skutkowało również osmozą diuretyczną i zwiększeniem objętości moczu u ochotników z cukrzycą typu 2. Zwiększenie objętości moczu u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg utrzymywało się do 12 tygodni, a objętość wynosiła w przybliżeniu 375 ml na dobę. Zwiększenie objętości moczu związane było z małym i przemijającym zwiększeniem wydalania sodu z moczem, które natomiast nie było związane ze zmianą stężenia jonów sodu w surowicy. Również wydalanie kwasu moczowego z moczem uległo przemijającemu zwiększeniu (3-7 dni) i było związane z przedłużonym obniżeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy. W 24 tygodniu zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy wynosiło od -48,3 do -18,3 mikromola na litr (-0,87 do -0,33 mg/dl).</p>
	<p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>Dapagliflozyna jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie (C_{max}) dapagliflozyny osiągnięte jest zwykle w ciągu 2 godzin po podaniu na czczo. Geometryczne średnie wartości C_{max} i AUC_t dapagliflozyny w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawek 10 mg raz na dobę wynosiły odpowiednio 158 ng/ml i 628 ng h/ml. Całkowita biodostępność po doustnym zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg wynosi 78%. Zastosowanie dapagliflozyny wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem powoduje zmniejszenie wartości C_{max} o 50% i wydłużenie T_{max} o około 1 godzinę, ale nie zmienia wartości AUC w porównaniu z wynikami otrzymanymi po zastosowaniu leku na czczo. Zmiany te nie są rozważane jako klinicznie znaczące. Dlatego też, produkt leczniczy Forxiga może być stosowany zarówno w trakcie jak i między posiłkami.</p>
	<p><u>Dystrybucja</u></p> <p>Dapagliflozyna w około 91% wiąże się z białkami osocza. Wiązanie się dapagliflozyny z białkiem nie jest zaburzone przez różne współistniejące schorzenia (np. niewydolność nerek lub wątroby). Średnia objętość dystrybucji dapagliflozyny w stanie stacjonarnym wynosi 118 litrów.</p>
	<p><u>Metabolizm</u></p>

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – dapagliflozyna

Dapagliflozyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do uzyskania dapagliflozyny 3-O-glukuronidu, który jest nieaktywnym metabolitem. Dapagliflozyny 3-O-glukuronid lub inne metabolity nie biorą udziału w obniżaniu stężenia glukozy. Formowanie dapagliflozyny 3-O-glukuronidu odbywa się za pomocą UGT1A9, enzymu obecnego w wątrobie i nerkach, a metabolizm za pośrednictwem CYP u ludzi ma mniejsze znaczenie dla drogi wydalania.

Eliminacja

Średni końcowy okres półtrwania w osoczu ($t_{1/2}$) dla dapagliflozyny wynosił 12,9 godziny po pojedynczym podaniu dawki 10 mg zdrowym ochotnikom. Średni całkowity klirens układuwy dapagliflozyny po podaniu dożylnym wynosił 207 ml/min. Dapagliflozyna i powiązane metabolity są głównie wydalane z moczem z mniej niż 2% dapagliflozyny w postaci niezmienionej. Po podaniu 50 mg dapagliflozyny znakowanej radioaktywnym węglem ^{14}C , odzyskano 96%, 75% w moczu a 21% w kale. W kale, około 15% dawki zostało wydalone w postaci substancji niezmienionej.

Liniowość

Ekspozycja dapagliflozyny rośnie proporcjonalnie do zwiększania jej dawki w zakresie od 0,1 do 500 mg, a jej farmakokinetyka pozostaje bez zmian po powtórnych zastosowaniu dobowych dawek do 24 tygodni.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Średnia ekspozycja układowa dapagliflozyny w stanie stacjonarnym (20 mg raz na dobę przez 7 dni) u ochotników z cukrzycą typu 2 i łagodną, umiarkowaną lub ostrą niewydolnością nerek była o 32%, 60% i 87% większa niż w przypadku osób z cukrzycą typu 2 i prawidłową czynnością nerek. W stanie stacjonarnym, dobowe wydalanie glukozy z moczem było wysoce zależne od czynności nerek, a wydalanie glukozy z moczem u pacjentów z cukrzycą typu 2 kształtowało się następująco: 85 g/dobę u ochotników z prawidłową czynnością nerek, 52 g/dobę w przypadku łagodnej niewydolności nerek, 18 g/dobę u ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek i 11 g/dobę w przypadku ciężkiej niewydolności nerek. Nie jest znany wpływ hemodializy na ekspozycję dapagliflozyny. Wpływ zmniejszonej czynności nerek na ekspozycję układową był oceniany w modelu farmakokinetyki populacyjnej. Zgodnie z wcześniejszymi wynikami model przewidywał, że AUC będzie większe u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek i że nie będzie ono znacząco różne u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2 oraz bez cukrzycy.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnymi lub umiarkowanymi (klasa A i B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby średnie wartości C_{max} i AUC były odpowiednio o 12% i 36% większe niż u ochotników z grupy kontrolnej. Różnice te nie są rozważane jako klinicznie znaczące. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) średnie wartości C_{max} i AUC były większe o 40% i 67% od wartości obserwowanych w grupie kontrolnej.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie stwierdzano klinicznie znaczącego zwiększenia ekspozycji biorąc pod uwagę tylko wiek u ochotników do 70 lat. Jednakże, należy oczekiwać zwiększonej ekspozycji ze względu na pogorszoną czynność nerek związaną z wiekiem. Brak jest wystarczających danych, aby określić stopień ekspozycji na działanie leku u pacjentów powyżej 70 lat.

Dzieci

Farmakokinetyka i farmakodynamika (glukozeria) u dzieci w wieku 10-17 lat z cukrzycą typu 2 były podobne do tych obserwowanych u osób dorosłych z cukrzycą typu 2.

Płeć

Średnia wartość AUCs dapagliflozyny u kobiet jest o około 22% większa niż u mężczyzn.

Rasa

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – dapagliflozyna

	<p>Brak jest klinicznie znaczących różnic w ekspozycji układowej pomiędzy rasą białą, czarną lub azjatycką.</p> <p>Masa ciała Ekspozycja dapagliflozyny zmniejsza się podczas zwiększania masy ciała. W konsekwencji, u pacjentów z mniejszą masą ciała występuje zwiększona ekspozycja, a u pacjentów o większej masie ciała ta ekspozycja jest mniejsza. Jednakże, wspomniane różnice w ekspozycji nie są rozważane jako klinicznie znaczące.</p> <p>Cukrzyca typu 2 Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne –</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji. • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. Wyniki badań dotyczące terapii skojarzonych, wpływu na kontrolę glikemii, zdarzeń w obrębie układu sercowo-naczyniowego i nerek oraz analizowanych populacji, patrz punkt 4.4, 4.5 i 5.1 ChPL. <p>Niewydolność serca Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.</p> <p>Przewlekła choroba nerek Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.</p> <p>Dawkowanie Przewlekła choroba nerek Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.</p> <p><u>Specjalne grupy pacjentów</u></p> <p>Zaburzenia czynności nerek Nie ma konieczności zmiany dawki w związku z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min. U pacjentów z cukrzycą typu 2 działanie dapagliflozyny polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy jest słabsze, gdy szybkość przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate (GFR) < 45 ml/min. Działanie to jest znikome u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Dlatego, jeśli wartość GFR zmniejszy się do poziomu poniżej 45 ml/min, należy rozważyć dodatkowe leczenie zmniejszające stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2, jeśli konieczna jest dalsza kontrola glikemii (patrz punkt 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL).</p>
<p>Wskazanie</p>	<p>Dawkowanie i sposób podawania</p> <p>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zalecana dawka początkowa to 5 mg. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można zwiększyć do 10 mg (patrz punkt 4.4 i 5.2 ChPL).</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) Nie zaleca się dostosowywania dawki leku na podstawie wieku pacjenta.</p> <p>Dzieci Nie ma konieczności dostosowywania dawki w leczeniu cukrzycy typu 2 u dzieci w wieku 10 lat i starszych (patrz punkt 5.1 i 5.2 ChPL). Brak dostępnych danych dla dzieci poniżej 10 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dapagliflozyny u dzieci poniżej 18 lat w leczeniu niewydolności serca lub przewlekłej choroby nerek. Brak dostępnych danych.</p>

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – dapagliflozyna

Przeciwwskazania	<p>Sposób podawania Produkt Forxiga może być przyjmowany raz na dobę, o każdej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</p>
	<p>Uwagi ogólne Dapagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 (patrz „Cukrzycowa kwasica ketonowa” w punkcie 4.4 ChPL).</p> <p>Zaburzenia czynności nerek Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczęcia leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min. Skuteczność dapagliflozyny w odniesieniu do zmniejszania stężenia glukozy zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z GFR < 45 ml/min jest ona zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2 ChPL). W jednym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowaną niewydolnością nerek GFR < 60 ml/min) u większej liczby pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu (PTH) i hipotensję w porównaniu z placebo.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas badań klinicznych. Ekspozycja na działanie dapagliflozyny jest zwiększona u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2 i 5.2 ChPL).</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Pacjenci, u których występuje ryzyko niedoboru płynów i (lub) hipotensji W związku z mechanizmem działania dapagliflozyna zwiększa diurezę, co może skutkować nieznacznym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego obserwowanym w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1). Wyraźniej obserwuje się to u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy w osoczu. Należy zachować ostrożność u pacjentów u których obniżenie ciśnienia indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, takich jak pacjentów leczonych na nadciśnienie, pacjentów z hipotensją w wywiadzie oraz pacjentów w podeszłym wieku. W przypadku wystąpienia współistniejących schorzeń mogących prowadzić do niedoboru płynów (takich jak choroby przewodu pokarmowego), zaleca się dokładne kontrolowanie poziomu płynów (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne z uwzględnieniem wskaźnika hematokrytowego i stężenia elektrolitów). U pacjentów, u których wystąpi niedobór płynów, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny do czasu przywrócenia właściwej zawartości płynów w organizmie (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p>Cukrzycowa kwasica ketonowa U pacjentów leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w tym dapagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetes ketoacidosis, DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Należy natychmiast przerwać leczenie dapagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA. Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie dapagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się. Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej. Zwiększone ryzyko kwasicy ketonowej (DKA) może istnieć u pacjentów z niską rezerwą czynnościową komórek beta (np. u pacjentów z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub utajoną, autoimmunologiczną cukrzycą dorosłych (ang. latent autoimmune diabetes in adults, LADA) lub u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie), u pacjentów ze stanami, które prowadzą do ograniczenia spożycia pokarmów lub ciężkiego odwodnienia, u pacjentów, u których zredukowano dawki insuliny, i u pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, operacji chirurgicznej lub nadużywania alkoholu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania inhibitorów SGLT2 u tych pacjentów. Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba, że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę. W badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 z użyciem dapagliflozyny, DKA zgłaszano z częstotnością występowania „Często”. Dapagliflozyny nie należy stosować w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1.</p>

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – dapagliflozyna

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2 (patrz punkt 4.8). Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii. Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Forxiga i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Zakażenia układu moczowego

Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć przerwanie stosowania dapagliflozyny w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i może ono być większe u osób leczonych diuretykami. U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek. Ta grupa pacjentów może też przyjmować leki takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), które mogą wpływać na funkcjonowanie nerek. Zalecenia dotyczące czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku jak i dla pozostałych pacjentów (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1 ChPL).

Niewydolność serca

Doświadczenia z dapagliflozyną u pacjentów z grupy IV według NYHA są ograniczone.

Kardiomiopatia w przebiegu chorób naciekowych

Pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu chorób naciekowych nie byli badani.

Przewlekła choroba nerek

Brak doświadczenia ze stosowaniem dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek u pacjentów bez cukrzycy, u których nie występuje albuminuria. Pacjenci z albuminurią mogą odnieść większe korzyści z leczenia dapagliflozyną.

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych z cukrzycą typu 2 z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Istotna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Badanie moczu

Wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni dla pacjentów przyjmujących dapagliflozynę, ze względu na mechanizm działania tego leku.

Laktoza

Tabletki zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – dapagliflozyna

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Nie określono.
--	----------------

Tabela 28. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl (ChPL Polpril 2019).

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Polska
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 12744
Daty		Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.03.2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.05.2010 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 22.04.2019 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		inhibitory konwertazy angiotensyny, preparaty proste,
Kod ATC		C09A A05
Dostępne preparaty		Polpril, 10 mg, kapsułki twarde
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u> Ramiprylat, aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji naczyniokurczącej – angiotensyny II, jak również rozpad bradykininy działającej naczyniorozkurczowo. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozkładania bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń.

Jardiance (empagliflozyna)

u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl

Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat wywołuje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Średnia odpowiedź na monoterapię inhibitorami ACE jest mniejsza u osób rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i niską aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów pozostałych ras.

Działanie farmakodynamiczne

Właściwości hipotensyjne

Podawanie ramiprylu prowadzi do znacznego obniżenia oporu w obwodowych naczyniach tętniczych.

Nie stwierdza się dużych zmian w przepływie osocza przez nerki ani w filtracji kłębuszkowej.

Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej bez kompensacyjnego wzrostu częstości pracy serca.

U większości pacjentów efekt hipotensyjny po podaniu pojedynczej dawki leku jest stwierdzany po 1 do 2 godzin od doustnego przyjęcia produktu. Efekt maksymalny po przyjęciu pojedynczej dawki występuje zwykle w ciągu 3 do 6 godzin od doustnego przyjęcia produktu. Hipotensyjne działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalny efekt hipotensyjny w przypadku terapii ciągłej ramiprylem występuje zwykle w ciągu 3 do 4 tygodni. Wykazano, że w przypadku terapii długotrwałej, trwającej 2 lata, utrzymuje się działanie hipotensyjne.

Nagłe zaprzestanie przyjmowania ramiprylu nie wywołuje nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego z odbicia.

Niewydolność serca

Wykazano skuteczność ramiprylu stosowanego jako leczenie uzupełniające u pacjentów w czynnościowych klasach II–IV wg NYHA (New York Heart Association) leczonych diuretykami i opcjonalnie glikozydami nasercowymi. Stwierdzono korzystny wpływ leku na hemodynamikę w sercu (obniżone ciśnienie napełniania prawej i lewej komory, obniżony całkowity obwodowy opór naczyniowy, podwyższona pojemność minutowa oraz lepszy wskaźnik sercowy). Zmniejsza również aktywność neuroendokrynną.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka i metabolizm

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego; stężenia maksymalne ramiprylu w osoczu osiągnęte są w ciągu jednej godziny. Poziom wchłaniania, określony na podstawie wchłaniania zwrotnego z moczem, wynosi przynajmniej 56% i obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie wpływa istotnie na jego wartość. Biodostępność aktywnego metabolitu ramiprylatu po doustnym podaniu 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Stężenia maksymalne ramiprylatu, jedynego aktywnego metabolitu ramiprylu są osiągnęte po 2–4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas stosowania zwykłych dawek ramiprylu raz na dobę jest osiągnęty około 4. dnia leczenia.

Dystrybucja

Wiązanie ramiprylu z białkami osocza wynosi 73%, a ramiprylatu około 56%.

Metabolizm

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu, a następnie do estru diketopiperazynowego, kwasu diketopiperazynowego i glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Eliminacja

Metabolity są wydalane głównie przez nerki.

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl

Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Ramiprylat, ze względu na silne, wysyczone wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację od enzymu, cechuje się przedłużoną fazą końcowej eliminacji przy bardzo niskich stężeniach w osoczu.

Po wielokrotnych dawkach ramiprylu przyjmowanych raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13–17 godzin dla dawek 5–10 mg, jest dłuższy w przypadku mniejszych dawek 1,25–2,5 mg. Różnica jest związana ze zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu.

Karmienie piersią

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej ramiprylu nie wykrywa się ramiprylu i jego metabolitu w mleku kobiecym. Tym niemniej wpływ wielokrotnego podawania nie jest znany.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nerkowe wydzielanie ramiprylatu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Prowadzi to do podwyższonych stężeń ramiprylatu w osoczu, obniżających się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu jest opóźniony, ze względu na obniżoną aktywność esteraz wątrobowych. Stężenie ramiprylu w osoczu w tej grupie pacjentów jest podwyższone. Stężenia maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różnią się od stężeń stwierdzanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę ramiprylu badano u 30 dzieci z nadciśnieniem w wieku 2-16 lat, o masie ciała ≥ 10 kg. Po podaniu dawek od 0,05 mg do 0,2 mg/kg ramipryl był szybko metabolizowany do ramiprylatu. Maksymalne stężenia ramiprylatu w osoczu występowały w ciągu 2-3 godzin. Klirens ramiprylatu był ściśle związany z masą ciała ($p < 0,01$) i dawką ($p < 0,001$). Klirens i objętość dystrybucji zwiększały się wraz z wiekiem dzieci w każdej z grup otrzymujących poszczególne dawki.

Całkowity wpływ leku na organizm dzieci otrzymujących dawkę 0,05 mg/kg masy ciała i dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg był porównywalny. Podanie dzieciom dawki 0,2 mg/kg powodowało większy całkowity wpływ leku na organizm niż u dorosłych otrzymujących największą zalecaną dawkę 10 mg na dobę.

Wskazanie

- Leczenie nadciśnienia tętniczego
- Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:
 - jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienności serca lub udar bądź choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
 - cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka
- Leczenie chorób nerek:
 - początkowe stadium cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzone na podstawie obecności mikroalbuminurii
 - jawną nefropatią cukrzycową stwierdzoną na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego
 - jawną nefropatią kłębuszkową o etiologii innej niż cukrzycowa stwierdzoną na podstawie białkomoczu ≥ 3 g na dobę
- Leczenie objawowej niewydolności serca

Prewencja wtórna u pacjentów po ostrym zawale serca: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca- produkt należy włączyć do leczenia w okresie >48 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca (od trzeciej doby po zawale).

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Podanie doustne. Zaleca się przyjmowanie produktu Polpril codziennie o tej samej porze dnia. Polpril może być przyjmowany przed, w trakcie lub po posiłku, gdyż przyjmowanie pokarmów nie wpływa na jego biodostępność (patrz punkt 5.2 ChPL). Kapsułki Polpril należy przyjmować z płynami. Nie wolno ich kruszyć ani żuć.

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl

Leczenie choroby nerek

U pacjentów chorych na cukrzycę z mikroalbuminurią

Dawka początkowa: zalecana dawka początkowa ramiprylu wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca: dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zalecane jest podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

U pacjentów chorych na cukrzycę z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa: zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Polpril wynosi 2,5 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca: dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zalecane jest podwojenie dawki do 5 mg raz na dobę po jednym do dwóch tygodni leczenia, a następnie do 10 mg po kolejnych dwóch lub trzech tygodniach. Docelowa dawka dobową wynosi 10 mg.

U pacjentów z nefropatią o etiologii innej niż cukrzycowa, określonej na podstawie białkomoczu ≥ 3 g/dobę

Dawka początkowa: zalecana dawka początkowa ramiprylu wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca: dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zalecane jest podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dobowa dawka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być ustalana na podstawie klirensu kreatyniny:

- jeżeli klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min, nie trzeba zmieniać dawki początkowej (2,5 mg na dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 30–60 ml/min, nie trzeba zmieniać dawki początkowej (2,5 mg na dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 10–30 ml/min, dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;
- u hemodializowanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym: ramipryl jest dializowany w niewielkim stopniu; dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg; lek powinien być podawany kilka godzin po zakończeniu hemodializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie za pomocą produktu leczniczego Polpril należy rozpoczynać tylko pod ścisłą kontrolą lekarską, a maksymalna dawka dobową produktu leczniczego Polpril wynosi 2,5 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawki początkowe powinny być mniejsze, a zwiększanie dawek bardziej stopniowe ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza w grupie pacjentów bardzo podeszłym wieku i słabych. Należy rozważyć zastosowanie zredukowanej dawki początkowej wynoszącej 1,25 mg.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo ramiprylu u dzieci nie zostało ustalone. Nie można ustalić żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną, bądź inny inhibitor ACE (enzymu konwertującego angiotensynę).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany uprzednim stosowaniem inhibitorów ACE bądź antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA)).

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl

- Pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym
- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy do jedynej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży.
- Nie należy stosować ramiprylu u pacjentów z hipotonią i niestabilnych hemodynamicznie.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Polpril z lekami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/1,73 m²).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem.

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża

Leki z grup inhibitorów ACE, takie jak ramipryl lub antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA), nie powinny być włączane do leczenia w czasie ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących zajście w ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia przeciwnadciśnieniowego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało potwierdzone. W przypadku stwierdzenia ciąży stosowanie inhibitorów ACE/AIIRA powinno zostać natychmiast przerwane, a w razie potrzeby należy włączyć alternatywne leczenie.

Pacjenci o podwyższonym ryzyku hipotonii

- Pacjenci ze wzmożoną aktywnością układu renina–angiotensyna–aldosteron

Pacjenci ze wzmożoną aktywnością układu renina–angiotensyna–aldosteron mają zwiększone ryzyko wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i upośledzenia czynności nerek w przebiegu zahamowania ACE, zwłaszcza, jeśli inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie diuretyk jest podawany po raz pierwszy lub po pierwszym zwiększeniu dawki.

Należy podejrzewać obecność istotnej aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron i włączyć nadzór medyczny pacjenta z monitorowaniem ciśnienia tętniczego krwi w przypadku:

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- pacjentów ze zdekompenowaną zastoinową niewydolnością serca
- pacjentów z hemodynamicznie istotnym upośledzeniem napływu bądź odpływu z lewej komory (np. stenoza zastawki aortalnej lub mitralnej)
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką
- pacjentów, u których występuje lub może wystąpić odwodnienie lub niedobór sodu (w tym pacjentów leczonych diuretykami)
- pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem
- pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym lub znieczulanych środkami mogącymi wywoływać hipotonię.

Ogólnie przed rozpoczęciem leczenia zalecane jest skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoborów sodu (jakkolwiek u pacjentów z niewydolnością serca należy starannie rozważyć podjęcie powyższych działań, uwzględniając ryzyko przeciążenia objętościowego).

- Przemijająca bądź stała niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego

- Pacjenci z podwyższonym ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego bądź mózgu w przypadku ostrej hipotonii

Początkowa faza leczenia wymaga specjalnego nadzoru medycznego.

Zabiegi operacyjne

W miarę możliwości zalecane jest odstawienie inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak ramipryl, na dzień przed zabiegiem operacyjnym.

Monitorowanie czynności nerek

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl

Czynność nerek powinna być oceniana przed i w trakcie leczenia, a dawkowanie powinno być dostosowywane zwłaszcza w początkowych tygodniach leczenia. Szczególnie dokładne monitorowanie jest wymagane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy był stwierdzany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem.

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Polpril.

Należy podjąć niezbędne działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez przynajmniej 12 do 24 godzin. Pacjent powinien być wypisany ze szpitala dopiero po całkowitym wycofaniu się objawów.

Obrzęk naczynioruchowy jelit był opisywany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym Polpril. Ta grupa pacjentów zgłaszała się do lekarza z bólami brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki ramiprylu. Nie rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racakadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racakadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i anafilaktoidalnych na jad owadów i inne alergeny wzrasta pod wpływem zahamowania ACE. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Polpril przed odczulaniem.

Stężenie potasu w surowicy

Hiperkaliemia była opisywana u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, włączając produkt leczniczy Polpril. Do grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia hiperkaliemii należą pacjenci z niewydolnością nerek, pacjenci >70. roku życia, pacjenci ze źle kontrolowaną cukrzycą, a także osoby odwodnione, pacjenci z ostrą niewydolnością serca lub zaostrzeniem przewlekłej niewydolności serca, pacjenci z kwasicyą metaboliczną.

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas lub inne substancje czynne podwyższające stężenie potasu w osoczu (np. heparyna, trimetoprym lub ko-trimoksazol znany także jako trimetoprim z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek.

Jeżeli stosowanie wyżej wymienionych substancji jest wskazane, należy regularnie monitorować stężenie potasu w surowicy.

Neutropenia/agranulocytoza

Do zaburzeń rzadko stwierdzanych należą neutropenia/agranulocytoza oraz małopłytkowość i niedokrwistość. Opisywano również wystąpienie supresji szpiku. Należy monitorować liczbę leukocytów w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole zalecane są w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich leczonych innymi produktami leczniczymi mogącymi wywoływać zmiany w morfologii krwi (patrz punkt 4.5 i 4.8 ChPL).

Różnice etniczne

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>Obrzęk naczynioruchowy wywołany inhibitorami ACE występuje częściej w grupie pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych. Tak jak pozostałe inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych, prawdopodobnie ze względu na większą częstość występowania nadciśnienia tętniczego z niską aktywnością reninową osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.</p> <p><i>Kaszel</i></p> <p>Opisywano występowanie kaszlu w trakcie stosowania inhibitorów ACE. Charakterystyczne jest, że kaszel jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE powinien być brany pod uwagę w procesie diagnostyki różnicowej kaszlu.</p> <p><i>Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)</i></p> <p>Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi</i>), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. <i>Angiotensin Receptor Blockers, ARB</i>) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu.</p> <p>Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.</p> <p>U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.</p> <p>W grupie pacjentów z silną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron może dojść do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. W tej grupie pacjentów zalecane jest rozpoczynanie od dawki 1,25 mg i rozpoczynanie leczenia pod nadzorem lekarskim.</p>
--	--

Tabela 29. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści angiotensyny – walsartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd (*ChPL Dipperam HCT 2022*).

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści angiotensyny – walsartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd

Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Austria
Zagadnienia rejestracyjne	Dipperam HCT, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg Pozwolenie nr 25493 Dipperam HCT, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg Pozwolenie nr 25494 Dipperam HCT, 5 mg + 160 mg + 25 mg Pozwolenie nr 25495 Dipperam HCT, 10 mg + 160 mg + 25 mg Pozwolenie nr 25496 Dipperam HCT, 10 mg + 320 mg + 25 mg Pozwolenie nr 25497
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści angiotensyny – walsartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd

Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 05.08.2019 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 07.07.2022 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	leki działające na układ renina-angiotensyna; antagoniści angiotensyny II, inne leki złożone
Kod ATC	C09DX01
Dostępne preparaty	Dipperam HCT, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg Dipperam HCT, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg Dipperam HCT, 5 mg + 160 mg + 25 mg Dipperam HCT, 10 mg + 160 mg + 25 mg Dipperam HCT, 10 mg + 320 mg + 25 mg
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania</u> Produkt leczniczy Dipperam HCT łączy trzy działające przeciwnadciśnieniowo składniki o dopełniających się mechanizmach kontrolowania ciśnienia krwi u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym. Amlodypina należy do grupy antagonistów kanału wapniowego, walsartan do grupy antagonistów receptora angiotensyny II, a hydrochlorotiazyd do tiazydowych leków moczopędnych. Połączenie tych substancji ma dodatkowe działanie przeciwnadciśnieniowe.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p><u>Liniowość</u> Amlodypina, walsartan i hydrochlorotiazyd charakteryzują się liniową farmakokinetyką.</p> <p><u>Amlodypina z walsartanem i hydrochlorotiazylem</u> Po doustnym podaniu amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazylem maksymalne stężenie w osoczu amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazylu u zdrowych dorosłych osób osiągnięte jest po, odpowiednio, 6-8 godzinach, 3 godzinach 2 godzinach. Szybkość i zakres wchłaniania amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazylu z produktu złożonego zawierającego te trzy substancje czynne są takie same, jak po ich podaniu w osobnych produktach leczniczych.</p> <p><u>Amlodypina</u> <i>Wchłanianie:</i> Po podaniu doustnym samej amlodypiny w dawkach terapeutycznych maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest w ciągu 6-12 godzin. Obliczono, że bezwzględna biodostępność wynosi od 64% do 80%. Spożycie pokarmu nie wpływa na biodostępność amlodypiny. <i>Dystrybucja:</i> Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania in vitro z zastosowaniem amlodypiny wykazały, że około 97,5% substancji czynnej we krwi związane jest z białkami osocza. <i>Metabolizm:</i> Amlodypina jest w znacznym stopniu (około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. <i>Eliminacja:</i> Eliminacja amlodypiny z osocza przebiega dwufazowo, z końcowym okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 30 do 50 godzin. Stężenia w osoczu osiąga stan stacjonarny po stałym podawaniu przez 7-8 dni. W moczu wydalane jest 10% wyjściowej amlodypiny i 60% jej metabolitów.</p> <p><u>Walsartan</u> <i>Wchłanianie:</i> Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenia w osoczu osiągnięte są po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza ekspozycję na walsartan (mierzoną jako AUC) o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (Cmax) o około 50%, chociaż od około 8 godzin po podaniu stężenie walsartanu w osoczu jest</p>

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści angiotensyny – walsartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd

podobne u osób po posiłku i u pacjentów na czczo. Ze zmniejszeniem wartości AUC nie następuje jednak klinicznie istotne osłabienie działania terapeutycznego, dlatego walsartan można podawać zarówno z pokarmem, jak i bez.

Dystrybucja: Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje, że nie podlega on znacznej dystrybucji do tkanek. Walsartan w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami surowicy.

Metabolizm: Walsartan nie podlega znacznemu metabolizmowi, gdyż w postaci metabolitów stwierdza się tylko około 20% dawki. W osoczu zidentyfikowano małe stężenia hydroksy metabolitu (mniej niż 10% AUC walsartanu). Metabolit ten jest nieaktywny farmakologicznie.

Eliminacja: Walsartan charakteryzuje się wielowykładniczą kinetyką rozpadu ($t_{1/2\alpha} < 1$ godziny i $t_{1/2\beta}$ około 9 godzin). Walsartan wydalany jest przede wszystkim z kałem (około 83% dawki) i w moczu (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. Po podaniu dożylnym klirens osoczowy walsartanu wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy 0,62 l/h (około 30% klirensu całkowitego). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie: Wchłanianie hydrochlorotiazydru po podaniu doustnym przebiega szybko (t_{max} wynosi około 2 godzin). Zwiększenie średniej wartości pola pod krzywą AUC przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawek w zakresie terapeutycznym. Pokarm wpływa w niewielkim stopniu (jeśli w ogóle) na wchłanianie hydrochlorotiazydru. Całkowita biodostępność hydrochlorotiazydru po podaniu doustnym wynosi 70%.

Dystrybucja: Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4 do 8 l/kg. Hydrochlorotiazyd wiąże się w krążeniu z białkami surowicy (40-70%), głównie z albuminą. Ponadto hydrochlorotiazyd kumuluje się w erytrocytach w ilości około 3 razy większej niż w osoczu. Metabolizm Hydrochlorotiazydru jest eliminowany głównie w postaci niezmienionej.

Eliminacja: Hydrochlorotiazydru usuwany jest z osocza z końcowym okresem półtrwania wynoszącym średnio od 6 do 15 godzin. Kinetyka hydrochlorotiazydru nie zmienia się po podaniu wielokrotnym, a przy dawkowaniu raz na dobę kumulacja jest minimalna. Ponad 95% wchłoniętej dawki hydrochlorotiazydru wydalane jest w postaci niezmienionej w moczu. Klirens nerkowy tworzą bierne przesączanie oraz czynne wydzielanie do kanalika nerkowego.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat): Brak dostępnych danych farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku (65 lat lub starszych): Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u młodych i u starszych pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszenia się, co powoduje zwiększenie się pola pod krzywą (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. Średnia wartość ogólnoustrojowego AUC dla walsartanu jest większa o 70% u osób w podeszłym wieku niż u młodych pacjentów, dlatego podczas zwiększania dawki zaleca się zachowanie ostrożności. U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednak nie miało to żadnego znaczenia klinicznego. Ograniczona ilość danych wskazuje na zmniejszony klirens ustrojowy hydrochlorotiazydru u osób w podeszłym wieku zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z młodymi, zdrowymi ochotnikami. Ponieważ wszystkie trzy substancje czynne są równie dobrze tolerowane przez młodszych i starszych pacjentów, u osób w podeszłym wieku zaleca się zwykły schemat dawkowania (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek: Zaburzenia czynności nerek nie wpływają znacząco na farmakokinetykę amlodypiny. Zgodnie z oczekiwaniami wobec substancji, której klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczowego, nie odnotowano korelacji między czynnością nerek a całkowitym wpływem walsartanu na organizm. Z tego względu pacjenci z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek mogą otrzymywać zwykłą dawkę początkową (patrz punkty 4.2 i 4.4 ChPL). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek średnie maksymalne stężenia w osoczu i wartości AUC hydrochlorotiazydru są zwiększone, a szybkość wydalania w moczu zmniejszona. U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano 3-krotne zwiększenie wartości AUC hydrochlorotiazydru, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zwiększenie 8-krotne. Stosowanie produktu Dipperam HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, bezmoczem lub dializowanych (patrz punkt 4.3 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby: Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie wartości AUC o około 40-60%. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej przewlekłą chorobą wątroby całkowity wpływ walsartanu na organizm (mierzony wartością AUC) jest średnio dwukrotnie większy niż u zdrowych ochotników (dobranych według wieku, płci i masy ciała). Ze względu na zawartość walsartanu, stosowanie produktu Dipperam HCT u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3 ChPL).

Wskazanie

- Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego, jako terapia zastępcza u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydru (HCT) podawanych jako trzy osobne produkty lecznicze lub jako dwa produkty lecznicze, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi zawiera pozostałą substancję czynną.

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści angiotensyny – walsartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd

Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie</p> <p>Zalecaną dawką produktu leczniczego Dipperam HCT jest 1 tabletkę na dobę, najlepiej przyjmowana rano.</p> <p>Przed zmianą terapii na produkt leczniczy Dipperam HCT ciśnienie tętnicze pacjenta powinno być kontrolowane ustabilizowanymi dawkami poszczególnych substancji czynnych przyjmowanych w tym samym czasie. Dawkę produktu Dipperam HCT należy ustalać na podstawie dawek poszczególnych składników produktu złożonego stosowanych bezpośrednio przed zmianą. Maksymalna zalecana dawka produktu Dipperam HCT wynosi 10 mg + 320 mg + 25 mg.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek:</i> Ze względu na zawartość hydrochlorotiazyd, stosowanie produktu Dipperam HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z bezmoczem (patrz punkt 4.3 ChPL) i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego [GFR] <30 ml/min/1,73 m²), patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2 ChPL. U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawki początkowej nie jest konieczna (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL).</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby:</i> Ze względu na zawartość walsartanu stosowanie produktu leczniczego Dipperam HCT u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 ChPL). U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastoju żółci maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg, dlatego produkt Dipperam HCT nie jest odpowiedni dla pacjentów tej grupy (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2 ChPL). Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.1 ChPL), u których rozważa się zmianę leczenia na produkt Dipperam HCT, należy zastosować najmniejszą dostępną dawkę amlodypiny jako składnika złożonego produktu leczniczego.</p> <p><i>Niewydolność serca i choroba niedokrwienna serca:</i> Ograniczone jest doświadczenie dotyczące stosowania amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazylem, zwłaszcza w maksymalnej dawce, u pacjentów z niewydolnością serca i chorobą niedokrwienną serca. Zaleca się zachowanie ostrożności u tych pacjentów, szczególnie gdy produkt leczniczy zawierający amlodypinę z walsartanem i hydrochlorotiazylem stosowany jest w maksymalnej dawce 10 mg + 320 mg + 25 mg.</p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku (65 lat lub starsze):</i> Ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych danych, u osób w podeszłym wieku zalecana jest ostrożność, w tym częstsze kontrolowanie ciśnienia tętniczego, szczególnie podczas stosowania amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazylem w maksymalnej dawce 10 mg + 320 mg + 25 mg. Podczas zmiany leczenia u osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.1 ChPL) na produkt leczniczy Dipperam HCT, należy zastosować najmniejszą dostępną dawkę amlodypiny jako składnika złożonego produktu leczniczego.</p> <p><i>Dzieci i młodzież:</i> Produkt leczniczy Dipperam HCT nie ma zastosowania u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) we wskazaniu samoistne nadciśnienie tętnicze.</p>
	<p>Sposób podawania</p> <p>Podanie doustne. Produkt leczniczy Dipperam HCT można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą, każdego dnia o tej samej porze, najlepiej rano.</p> <p>Przeciwwskazania</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancje czynne, inne pochodne sulfonamidów, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. • Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6 ChPL). • Zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby lub zastój żółci. • Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²), bezmocz i dializoterapia. • Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²), patrz punkty 4.5 i 5.1 ChPL. • Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia. • Ciężkie niedociśnienie tętnicze. • Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny). • Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. kardiomiopatia przerostowa zawężająca i stenoza aortalna wysokiego stopnia). • Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści angiotensyny – walsartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) z hipowolemią

W kontrolowanym badaniu z udziałem pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego niepowikłanym nadciśnieniem znaczne niedociśnienie tętnicze, w tym niedociśnienie ortostatyczne, obserwowano u 1,7% pacjentów otrzymujących maksymalną dawkę amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazylem (10 mg + 320 mg + 25 mg) w porównaniu z 1,8% pacjentów leczonych walsartanem z HCT (320 mg + 25 mg), 0,4% pacjentów otrzymujących amlodypinę z walsartanem (10 mg + 320 mg) i 0,2% otrzymujących HCT z amlodypiną (25 mg + 10 mg). U pacjentów z niedoborem sodu i (lub) z hipowolemią (np. otrzymujących duże dawki leków moczopędnych) może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze po rozpoczęciu stosowania amlodypiny z walsartanem i HCT. Zaleca się wyrównanie tych niedoborów przed rozpoczęciem stosowania produktu Dipperam HCT. Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Dipperam HCT wystąpi nadmierne niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach i, jeśli to konieczne, podać w infuzji dożylniej 0,9% roztwór chlorku sodu. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia krwi.

Zmiany stężenia elektrolitów

Amlodypina/walsartan/hydrochlorotiazyd

W kontrolowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazylem stwierdzono u wielu pacjentów niemal zrównoważenie przeciwstawnego wpływu walsartanu w dawce 320 mg i hydrochlorotiazylu w dawce 25 mg na stężenie potasu w surowicy. U pozostałych pacjentów przeważać może jedno lub drugie działanie. Należy w odpowiednich odstępach czasu oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy w celu wykrycia możliwych zaburzeń równowagi elektrolitowej. Stężenie elektrolitów i potasu w surowicy należy kontrolować w odpowiednich odstępach czasu w celu wykrycia możliwych zaburzeń równowagi elektrolitowej, zwłaszcza u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak zaburzenia czynności nerek, przyjmowanie innych produktów leczniczych lub zaburzenia równowagi elektrolitowej w wywiadzie.

Walsartan

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z suplementami potasu, lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub innymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększyć stężenie potasu (heparyna itp.). Jeśli to wskazane, należy kontrolować stężenie potasu.

Hydrochlorotiazyd

Leczenie produktem Dipperam HCT można rozpocząć dopiero po wyrównaniu hipokaliemii i jakiegokolwiek współwystępującej hipomagnezemia. Tiazydowe leki moczopędne mogą spowodować wystąpienie hipokaliemii lub nasilić istniejącą hipokaliemię. Leki te należy stosować ostrożnie u pacjentów ze schorzeniami, które mogą przebiegać ze wzmożoną utratą potasu, na przykład z nefropatią z utratą soli lub przednerkowym (kardiogennym) zaburzeniem czynności nerek. Jeśli podczas stosowania hydrochlorotiazylu wystąpi hipokaliemia, stosowanie produktu Dipperam HCT należy przerwać do czasu ustabilizowania równowagi potasowej. Tiazydowe leki moczopędne mogą spowodować wystąpienie hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej lub nasilić istniejącą wcześniej hiponatremię. Obserwowano hiponatremię z objawami neurologicznymi (nudności, postępująca dezorientacja, apatia). Stosowanie hydrochlorotiazylu można rozpocząć dopiero po wyrównaniu istniejącej hiponatremii. Jeśli podczas stosowania produktu Dipperam HCT rozwinie się ciężka lub nagła hiponatremia, leczenie należy przerwać do czasu normalizacji stężenia sodu we krwi. U wszystkich pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne należy okresowo kontrolować, czy nie występują zaburzenia równowagi elektrolitowej, zwłaszcza potasu, sodu i magnezu.

Zaburzenia czynności nerek

Tiazydowe leki moczopędne mogą wywołać azotemię u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Jeśli produkt Dipperam HCT stosuje się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia w surowicy elektrolitów (w tym potasu), kreatyniny i kwasu moczowego. Stosowanie produktu Dipperam HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, z bezmoczem lub dializowanych (patrz punkt 4.3 ChPL). Modyfikacja dawki produktu Dipperam HCT u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nie jest konieczne.

Zwężenie tętnicy nerkowej

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

Przeszczepienie nerki

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

Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z żółcią. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wydłużony jest okres półtrwania amlodypiny i większe są wartości AUC. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastojów żółci maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg, dlatego produkt Dipperam HCT nie jest odpowiedni do stosowania u tych pacjentów (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2 ChPL).

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych walsartanem opisywano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka. U niektórych z nich obrzęk naczynioruchowy występował już wcześniej po zastosowaniu innych produktów leczniczych, w tym inhibitorów ACE. Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy, stosowanie produktu leczniczego Dipperam HCT należy natychmiast przerwać i już nigdy go nie stosować.

Niewydolność serca i choroba niedokrwienna serca/stan po zawale mięśnia sercowego

U osób podatnych można spodziewać się, że zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron spowoduje zmiany czynności nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie inhibitorami ACE i antagonistami receptorów angiotensyny powodowało oligurię i (lub) postępującą azotemię, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolność nerek i (lub) zgon pacjenta. Podobne wyniki uzyskano w odniesieniu do walsartanu. Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca lub po przebytych zawałach mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek. W długotrwałym, kontrolowanym placebo badaniu (PRAISE-2) u pacjentów z niewydolnością serca stopnia III i IV wg NYHA (*New York Heart Association Classification*) o etiologii innej niż niedokrwienna, stosowanie amlodypiny wiązało się z częstszymi niż w grupie placebo doniesieniami o obrzęku płuc, mimo braku istotnych różnic w częstości zaostrzenia niewydolności serca. Należy zachować ostrożność podczas stosowania antagonistów kanałów wapniowych, w tym amlodypiny, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca ze względu na zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu. Ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych danych zaleca się ostrożność w przypadku stosowania amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazidem, zwłaszcza w maksymalnej dawce 10 mg + 320 mg + 25 mg, u pacjentów z niewydolnością serca i chorobą niedokrwienną serca.

Zwężenie zastawki aortalnej i zastawki dwudzielnej

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, szczególna ostrożność jest wskazana u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej lub ze znaczącą stenozą aortalną niewysokiego stopnia.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIIRA) podczas ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających leczenia AIIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie produktu z grupy AIIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6 ChPL).

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie powinni być leczeni walsartanem (antagonista receptora angiotensyny II), gdyż ich układ renina-angiotensyna nie jest aktywowany. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Dipperam HCT u tych pacjentów.

Układowy toczень rumieniowaty

Istnieją doniesienia, że tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, zaostrzają przebieg lub aktywują układowy toczень rumieniowaty.

Inne zaburzenia metaboliczne

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zaburzać tolerancję glukozy i zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów oraz kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Ze względu na zawartość hydrochlorotiazynu stosowanie produktu Dipperam HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z objawami hiperurykemii. Hydrochlorotiazyd może spowodować zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy poprzez zmniejszenie klirensu kwasu moczowego, wywołać lub nasilić hiperurykemię, a także u podatnych pacjentów spowodować wystąpienie dny. Tiazydowe leki moczopędne zmniejszają wydalanie wapnia w moczu i mogą powodować przemijające, nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy bez znanych objawów zaburzeń jego metabolizmu. Produkt leczniczy Dipperam HCT jest przeciwwskazany u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować tylko po wyrównaniu jakiegokolwiek istniejącej hiperkalcemii. Jeśli w trakcie leczenia rozwinię się hiperkalcemia, stosowanie produktu Dipperam HCT należy przerwać. Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych należy okresowo kontrolować stężenie wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazydowe leki moczopędne należy odstawić przed wykonaniem testów czynnościowych przytarczyc.

Nadwrażliwość na światło

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli reakcja taka wystąpi w trakcie stosowania produktu Dipperam HCT, należy przerwać leczenie. Jeśli powtórne podanie leku moczopędnego zostanie uznane za konieczne, zaleca się ochronę obszarów skóry narażonych na światło słoneczne lub sztuczne promieniowanie UVA.

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści angiotensyny – walsartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Do objawów należy nagłe pogorszenie ostrości wzroku lub ból oka, występujące zwykle w okresie od kilku godzin do tygodni po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawowym postępowaniem jest możliwie szybkie odstawienie hydrochlorotiazyd. W razie braku poprawy może być konieczne rozważenie natychmiastowego leczenia lub zabiegu chirurgicznego. Czynnikiem ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta może być uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Uwagi ogólne

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na inne produkty lecznicze z grupy antagonistów receptora angiotensyny II. Wystąpienie reakcji nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią i astmą.

Osoby w podeszłym wieku (≥65 lat)

Ze względu na ograniczoną liczbę danych, u pacjentów w podeszłym wieku zaleca się ostrożność, w tym częstsze pomiary ciśnienia tętniczego, szczególnie jeśli otrzymują oni amlodypinę z walsartanem i hydrochlorotiazydem w maksymalnej dawce (10 mg + 320 mg + 25 mg).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dowodzono, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny (ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i osłabienia czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek). Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1 ChPL). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest bezwzględnie konieczne, leczenie takie powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty, z częstą i ścisłą kontrolą czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego. Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC) [raka podstawnokomórkowego (BCC) i raka kolczystokomórkowego (SCC)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd. W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę fotouczulające właściwości hydrochlorotiazyd. Pacjentów przyjmujących hydrochlorotiazyd należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażenia się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe- odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania hydrochlorotiazyd (patrz również punkt 4.8 ChPL).

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazyd notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazyd. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Dipperam HCT i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazyd nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazyd wystąpił ARDS.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Tabela 30. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny – amlodypina (ChPL Agen 2022).

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne dihydropirydyny – amlodypina		
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Zentiva k.s., Dolni Mecholupy, U kabelovny 130, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 10989 (Agen 5), 10990 (Agen 10).
	Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 kwietnia 2004 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 lutego 2014 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 2022.08.01
Grupa farmakoterapeutyczna	Antagoniści wapnia, wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym	
Kod ATC	C08CA01	
Dostępne preparaty	Agen 5, 5 mg, tabletki Agen 10, 10 mg, tabletki	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Amlodypina jest antagonistą napływu jonów wapnia, należącym do grupy dihydropirydyny (powolny inhibitor kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń. Mechanizm działania obniżającego ciśnienie amlodypiny wynika bezpośrednio z jej działania zmniejszającego napięcie mięśni gładkich ścian naczyń krwionośnych. Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej podczas stosowania amlodypiny nie został do tej pory w pełni określony. Wiadomo jednak, że amlodypina zmniejsza niedotlenienie mięśnia sercowego poprzez dwa mechanizmy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Amlodypina rozszerza tętniczki przedwłosowate i w ten sposób zmniejsza opór obwodowy (obciążenie następcze). Ponieważ częstość skurczów serca pozostaje niezmienną, działanie to zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i jego zapotrzebowanie na tlen. 2. Mechanizm działania amlodypiny obejmuje także prawdopodobnie rozszerzenie dużych tętnic i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach niezmiennych, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Zwiększa to zaopatrzenie w tlen u pacjentów ze skurczem naczyń wieńcowych (dławica piersiowa Prinzmetala). <p>U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podawanie produktu leczniczego raz na dobę powoduje klinicznie znamienne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, przez cały 24-godzinny okres obserwacji. Z uwagi na powolny początek działania po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego. U pacjentów z dławicą piersiową podanie amlodypiny w jednej dawce dobowej wydłuża czas możliwego do wykonania wysiłku fizycznego, czas do wystąpienia bólu dławicowego oraz czas do obniżenia o 1 mm odcinka ST. Zmniejsza zarówno częstość występowania napadów dławicowych, jak i zapotrzebowanie na glicerolu triazotan. Nie stwierdzono, aby amlodypina powodowała jakiegokolwiek niekorzystne działania metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypinę można stosować u pacjentów z astmą, cukrzycą i dną moczanową.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p>	

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne dihydropirydyny – amlodypina

Wchłanianie, dystrybucja, wiązanie przez białka surowicy

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 6 do 12 godzin po podaniu. Całkowitą biodostępność amlodypiny ocenia się na 64- 80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania in vitro wykazały, że w przybliżeniu 97,5% krążącej we krwi amlodypiny wiąże się z białkami osocza. Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Metabolizm i eliminacja

Okres półtrwania amlodypiny w końcowej fazie eliminacji wynosi 35 do 50 godzin, co umożliwia dawkowanie raz na dobę. Amlodypina jest metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Około 10% amlodypiny jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej, zaś 60% jest wydalane tą samą drogą w postaci metabolitów.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z niewydolnością wątroby mają zmniejszony klirens amlodypiny, czego wynikiem jest dłuższy okres półtrwania oraz zwiększenie AUC o około 40 – 60%.

Pacjenci w podeszłym wieku

Czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku wraz ze zmniejszaniem się klirensu kreatyniny, zwiększa się pole powierzchni pod krzywą stężenia leku w czasie i wydłuża się okres półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca pole powierzchni pod krzywą stężenia leku w czasie i okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększały się odpowiednio do wieku.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w populacji 74 dzieci w wieku od 12 miesięcy do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym (w tym 34 pacjentów w wieku 6-12 lat i 28 pacjentów w wieku 13-17 lat) przyjmujących amlodypinę w dawce od 1,25 do 20 mg raz lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku 6- 12 lat i młodzieży w wieku 13-17 lat średni klirens całkowity (CL/F) wynosił odpowiednio 22,5 i 27,4 l/h u chłopców i odpowiednio 16,4 i 21,3 l/h u dziewcząt. Obserwowano dużą zmienność osobniczą badanych parametrów. Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

Wskazanie

- Nadciśnienie tętnicze
- Przewlekła, stabilna dławica piersiowa
- Naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetala)

Dawkowanie

Dorośli

W leczeniu zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i dławicy piersiowej, dawka początkowa wynosi zazwyczaj 5 mg amlodypiny raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg raz na dobę w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym produkt leczniczy Agen stosowano jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny. U pacjentów z dławicą piersiową produkt leczniczy Agen może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdławicowymi u pacjentów z dławicą oporną na azotany i (lub) odpowiednie dawki leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Agen w przypadku jednoczesnego leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne i inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Dawkowanie i sposób podawania

Szczególne grupy pacjentów

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne dihydropirydyny – amlodypina

Pacjenci w podeszłym wieku

Amlodypina stosowana w takich samych dawkach jest jednakowo dobrze tolerowana przez pacjentów w wieku podeszłym, jak i pacjentów młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zwykły schemat dawkowania, jednak należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ustalono zaleceń odnośnie dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowując dawkę amlodypiny należy zachować ostrożność, a leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL). Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby podawanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej dawki, a następnie stopniowo należy ją zwiększać.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zmiany stężenia amlodypiny w surowicy nie są skorelowane ze stopniem zaburzeń czynności nerek, dlatego nie ma konieczności modyfikacji dawki leku. Amlodypina nie jest eliminowana z organizmu podczas dializy.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym

Zalecana doustna dawka początkowa u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat wynosi 2,5 mg raz na dobę. Dawka może zostać zwiększona do 5 mg raz na dobę, jeśli po 4 tygodniach stosowania nie uzyskano pożądanego ciśnienia tętniczego. Dawki większe niż 5 mg nie były badane u dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2 ChPL).

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletki do podawania doustnego.

Stosowanie amlodypiny jest przeciwwskazane u pacjentów z:

- nadwrażliwością na pochodne dihydropirydyny, amlodypinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL,
- ciężkim niedociśnieniem,
- wstrząsem (w tym wstrząsem kardiogenym),
- zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (np. znacznego stopnia zwężenie zastawki aorty),
- hemodynamicznie niestabilną niewydolnością serca po przebyłym ostrym zawale mięśnia sercowego.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długoterminowym badaniu, kontrolowanym placebo, z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (III i IV klasa według NYHA), w grupie pacjentów leczonych amlodypiną odnotowano większą częstość występowania obrzęku płuc w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 5.1 ChPL). Leki z grupy antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy ostrożnie stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne dihydropirydyny – amlodypina

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wartości AUC są zwiększone, a okres półtrwania amlodypiny wydłuża się. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki. Należy zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia, jak również podczas zwiększania dawki amlodypiny. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy stopniowo zwiększać dawkę oraz zapewnić odpowiednią kontrolę.
	Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL).
	Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w standardowych dawkach. Stopień niewydolności nerek nie wpływa na zmianę stężenia amlodypiny w osoczu. Amlodypina nie jest usuwana z organizmu podczas dializy.
	Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy, produkt uznaje się za „wolny od sodu”.
	-

Tabela 31. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści wapnia – pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil (*ChPL Staveran 120 2021*).

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Staveran 40: Pozwolenie nr R/0452 Staveran 80: Pozwolenie nr R/0453 Staveran 120: Pozwolenie nr R/0454

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil

<p>Daty</p>	<p>Staveran 40: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.05.1990 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.08.2013 r.</p> <p>Staveran 80: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.04.1990 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.08.2013 r.</p> <p>Staveran 120: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.07.1990 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.08.2013 r.</p>
<p>Grupa farmakoterapeutyczna</p>	<p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 2021-03-30</p> <p>wybiórczy antagoniści wapnia o bezpośrednim działaniu nasercowym</p>
<p>Kod ATC</p>	<p>C08DA01</p>
<p>Dostępne preparaty</p>	<p>STAVERAN 40, 40 mg, tabletki powlekane STAVERAN 80, 80 mg, tabletki powlekane STAVERAN 120, 120 mg, tabletki powlekane</p>
<p>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</p>	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Werapamil hamuje przechodzenie jonów wapnia (i być może jonów sodu) przez wolne kanały do wnętrza zdolnych do rozprowadzania impulsów elektrycznych i kurczliwych komórek mięśnia sercowego oraz komórek mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych. Jak się wydaje, przeciwarrytmiczne działanie werapamilu wynika z jego działania na wolny kanał w komórkach układu przewodzącego serca. Generowanie sygnałów elektrycznych przez węzły: zatokowo-przedsionkowy i przedsionkowokomorowy zależy, w istotnym stopniu, od napływu wapnia przez wolny kanał. Hamując ten napływ, werapamil zwalnia przewodzenie przedsionkowo-komorowe i wydłuża czas trwania efektywnego okresu refrakcji w węźle przedsionkowo-komorowym w sposób powiązany z częstością pracy serca. Powoduje to zmniejszenie częstości pracy (skurczów) komór u pacjentów z trzepotaniem przedsionków i (lub) migotaniem przedsionków. Przerywając pobudzenie nawrotne w węźle przedsionkowo-komorowym, werapamil może przywrócić prawidłowy rytm zatokowy u pacjentów z napadowymi częstoskurczami nadkomorowymi (ang. <i>paroxysmal supraventricular tachycardias</i>, PSVT). Werapamil nie wywiera działania na przewodzenie dodatkowymi drogami.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Werapamilu chlorowoderek jest mieszaniną racemiczną składającą się w równych częściach z enancjomeru R i enancjomeru S. Werapamil jest w znacznym stopniu metabolizowany. Norwerapamil jest jednym z 12 metabolitów stwierdzonych w moczu, ma 10 do 20% działania farmakologicznego werapamilu i stanowi 6% ilości wydalanego produktu leczniczego. W stanie stacjonarnym stężenia norwerapamilu i werapamilu są podobne. Stan stacjonarny po wielokrotnym podaniu dawki raz na dobę osiągany jest po trzech-czterech dniach.</p> <p><u>Wchłanianie</u></p>

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil

Po podaniu doustnym więcej niż 90% werapamilu szybko wchłania się z jelita cienkiego. Średnia układowa biodostępność niezmienionego związku po podaniu pojedynczej dawki werapamilu o niemodyfikowanym uwalnianiu wynosi 22%, a werapamilu o przedłużonym uwalnianiu- około 33%, w wyniku znacznego stopnia efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Biodostępność jest około 2 razy większa podczas podawania dawek wielokrotnych. Maksymalne stężenie w osoczu obserwuje się po 1-2 godzinach po podaniu dawki produktu leczniczego o niemodyfikowanym uwalnianiu oraz po 4-5 godzinach po podaniu produktu o przedłużonym uwalnianiu. Maksymalne stężenie norwerapamilu w osoczu obserwuje się po 1 godzinie i po 5 godzinach po podaniu odpowiednio produktu o niemodyfikowanym uwalnianiu i produktu o przedłużonym uwalnianiu. Pokarm nie ma wpływu na biodostępność werapamilu.

Dystrybucja

Werapamil ulega szerokiej dystrybucji w tkankach organizmu, a objętość dystrybucji wynosi od 1,8 do 6,8 l/kg mc. u zdrowych osób. Werapamil wiąże się z białkami osocza w około 90%.

Metabolizm

Werapamil jest w znacznym stopniu metabolizowany. Badania metaboliczne in vitro wykazują, że werapamil jest metabolizowany przy udziale izoenzymów cytochromu P450: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C18. U zdrowych ludzi, podany doustnie werapamilu chlorowodorek jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Zidentyfikowano dwanaście metabolitów, większość w zaledwie śladowych ilościach. Główne metabolity zidentyfikowano w rozmaitych N- i O-dealkilowanych produktach werapamilu. Spośród tych metabolitów tylko norwerapamil ma znaczące działanie farmakologiczne (około 20% działania leku macierzystego), co stwierdzono w badaniach u psów.

Eliminacja

Po podaniu doustnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi trzy do siedmiu godzin. Około 50% podanej dawki wydalane jest przez nerki w ciągu 24 godzin, a 70%- w ciągu pięciu dni. Z kałem wydalane jest do 16% podanej dawki. Około 3 do 4% produktu leczniczego wydalane przez nerki jest w postaci niezmienionej. Całkowity klirens werapamilu ma nieomal tę samą wartość co objętość krwi przepływającej przez wątrobę, w przybliżeniu jeden l/h/kg mc. (zakres: 0,7-1,3 l/h/kg mc.).

Specjalne populacje

Dzieci i młodzież.

Dostępne dane dotyczące farmakokinetyki u dzieci i młodzieży są ograniczone. Wydaje się, że stężenia w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym u dzieci i młodzieży są nieco niższe w porównaniu do obserwowanych u dorosłych.

Osoby w podeszłym wieku.

Starzenie się organizmu może wpływać na farmakokinetykę werapamilu podawanego pacjentom z nadciśnieniem. Okres półtrwania w fazie eliminacji może być wydłużony u pacjentów w podeszłym wieku. Stwierdzono, że działanie hipotensyjne werapamilu nie jest zależne od wieku pacjenta.

Niewydolność nerek.

Zaburzenie czynności nerek nie ma wpływu na farmakokinetykę werapamilu, jak to wykazano w badaniach porównawczych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i osób z prawidłową czynnością nerek. Werapamilu i norwerapamilu nie można w istotnym stopniu usunąć drogą hemodializy.

Niewydolność wątroby.

Okres półtrwania werapamilu jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na mniejszy klirens po podaniu doustnym i większą objętość dystrybucji.

Staveran jest wskazany do stosowania u dorosłych, dzieci i młodzieży:

- w leczeniu nadciśnienia tętniczego,
- w profilaktyce i leczeniu choroby wieńcowej, w tym:

Wskazanie

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil

	<ul style="list-style-type: none"> ○ przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej, ○ niestabilnej dławicy piersiowej, ○ dławicy Prinzmetala, ○ dławicy po zawale mięśnia sercowego bez niewydolności serca, gdy nie jest wskazane stosowanie leków β-adrenolitycznych, ● w leczeniu zaburzeń rytmu serca, takich jak: <ul style="list-style-type: none"> ○ napadowy częstoskurcz nadkomorowy, migotanie lub trzepotanie przedsionków z szybkim przewodzeniem przedsionkowo-komorowym (z wyjątkiem zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a [WPW] lub zespołu Lowna-Ganonga-Levine'a [LGL]).
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie</p> <p>Dawkę werapamilu chlorowodorku należy dostosować indywidualnie w zależności od nasilenia choroby. Długoletnie doświadczenia kliniczne potwierdzają, że we wszystkich wskazaniach dobową dawkę wynosi zazwyczaj od 240 mg do 360 mg. Podczas długookresowego stosowania dawka dobową nie powinna przekraczać 480 mg, natomiast w leczeniu krótkookresowym można stosować większą dawkę. Czas stosowania produktu leczniczego jest nieograniczony. Po długim stosowaniu nie wolno gwałtownie odstawić werapamilu chlorowodorku. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki. Staveran 40 należy stosować u pacjentów, którzy mogą wykazać zadowalającą reakcję na małe dawki (np. pacjenci z niewydolnością wątroby lub w podeszłym wieku). U pacjentów wymagających większych dawek (np. 240 mg do 480 mg werapamilu chlorowodorku na dobę) należy stosować produkt leczniczy Staveran 80 lub Staveran 120.</p> <p>Dorośli i młodzież o masie ciała ponad 50 kg Nadciśnienie: 120 mg do 480 mg na dobę w trzech dawkach podzielonych. Choroba wieńcowa, napadowy częstoskurcz nadkomorowy, migotanie przedsionków i trzepotanie przedsionków: 120 mg do 480 mg na dobę w trzech lub czterech dawkach podzielonych.</p>
	<p>Specjalne populacje</p> <p>Dzieci i młodzież (wyłącznie w zaburzeniach rytmu serca) Wiek do 6 lat: 80 mg do 120 mg werapamilu chlorowodorku na dobę w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. Wiek od 6 do 14 lat: 80 mg do 360 mg werapamilu chlorowodorku na dobę w dwóch, trzech lub czterech dawkach podzielonych.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby U pacjentów z niewydolnością wątroby, metabolizm produktu jest w różnym stopniu zaburzony w zależności od stopnia niewydolności wątroby, co sprawia, że werapamilu chlorowodorek działa silniej i dłużej. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas określania dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby i w początkowym okresie leczenia podawać małe dawki.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 4.4 ChPL. Podczas stosowania werapamilu chlorowodorku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność i dokładnie monitorować stan pacjenta.</p>
Przeciwwskazania	<p>Sposób podawania Podanie doustne. Tabletki należy przyjmować w trakcie lub bezpośrednio po posiłku, z niewielką ilością płynu. Nie należy spożywać soku grejfrutowego</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Nadwrażliwość na werapamilu chlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. ● Wstrząs kardiogeny. ● Blok przedsionkowo-komorowy II° lub III° (z wyjątkiem pacjentów ze sprawnym stymulatorem serca).

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil

- Zespół chorego węzła zatokowego (z wyjątkiem pacjentów ze sprawnym stymulatorem serca).
- Niewydolność serca ze zmniejszeniem frakcji wyrzutowej poniżej 35% oraz (lub) ciśnieniem zaklinowania w tętnicy płucnej powyżej 20 mmHg (jeśli nie jest wtórne do często-skurczu nadkomorowego ustępującego po leczeniu werapamilem).
- Migotanie/trzepotanie przedsionków z obecnością dodatkowej drogi przewodzenia (np. zespół Wolffa-Parkinsona-White'a [WPW], zespół Lowna-Ganonga-Levine'a [LGL]). W przypadku podania werapamilu chlorowodoru u tych pacjentów istnieje ryzyko wystąpienia tachyarytmii komorowej, w tym migotania komór.
- Jednoczesne dożylnie stosowanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (patrz także punkt 4.5 ChPL).
- Jednoczesne stosowanie iwabradyny (patrz punkt 4.5 ChPL).

Ostry zawał mięśnia sercowego

Stosować z zachowaniem ostrożności w ostrym zawał mięśnia sercowego powikłanym rzadkoskurczem, znacznym niedociśnieniem tętniczym lub zaburzeniami czynności lewej komory.

Blok serca/blok przedsionkowo-komorowy I°/rzadkoskurcz/asystolia

Werapamilu chlorowodorek działa na węzeł przedsionkowo-komorowy oraz węzeł zatokowo-przedsionkowy i wydłuża czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Należy stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ w przypadku wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego II° lub III° (przeciwwskazanie) lub jednowiązkowego, dwuwiązkowego lub trójwiązkowego bloku pęczka Hisa należy zaprzestać stosowania i, w razie potrzeby, wdrożyć odpowiednie leczenie. Werapamilu chlorowodorek działa na węzeł przedsionkowo-komorowy i węzeł zatokowo-przedsionkowy i w rzadkich przypadkach może powodować blok przedsionkowo-komorowy II° lub III°, rzadkoskurcz, a w skrajnych przypadkach- asystolię. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego, który występuje częściej u pacjentów w podeszłym wieku. Asystolia u pacjentów, u których nie występuje zespół chorego węzła zatokowego, jest zazwyczaj krótkotrwała (kilka sekund lub krócej) z samodzielnym powrotem rytmu węzłowego lub prawidłowego rytmu zatokowego. Jeśli nie nastąpi to natychmiast, należy niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8 ChPL).

Leki przeciwarytmiczne, leki β-adrenolityczne

Wzajemne nasilanie działania na układ krążenia (blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia, wyraźniejsze zwolnienie czynności serca, wywołanie niewydolności serca i nasilenie niedociśnienia tętniczego). U pacjenta otrzymującego jednocześnie tymolol w kroplach do oczu i werapamilu chlorowodorek doustnie zaobserwowano bezobjawowy rzadkoskurcz (36 skurczów na minutę) z wędrowaniem rozrusznika.

Digoksyna

W przypadku jednoczesnego podawania werapamilu z digoksyną, należy zmniejszyć dawkę digoksyny.

Niewydolność serca

Niewydolność serca u pacjentów z frakcją wyrzutową powyżej 35% należy wyrównać przed rozpoczęciem stosowania werapamilu i następnie przez cały czas stosować odpowiednie leczenie.

Niedociśnienie tętnicze

Werapamilu chlorowodorek podawany drogą dożylną często powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego poniżej wartości wyjściowych. Zazwyczaj takie zmniejszenie jest krótkotrwałe i bezobjawowe, choć może powodować zawroty głowy. 4 Należy zachować ostrożność podczas stosowania werapamilu chlorowodoru u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym I°, bradykardią (poniżej 50 uderzeń/min) i tachykardią komorową (QRS \geq 0,12 s) oraz niedociśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe poniżej 90 mmHg).

Inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (statyny)- patrz punkt 4.5 ChPL.

Zaburzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil

Werapamilu chlorowoderek należy stosować z zachowaniem ostrożności w obecności chorób powodujących zaburzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego [miastenia (myasthenia gravis), zespół Lamberta i Eatona, późne stadia dystrofii mięśniowej Duchenne’a].

Inne Specjalne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Chociaż w dobrej jakości badaniach porównawczych wykazano, że zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na farmakokinetykę werapamilu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, to kilka opisów przypadków sugeruje, że stosując werapamil u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność i dokładnie kontrolować stan pacjenta. Werapamilu nie można usunąć z ustroju drogą hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Zachować ostrożność stosując u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (również patrz zaburzenia czynności wątroby w punkcie 4.2 ChPL).

Informacje o substancjach pomocniczych

Produkty lecznicze Staveran 40, Staveran 80, Staveran 120 zawierają laktozę jednowodną. Produkty nie powinny być stosowane u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Produkt leczniczy Staveran 40 zawiera lak z żółcią pomarańczową (E110), produkt Staveran 80 zawiera żółć pomarańczową (E110), produkt Staveran 120 zawiera żółć chinolinową (E104). Te substancje pomocnicze mogą powodować reakcje alergiczne.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

-

Tabela 32. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści wapnia – pochodne benzotiazepiny - diltiazem (*ChPL Dilzem 120 retard 2023*).

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne benzotiazepiny- diltiazem

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	4829

Jardiance (empagliflozyna)

u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne benzotiazepiny- diltiazem

Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2000 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 stycznia 2011 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 11.05.2023 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	wybiórczy antagoniści wapnia o bezpośrednim działaniu na serce, pochodne benzotiazepiny
Kod ATC	C 08 DB 01
Dostępne preparaty	Dilzem 120 retard, 120 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Diltiazemu chlorowodorek jest antagonistą wapnia. Substancje z tej grupy hamują napływ wapnia przez błony komórkowe. Jako antagonisty wapnia, diltiazem działa na mięśnie gładkie, w szczególności na mięśnie gładkie naczyń. Diltiazemu chlorowodorek powoduje zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego jako rezultat rozszerzenia naczyń, co z kolei prowadzi do zmniejszenia obciążenia następczego. Ostatecznie dochodzi do zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Diltiazemu chlorowodorek, jako antagonisty wapnia, ma silne działanie na mięsień sercowy. W dawkach terapeutycznych diltiazem ma bezpośrednie ujemne działanie chronotropowe, hamuje więc odruchowe zwiększenie częstości akcji serca. Diltiazemu chlorowodorek zmniejsza szybkość przewodzenia bodźców pomiędzy przedsionkiem a komorą. Może także wykazywać ujemne działania izotropowe.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Diltiazemu chlorowodorek jest wchłaniany z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym w 80- 90%. Maksymalne stężenia diltiazemu chlorowodoru w osoczu krwi występują po 3 – 8 4 godzinach po podaniu doustnym. Objętość dystrybucji diltiazemu chlorowodoru wynosi około 5 l/kg masy ciała. Wiązanie leku z białkami osocza wynosi 70- 85%, z czego 35- 40% jest związane z albuminami. Diltiazemu chlorowodorek jest prawie całkowicie metabolizowany w wątrobie- w znacznym stopniu podlega metabolizmowi podczas "pierwszego przejścia" przez wątrobę (dlatego dostępność układowa leku wynosi jedynie około 40%). Biotransformacja zachodzi z udziałem izoenzymu CYP 3A4 cytochromu P-450. Wykazano obecność następujących szlaków biotransformacji tego leku: - dezacetylacja do głównych metabolitów (N-dezmetylodiltiazemu oraz dezacetylodiltiazemu),- oksydacyjna O i N-demetylacja, - sprzęganie do metabolitów fenolowych. W porównaniu do diltiazemu, jego główne metabolity, N-dezmetylodiltiazem oraz dezacetylodiltiazem wykazują słabsze działanie farmakologiczne. Siła ich działania stanowi odpowiednio około 20% lub około 25%- 50% siły działania diltiazemu chlorowodoru. Inne metabolity nie są czynne farmakologicznie. W przypadku zaburzeń czynności wątroby należy spodziewać się opóźnienia metabolizmu diltiazemu chlorowodoru. Diltiazemu chlorowodorek jest wydalany przez nerki w około 70% w postaci skoniugowanych metabolitów i w około 4% w postaci niezmienionej, pozostała ilość jest wydalana ze stolcem. Średni okres półtrwania diltiazemu chlorowodoru wynosi 6 godzin. Może on wahać się od 2 do 11 godzin. Okres półtrwania diltiazemu może być wydłużony, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym lub z zaburzeniami czynności wątroby. Diltiazemu chlorowodorek oraz jego metabolit, dezacetylodiltiazem, mogą w niewielkim stopniu podlegać kumulacji w osoczu krwi w przypadku wielokrotnego podawania leku</p>
Wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> • Choroba niedokrwienna serca pod postacią: <ul style="list-style-type: none"> ○ dusznicy bolesnej stabilnej, ○ dusznicy bolesnej niestabilnej, ○ dusznicy bolesnej naczynioskurczowej (postać Prinzmetala) • Nadciśnienie tętnicze.
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie</p> <p>Leczenie należy rozpoczynać od małych dawek w celu ustalenia indywidualnej dawki dobowej. Poniższy schemat dawkowania zalecany jest u osób dorosłych.</p>

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne benzotiazepiny- diltiazem

Przeciwwskazania	<p>Choroba niedokrwienna serca Dwa razy na dobę 1 tabletkę o przedłużonym uwalnianiu produktu Dilzem 120 retard (co odpowiada 240 mg diltiazemu chlorowodoru na dobę). Jeżeli efekt kliniczny nie jest zadowalający, dawka leku może być stopniowo zwiększona do 360 mg na dobę. W przypadku długotrwałego leczenia z zadowalającym efektem klinicznym, zaleca się sprawdzanie, co 2- 3 miesiące, czy możliwe jest zmniejszenie dawki leku.</p> <p>Sposób podawania Tabletki należy przyjmować przed posiłkami, bez rozgryzania, popijając wystarczającą ilością płynu (np. jedną szklanką). Leczenie jest z reguły długotrwałe. Przerwanie leczenia lub zmiana w dawkowaniu produktu powinny odbywać się wyłącznie na zlecenie lekarza. Dilzem 120 retard należy odstawiać powoli, zmniejszając kolejne przyjmowane dawki, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.</p> <p>Stosowanie u osób w podeszłym wieku: Produkt Dilzem 120 retard musi być ostrożnie stosowany u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p>Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek: Produkt Dilzem 120 retard musi być ostrożnie stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby: Produkt Dilzem 120 retard musi być ostrożnie stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na diltiazem chlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL; • zespół chorego węzła zatokowego, z wyjątkiem osób z wszczepionym czynnym stymulatorem komorowym; • blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia, z wyjątkiem osób z wszczepionym czynnym stymulatorem komorowym; • ciężka bradykardia (mniej niż 40 uderzeń serca na minutę); • niewydolność lewej komory serca z zastojem płucnym; • jednoczesne stosowanie dantrolenu we wlewie dożylnym (patrz punkt 4.5 ChPL); • jednoczesne stosowanie z iwabradyną (patrz punkt 4.5 ChPL); • jednoczesne stosowanie z lomitapidem (patrz punkt 4.5 ChPL).
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca, bradykardią (ryzyko zaostrzenia) lub blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia, stwierdzonym w zapisie EKG (ryzyko zaostrzenia i, w rzadkich przypadkach, ryzyko wystąpienia bloku całkowitego) konieczna jest ścisła obserwacja. Zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek wtórnej do zmniejszenia perfuzji nerek u pacjentów z występującą chorobą serca, zwłaszcza z osłabioną czynnością lewej komory serca, ciężką bradykardią lub ciężkim niedociśnieniem. Zaleca się uważne monitorowanie czynności nerek. Przed zastosowaniem znieczulenia ogólnego należy poinformować anestezjologa o przyjmowaniu diltiazemu. Leki z grupy antagonistów wapnia mogą nasilać zaburzenia kurczliwości, przewodzenia i automatyzmu mięśnia sercowego, a także działanie rozszerzające naczynia krwionośne środków stosowanych do znieczulenia. U osób w podeszłym wieku i pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby może wystąpić zwiększenie stężenia diltiazemu w osoczu. Wszelkie stany stanowiące przeciwwskazanie do stosowania produktu leczniczego oraz wskazujące na konieczność podjęcia środków ostrożności dotyczących stosowania, należy starannie obserwować i ściśle monitorować; dotyczy to szczególnie kontrolowania częstości akcji serca na początku leczenia. Stosowanie leków z grupy antagonistów wapnia, takich jak diltiazem, może wiązać się ze zmianami nastroju, w tym z depresją. Podobnie jak inni antagoniści wapnia, diltiazem hamuje motorykę przewodu pokarmowego, dlatego należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania produktu u pacjentów, u których istnieje ryzyko niedrożności jelit. Resztki produktu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu mogą pojawić się w kale pacjenta; fakt ten nie ma jednak znaczenia klinicznego.</p> <p>Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych Laktoza: Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Sód: Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”</p>
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	-

Tabela 33. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA – rozuwastatyna (ChPL Ridlip 2024).

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA – rozuwastatyna	
Zagadnienia rejestracyjne	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o. ul. Idzikowskiego 16 00-710 Warszawa</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu Pozwolenie nr: 5 mg: 20499 10 mg: 20500 20 mg: 20501 40 mg: 20502</p> <p>Daty Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.08.2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.04.2017 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 28.06.2024 r.</p>
Grupa farmakoterapeutyczna	inhibitory reduktazy HMG-CoA
Kod ATC	C10A A07
Dostępne preparaty	Ridlip, 5 mg, tabletki powlekane Ridlip, 10 mg, tabletki powlekane Ridlip, 20 mg, tabletki powlekane Ridlip, 40 mg, tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne <u>Sposób działania</u> Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu. Rozuwastatyna zwiększa ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL, hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia całkowitej ilości LDL i VLDL.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne <u>Wchłanianie</u> Po podaniu doustnym rozuwastatyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu mniej więcej po 5 godzinach. Bezwzględna biodostępność wynosi około 20%. <u>Dystrybucja</u></p>

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA – rozuwastatyna

Rozuwastatyna jest w znacznym stopniu wychwytywana przez wątrobę, główne miejsce powstawania cholesterolu i usuwania LDL-C. Objętość dystrybucji rozuwastatyny wynosi około 134 l. Rozuwastatyna wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami, w około 90%.

Metabolizm

Rozuwastatyna jest metabolizowana w niewielkim stopniu (10%). W badaniach metabolizmu wykonanych in vitro z użyciem ludzkich hepatocytów wykazano, że rozuwastatyna ma małe powinowactwo do enzymów układu cytochromu P450. Głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie rozuwastatyny jest CYP 2C9, w mniejszym stopniu, izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi wykrytymi metabolitami są N-demetylowane i laktonowe pochodne. Metabolity N-demetylowane są około 50% mniej aktywne niż rozuwastatyna, a metabolity w postaci laktonów uważa się za nieaktywne klinicznie. Rozuwastatyna hamuje ponad 90% aktywności reduktazy HMG-CoA.

Eliminacja

Okolo 90% rozuwastatyny jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem (zarówno dawka wchłonięta, jak i nie wchłonięta). Pozostała część jest wydalana z moczem. Okolo 5% jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 19 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zwiększa się, gdy podaje się większe dawki. Średni klirens osoczowy wynosi około 50 l/h (współczynnik odchylenia 21,7%). Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wychwytywanie rozuwastatyny przez komórki wątroby odbywa się przez OATP-C- związek transportowy w błonie komórki wątroby. Jest to ważny związek w procesie eliminacji rozuwastatyny w wątrobie.

Liniowość

Ekspozycja ustrojowa na rozuwastatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się po wielokrotnym podaniu w ciągu doby.

Specjalne grupy pacjentów

Wiek i płeć: Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu wieku i płci dorosłych pacjentów na właściwości farmakokinetyczne rozuwastatyny. Ekspozycja u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wydaje się być podobna lub mniejsza niż obserwowana u dorosłych pacjentów z dyslipidemią (patrz poniżej „Dzieci i młodzież”).

Rasa: U pacjentów rasy azjatyckiej (pochodzących z Japonii, Chin, Filipin, Wietnamu i Korei) stwierdzono około 2-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) w porównaniu z rasą zachodnio-kaukaską. U Hindusów występuje 1,3-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą i C_{max} . Nie stwierdzono, jaki jest związek tych obserwacji z czynnikami środowiskowymi lub genetycznymi. Badania farmakokinetyczne u populacji kaukaskiej i negroidalnej nie wykazały różnic istotnych klinicznie.

Niewydolność nerek: W badaniach u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wpływają na stężenie rozuwastatyny lub N-demetylowanych metabolitów w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CrCl < 30$ ml/min) stwierdzono 3-krotne zwiększenie stężenia w osoczu i 9-krotne zwiększenie stężenia N-demetylowanych metabolitów w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. U pacjentów dializowanych stężenie rozuwastatyny w stanie stacjonarnym było mniej więcej o 50% większe niż u zdrowych ochotników.

Niewydolność wątroby: U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o różnym nasileniu nie stwierdzono zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę u pacjentów z grupy z 7 punktami lub mniejszą liczbą punktów w skali Child-Pugh. Jednakże u dwóch pacjentów z grupy z 8 i z 9 punktami w skali Child-Pugh stwierdzono co najmniej 2-krotne zwiększenie ekspozycji w porównaniu z pacjentami z grup mających mniejszą liczbę punktów w skali Child-Pugh. Nie ma danych dotyczących pacjentów z grupy mających powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh.

Polimorfizm genetyczny: Rozmieszczenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatyny, związane jest z czynnością białek transportujących OATP1B1 oraz BCRP. U pacjentów z polimorfizmami genetycznymi SLCO1B1 (OATP1B1) oraz/lub ABCG2 (BCRP) istnieje ryzyko wystąpienia zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę. Indywidualne polimorfizmy SLCO1B1 c.521CC oraz ABCG2 c.421AA są związane z większą ekspozycją (AUC) na rozuwastatynę w porównaniu z genotypami SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. Takie konkretne genotypowanie nie jest wykonywane w praktyce klinicznej, lecz u pacjentów, o których wiadomo, że mają tego typu polimorfizmy zalecane jest stosowanie mniejszej dawki rozuwastatyny.

Dzieci i młodzież: Dwa badania farmakokinetyczne z zastosowaniem rozuwastatyny (podawanej w tabletkach) dzieciom i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w wieku 10-17 lat lub 6-17 lat (łącznie 214 pacjentów) wykazały, że ekspozycja na działanie leku u dzieci i młodzieży jest porównywalna lub mniejsza niż ekspozycja u pacjentów dorosłych. Ponadto, ekspozycja na rozuwastatynę była przewidywalna w odniesieniu do dawki oraz czasu w okresie 2-letnim.

Wskazanie

- **Leczenie hipercholesterolemii:** U dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z pierwotną hipercholesterolemią (typu IIa, w tym z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią) lub mieszaną dyslipidemią (typu IIb) jako 2 uzupełnienie diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające. U dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią jako uzupełnienie diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe.
- **Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym:** Zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy (patrz punkt 5.1 ChPL), razem z działaniami mającymi na celu redukcję pozostałych czynników ryzyka.

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA – rozuwastatyna

Dawkowanie i sposób podawania	<p>Produkt leczniczy Ridlip może być zażywany o każdej porze dnia, z pokarmem lub bez pokarmu.</p>
	<p>Leczenie hipercholesterolemii Zalecana dawka początkowa to 5 lub 10 mg, doustnie, raz na dobę zarówno u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni innymi lekami z grupy statyn, jak również u leczonych innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. W trakcie ustalania dawki początkowej u każdego pacjenta należy wziąć pod uwagę stężenie cholesterolu, czynniki ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, jak również ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz poniżej). Jeśli jest to konieczne, po 4 tygodniach leczenia dawkę można zwiększyć (patrz punkt 5.1 ChPL). Z powodu zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych po podaniu dawki 40 mg w porównaniu ze stosowaniem mniejszych dawek (patrz punkt 4.8 ChPL) zwiększenie dawki do dawki maksymalnej 40 mg można rozważyć jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego (szczególnie pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią), u których nie uzyskano spodziewanego celu terapii po zastosowaniu dawki 20 mg. Pacjenci leczeni dawką 40 mg powinni pozostawać pod rutynową kontrolą (patrz punkt 4.4 ChPL). Zaleca się, aby wprowadzanie dawki 40 mg odbywało się pod kontrolą specjalisty.</p> <p>Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym W badaniach nad zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych stosowano dawkę 20 mg na dobę (patrz punkt 5.1 ChPL).</p> <p>Dzieci i młodzież Stosowanie leku u dzieci powinno być prowadzone przez specjalistę. <u>Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat (w fazie < II-V wg skali Tannera)</u> <i>Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna</i> U dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zwykle stosowana dawka początkowa to 5 mg na dobę. U dzieci w wieku od 6 do 9 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zakres zwykle stosowanych dawek to 5 – 10 mg doustnie raz na dobę. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 10 mg w tej grupie wiekowej. U dzieci w wieku od 10 do 17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zakres zwykle stosowanych dawek to 5 – 20 mg doustnie raz na dobę. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 20 mg w tej grupie wiekowej. Zwiększanie dawki powinno odbywać się na podstawie indywidualnej odpowiedzi i tolerancji dzieci na leczenie, jak zalecają rekomendacje dotyczące leczenia dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4 ChPL). Przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną u dzieci i młodzieży należy zastosować standardową dietę obniżającą stężenie cholesterolu; stosowanie diety należy kontynuować podczas leczenia rozuwastatyną. <i>Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna</i> U dzieci w wieku od 6 do 17 lat z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zalecana maksymalna dawka wynosi 20 mg raz na dobę. Zalecana dawka początkowa wynosi 5 do 10 mg raz na dobę zależnie od wieku, masy ciała oraz wcześniejszego stosowania statyn. Zwiększanie dawki do dawki maksymalnej 20 mg raz na dobę powinno odbywać się na podstawie indywidualnej odpowiedzi i tolerancji dzieci na leczenie, jak zalecają rekomendacje dotyczące leczenia dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4 ChPL). Przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną u dzieci i młodzieży należy zastosować standardową dietę obniżającą stężenie cholesterolu; stosowanie diety należy kontynuować podczas leczenia rozuwastatyną. Doświadczenie odnośnie stosowania innej dawki niż 20 mg jest ograniczone w tej grupie pacjentów. Tabletki 40 mg nie są odpowiednie do stosowania u dzieci i młodzieży. <u>Dzieci w wieku poniżej 6 lat</u> Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania rozuwastatyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie były badane. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ridlip do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Pacjenci w podeszłym wieku Zalecana dawka początkowa u pacjentów starszych niż 70 lat wynosi 5 mg (patrz punkt 4.4 ChPL). Nie ma konieczności zmiany dawki produktu u pacjentów z innych grup wiekowych. Pacjenci z niewydolnością nerek Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) wynosi 5 mg. Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie produktu Ridlip w jakiegokolwiek dawce jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 5.2 ChPL). Pacjenci z niewydolnością wątroby Nie stwierdzono zwiększenia ekspozycji ustrojowej na rozuwastatynę u pacjentów z 7 punktami lub mniejszą liczbą punktów w skali Child-Pugh. Jednakże u pacjentów z 8 lub 9 punktami w skali Child-Pugh obserwowano zwiększenie ekspozycji ustrojowej na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy rozważyć ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.4 ChPL). Nie</p>

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA – rozuwastatyna

ma danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh. Stosowanie produktu Ridlip jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3 ChPL).

Pacjenci różnych ras

U pacjentów pochodzących z Azji stwierdzano zwiększoną ekspozycję ustrojową na rozuwastatynę (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2 ChPL). U pacjentów pochodzących z Azji zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg. Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane u tych pacjentów.

Polimorfizm genetyczny

Znane są konkretne typy polimorfizmu genetycznego, które mogą prowadzić do zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U pacjentów, u których występuje tego typu polimorfizm zalecane jest stosowanie mniejszej dawki dobowej produktu leczniczego Ridlip.

Pacjenci predysponowani do miopatii

U pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii leczenie należy rozpoczynać od dawki 5 mg (patrz punkt 4.4 ChPL). Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane u niektórych pacjentów z tej grupy (patrz punkt 4.3 ChPL).

Terapia współistniejąca

Rozuwastatyna jest substratem dla różnych białek transportujących (np. OATP1B1 oraz BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rabdomiolizy) jest zwiększone, gdy produkt Ridlip jest podawany równocześnie z pewnymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu z powodu interakcji z tymi białkami transportującymi (np. z cyklosporyną oraz niektórymi inhibitorami proteaz, w tym kombinacjami rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL). Gdy jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych, a jeżeli konieczne, należy rozważyć czasowe zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Ridlip. W sytuacjach, gdy stosowanie tych produktów leczniczych równocześnie z produktem leczniczym Ridlip jest niemożliwe do uniknięcia, należy uważnie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z dostosowania dawkowania produktu leczniczego Ridlip i terapii równoległej (patrz punkt 4.5 ChPL).

Stosowanie produktu Ridlip jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na rozuwastatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym z niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy i zwiększeniem aktywności którejkolwiek z nich przekraczającym 3-krotnie górną granicę normy (GGN), – u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min),
- u pacjentów z miopatią,
- u pacjentów otrzymujących jednocześnie połączenie sofosbuwiru/welpataswiru/ woksylaprewiru (patrz punkt 4.5 ChPL),
- u pacjentów jednocześnie leczonych cyklosporyną,
- u pacjentek w ciąży, w okresie karmienia piersią i u pacjentek w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod antykoncepcji.

Stosowanie produktu w dawce 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnikami predysponującymi do występowania miopatii lub rabdomiolizy. Należą do nich:

- umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min),
- niedoczynność tarczycy,
- genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny,
- wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leku z grupy fibratów,
- nadużywanie alkoholu,
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia produktu we krwi,
- pochodzenie z Azji,
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2 ChPL).

Przeciwwskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie skórne reakcje niepożądane

Po zastosowaniu rozuwastatyny zgłaszano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i reakcji na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. W momencie przepisywania, pacjentów należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych i ściśle ich monitorować. Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące tę reakcję, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA – rozuwastatyna

Ridlip i rozważyć inne leczenie. Jeśli u pacjenta wystąpiła poważna reakcja, taka jak SJS lub DRESS po zastosowaniu produktu Ridlip, nigdy nie wolno wznawiać u tego pacjenta leczenia tym produktem leczniczym.

Działanie na nerki

U pacjentów leczonych dużymi dawkami rozuwastatyny, zwłaszcza dawką 40 mg, stwierdzano przemijające lub sporadyczne występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywanej testem paskowym. Nie stwierdzono, aby występowanie proteinurii poprzedzało wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8 ChPL). Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ze strony nerek w zastosowaniu klinicznym jest większa po dawce 40 mg. U pacjentów leczonych dawką 40 mg należy rozważyć kontrolę czynności nerek podczas rutynowej kontroli.

Działanie na mięśnie

U pacjentów leczonych rozuwastatyną, zwłaszcza dawkami powyżej 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii oraz rzadko rabdomiolizy. Po zastosowaniu jednocześnie ezetymibu i inhibitora reduktazy HMG-CoA obserwowano bardzo rzadkie przypadki rabdomiolizy. Należy zachować ostrożność jeśli te leki są stosowane łącznie, ponieważ nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (patrz punkt 4.5 ChPL). Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA częstość występowania rabdomiolizy związanej z produktem Ridlip po wprowadzeniu do obrotu jest większa po dawce 40 mg.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Nie należy badać aktywności kinazy kreatynowej (CK) po intensywnym wysiłku fizycznym lub, kiedy występują inne możliwe przyczyny zwiększenia aktywności CK, co może prowadzić do nieprawidłowej interpretacji wyniku badania. Jeśli przed rozpoczęciem leczenia aktywność kinazy kreatynowej była znacznie zwiększona ($>5 \times$ GGN), należy po 5-7 dniach wykonać badanie kontrolne. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli w badaniu kontrolnym $CK > 5 \times$ GGN. Przed rozpoczęciem leczenia Produkt Ridlip, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia miopatii lub rabdomiolizy. Do czynników tych zalicza się:

- zaburzenia czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny,
- wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leków z grupy fibratów,
- nadużywanie alkoholu,
- wiek >70 lat,
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia substancji czynnej w surowicy (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2 ChPL),
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

U tej grupy pacjentów należy rozważyć ryzyko i możliwe korzyści leczenia, a w trakcie leczenia zaleca się obserwację pacjenta. Jeśli u pacjenta w badaniu wykonanym przed leczeniem stwierdza się znacznie zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej ($>5 \times$ GGN), nie należy rozpoczynać terapii.

W trakcie leczenia

Należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie powiadomił lekarza, jeśli wystąpią niewyjaśnione bóle mięśni, osłabienie siły mięśniowej lub skurcze mięśni, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy wykonać badanie aktywności kinazy kreatynowej. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest znacząco zwiększona ($>5 \times$ GGN) lub jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują dolegliwości podczas codziennych czynności (nawet wtedy, gdy $CK \leq 5 \times$ GGN), należy przerwać leczenie. Po ustąpieniu objawów klinicznych i zmniejszeniu aktywności kinazy kreatynowej do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne zastosowanie produktu Ridlip lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą. Jeśli u pacjenta nie występują objawy kliniczne, nie jest konieczna rutynowa kontrola aktywności kinazy kreatynowej. Podczas przyjmowania lub po zakończeniu przyjmowania statyn, w tym rozuwastatyny, bardzo rzadko zgłaszano martwiczą miopatię o podłożu immunologicznym (IMNM- immunozależna miopatia martwicza). Klinicznie IMNM charakteryzuje się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej w surowicy, które utrzymują się pomimo zaprzestania leczenia statynami.

W kilku przypadkach zaobserwowano, że statyny wywołują miastenię de novo lub nasilają już występującą miastenię lub miastenię oczną (patrz punkt 4.8 ChPL). Jeśli nastąpi nasilenie objawów, należy przerwać stosowanie produktu Ridlip. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

Dane z badań klinicznych u małej grupy pacjentów nie zawierają dowodów zwiększonego działania na mięśnie szkieletowe rozuwastatyny, jeśli była ona stosowana z innymi lekami. Jednakże u pacjentów leczonych jednocześnie innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA, pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, lekami

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA – rozuwastatyna

przeciwwgrzybiczymi z grupy azoli, inhibitorami proteazy oraz antybiotykami makrolidowymi stwierdzano zwiększenie częstości występowania zapalenia mięśni i miopatii. Gemfibrozyl stosowany jednocześnie z innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i produktu Ridlip. Należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze zmiany stężenia lipidów i ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków z grupy fibratów lub kwasu nikotynowego i produktu Ridlip. Jednoczesne stosowanie produktu Ridlip w dawce 40 mg oraz leków z grupy fibratów jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.5 i 4.8 ChPL).

Produkt leczniczego Ridlip nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo a także w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, należy przerwać leczenie statynami na cały okres terapii kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rhabdomyolizy (w tym niektórych zakończonych zgonem) wśród pacjentów leczonych skojarzeniem kwasu fusydowego i statyn (patrz punkt 4.5 ChPL). Pacjentowi trzeba zalecić, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni, natychmiast zgłosił się do lekarza. Leczenie statyną można wznowić po upływie siedmiu dni od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest długotrwałe podawanie ogólnoustrojowe kwasu fusydowego, np. w przypadku leczenia ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ridlip i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych oraz pod ścisłym nadzorem lekarza.

Nie należy stosować produktu Ridlip, jeśli u pacjenta występują ostre, ciężkie objawy mogące wskazywać na miopatię lub predysponujące do wystąpienia wtórnej niewydolności nerek na skutek rhabdomyolizy (np. sepsa, niedociśnienie, rozległy zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, wewnątrzwydzielnicze i elektrolitowe lub niekontrolowana padaczka).

Działanie na czynność wątroby

Produkt Ridlip, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub) mających w wywiadzie chorobę wątroby. Zaleca się wykonanie badań czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia i 3 miesiące po jego rozpoczęciu. Należy przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę produktu Ridlip, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy jest ponad 3-krotnie większa niż górna granica normy. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ze strony wątroby (głównie zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych) po wprowadzeniu leku do obrotu, jest większa po dawce 40 mg. U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią spowodowaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerczycowym przed rozpoczęciem leczenia produktem Ridlip należy zastosować odpowiednie leczenie choroby podstawowej.

Rasa

W badaniach farmakokinetyki wykazano zwiększoną ekspozycję na lek u pacjentów pochodzących z Azji w porównaniu z rasą kaukaską (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2 ChPL).

Inhibitory proteazy

Zwiększona ekspozycja ogólnoustrojowa na rozuwastatynę była obserwowana u pacjentów przyjmujących rozuwastatynę równoległe z różnymi inhibitorami proteaz w skojarzeniu z rytonawirem. Należy rozważyć zarówno korzyść wynikającą ze zmniejszenia stężeń lipidów wskutek stosowania rozuwastatyny u pacjentów z zakażeniem HIV przyjmujących inhibitory proteaz jak i możliwość zwiększenia stężeń rozuwastatyny w osoczu podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki produktu leczniczego Ridlip u pacjentów leczonych inhibitorami proteaz. Równoczesne stosowanie produktu leczniczego Ridlip z niektórymi inhibitorami proteaz nie jest zalecane, o ile dawkowanie tego produktu nie zostanie dostosowane (patrz punkty 4.2 oraz 4.5 ChPL).

Śródmiąższowe zapalenie płuc

W wyjątkowych przypadkach donoszono o występowaniu śródmiąższowego zapalenia płuc podczas stosowania niektórych statyn, szczególnie podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.8 ChPL). Występujące objawy mogą obejmować duszności, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, spadek masy ciała i gorączkę). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęło się śródmiąższowe zapalenie płuc, należy przerwać leczenie statynami.

Cukrzyca

Niektóre dane sugerują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem triglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi. W przeprowadzonym badaniu JUPITER, całkowita częstość zgłaszanych przypadków występowania cukrzycy wyniosła 2,8% u pacjentów przyjmujących rozuwastatynę oraz 2,3% u pacjentów przyjmujących placebo, w większości u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy Ridlip 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. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA – rozuwastatyna

<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>Dzieci Ocena wzrostu, masy ciała, indeksu BMI (<i>body mass index</i>) i stopnia rozwoju drugorzędowych cech płciowych według skali Tannera u dzieci od 6 do 17 lat stosujących rozuwastatynę jest ograniczona do 2 lat. Po dwóch latach stosowania leczenia w ramach badań klinicznych, nie wykryto wpływu na wzrost, masę ciała, indeks BMI lub dojrzałość płciową (patrz punkt 5.1 ChPL). W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży przyjmującej rozuwastatynę przez 52 tygodnie, wzrost aktywności kinazy kreatyniny > 10 x GGN (górną granicę normy) i objawy mięśniowe następujące po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowano częściej niż w toku badań klinicznych u osób dorosłych (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p>Przed rozpoczęciem i w czasie leczenia pacjent powinien stosować dietę mającą na celu zmniejszenie stężenia cholesterolu. Dawkowanie należy ustalać indywidualnie, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami zależnie od celu terapii oraz reakcji pacjenta na leczenie.</p>
--	--

Tabela 34. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – diuretyki pętłowe – furosemid (*ChPL Furosemidum Polfarmex 2024*).

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – diuretyki pętłowe – furosemid

<p>Zagadnienia rejestracyjne</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Polfarmex S.A. ul. Józefów 9 99–300 Kutno Polska (Poland)</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu Pozwolenie nr 9211</p> <p>Daty Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.12.2008 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.02.2014 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 2024-04-10</p> <p>Grupa farmakoterapeutyczna Diuretyki o silnym działaniu, sulfonamidy</p> <p>Kod ATC C03CA01</p> <p>Dostępne preparaty Furosemidum Polfarmex, 40 mg, tabletki</p>
---	--

Jardiance (empagliflozyna)

u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – diuretyki pętlowe – furosemid

<p>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</p>	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Furosemid jest silnym, szybko działającym lekiem moczopędnym. Hamuje wchłanianie zwrotne (reabsorpcję) jonów sodowych, potasowych i chlorkowych przez błonę luminalną ramienia wstępującego pętli Henlego. Z tego powodu skuteczność furosemidu jest uzależniona od jego przenikania do światła kanalików nerkowych, zależnego od mechanizmu transportu anionów. Działanie moczopędne jest rezultatem zahamowania wchłaniania zwrotnego sodu chlorku w tej części pętli Henlego. W rezultacie, ilość wydalanego sodu może zwiększyć się o 35% w odniesieniu do przesączania kłębuszkowego sodu. Wtórnie do zwiększonego wydalania sodu występuje zwiększone wydalanie moczu i zwiększone wydalanie potasu w kanalikach dystalnych. Zwiększone jest również wydalanie soli wapnia i magnezu. Furosemid hamuje sprzężenie zwrotne w płamce gęstej oraz wywołuje, zależnie od dawki, pobudzenie układu renina – angiotensyna – aldosteron. W przypadku niewydolności serca, furosemid powoduje szybkie zmniejszenie obciążenia wstępnego serca (przez zwiększenie pojemności naczyń krwionośnych). Ten wczesny wpływ na naczynia jest prawdopodobnie wywierany za pośrednictwem prostaglandyn i uzależniony od prawidłowej czynności nerek z aktywacją układu renina – angiotensyna i niezaburzonej syntezy prostaglandyn. Z powodu działania natriuretycznego, furosemid zmniejsza wrażliwość naczyń krwionośnych na aminy katecholowe, która jest nasiloną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.</p> <p>Działanie przeciwnadciśnieniowe furosemidu jest związane ze zwiększonym wydalaniem sodu, zmniejszeniem objętości krwi krążącej oraz osłabieniem reakcji mięśni gładkich naczyń krwionośnych na pobudzenie do skurczu.</p> <p><u>Jednoczesne stosowanie rysperydonu</u></p> <p>W badaniach kontrolowanych placebo, dotyczących stosowania rysperydonu, przeprowadzonych z udziałem osób w podeszłym wieku z demencją, zaobserwowano większą częstość zgonów u pacjentów leczonych furosemidem i rysperydonem (7,3%; średnia wieku 89 lat, zakres: 75–97 lat), w porównaniu do pacjentów otrzymujących wyłącznie rysperydon (3,1%; średnia wieku 84 lata, zakres: 70–96 lat) lub wyłącznie furosemid (4,1%; średnia wieku 80 lat, zakres: 67–90 lat). Podczas podawania rysperydonu z innymi lekami moczopędnymi (przede wszystkim diuretykami tiazydowymi w małej dawce) nie obserwowano podobnych skutków. Nie ustalono mechanizmu patofizjologicznego ani przyczyny zwiększonej śmiertelności. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka stosowania rysperydonu z furosemidem oraz z innym silnie działającym lekiem moczopędnym. Nie stwierdzono zwiększonej śmiertelności u pacjentów przyjmujących inne leki moczopędne i rysperydon. Niezależnie od leczenia, odwodnienie jest ogólnym czynnikiem ryzyka śmiertelności, dlatego w przypadku osób w podeszłym wieku z demencją należy mu zapobiegać (patrz punkt 4.3 ChPL).</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>Po podaniu doustnym furosemid wchłaniany jest z przewodu pokarmowego w 60–70%. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca lub zespołem nerczycowym wchłanianie może się zmniejszyć do poniżej 30%.</p> <p><u>Dystrybucja</u></p> <p>Wiązanie furosemidu przez białka surowicy wynosi ok. 99%; w przypadku przewlekłej choroby nerek wiązanie może zmniejszyć się do 10%. Względna objętość dystrybucji wynosi 0,2 l/kg masy ciała</p> <p><u>Metabolizm i eliminacja</u></p> <p>Furosemid ulega tylko nieznacznemu metabolizmowi w wątrobie (ok. 10%), w przeważającej części jest wydalany w stanie niezmienionym.</p> <p><u>Eliminacja</u></p> <p>Eliminacja następuje w dwóch trzecich z moczem, w jednej trzeciej z żółcią i kałem. Okres półtrwania w fazie eliminacji w przypadku prawidłowej czynności nerek wynosi około 90 minut. Z nasilającym się pogorszeniem czynności nerek zwiększa się w sposób kompensacyjny wydalanie z żółcią. 50% pogorszenie czynności nerek nie zmienia wydajności eliminacji furosemidu. W przypadku przewlekłej choroby nerek (GFR < 10 ml/min) końcowy okres półtrwania w surowicy wynosi 13,5 godzin. W przypadku zespołu wątrobowo-nerkowego okres półtrwania wynosi do 20 godzin.</p>
	<p>Wskazanie</p>

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – diuretyki pętlowe – furosemid

Dawkowanie i sposób podawania	<ul style="list-style-type: none"> nadciśnienie tętnicze łagodne lub umiarkowane (ograniczenia stosowania patrz punkt 4.4 ChPL). <p>Dawkowanie Dawkowanie należy ustalić indywidualnie, w zależności od choroby podstawowej pacjenta i reakcji na leczenie. Należy jednak pamiętać, że dawka podtrzymująca powinna zawsze odpowiadać najmniejszej skutecznej dawce. Okres przyjmowania leku zależy od rodzaju, stopnia nasilenia oraz przebiegu choroby. <u>U pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku (> 65 lat) zaleca się następujące dawkowanie:</u> Obrzęki będące objawem chorób serca, nerek i wątroby. Zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg, rano. Jeśli nie uzyskano zadowalającej diurezy, można podwajać dawkę co 6-8 godzin, aż do uzyskania dawki 160 mg. W razie konieczności można w szczególnych przypadkach stosować dawkę większą niż 200 mg, pod warunkiem nadzoru klinicznego. Zmniejszenie obrzęków osiąga się najskuteczniej i najłagodniej podczas leczenia przerywanego, podając diuretyk co drugą dobę lub przez 2-4 kolejne doby w tygodniu. W przypadku zespołu nerczycowego dawkowanie musi być ostrożne z powodu częstszych działań niepożądanych. Działanie moczopędne furosemidu, a tym samym dawkowanie, zależy m.in. od stopnia zaburzeń elektrolitowych i stopnia zaburzeń czynności nerek. <u>Nadciśnienie tętnicze:</u> Zalecana dawka to 40 mg na dobę. Jeżeli podczas leczenia furosemidem konieczne jest dodatkowe przyjmowanie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE), furosemid należy odstawić 2-3 dni przed rozpoczęciem podania inhibitora ACE. Jeśli nie jest to możliwe, należy zmniejszyć dawkę. Należy zastosować jak najmniejszą dawkę początkową inhibitora ACE, aby uniknąć gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5 ChPL). <u>Dzieci i młodzież:</u> 1-2 mg na kg mc. Maksymalna dawka dobowa wynosi 40 mg.</p> <p>Druga podania Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości przed śniadaniem, popijając wystarczającą ilością płynu, nie należy ich rozgryzać.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną, inne pochodne sulfonamidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 CHPL Niewydolność nerek z bezmoczem, niereagująca na furosemid Stany przedśpiączkowe i śpiączka w przebiegu encefalopatii wątrobowej Ciężka hipokaliemia Ciężka hiponatremia. Hipowolemia lub odwodnienie Karmienie piersią
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>U pacjenta nie mogą występować zaburzenia oddawania moczu. W przypadku uszkodzenia nerek, spowodowanego substancjami toksycznymi dla nerek oraz w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby duże dawki mogą być stosowane tylko po rozważeniu stosunku korzyści i ryzyka. Szczególny nadzór jest konieczny w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> niedociśnienia tętniczego; jawnej lub utajonej cukrzycy- należy regularnie oznaczać stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.8 ChPL); dny moczanowej- należy regularnie oznaczać stężenie kwasu moczowego we krwi; zaburzeń oddawania moczu (np. w przypadku rozrostu gruczołu krokowego, zwężenia cewki moczowej)- w takich przypadkach furosemid może być stosowany jedynie, jeśli zapewni się niezaburzony odpływ moczu, ponieważ nagły napływ moczu może prowadzić do zatrzymania moczu z nadmiernym rozszerzeniem pęcherza; hipoproteinemii, np. w przypadku zespołu nerczycowego – zaleca się ostrożne dawkowanie, również z powodu możliwości częstszego występowania działań niepożądanych;- marskości wątroby z jednoczesnym pogorszeniem czynności nerek (zespół wątrobowo-nerkowy);- pacjentów zagrożonych udarem lub zawałem mięśnia sercowego w przypadku znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego, np. pacjentów z zaburzeniami ukrwienia mózgu lub chorobą niedokrwienną serca;- przedwczesnie urodzonych noworodków (niebezpieczeństwo rozwoju wapińcy nerek/kamicy nerkowej- niezbędne jest monitorowanie czynności nerek i wykonanie USG nerek). <p>U przedwczesnie urodzonych noworodków z zespołem zaburzeń oddychania, podawanie w pierwszych tygodniach życia diuretyków, takich jak furosemid może zwiększyć ryzyko wystąpienia przetrwałego przewodu tętniczego Botalla. W przypadku pacjentów leczonych furosemidem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze z zawrotami głowy, omdleniem lub utratą przytomności. Dotyczy to szczególnie osób w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki, które również mogą powodować niedociśnienie oraz pacjentów z innymi</p>

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – diuretyki pętlowe – furosemid

schorzeniami związanymi z ryzykiem wystąpienia niedociśnienia. Z powodu silnego działania (odwodnienie z zawrotami głowy i oszołomieniem), furosemid może być stosowany w leczeniu podwyższonego ciśnienia tętniczego tylko w przypadku prawidłowej czynności nerek i po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. Podczas leczenia furosemidem należy monitorować czynności nerek oraz stężenie elektrolitów (szczególnie potasu, sodu, wapnia), wodorowęglanów, kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego i glukozy w osoczu oraz kontrolować morfologię krwi. Szczególnie staranne monitorowanie jest wymagane u pacjentów z grupy dużego ryzyka wystąpienia zaburzeń elektrolitowych lub w przypadku znaczącej dodatkowej utraty płynów (np. z powodu wymiotów, biegunki lub intensywnego pocenia się). Należy wyrównać hipowolemię lub odwodnienie oraz zaburzenia gospodarki elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. Może to wymagać tymczasowego przerwania leczenia furosemidem. Wywołane zwiększonym wydalaniem moczu zmniejszenie masy ciała nie powinno przekraczać 1 kg na dobę, niezależnie od nasilenia wydalania moczu. W przypadku małego stężenia sodu przesączanie kłębuszkowe oraz działanie diuretyczne saluretyków mogą być zmniejszone. W rezultacie wyrównanie stężenia sodu może prowadzić do wznowienia diuretycznego działania furosemidu. W przypadku pacjentów, u których leczenie furosemidem prowadzi do hipowolemii lub w przypadku odwodnienia, jednoczesne podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może wywołać ostrą niewydolność nerek. Ponieważ stosowanie furosemidu może prowadzić do hipokalemii, zalecana jest dieta bogata w potas (chude mięso, ziemniaki, banany, pomidory, kalafior, szpinak, suszone owoce, itp.). W przypadku dłuższego stosowania furosemidu należy uzupełnić niedobór tiaminy. Często obserwowany niedobór tiaminy, spowodowany zwiększonym wydalaniem moczu wskutek przyjmowania furosemidu, prowadzi do pogorszenia czynności serca. Istnieje ryzyko nasilenia lub aktywacji tocznia rumieniowatego układu.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten lek zawiera 0,0275 g laktozy (0,01375 g glukozy i 0,01375 g galaktozy) w jednej tabletkce. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

11.1 Klasyfikacja rekomendacji/dowodów naukowych, konflikt interesów autorów i źródła finansowania odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Siła rekomendacji, poziom/jakość dowodów	Źródło finansowania	Konflikt interesów
American Diabetics Association (ADA 2024)	<p>Poziom dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A – Wyraźne dowody pochodzące z dobrze przeprowadzonych, generalizujących, randomizowanych, kontrolowanych badań, które mają odpowiednią moc, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dowody z prawidłowo przeprowadzonego badania wieloośrodkowego ○ Dowody z metaanalizy, w której uwzględniono ocenę jakości (z ang. <i>quality ratings</i>) <p>Dowody potwierdzające z prawidłowo przeprowadzonych randomizowanych badań kontrolowanych, które są o odpowiedniej mocy, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dowody z prawidłowo przeprowadzonego badania w jednej lub kilku instytucjach 	<ul style="list-style-type: none"> • brak informacji 	<ul style="list-style-type: none"> • autorzy deklaruowali konflikt interesów

Organizacja	Siła rekomendacji, poziom/jakość dowodów	Źródło finansowania	Konflikt interesów
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dowody z metaanalizy, w której uwzględniono ocenę jakości (ang. quality ratings) • B – Dowody potwierdzające pochodzące z prawidłowo przeprowadzonych badań kohortowych; dowody z prawidłowo przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru; dowody z prawidłowo przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych; dowody wspierające z prawidłowo przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego • C – Pomocnicze dowody pochodzące ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań; dowody z randomizowanych badań klinicznych z jednym lub więcej poważnymi lub trzema lub więcej mniejszymi błędami metodologicznymi, które mogą podważyć wiarygodność wyników; dowody z badań obserwacyjnych o wysokim potencjale błędu (takich jak serie przypadków z porównaniem z historycznymi kontrolami); dowody pochodzące z serii przypadków lub opisów przypadków; sprzeczne dowody z wagą dowodów wspierających zalecenie • E – Konsensus ekspertów lub doświadczenie kliniczne 		
	<p>Poziom dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – silna rekomendacja, aby stosować lub nie stosować leczenia, gdzie korzyści jasno przewyższają ryzyko (lub odwrotnie) dla większości, jeśli nie wszystkich pacjentów • 2 – słabsza rekomendacja, w przypadku której ryzyka i korzyści są bardziej zbalansowane (sugeruje się) <p>Jakość dowodów</p>		
UK Kidney Association (UKKA 2023)	<ul style="list-style-type: none"> • A – wysokiej jakości dowody; spójne wyniki z prawidłowo zaprojektowanych RCT lub pewny wynik pochodzący z innego źródła • B – umiarkowanej jakości dowody z RCT charakteryzujących się błędami w sposobie przeprowadzenia, brakiem spójności, brakiem bezpośredniości, brakiem precyzyjności lub z innych typów badań o specyficznej sile dowodów • C – niskiej jakości dowody pochodzące z badań obserwacyjnych lub z badań kontrolowanych charakteryzujących się licznymi ograniczeniami • D – dowody pochodzą jedynie z opisów przypadków lub opinii eksperckich 	<ul style="list-style-type: none"> • brak informacji 	<ul style="list-style-type: none"> • brak informacji
National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021)	<p>Siła dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Offer/refer/advise</i> - silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażań (np. <i>do not offer</i>) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów. • <i>Consider</i>- autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być 	<ul style="list-style-type: none"> • brak informacji 	<ul style="list-style-type: none"> • brak informacji

Organizacja	Siła rekomendacji, poziom/jakość dowodów	Źródło finansowania	Konflikt interesów
	podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.		
<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO 2024, KDIGO 2020, KDIGO 2022)</i>	Siła rekomendacji: <ul style="list-style-type: none"> • 1 – rekomendowany • 2 – sugerowany Jakość dowodów <ul style="list-style-type: none"> • Ocena jakości dowodów została przeprowadzona z zastosowaniem systemu GR 	<ul style="list-style-type: none"> • wytyczne nie były finansowane ze źródeł zewnętrznych 	<ul style="list-style-type: none"> • eksperci wskazali na brak konfliktu interesów
<i>Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee (McFarlane 2018, Lipscombe 2020)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • brak informacji 	<ul style="list-style-type: none"> • brak informacji 	<ul style="list-style-type: none"> • autorzy deklarowali konflikt interesów
<i>American Heart Association (AHA 2020)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • brak informacji 	<ul style="list-style-type: none"> • brak informacji 	<ul style="list-style-type: none"> • >50% autorów nie miało konfliktu interesów
<i>European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA/EDTA 2019)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • brak informacji 	<ul style="list-style-type: none"> • brak informacji 	<ul style="list-style-type: none"> • eksperci wskazali na brak konfliktu interesów
Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek (<i>Stompór 2020</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • brak informacji 	<ul style="list-style-type: none"> • brak informacji 	<ul style="list-style-type: none"> • brak informacji

11.2 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (<i>ICD-10 2019</i>).....	20
Tabela 2. Kryteria rozpoznania PChN wg KDIGO (<i>Myśliwiec 2023</i>).	21
Tabela 3. Kategorie wielkości albuminurii i białkomoczu oraz zależności między nimi (<i>Kokot 2022</i>).....	23
Tabela 4. Kategorie/stadia G w przewlekłej chorobie nerek (<i>Myśliwiec 2023</i>).....	23
Tabela 5. Kategorie/stadia A w przewlekłej chorobie nerek (<i>Myśliwiec 2023</i>).....	23
Tabela 6. Przyczyny PChN (<i>Myśliwiec 2023</i>).	26
Tabela 7. Objawy PChN (<i>Myśliwiec 2023</i>).	27
Tabela 8. Obraz kliniczny PChN w zależności od kategorii GFR (<i>Myśliwiec 2023</i>).	28
Tabela 9. Chorobowość i umieralność z powodu PChN w poszczególnych rejonach świata (<i>GBD 2020</i>).....	30
Tabela 10. Liczba pacjentów z PChN w Polsce w latach 2015–2019 (<i>NFZ 2020</i>).....	32
Tabela 11. Liczba pacjentów z PChN w Polsce w poszczególnych grupach wiekowych w 2019 r. (<i>NFZ e-zdrowie</i>).	33
Tabela 12. Prognoza zapadalności i chorobowości na PChN w Polsce (<i>MPZ 2023</i>).....	33
Tabela 13. Liczebność populacji z rozpoznaniem obejmującym przewlekłą niewydolność nerek (bez schyłkowej niewydolności nerek) wg danych z bazy NFZ za lata 2019–2020 (<i>AWA Forxiga 2021, AWA Forxiga 2023</i>).....	34
Tabela 14. Liczebność populacji z rozpoznaniem obejmującym przewlekłą niewydolność nerek wg opinii ekspertów (<i>AWA Forxiga 2021, AWA Forxiga 2023</i>).....	35
Tabela 15. Koszty hospitalizacji pacjentów z PChN w Polsce (<i>NFZ 2024</i>).....	38
Tabela 16. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia chorych na PChN.	45
Tabela 17. Oszacowanie populacji docelowej – pacjenci z przewlekłą chorobą nerek; na podstawie danych dot. chorobowości z 2019 r (<i>NFZ PChN 2019, BIA Forxiga 2021</i>).....	60
Tabela 18. Odsetek chorych względem stadium PChN (<i>BIA Forxiga 2021, Stengel 2019</i>).....	61
Tabela 19. Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna).	64
Tabela 20. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.	73
Tabela 21. Podsumowanie wyszukiwania krajowych stanowisk/rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Jardiance w leczeniu PChN.....	75
Tabela 22. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Jardiance w leczeniu PChN.....	77
Tabela 23. Wskazania rejestracyjne leków z grupy agonistów GLP-1.	83
Tabela 24. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.....	87
Tabela 25. Kryteria PICOS.....	89
Tabela 26. Leki refundowane w Polsce w leczeniu PChN (<i>MZ 17/06/2024</i>).....	95
Tabela 27. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – dapagliflozyna (<i>ChPL Forxiga 2024</i>).	99

Tabela 28. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl (<i>ChPL Polpril 2019</i>).....	105
Tabela 29. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – –antagoniści angiotensyny – walsartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd (<i>ChPL Dipperam HCT 2022</i>).	111
Tabela 30. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny – amlodypina (<i>ChPL Agen 2022</i>).....	118
Tabela 31. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści wapnia – pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil (<i>ChPL Staveran 120 2021</i>).	121
Tabela 32. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści wapnia – pochodne benzotiazepiny - diltiazem (<i>ChPL Dilzem 120 retard 2023</i>).....	126
Tabela 33. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA – rozuwastatyna (<i>ChPL Ridlip 2024</i>).	129
Tabela 34. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – diuretyki pętłowe – furosemid (<i>ChPL Furosemidum Polfarmex 2024</i>).....	135

Spis Wykresów

Wykres 1. Kategorie/stadia G w przewlekłej chorobie nerek (<i>Myśliwiec 2023</i>).	25
Wykres 2. Przybliżony zakres populacji badania <i>EMPA-KIDNEY</i> oraz populacji refundacyjnych empagliflozyny i dapagliflozyny na siatce kategorii ryzyka progresji PChN wg KDIGO.	58
Wykres 3. Przybliżony zakres populacji refundacyjnych empagliflozyny i dapagliflozyny na siatce kategorii ryzyka progresji PChN wg KDIGO.	81

Piśmiennictwo

- ADA 2024** American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S158-S178. doi: 10.2337/dc24-S009. Erratum in: *Diabetes Care*. 2024 Jul 1;47(7):1238. Dostęp on-line pod adresem: https://ada.silverchair-cdn.com/ada/content_public/journal/care/issue/47/supplement_1/15/standards-of-care-2024.pdf?Expires=1727164383&Signature=2uNrTLOG-cnC84eJKWYgK4OjdsFnBSIuAMGxr4f2bK5OXkDpmCUTRpE2cZsYNMsW-bvBB-t3cNmEzq4qzhfCAiCgweGLNr52KFAFsDvDx4pbgKZiqEnb83D9XyE1n8QPsVd5zVWkr8rXlSecPDVe~GZwVHW2qzPILUZOXAlS~Jfrtu83jZcYFhA0HbC5I6wbjP5JGGLkDUVRu5ljWfxXwOZ-CTwGPcXsjl2D56MjG~dJX6pY348nAt79u5DCzS5azJ01IAY~iagAJbwwR-iFFJOJsw0lJspIa3ME1ulrNu8VJdYjPyVgQ11cA0X4HRTKvYAlMbhnIYxHr2OBFUmYRg__&Key-Pair-Id=APKAIE5G5CRDK6RD3PGAA
Data ostatniego dostępu: 20.08.2024 r.
- Adamczak 2023** Adamczak M. Uwagi do upublicznionej analizy weryfikacyjnej nr OT.423.0.4.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- AHA 2020** Rangaswami J, Bhalla V, de Boer IH, Staruschenko A, Sharp JA, Singh RR, Lo KB, Tuttle K, Vaduganathan M, Ventura H, McCullough PA; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Cardiorenal Protection With the Newer Antidiabetic Agents in Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Oct 27;142(17):e265-e286.
- AOTMiT 2016** Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta/>
- AOTMiT 62/2022** Materiały do zlecenia zlecenia MZ 62/2022 udostępnione w BIP AOTMiT. Dostęp on-line pod adresem: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7764-62-2022-zlc?highlight=WyJrZXJlbnRpYSJd>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- AOTMiT RP 132/2023** Rekomendacja nr 132/2023 z dnia 21 listopada 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Jardiance, Empagliflozinum, we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.
- AOTMiT SRP 131/2023** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2023 z dnia 20 listopada 2023 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozinum), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509 we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących

leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.

- AOTMiT
ZLC
181/2021** Materiały opublikowane w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w związku z procedowaniem zlecenia Ministra Zdrowia, dotyczącego przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 30, tabl. (30 x 1), kod GTIN: 05909990975884, we wskazaniu „dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR 60 ml/min/1,73m², albuminurią \geq 200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7619-181-2021-zlc>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- AOTMiT
ZLC
19/2023** Materiały opublikowane w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w związku z procedowaniem zlecenia Ministra Zdrowia, dotyczącego przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Forxiga, Dapagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl. (30 x 1), GTIN: 05909990975884; Forxiga, Dapagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., GTIN: 05909990975860 we wskazaniu „dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWA
Forxiga
2021** Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: Dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m², albuminurią \geq 200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4230.22.2021. Data ukończenia: 22 lutego 2022 r.
- AWA
Forxiga
2023** Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR < 60ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.0.4.2023. Data ukończenia: 5 maja 2023 r.
- AWA Ke-
tostril
2019** Wniosek o objęcie refundacją leku Ketosteril (preparat podstawowych aminokwasów i ich α -keto- i α -hydroksy-analogów) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.14.2019. Data ukończenia: 26 września 2019 r.
- AWMSG
2023** AWMSG. Empagliflozin (Jardiance®). Reference numer: 3570. Dostęp on-line pod adresem: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/empagliflozin-jardiance3/>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- BIA
Forxiga
2021** HealthQuest. Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa 2021.
- Caplan
2021** Caplan EO, Sheer R, Schmedt N, Evers T, Cockrell M, Tindal M, Pasquale MK, Kovesdy CP. Glomerular filtration rate change and outcomes in type 2 diabetes. *Am J Manag Care*. 2021 May;27(8 Suppl):S160-S167.

- ChPL Agen 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Agen – amlodypina. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- ChPL Dipperam HCT 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Dipperam HCT – walsartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- ChPL Forxiga 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga z dnia 09.08.2024 r. EMEA/H/C/PSUSA/00010029/20231. Dostęp on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h795.htm>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- ChPL Furosemid Polfarmex 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Furosemid Medreg. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- ChPL Jardiance 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance – empagliflozyna z dnia 29 lipca.2024 r. – EMEA/H/C/002677/N/0087, zamieszczona na stronie internetowej EMA 13 sierpnia 2024 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>
Data ostatniego dostępu: 22 sierpnia 2024 r.
- ChPL Dilzem 120 retard 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Dilzem 120 retard. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- ChPL Staveran 120 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Staveran 120. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- ChPL Polpril 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Polpril – ramipryl. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- ChPL Ridlip 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ridlip – rozuwastatyna. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- Chudek 2014** Chudek J, Wieczorowska-Tobis K, Zejda J, Broczek K, Skalska A, Zdrojewski T, Wiecek A. The prevalence of chronic kidney disease and its relation to socioeconomic conditions in an elderly Polish population: results from the national population-based study PolSenior. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 May;29(5):1073-82.
- Dębska-Ślizień 2023** Dębska- Ślizień MA. Opinia eksperta kliniczna pozyskana w ramach prac nad analizą weryfikacyjną nr OT.423.0.4.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostęp on-line pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/019/AWA/19_AWA_OT.423.0.4.2023_Forxiga_PChN_BIP_REOPTR.pdf
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- EMA 2016** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency. 15 September 2016. EMA/CHMP/500825/2016. Dostęp on-line pod adresem:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-prevent-development/slow-progression-chronic-renal-insufficiency_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.

- EMA 2023** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (post authorisation) Jardiance (empagliflozin). 22 June 2023. EMA/281506/2023. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/jardiance-1>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- ERA/EDTA 2019** Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, Ortiz A, Malyszko J, Hojs R, Khazim K, Ekart R, Valdivielso J, Fouque D, London GM, Massy Z, Ruggenti P, Porrini E, Wiecek A, Zoccali C, Mallamaci F, Hornum M. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Feb 1;34(2):208-230. doi: 10.1093/ndt/gfy407. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant.* 2020 Aug 1;35(8):1452. Wiecek, Andrej [corrected to Wiecek, Andrzej]. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant.* 2020 Oct 1;35(10):1825. PMID: 30753708
- FDA 2023** US FDA accepts supplemental New Drug Application for Jardiance® for adults with chronic kidney disease. Ingelheim, Tuesday, 24/01/2023. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.boehringer-ingelheim.com/human-health/metabolic-diseases/fda-accepts-new-chronic-kidney-disease-treatment-application>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- Gandjour 2020** Gandjour A, Armsen W, Wehmeyer W, Multmeier J, Tschulena U. Costs of patients with chronic kidney disease in Germany. *PLoS One.* 2020 Apr 24;15(4):e0231375.
- G-BA 2024** G-BA. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz). Beschlussfassung: 01.02.2024. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/981/#english>
Data ostatniego dostępu: 20.08.2024 r.
- GBD 2020** GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709-733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
- HAS 2024** HAS. JARDIANCE (empagliflozine) - Maladie rénale chronique. Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 22 févr. 2024. Dostęp on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3497011/fr/jardiance-empagliflozine-maladie-renale-chronique
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- Herrington 2023** The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook
- Hryszko 2023** Hryszko T. Uwagi do upublicznionej analizy weryfikacyjnej nr OT.423.0.4.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.

- Hussien 2021** Hussien H, Apetrii M, Covic A. Health-related quality of life in patients with chronic kidney disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2021 Feb;21(1):43-54.
- ICD-10 2019** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Wersja 2016. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- ICD-11 2024** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version : 01-2024). Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- Inker 2019** Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Gansevoort RT, Simon AL, Ying J, Beck GJ, Wanner C, Floege J, Li PK, Perkovic V, Vonesh EF, Greene T. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Sep;30(9):1735-1745.
- IQWiG 2023** IQWiG. [A23-78] Empagliflozin (Niereninsuffizienz) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 02.11.2023. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a23-78.html>
Data ostatniego dostępu: 20.08.2024 r.
- Jabłońska 2016** Jabłońska M, Lubas A, Niemczyk S. Jakość życia w przewlekłej chorobie nerek. *Nefrol. Dial. Pol.* 2016; 20: 2015-211
- KDIGO 2020** KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Dostęp on-line pod adresem: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2021/07/KDIGO-2020-Diabetes-in-CKD-GL.pdf>
Data ostatniego dostępu: 21.08.2024 r.
- KDIGO 2022** de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, Rosas SE, Rossing P, Bakris G. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022 Dec 1;45(12):3075-3090.
KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Dostęp on-line pod adresem: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/10/KDIGO-2022-Clinical-Practice-Guideline-for-Diabetes-Management-in-CKD.pdf>
Data ostatniego dostępu: 21.08.2024 r.
- KDIGO 2024** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4S):S117-S314. Dostęp on-line pod adresem: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/03/KDIGO-2024-CKD-Guideline.pdf>
Data ostatniego dostępu: 21.08.2024 r.
- Koc 2019** Koc M, Szumiał S, Czerw A. Indirect costs of chronic N18 kidney disease in Poland. *Journal of Education, Health and Sport.* 2019;9(5):232-240.
- Kokot 2022** Kokot F, Franek E. Badania laboratoryjne. W: *Interna Szczeklika 2022.* eMPendium. Wydanie online.
- Krajewska 2023** Krajewska M. Uwagi do upublicznionej analizy weryfikacyjnej nr OT.423.0.4.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.

- Levey 2014** Levey AS, Inker LA, Matsushita K, Greene T, Willis K, Lewis E, de Zeeuw D, Cheung AK, Coresh J. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis.* 2014 Dec;64(6):821-35
- Levey 2020** Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, Greene T, Tighiouart H, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, Vonesh E, Ying J, Manley T, de Zeeuw D, Eckardt KU, Levin A, Perkovic V, Zhang L, Willis K. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis.* 2020 Jan;75(1):84-104.
- Levin 2020** Levin A, Agarwal R, Herrington WG, Heerspink HL, Mann JFE, Shahinfar S, Tuttle KR, Donner JA, Jha V, Nangaku M, de Zeeuw D, Jardine MJ, Mahaffey KW, Thompson AM, Beaucage M, Chong K, Roberts GV, Sunwold D, Vorster H, Warren M, Damster S, Malik C, Perkovic V; participant authors of the International Society of Nephrology's 1st International Consensus Meeting on Defining Kidney Failure in Clinical Trials. International consensus definitions of clinical trial outcomes for kidney failure: 2020. *Kidney Int.* 2020 Oct;98(4):849-859.
- Lip-scombe 2020** Lipscombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, et al. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl 1):S88-S103.
Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. Dostęp on-line pod adresem:
<https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter-13-2020-update>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- McFarlane 2018** Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; McFarlane P, Cherney D, Gilbert RE, Senior P. Chronic Kidney Disease in Diabetes. *Can J Diabetes.* 2018 Apr;42 Suppl 1:S201-S209.
- MPZ 2023** Mapy potrzeb zdrowotnych. Mapa potrzeb na lata 2022-2026. Analizy. Prognoza epidemiologiczna Dostęp on-line pod adresem:
<https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/prognoza-epidemiologiczna/>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- Myśliwiec 2023** Myśliwiec M. Przewlekła choroba nerek. W: *Interna Szczeklika 2023.* eMPendium. Wydanie on-line.
- Myśliwiec 2023a** Myśliwiec M. Wybrane powikłania przewlekłej choroby nerek. W: *Interna – mały podręcznik.* Dostęp on-line pod adresem:
<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.64>.
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- MZ 17/06/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Naumnik 2023** Naumnik B. Uwagi do upublicznionej analizy weryfikacyjnej nr OT.423.0.4.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostęp

- on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- NFZ 2020** NFZ Zdrowe dane. Przewlekła choroba nerek. Data publikacji: 2020-06-30. Dostęp on-line pod adresem: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/przewlekla-choroba-nerek>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- NFZ 2024** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp on-line : <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- NFZ PChN 2019** Dane dot. liczby pacjentów, u których sprawozdano co najmniej jedno świadczenie z rozpoznaniem przewlekłej niewydolności nerek (N18). Dostępne on-line na portalu ezdrowie.gov.pl.
Data ostatniego dostępu: 03.08.2023 r.
- NICE 2021** NICE. Chronic kidney disease: assessment and management. Published: 25 August 2021. Last updated: 24 November 2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- NICE 2023** NICE. Empagliflozin for treating chronic kidney disease Technology appraisal guidance. Reference number: TA942. Published: 20 December 2023 Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta942/resources/empagliflozin-for-treating-chronic-kidney-disease-pdf-82615665176773>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- Opolski 2017** Rywik TM, Doryńska A, Wiśniewska A, et al. Epidemiology and clinical characteristics of hospitalized heart failure patients with a reduced, mildly reduced and preserved ejection fraction. Polish Archives of Internal Medicine. Published online March 7, 2022. doi:10.20452/pamw.16227
- Paciej-Gołębiowska 2022** Paciej-Gołębiowska P, Kurnatowska I, Maniecka-Bryła I, Pikala M. Twenty-Year Mortality Trends in Patients with Kidney Disease in Poland with the Use of the Years of Life Lost Measure, 2000-2019. Int J Environ Res Public Health. 2022 Feb 24;19(5):2649. doi: 10.3390/ijerph19052649. Erratum in: Int J Environ Res Public Health. 2023 Mar 31;20(7): PMID: 35270338; PMCID: PMC8909903.
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- PTAC 2024** PTAC. Application Tracker. Pharmaceutical: Empagliflozin (Jardiance). Funding requested for: Chronic kidney disease (CKD), non-diabetic. Dostęp on-line pod adresem: <https://connect.pharmac.govt.nz/apptracker/s/application-public/a102P00000BaVPW/p001910>
Data ostatniego dostępu: 20.08.2024 r.
- Raport NFZ 2019** NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Warszawa, listopad 2019. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. ISBN: 978-83-944034-4-7.
https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca
- Rutkowski 2013** Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek — dziesięć lat w teorii i praktyce. Forum Nefrologiczne 2013; 6(1): 63-70.
- Schrauben 2020** Schrauben SJ, Chen HY, Lin E, Jepson C, Yang W, Scialla JJ, Fischer MJ, Lash JP, Fink JC, Hamm LL, Kanthety R, Rahman M, Feldman HI, Anderson AH; CRIC Study Investigators. Hospitalizations among adults with chronic kidney disease in the United States: A cohort study. PLoS Med. 2020 Dec 11;17(12):e1003470.

- SMC 2024** SMC. Empagliflozin (Jardiance). SMC ID: SMC2642. Date advice published: 08 July 2024. Dostęp on-line pod adresem: <https://scottishmedicines.org.uk/media/8466/empagliflozin-jardiance-final-june-2024-amended-240624-for-website.pdf>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- Stengel 2019** Stengel B, Metzger M, Combe C, et al. Risk profile, quality of life and care of patients with moderate and advanced CKD: The French CKD-REIN Cohort Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(2):277-286. doi:10.1093/ndt/gfy058
- Stompór 2020** Stompór Tomasz, Adamczak Marcin, Masajtis-Zagajewska Anna Małgorzata, Mazanowska Oktawia, Maziarska Katarzyna, Więcek Andrzej: Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i wartością eGFR < 60 ml/min — opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek, *Forum Nefrologiczne*, vol. 12, no. 1, 2019, pp. 51-64
Dostęp on-line pod adresem: <https://publicum.umed.lodz.pl/info/article/AML91de1452fcca40c492bac921346c3a12/>
Data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.
- Stompór 2023** Stompór, T.; Adamczak, M.; Kurnatowska, I.; Naumnik, B.; Nowicki, M.; Tylicki, L.; Winiarska, A.; Krajewska, M. Pharmacological Nephroprotection in Non-Diabetic Chronic Kidney Disease—Clinical Practice Position Statement of the Polish Society of Nephrology. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 5184. Dostęp on-line pod adresem: <https://doi.org/10.3390/jcm12165184>
Data ostatniego dostępu: 24.08.2023 r.
- UKKA 2023** UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT2) Inhibition in Adults with Kidney Disease. Final version: 13 April 2023. Dostęp on-line pod adresem: <https://guidelines.ukkidney.org/>
Data ostatniego dostępu: 20.08.2024 r.
- Vidal-Petiot 2020** Vidal-Petiot E, Greenlaw N, Kalra PR, Garcia-Moll X, Tardif JC, Ford I, Zamorano J, Ferrari R, Tendera M, Fox KM, Steg PG, On Behalf Of The Clarify Investigators. Chronic Kidney Disease Has a Graded Association with Death and Cardiovascular Outcomes in Stable Coronary Artery Disease: An Analysis of 21,911 Patients from the CLARIFY Registry. *J Clin Med*. 2019 Dec 18;9(1):4.
- Witek 2012** Opolski G, Ozierański K, Lelonek M, Balsam P, Wilkins A, Ponikowski, on behalf of the Polish QUALIFY Investigators P. Adherence to systolic heart failure guidelines in ambulatory care in Poland – data from the international QUALIFY survey. *Polish Archives of Internal Medicine*. Published online August 8, 2017.
- Zabojszcz 2013** Zabojszcz M, Grzegorzko A, Mirek-Bryniarka E. Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction (HFPEF) in the Polish population of the ESC EURObservational Research Programme, The Heart Failure Pilot Registry. *European Heart Journal*, 2013; 34 (suppl 1): P2474.
- Zdrojewski 2016** Zdrojewski Ł, Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P, Król E, Wyrzykowski B, Rutkowski B. Prevalence of chronic kidney disease in a representative sample of the Polish population: results of the NATPOL 2011 survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Mar;31(3):433-9.
- Zdrojewski 2017** Zdrojewski Ł, Król E, Rutkowski B, Piotrowski W, Pająk A, Drygas W, Zdrojewski T. Chronic kidney disease in Polish elderly population aged 75+: results of the WOBASZ Senior Survey. *Int Urol Nephrol*. 2017 Apr;49(4):669-676.