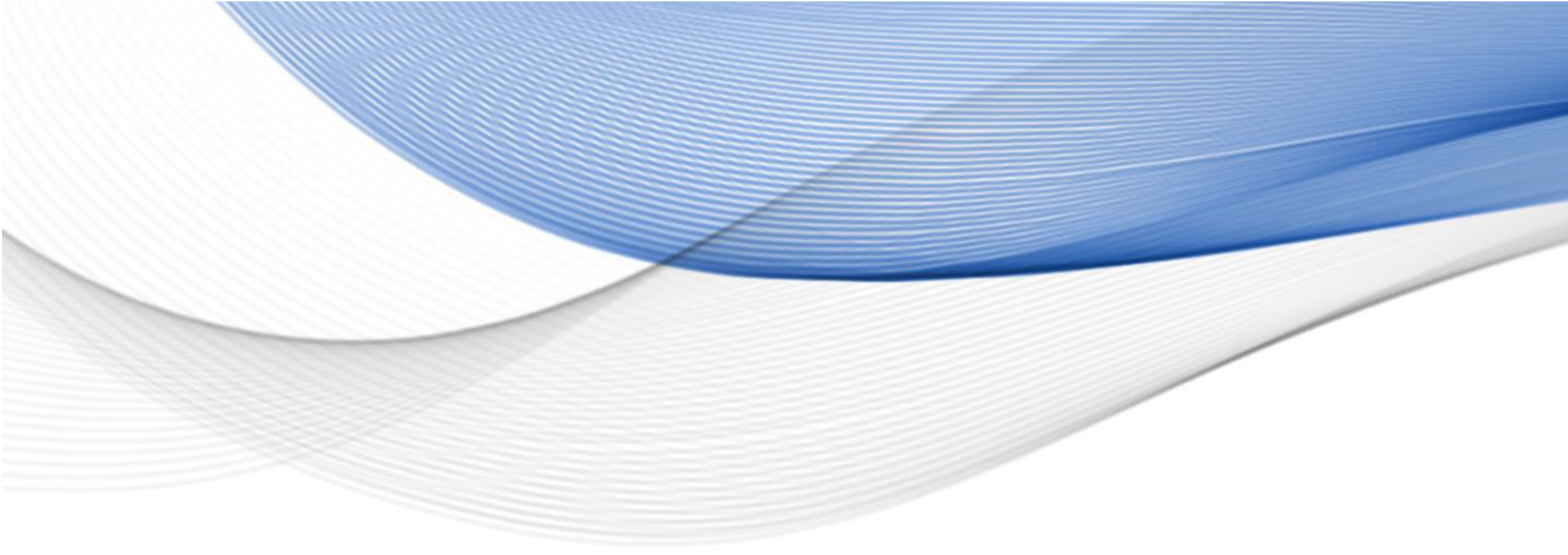




Elafibranor (Iqirvo®) w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, kwiecień 2026

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lokal 2a
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Ipsen Poland sp. z o.o.
ul. Chmielna 73
00-801 Warszawa, Poland

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez firmę Ipsen Poland sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	8
2 Problem zdrowotny	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.2 Etiologia i patogenezę	9
2.3 Rozpoznawanie	9
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	10
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	12
2.6 Aktualne postępowanie medyczne	15
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
2.8 Niezaspokojona potrzeba lecznicza	21
2.9 Wybór populacji docelowej	22
3 Interwencja	23
3.1 Charakterystyka interwencji	23
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	23
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	24
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	24
3.1.4 Mechanizm działania	25
3.1.5 Przeciwwskazania	25
3.1.6 Przedawkowanie	25
3.1.7 Działania niepożądane	25
3.1.8 Kompetencje personelu medycznego	27
3.2 Status refundacyjny w Polsce	27
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla elafibranoru	27
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla elafibranoru	28
3.5 Rekomendacje refundacyjne	29
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	29
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	32
4 Technologie opcjonalne	38
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	38
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	40
4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów	43
4.3.1 Kwas ursodeoksycholowy	43
4.3.2 SoC	46
4.3.3 Fenofibrat	80

4.3.4	Ciprofibrat	86
4.3.5	Seladelpar	89
5	Efekty zdrowotne	93
6	Rodzaj i jakość dowodów	95
7	Podsumowanie	96
Aneks 1. Program lekowy		98
Spis tabel		102
Bibliografia		104

Wykaz skrótów i akronimów

ALP	Fosfataza alkaliczna (ang. <i>alkaline phosphatase</i>)
AMA	Przeciwciała przeciwmitochondrialne (ang. <i>antimitochondrial autoantibodies</i>)
ANA	przeciwciała przeciwjądrowe (ang. <i>anti-nuclear antibodies</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	Walijska agencja HTA - All Wales Medicines Strategy Group
AZW	autoimmunologicznego zapalenia wątroby
BA	kwas żółciowy (ang. <i>bile acid</i>)
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CPK	Kinaza kreatynowa
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
G-BA	Niemiecka agencja HTA - Gemeinsamer Bundesausschuss
GGN	górna granicy normy
GGT	Gamma-glutamylotransferaza
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HALDSG	<i>Hellenic Autoimmune Liver Diseases Study Group</i>
HAS	Francuska agencja HTA - Haute Autorite de Sante
HDL	cholesterol o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IgM	immunoglobulina M
IQWiG	Niemiecka agencja HTA - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRCP	Rezonans magnetyczny dróg żółciowych (ang. <i>Magnetic Resonance Cholangiopancreatography</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	Irlandzka agencja HTA - National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence
NIHR	Brytyjski narodowy instytut badawczy - National Institute for Health Research
OCA	kwas obetycholowy (ang. <i>obeticholic acid</i>)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBC	pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. <i>primary biliary cholangitis</i>)
PBS	Australijska agencja HTA - Pharmaceutical Benefits Scheme
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)

PPAR	podwójni agoniści receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RSS	Schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA - Scottish Medicines Consortium
UDCA	kwas ursodeoksycholowy (ang. <i>ursodeoxycholic acid</i>)
WI-NRS	Skala numeryczna oceny najgorszego świądu (ang. <i>Worst Itch Numeric Rating Scale</i>)
ZN	Niderlandzka agencja HTA - Zorginstituut Nederland

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowaniu w ramach środków publicznych elafibranoru (Iqirvo®) w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA

Problem zdrowotny

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (PBC, ang. *primary biliardny cholangitis*; dawniej: pierwotna marskość żółciowa wątroby) to przewlekła autoimmunologiczna choroba wątroby o nieznanym etiologii, przebiegająca z cholestazą spowodowaną niszczeniem drobnych przewodników żółciowych wewnątrzwątrobowych [Wunsch 2024].

Epidemiologia

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych zostało uznane za chorobę rzadką według kryteriów Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) (<5 chorych na 10 000 osób). Zachorowalność na pierwotne zapalenie dróg żółciowych waha się od 0,33 do 5,8 na 100 000 mieszkańców/rok, a częstość występowania od 1,91 do 40,2 na 100 000 mieszkańców. Choroba dotyczy głównie kobiet, a stosunek płci wynosi 9:1 [Orphanet 2024]. W publikacji Gazda 2021 poszukiwano badań zawierających informacje na temat zapadalności i/lub rozpowszechnienia PBC w krajach europejskich od 2000 do 2020 roku. Otrzymano rozpowszechnienie na poziomie 22,27 na 100 000 mieszkańców oraz zapadalność 1,87 na 100 000 mieszkańców/rok.

Metody leczenia

Według wszystkich odnalezionych wytycznych leczenie PBC należy rozpocząć od zastosowania UDCA podawanego doustnie w dawce 13-15 mg/kg/dobę. Jeżeli lek jest dobrze tolerowany, terapię zazwyczaj kontynuuje się przez całe życie. W 2024 roku Europejska Agencja Leków zaleciła cofnięcie pozwolenia na dopuszczenie OCA do obrotu w Unii Europejskiej z powodu niepotwierdzonych korzyści klinicznych (korzyści z OCA nie przewyższają ryzyka) [EMA 2024]. Najnowsze wytyczne HALDSG 2026 jako preferowane leczenie drugiej linii wskazują agonistów PPAR - elafibranor i seladelpar - zarówno w terapii skojarzonej z UDCA, jak i w monoterapii. Kolejną opcję terapeutyczną w II linii leczenia, którą można rozważyć u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA, jest terapia skojarzona z zastosowaniem UDCA i pochodnych kwasu fibrynowego, jednak jest to wskazanie pozarejestacyjne. Fibraty (np. bezafibrat, fenofibrat) pozostają alternatywą off-label, szczególnie w sytuacjach braku dostępu do nowych agonistów PPAR [HALDSG 2026].

W związku z powyższym, w tej grupie chorych istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna, ponieważ opcje terapeutyczne dostępne dla chorych na PBC są ograniczone (brak technologii refundowanych, stosowanie terapii off-label).

Sytuacja refundacyjna

Obecnie, z wyjątkiem UDCA nie ma innych terapii refundowanych w Polsce.

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych - zgodnie z kryteriami opisanymi w programie lekowym;

- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi elafibranor (Iqirvo®) w skojarzeniu kwasem ursodeoksycholowym lub monoterapia elafibranorem (pacjenci z nietolerancją UDCA);
- (C) komparator, do którego należy:
 - standardowe postępowanie tj. leczenie objawowe w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym lub w monoterapii;
 - pochodna kwasu fibrynowego w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym lub w monoterapii;
 - seladelpar w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym lub w monoterapii.
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej:
 - ocena cholestazy;
 - ocena uszkodzenia wątroby na podstawie parametrów biochemicznych;
 - ocena marskości wątroby;
 - zmiana w zakresie świądu;
 - parametry jakości życia;
 - jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, w tym poważne zdarzenia niepożądane.
- (S) typ badań, tj.:
 - Opracowania pierwotne:
 - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne.
 - Opracowania wtórne:
 - przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.
 - Badania efektywności praktycznej:
 - jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych elafibranoru (Iqirvo®) w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*) w odniesieniu do zastosowania lenwatynibu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- wyniki zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentację analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentację efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentację aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (PBC, ang. *primary biliary cholangitis*; dawniej: pierwotna marskość żółciowa wątroby) to przewlekła autoimmunologiczna choroba wątroby o nieznanym etiologii, przebiegająca z cholestazą spowodowaną niszczeniem drobnych przewodników żółciowych wewnątrzwątrobowych [Wunsch 2024].

Według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD, ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) pierwotne zapalenie dróg żółciowych oznacza się jako ICD-10: K74.3 [ICD-10].

2.2 Etiologia i patogeneza

U podłoża schorzenia leży trwający przez wiele lat proces uszkodzania cholangiocytozy czyli komórek drobnych dróg żółciowych. Prowadzi to do upośledzenia wydzielania żółci z wątroby. Jednym z podstawowych składników żółci są kwasy żółciowe, które posiadają silne właściwości detergentowe, zatem upośledzony odpływ żółci z wątroby prowadzi w konsekwencji do poważnego uszkodzenia tego narządu. Proces ten nazywa się cholestazą. Uszkodzenie dróg żółciowych w PBC ma najprawdopodobniej charakter autoimmunologiczny, to znaczy że zaatakowane komórki są niejako ofiarami nadmiernej aktywności układu odpornościowego pacjenta. W chwili obecnej u zdecydowanej większości pacjentów PBC rozpoznaje się we wcześniejszych fazach rozwoju, długo przed rozwinięciem się objawów histologicznych bardzo zaawansowanego uszkodzenia wątroby, czyli marskości [Hepatologia 2024]. Coraz więcej dowodów wskazuje również na to, że kluczową rolę odgrywa połączenie predyspozycji genetycznych i czynników środowiskowych. Ryzyko rodzinne PBC występowało nie tylko u krewnych pierwszego stopnia, ale także u dalszych krewnych. Jako czynniki środowiskowe, wskazuje się palenie papierosów, infekcje bakteryjne, grzybicze lub zakażenie pasożytnicze oraz toksyczne substancje chemiczne (np. w farbach do włosów) [Tanaka 2021].

2.3 Rozpoznawanie

- Badania pomocnicze
 - Badania laboratoryjne
 - badania biochemiczne krwi - zwiększona aktywność ALP i GGT (najczęstsza nieprawidłowość w chwili rozpoznania), zwiększona aktywność aminotransferaz, hiperbilirubinemia (w zaawansowanym stadium), hipercholesterolemia (u 50-90%),
 - badania immunologiczne - zwiększone stężenie IgM w surowicy, autoprzeciwciała przeciwmitochondrialne (AMA; u 90-95%), ANA (u 30%), w tym wysoce swoiste dla PBC anty-GP210 i/lub anty-SP100 (szczególnie istotne w rozpoznawaniu PBC u chorych AMA-ujemnych),

- USG jamy brzusznej / MRCP: w celu wykluczenia niedrożności dróg żółciowych; w PBC dochodzi do uszkodzenia drobnych przewodników żółciowych, dlatego u chorych bez marskości wątroby w badaniach obrazowych nie stwierdza się zmian,
- Badanie histologiczne wycinka wątroby: nie jest konieczne do ustalenia rozpoznania u chorych z cholestazą i obecnością typowych autoprzeciwciał; niezbędne do ustalenia rozpoznania u chorych bez autoprzeciwciał oraz wskazane w przypadku podejrzenia współwystępowania autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AZW), stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z zaburzeniami metabolicznymi lub innych chorób ogólnoustrojowych. Typowe zmiany to zanik przewodników żółciowych (duktopenia), nacieki zapalne w przestrzeniach okołowrotnych i włóknienie różnego stopnia zaawansowania,
- Badanie elastograficzne: przydatne w ocenie stopnia zwłóknienia, zwłaszcza w długotrwałej obserwacji (wynik >10 kPa w elastografii impulsowej wskazuje na zaawansowane włóknienie wątroby) [Wunsch 2024].

Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie można ustalić, gdy są spełnione ≥ 2 z 3 kryteriów:

- zwiększona aktywność ALP,
- obecność przeciwciał AMA lub innych przeciwciał swoistych dla PBC (anty-GP210 lub anty-SP100), gdy nieobecne AMA,
- typowy obraz histologiczny wycinka wątroby [Wunsch 2024].

Rozpoznanie różnicowe

niedrożność zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (kamica, nowotwór), pierwotne lub wtórne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, choroba związana z IgG4, wariant AZW - z PBC, cholestaza polekowa lub w przebiegu sarkoidozy, postać cholestatyczna wirusowego zapalenia wątroby, idiopatyczne zespoły przebiegające z duktopenią i cholestazą [Wunsch 2024].

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Większość chorych (ok. 90%) stanowią kobiety w 5. i 6. dekadzie życia. Nie występuje u dzieci.

Mogą współistnieć inne choroby autoimmunologiczne: zespół Sjögrena, autoimmunologiczna choroba tarczycy, reumatoidalne zapalenie stawów, twardzina układowa, niedokrwistość złośliwa, celiakia, toczeń rumieniowaty układowy [Wunsch 2024].

Objawy podmiotowe:

- przewlekłe zmęczenie (u ~60%; często jedyny objaw; nie nasila się istotnie po zwiększonej aktywności fizycznej i nie zmniejsza się po odpoczynku),
- świąd skóry (u ~50%; może wystąpić na wiele miesięcy lub lat przed innymi objawami; początkowo ograniczony do rąk i stóp; mogą być widoczne przeczasy);
- rzadsze - suchość jamy ustnej i spojówek oraz stały lub okresowy niezbyt nasilony ból w prawej okolicy podżebrowej [Wunsch 2024].

Objawy przedmiotowe:

- powiększenie wątroby (<30%),
- żółtaki,
- zwiększona pigmentacja skóry, żółtaczka (objaw zaawansowanej choroby),
- w późnym stadium - objawy marskości wątroby [Wunsch 2024].

Przebieg naturalny

Przebieg naturalny jest trudny do przewidzenia. U wielu chorych minimalna progresja w ciągu 10, a nawet 20 lat mimo niestosowania żadnej terapii; u innych mimo leczenia w ciągu kilku lat rozwija się marskość wątroby [Wunsch 2024]. Naturalną progresję PBC można podzielić na 4 fazy (przedkliniczną, bezobjawową, objawową, zaawansowaną). Należy pamiętać, że czas przejścia z jednego etapu do drugiego różni się znacznie między ludźmi. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystyki poszczególnych etapów rozwoju choroby [Vierling 2024].

Tab. 1. Fazy naturalnej progresji PBC [Vierling 2024].

Faza	Charakterystyka	Czas trwania
Przedkliniczna	• brak objawów • testy wątrobowe w normie • AMA pozytywne	słabo zdefiniowany, oszacowano, że wynosi od 2 do 10 lat
Bezobjawowa	• brak objawów • nieprawidłowe testy wątrobowe • AMA pozytywne	u niektórych pacjentów nieokreślony, u pozostałych od 2 do 20 lat
Objawowa	• Objawy • nieprawidłowe testy wątrobowe • AMA pozytywne	od 3 do 11 lat
Zaawansowana	• Objawy • nieprawidłowe testy wątrobowe • powikłania marskości i niewydolności wątroby • AMA pozytywne	od 0 do 2 lat bez przeszczepu wątroby

Powikłania

- Osteoporoza: potrzebna suplementacja wapnia (1,5 g/d) i witaminy D (1000 j./d). Co 2 lata należy wykonać badanie densytometryczne, a w przypadku osteoporozy wprowadzić bisfosfoniany (z ostrożnością u chorych z marskością wątroby i żylakami przetyku),
- Niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K) występuje w zaawansowanym stadium PBC wskutek upośledzonego wchłaniania. Jeśli punktacja Mayo Risk Score wynosi ≥ 5 , należy oznaczyć stężenia tych witamin w surowicy i w razie potrzeby zastosować odpowiednią suplementację,
- Marskość wątroby oraz jej powikłania,
- Rak wątrobowokomórkowy: rozwija się niemal wyłącznie u chorych z marskością wątroby [Wunsch 2024].

Rokowanie

U chorych bez objawów klinicznych oraz u tych, u których chorobę rozpoznano wcześniej i rozpoczęto leczenie UDCA, średni czas przeżycia jest zbliżony do przeżycia w populacji ogólnej. 95% chorych dobrze odpowiadających na leczenie UDCA przeżywa 14 lat bez konieczności przeszczepienia wątroby. Średnia przeżywalność chorych z utrzymującą się hiperbilirubinemią bez transplantacji wątroby nie przekracza 5 lat. Po przeszczepieniu wątroby odsetek 5-letnich przeżyć wynosi ~85% [Wunsch 2024].

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych zostało uznane za chorobę rzadką według kryteriów Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) (<5 chorych na 10 000 osób). Zachorowalność na pierwotne zapalenie dróg żółciowych waha się od 0,33 do 5,8 na 100 000 mieszkańców/rok, a częstość występowania od 1,91 do 40,2 na 100 000 mieszkańców. Choroba dotyczy głównie kobiet, a stosunek płci wynosi 9:1 [Orphanet 2024].

W publikacji Gazda 2021 poszukiwano badań zawierających informacje na temat zapadalności i/lub rozpowszechnienia PBC w krajach europejskich od 2000 do 2020 roku. Rozpowszechnienie wahało się od 10 w Irlandii do 58,2 w Grecji na 100 000 mieszkańców. Natomiast zapadalność, od 0,79 w Chorwacji do 5,31 we Włoszech na 100 000 mieszkańców/rok. Dane zmetaanalizowano, otrzymano **rozpowszechnienie na poziomie 22,27 na 100 000 mieszkańców oraz zapadalność 1,87 na 100 000 mieszkańców/rok**. W wybranych publikacjach raportowano zapadalności i/lub rozpowszechnienia w podziale na płeć. Dane te udowadniają, że pierwotne zapalenie dróg żółciowych występuje zdecydowanie częściej u kobiet. W podziale na Europę Zachodnią oraz Wschodnią, rozpowszechnienie, jak i zapadalność są niższe w Europie Wschodniej i wynoszą odpowiednio 13,6 oraz 0,96. Natomiast w Europie Zachodniej rozpowszechnienie wynosi 24,51, a zapadalność 2,15. Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tab. 2. Raporty dotyczące zapadalności na PBC i/lub jej rozpowszechnienia w krajach europejskich.

Kraj	Rok publikacji	Metody wykrywania przypadków	Metody diagnostyczne	Populacja	Rozpowszechnienie	Rozpowszechnienie kobiet	Rozpowszechnienie mężczyzn	Zapadalność	Zapadalność kobiet	Zapadalność mężczyzn
Finlandia	2007	1, 2, 5, 6	2/3 a, b, d	2 972 189	18,0	29,2	5,5	1,7	2,7	0,8
Hiszpania	2007	1, 2, 3, 5	2/3 a, b, d	389 758	19,5	37,02	-	1,72	2,84	-
Dania	2007	2	ICD	5 472 032	12,0	-	-	-	-	-
Islandia	2012	2	d	317 630	38,3	64,4	12,5	2,5	4,1	1,0
Anglia	2014	2	2/3 a, b, d	2 050 000	-	-	-	4,509	7,668	0,949
Grecja	2014	2	2/3 a, b, d	600 000	36,5	-	-	2,088	-	-
Holandia	2014	1, 3, 5, 6, 7	2/3 a, b, d	5 855 630	13,02	-	-	1,1	1,9	0,3
Irlandia	2015	2	-	500 000	10,0	-	-	1,4	-	-
Włochy	2016	2, 7	-	9 742 676	29,05	-	-	1,67	2,19	1,07
Dania	2016	2	-	5 534 738	12,2	20,3	3,5	1,14	1,77	0,47
Grecja	2017	8	2/3 a, b, d	750 000	58,2	-	-	-	-	-
Hiszpania	2018	1 (Delphi)	2/3 a, b, d/US	46 400 000	20,2	-	-	2,2	-	-
Włochy	2019	2	ICD	1 204 216	27,9	-	-	5,31	-	-
Chorwacja	2019	2	2/3 a, b, d	331 288	11,5	-	-	0,79	-	-
Chorwacja	2019	2	2/3 a, b, d	296 195	12,5	-	-	0,89	-	-
Szwecja	2019	2, 4	ICD	8 065 261	34,6	-	-	2,6	-	-

Kraj	Rok publikacji	Metody wykrywania przypadków	Metody diagnostyczne	Populacja	Rzeczyszezenie	Rzeczyszezenie kobiet	Rzeczyszezenie męczyzn	Zapadalność	Zapadalność kobiet	Zapadalność męczyzn
Słowacja	2020	1	2/3 a, b, d	1 600 000	14,9	28,0	-	1,2	2,2	-
Niemcy	2020	7	ICD	8 100 000	36,9	61,2	12,4	-	-	-

Wskaźnik rzeczyszezenia jest podawany jako liczba przypadków na 100 000 mieszkańców. Roczny wskaźnik zapadalności jest podawany jako liczba nowych przypadków na 100 000 mieszkańców. Metody wyszukiwania przypadków: (1) ankiet wśród lekarzy, (2) dokumentacja szpitalna, (3) dane laboratoryjne dotyczące dodatnich wyników badań na obecność przeciwciał przeciwmitchondrialnych, (4) powiadomienia o zgonach, (5) dane histologiczne z biopsji wątroby, (6) dokumentacja przeszczepów wątroby, (7) bazy danych aptek lub ubezpieczeń lub system rozliczeniowy oraz (8) rejestr gromadzony prospektywnie. Metody diagnostyczne: (a) panel cholestazy wątroby, (b) dodatni wynik badań na obecność przeciwciał przeciwmitchondrialnych, (c) dodatni wynik badań na obecność przeciwciał przeciwwątrobowych (anty-gp210/anty-sp100), (d) zgodna histologia wątroby.

W Polsce jak do tej pory nie przeprowadzono badań epidemiologicznych dotyczących liczby osób chorych na PBC. Jednak, na portalu eZdrowie udostępniono raport, w którym przedstawiono liczbę pacjentów, którym udzielono świadczeń w związku z cholestazami. Łącznie, w związku z rozpoznaniem K74.3, udzielono świadczeń 3 848 pacjentom w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w 2024 roku.

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

- Nie ma leku zapewniającego całkowite wyleczenie. W celu spowolnienia postępu choroby stosuje się kwas ursodeoksycholowy 13-15 mg/kg 1 × dz. lub w 2 dawkach podzielonych. Gdy odpowiedź na UDCA jest niezadowalająca rozważane jest zastosowanie bezafibratu 400 mg/d lub fenofibratu w dawce 200 mg/d w skojarzeniu z UDCA (nie stosuje się u chorych ze zdekompensowaną chorobą wątroby) [Wunsch 2024],
- Monitorowanie czynności wątroby, szczególnie u chorych z marskością [Wunsch 2024],
- Umiarkowany wysiłek fizyczny i regularne ćwiczenia mogą zmniejszyć uczucie przewlekłego zmęczenia oraz zmniejszają ryzyko osteoporozy [Wunsch 2024],
- W zespole suchości jamy ustnej i spojówek zaleć częste popijanie niewielkiej ilości wody oraz stosowanie „sztucznych łez” [Wunsch 2024],
- Leczenie świądu (patrz Tab. 3),
- Przeszczepienie wątroby jest wskazane, gdy występują: objawy niewydolności wątroby z cechami nadciśnienia wrotnego niereagującego na leczenie zachowawcze, uporczywy i oporny na leczenie świąd skóry, wtórny do marskości rak wątrobowokomórkowy (spełniający tzw. kryteria mediolańskie albo poszerzone kryteria z San Francisco). Kiedy stężenie bilirubiny w surowicy utrzymuje się >3 mg/dl (50 μmol/l) lub wskaźnik MELD wynosi >15 należy skierować chorego do ośrodka transplantacji wątroby. Pomocna w ustaleniu rokowania i optymalnego czasu do przeszczepienia wątroby jest skala ryzyka Kliniki Mayo [Wunsch 2024].

Tab. 3. Zalecane leczenie objawowe świądu w wybranych sytuacjach klinicznych [Wunsch 2024].

Sytuacja kliniczna	Metody najczęściej stosowane	Inne możliwe metody postępowania
Cholestaza	stentowanie dróg żółciowych (jeśli zaburzenie odpływu żółci); emolienty na skórę, chłodne kąpiele (jeśli ciepło nasila świąd); cholestyramina (pamiętać o 4-godzinny odstęp od podania innych leków); sertralina powoli zwiększana w razie potrzeby od 25 mg/d do 75-100 mg/d; ryfampicyna, stopniowo miareczkowana od 150 mg (ew. od 75) do maks. 600 mg/d w razie potrzeby (pod kontrolą badań laboratoryjnych); naltrekson (miareczkowany bardzo powoli od 12,5 mg/d, jeśli trzeba - do 50 mg/d), nalmefen lub nalokson pozajelitowo w bardzo małych dawkach	kwas ursodeoksycholowy (tylko u ciężarnych), androgeny, ondansetron, tropisetron, propofol, fototerapia, plazmafereza lub dializa albuminowa; buprenorfina przezskórnie w małej dawce (jeśli z powodu bólu chory otrzymywał inny opioid, próba zamiany na buprenorfinę wg zasad przeliczania dawek przy rotacji opioidów)

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 07.07.2025 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano dokumenty wytycznych praktyki klinicznej następujących organizacji:

- PTG-E 2018 - Polskie Towarzystwo Gastroenterologii;
- EASL 2017 - European Association for the Study of the Liver;
- ACG-CLDF 2019 - American College of Gastroenterology - Chronic Liver Disease Foundation;
- AASLD 2018/2021 - American Association for the Study of Liver Diseases;
- BSG/UK-PBC 2018 - The British Society of Gastroenterology;
- HALDSG 2026 - Hellenic Autoimmune Liver Diseases Study Group;
- Bantel 2025 - międzynarodowe badanie ankietowe wśród pracowników służby zdrowia, z udziałem 9 ekspertów PBC.

W Tab. 4 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Tab. 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTG-E 2018 (Polska)	• Leczenie w PBC ma na celu zapobieganie progresji do marskości i schyłkowej niewydolności wątroby. • Leczeniem pierwszej linii w PBC jest UDCA w dawce 13-15 mg/kg/dobę. Po 6-12 miesiącach stosowania UDCA u każdego chorego z PBC ocenia się odpowiedź na leczenie oraz ryzyko progresji choroby. • W klasycznych postaciach PBC nie zaleca się kombinacji UDCA z budezonidem czy bezafibratem. • Aktywność ALP powyżej 1,5-1,67 x GGN po 12-24 miesiącach stosowania UDCA wskazuje na niezadawalającą odpowiedź na leczenie i gorsze rokowanie. • Nadal nie ma ustalonego postępowania u chorych nieodpowiadających w sposób zadawalający na terapię UDCA. • Ostatnie badania wskazują, że bezafibrat lub kwas obetycholowy mogą być rozważane w terapii skojarzonej z UDCA, ponieważ u części pacjentów taka terapia prowadzi do normalizacji parametrów laboratoryjnych PBC.
EASL 2017 (Europa)	• U wszystkich chorych na PBC jako I linię leczenia zaleca się zastosowanie UDCA podawanego doustnie w dawce 13-15 mg/kg/dobę. Terapię UDCA kontynuuje się zazwyczaj przez całe życie [Siła dowodów - I; Poziom rekomendacji - 1].

	- W badaniach klinicznych III fazy wykazano biochemiczną skuteczność OCA w postaci doustnej u chorych z aktywnością ALP $>1,67 \times \text{GGN}$ i/lub zwiększonym stężeniem bilirubiny $<2 \times \text{GGN}$. OCA w podaniu doustnym został warunkowo dopuszczony do obrotu w terapii skojarzonej z UDCA u chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u chorych z nietolerancją UDCA. Rekomenduje się rozważenie stosowania OCA w tych grupach chorych (początkowa dawka 5 mg zwiększana stopniowo w ciągu 6 miesięcy do dawki 10 mg, jeżeli lek jest dobrze tolerowany) [<i>Sila dowodów - I; Poziom rekomendacji - 2</i>]. - Dane z badań fazy III z randomizacją dotyczących budezonidu (u pacjentów bez marskości wątroby) i bezafibratu, stosowanych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA), nie zostały jeszcze opublikowane; EASL sugeruje, że obecnie nie można sformułować zaleceń dotyczących terapii. [<i>Sila dowodów - II-2; Poziom rekomendacji - 2</i>]. <i>Sila dowodów:</i> <i>I - randomizowane badania kliniczne</i> <i>II-1 - badania kliniczne z grupą kontrolną, bez randomizacji</i> <i>II-2 - analityczne badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe</i> <i>III - opinie ekspertów, opisowe badania epidemiologiczne</i> <i>Poziomy rekomendacji:</i> <i>1 - silna rekomendacja, rekomendacja oparta została na wysokiej jakości dowodach, punktach końcowych istotnych z punktu widzenia chorego oraz efektywności kosztowej</i> <i>2 - słabsza rekomendacja, większe zróżnicowanie w odniesieniu do preferencji chorych lub większy poziom niepewności. Rekomendacja cechuje się mniejszą pewnością lub konieczne jest poniesienie wyższych kosztów albo zapewnienie większych zasobów</i>
ACG-CLDF 2019 (Stany Zjednoczone)	- Leczeniem pierwszego rzutu u chorych z PBC powinien być UDCA. - W przypadku osób, które nie tolerują UDCA, należy rozpocząć monoterapię OCA. U chorych, którzy nie reagują na odpowiednią dawkę UDCA w ciągu 6-12 miesięcy, do schematu należy dodać OCA. Chorzy z PBC, leczeni UDCA, u których obserwuje się "odpowiedź suboptymalną", definiowaną jako narastającą sztywność/włóknienie wątroby i wzrost stężenia bilirubiny całkowitej pomimo prawidłowego ALP, należy rozważyć dodanie do leczenia OCA. U chorych na PBC z zaawansowaną chorobą wątroby należy zastosować zmniejszone dawki OCA oraz uważnie monitorować stan chorego zgodnie z ostrzeżeniem wydanym przez FDA. - Nie ma wystarczających danych umożliwiających wydanie rekomendacji dotyczącej stosowania fibratów w PBC. Stosowanie tych leków może być związane ze wzrostem stężenia transaminaz w surowicy oraz ryzykiem wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy, zwłaszcza u chorych z niewydolnością nerek.

AASLD 2018/2021 (Stany Zjednoczone)	• U chorych na PBC z nieprawidłowym poziomem enzymów wątrobowych zaleca się zastosowanie UDCA podawanego doustnie w dawce 13-15 mg/kg/dobę, niezależnie od wyników histologicznych. Dawkę leku należy stopniowo zwiększać. UDCA można podawać w dwóch podzielonych dawkach lub raz na dobę w celu poprawy stosowania się do zaleceń lekarskich, najlepiej przed snem. W przypadku chorych, u których konieczne jest zastosowanie leków wiążących kwasy żółciowe, UDCA należy stosować co najmniej godzinę przed ich podaniem lub co najmniej cztery godziny po ich podaniu. Biochemiczną odpowiedź na UDCA należy ocenić po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii w celu określenia, czy u chorego należy rozważyć zastosowanie II linii leczenia. • U chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA (lub nietolerancją UDCA) należy rozważyć leczenie kwasem obetycholowym, rozpoczynając od dawki 5 mg/dobę. Kwas obetycholowy jest przeciwwskazany u chorych z zaawansowaną marskością wątroby. • Można rozważyć zastosowanie pochodnych kwasu fibrynowego we wskazaniu pozarejestacyjnym u chorych z PBC i niewystarczającą odpowiedzią na kwas ursodezoksycholowy, mając na uwadze fakt, iż nie powinny być stosowane u osób ze zdekompenowaną chorobą wątroby.
BSG/UK-PBC 2018 (Wielka Brytania)	• U wszystkich chorych na PBC jako I linię leczenia zaleca się zastosowanie UDCA podawanego doustnie w dawce 13-15 mg/kg/dobę. Jeżeli lek jest dobrze tolerowany, leczenie powinno zazwyczaj trwać całe życie [<i>Siła dowodów - wysoka; Poziom rekomendacji - silna</i>]. • W celu wyodrębnienia chorych z większym ryzykiem progresji PBC zaleca się przeprowadzenie u wszystkich chorych indywidualnej oceny ryzyka w oparciu o wskaźniki biochemicznej odpowiedzi na leczenie po roku terapii UDCA [<i>Siła dowodów - wysoka; Poziom rekomendacji - silna</i>]. • U chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA (lub nietolerancją UDCA), definiowaną jako: aktywność ALP >1,67 x GGN i/lub zwiększone stężenie bilirubiny < 2 x GGN, dodanie do terapii OCA (początkowa dawka 5 mg/dobę zwiększana stopniowo w ciągu 6 miesięcy do dawki 10 mg/dobę, jeżeli lek jest dobrze tolerowany) wiązało się z poprawą biochemicznych zastępczych punktów końcowych związanych z aktywnością choroby, co z dużym prawdopodobieństwem pozwala przewidzieć poprawę wyników. Zaleca się zatem rozważenie zastosowania terapii skojarzonej OCA i UDCA u chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA (lub monoterapii OCA u chorych z nietolerancją UDCA). U chorych z zaawansowaną postacią PBC rekomenduje się dostosowanie dawki leku zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL oraz dokładne ocenienie potencjalnych korzyści i ryzyka, a także uważne monitorowanie chorych z bardzo ciężką postacią choroby (klasa A według skali Childa-Turcotte'a-Pugha z nadciśnieniem wrotnym, klasa B lub C według skali Childa-Turcotte'a-Pugha) [<i>Siła dowodów - niska; Poziom rekomendacji - silna</i>]. <i>Poziomy rekomendacji:</i> <i>silna rekomendacja - korzyści wyraźnie przeważają nad ryzykiem</i> <i>słaba rekomendacja - bilans korzyści i ryzyka nie jest jednoznaczny</i> <i>Siła dowodów:</i> <i>wysoka - dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji</i>

	<i>średnia - dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą zmienić to oszacowanie</i> <i>niska - dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i prawdopodobnie zmienią to oszacowanie</i> <i>bardzo niska - jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne</i>
HALDSG 2026 (Grecja)	Leczenie pierwszej linii - Wszyscy pacjenci z dobrze udokumentowanym PBC, w tym z marskością (zarówno wyrównaną, jak i zdekompensowaną), powinni być leczeni jak najszybciej po rozpoznaniu, aby zapobiec progresji choroby, zmniejszyć chorobowość i śmiertelność oraz poprawić jakość życia (LoE 1, silna rekomendacja). - UDCA jest leczeniem pierwszego wyboru i powinien być wdrożony w momencie rozpoznania w dawce 13-15 mg/kg/dobę (najlepiej w 2 dawkach podzielonych) i stosowany bezterminowo (LoE 1, silna rekomendacja). - Władze publiczne i prywatne oraz wszyscy interesariusze powinni zapewnić pacjentom szeroki dostęp do UDCA, ponieważ poprawia on parametry biochemiczne wątroby, spowalnia progresję histologiczną, wydłuża przeżycie bez przeszczepu i poprawia długoterminowe rokowanie (LoE 1, silna rekomendacja). Postępowanie u pacjentów z PBC bez odpowiedzi na leczenie pierwszej linii lub z jego nietolerancją - Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub jego nietolerancją powinni być kwalifikowani do leczenia drugiej linii (LoE 1, silna rekomendacja). - Kwas obetycholowy (OCA) nie powinien być już rozważany jako opcja leczenia (dodana do UDCA lub alternatywna), ponieważ EMA i FDA wycofały dostęp do tego leku (LoE 2, silna rekomendacja). - U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub jego nietolerancją zaleca się stosowanie agonistów PPAR: elafibranor 80 mg/dobę lub seladelpar 10 mg/dobę jako leczenie dodane do UDCA lub w monoterapii; nie są one wskazane w marskości Child-Pugh C, a w Child-Pugh B należy stosować je ostrożnie (LoE 2, silna rekomendacja). - Fibraty, szczególnie bezafibrat 400 mg/dobę, mogą być stosowane jako alternatywa off-label w drugiej linii, jeśli nowe agonisty PPAR są niedostępne; nie zaleca się ich stosowania w marskości Child-Pugh C (LoE 2, silna rekomendacja). - Należy zapewnić pacjentom dostęp do bezafibratu lub przynajmniej fenofibratu, jeśli nowe agonisty PPAR nie są dostępne lub refundowane, ponieważ poprawiają one parametry biochemiczne i przeżycie bez przeszczepu (LoE 2, silna rekomendacja). Leczenie objawów i pozawątrobowych manifestacji PBC - Świąd należy leczyć etapowo: od metod zachowawczych, przez cholestyraminę (I linia), po ryfampicynę (II linia) (LoE 2, silna rekomendacja). - Jeśli dostępny, linerixibat (inhibitor transportera kwasów żółciowych IBAT) powinien być stosowany w dawce 40 mg 2 × dziennie u pacjentów z opornym świądem (LoE 2, silna rekomendacja).

	• Inne inhibitory IBAT mogą być stosowane indywidualnie u pacjentów z opornym świądem, gdy inne metody zawiodą (LoE 3, słaba rekomendacja). • Seladelpar może być rozważany jako lek drugiej linii u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA i umiarkowanym lub ciężkim świądem (LoE 2, słaba rekomendacja). • Należy identyfikować i leczyć inne przyczyny zmęczenia, zwłaszcza niedokrwistość, niedoczynność tarczycy i depresję (LoE 2, silna rekomendacja). • W leczeniu zmęczenia należy stosować także metody niefarmakologiczne, w tym strategię radzenia sobie i aktywność fizyczną (LoE 2, silna rekomendacja). • Należy zwracać uwagę na zaburzenia poznawcze; postępowanie powinno obejmować edukację pacjenta, opiekę wspierającą i leczenie chorób współistniejących (LoE 5, silna rekomendacja). • Pomocny może być algorytm ASK-MEASURE-TREAT (ERN RARE-LIVER) do rozpoznawania objawów choroby (LoE 3, słaba rekomendacja). • U pacjentów z objawami sicca lub objawem Raynauda zaleca się odpowiednie leczenie, początkowo zachowawcze oraz - w razie potrzeby - skierowanie do specjalisty (LoE 4, silna rekomendacja).
Bantel 2025 (międzynarodowy konsensus)	<i>Rekomendacje dotyczące wizyt i komunikacji lekarz-pacjent, obejmujące trzy obszary: pierwszą konsultację, ocenę objawów i dalsze postępowanie oraz szerszą opiekę i wsparcie</i> Rozmowy lekarz-pacjent przy rozpoznaniu/pierwszej wizycie • Pacjentów należy zachęcać do odbycia pierwszej wizyty w formie bezpośredniej (osobiście). • Najlepszą praktyką jest omówienie podczas pierwszej wizyty: stadium choroby, rokowania, dostępnych opcji leczenia, przestrzegania terapii, możliwych objawów, chorób współistniejących oraz dalszych kroków w leczeniu PBC. • Lekarze zajmujący się PBC powinni aktywnie pytać o objawy już podczas pierwszej wizyty. • Świąd, zmęczenie oraz zespół suchości powinny być zawsze omówione podczas pierwszej wizyty. • Lekarz powinien zawsze omówić z pacjentem plan monitorowania i leczenia podczas pierwszej konsultacji. • Plan monitorowania i leczenia powinien obejmować: opcje terapeutyczne, rutynowe badania krwi, częstotliwość elastografii i badań USG, ocenę objawów, metody ich leczenia oraz badania gęstości kości. Ocena objawów i dalsze postępowanie • Rutynowe wizyty kontrolne powinny odbywać się co najmniej co 6 miesięcy, a ich częstotliwość powinna być ustalana indywidualnie, w zależności m.in. od stadium choroby i nasilenia objawów. • Najlepszą praktyką jest wykonywanie badań krwi, USG i/lub elastografii przed planowaną wizytą kontrolną. • Świąd, zmęczenie oraz zespół suchości powinny być omawiane podczas każdej wizyty. Objawy depresyjne nie muszą być omawiane przy każdej konsultacji. • Podczas każdej wizyty należy stosować zarówno metody jakościowe, jak i ilościowe, aby ocenić zmiany objawów w czasie.

	• W praktyce klinicznej można wykorzystywać standaryzowane narzędzia do oceny objawów. • Dobrą praktyką jest zapewnienie pacjentom możliwości uzyskania konsultacji z członkiem zespołu terapeutycznego między planowymi wizytami. Szersza opieka i wsparcie • Lekarze powinni kierować pacjentów do ośrodków specjalistycznych, gdy objawy są odporne na leczenie. • Pacjenci powinni mieć dostęp do ośrodka leczenia PBC, w którym dostępna jest kompleksowa opieka. • W momencie rozpoznania wszyscy pacjenci powinni otrzymać informacje o organizacjach wsparcia dla pacjentów.
--	---

Według wszystkich odnalezionych wytycznych leczenie PBC należy rozpocząć od zastosowania UDCA podawanego doustnie w dawce 13-15 mg/kg/dobę. Jeżeli lek jest dobrze tolerowany, terapię zazwyczaj kontynuuje się przez całe życie. U chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA po 12 miesiącach stosowania, należy rozważyć terapię skojarzoną UDCA i OCA. Natomiast w grupie chorych z nietolerancją UDCA zastosować można monoterapię OCA [ACG-CLDF 2019, AASLD 2018, BSG/UK-PBC 2018, EASL 2017]. Powyższe wytyczne pochodzą z lat 2017-2021, dlatego nie uwzględniają, że w 2024 roku Europejska Agencja Leków zaleciła cofnięcie pozwolenia na dopuszczenie OCA do obrotu w Unii Europejskiej z powodu niepotwierdzonych korzyści klinicznych (korzyści z OCA nie przewyższają ryzyka) [EMA 2024].

U chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA, należy rozważyć terapię skojarzoną UDCA i pochodnych kwasu fibrynowego [PTG-E 2018, AASLD 2018/2021], jednak jest to wskazanie pozarejestrycyjne.

W powyższych wytycznych nie ujęto elafibranoru, ze względu na to, że pochodzą one z lat 2017-2021. FDA oraz EMA wydały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu elafibranoru odpowiednio 10.06.2024 r. oraz 19.09.2024 r.

Najnowsze wytyczne HALDSG 2026 podkreślają obowiązek wczesnego wdrożenia UDCA u wszystkich pacjentów, w tym z marskością wyrównaną i niewyrównaną, oraz jednoznacznie stwierdzają, że OCA nie powinien być już stosowany, zgodnie z decyzjami EMA i FDA. Jako preferowane leczenie drugiej linii HALDSG wskazuje agonistów PPAR - elafibranor i seladelpar - zarówno w terapii skojarzonej z UDCA, jak i w monoterapii, z uwzględnieniem ograniczeń stosowania w bardziej zaawansowanej marskości. Fibraty (np. bezafibrat, fenofibrat) pozostają jedynie alternatywą off-label, szczególnie w sytuacjach braku dostępu do nowych agonistów PPAR.

Wytyczne Bantel 2025 nie dotyczą farmakoterapii, lecz skupiają się na optymalizacji komunikacji lekarza z pacjentem, strukturze wizyt, monitorowaniu objawów i długoterminowej opiece.

2.8 Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą objawiającą się najczęściej uczuciem przewlekłego zmęczenia oraz świądem skóry. Współcześnie rozpoznanie PBC ustala się znacznie wcześniej, zanim dojdzie do rozwoju

marskości i niewydolności narządu, a leczenie UDCA istotnie hamuje progresję choroby. Jednak przewlekłe zmęczenie, znacznie upośledza jakość życia u większości pacjentów oraz wpływa w istotnym stopniu na chorobowość, absencję w pracy, redukując aktywność życiową (hobby, życie towarzyskie) oraz w sposób obiektywny wpływa na zwiększoną śmiertelność chorych na PBC [Raszeja-Wyszomirska 2012].

Chociaż kwas ursodeoksycholowy jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych, u 20-30% pacjentów z PBC nie występuje pełna odpowiedź na ten lek [Yagi 2020]. W wytycznych klinicznych terapią drugiego rzutu jest UDCA plus OCA lub sam OCA w przypadku nietolerancji UDCA. Jednakże, w 2024 roku Europejska Agencja Leków zaleciła cofnięcie pozwolenia na dopuszczenie OCA do obrotu w Unii Europejskiej z powodu niepotwierdzonych korzyści klinicznych (korzyści z OCA nie przewyższają ryzyka) [EMA 2024]. W związku z tym, obecnie kwas obetycholowy nie jest refundowany w Polsce, a jego dostępność na rynku europejskim została ograniczona.

Kolejną opcję terapeutyczną w II linii leczenia, którą można rozważyć u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA, jest terapia skojarzona z zastosowaniem UDCA i pochodnych kwasu fibrynowego, jednak jest to wskazanie pozarejestracyjne (off-label) i nierefundowane.

W związku z powyższym, w tej grupie chorych istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna, ponieważ opcje terapeutyczne dostępne dla chorych na PBC są bardzo ograniczone.

W 2024 roku elafibranor uzyskał zatwierdzenie jako terapia drugiego rzutu PBC, po pomyślnych wynikach badań klinicznych. Produkt leczniczy Iqirvo® jest wskazany w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych nietolerujących UDCA.

2.9 Wybór populacji docelowej

Populacja docelowa jest tożsama z zarejestrowanym wskazaniem dla wnioskowanego leku tj.: w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (ang. *ursodeoxycholic acid*, UDCA) u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA.

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu elafibranoru w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych do obrotu została wydana 19.09.2024 r.

Elafibranor w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 10.06.2024 r.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące elafibranoru. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Iqirvo®. W Tab. 5 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Iqirvo].

Tab. 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Iqirvo®, 80 mg tabletki powlekane, 30 tabletek, GTIN: 03582180003141
Kod ATC	A05AX06
Substancja czynna	Elafibranor
Wnioskowane wskazanie	Leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 80 mg raz na dobę
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Elafibranor i jego główny aktywny metabolit GFT1007 to podwójni agoniści receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor</i> , PPAR) typu α/δ . Uważa się, że PPAR α/δ są głównymi regulatorami homeostazy kwasów żółciowych (ang. <i>bile acid</i> , BA), stanu zapalnego i procesu włóknienia. Aktywacja PPAR α i PPAR δ obniża toksyczność kwasów żółciowych i zwiększa poprawę cholestazy poprzez regulację syntezy, detoksykacji i transporterów kwasów żółciowych. Aktywacja PPAR α i PPAR δ wykazuje również działanie przeciwzapalne poprzez oddziaływanie na różne szlaki.

Źródło: ChPL Iqirvo

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 6. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	19.09.2024 r. EMA 10.06.2024 r. FDA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA.
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania. Lek Iqirvo uzyskał warunkowe dopuszczenie do obrotu. Oznacza to, że lek został dopuszczony do obrotu na podstawie mniej wyczerpujących danych niż zwykle wymagane, ponieważ spełnia niezaspokojoną potrzebę medyczną. Agencja uważa, że korzyści wynikające z wcześniejszego udostępnienia leku przewyższają wszelkie ryzyko związane ze stosowaniem leku w oczekiwaniu na dalsze dowody. Firma musi dostarczyć dodatkowe dane dotyczące leku Iqirvo. W celu potwierdzenia bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku Iqirvo u osób dorosłych z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych firma musi przeprowadzić badanie w celu oceny długoterminowych korzyści klinicznych u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych leczonych lekiem Iqirvo. Co roku Agencja dokona przeglądu wszelkich nowych informacji, które będą dostępne.

Źródło: ChPL Iqirvo, EMA Iqirvo

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka to 80 mg raz na dobę.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki elafibranoru pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki, a następną dawkę powinien przyjąć według dotychczasowego schematu. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Stosowanie elafibranoru u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu PBC.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności elafibranoru u pacjentów z PBC z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).

Sposób podawania

Podanie doustne.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby, Inne leki stosowane w chorobach dróg żółciowych Kod ATC: A05AX06

Elafibranor i jego główny aktywny metabolit GFT1007 to podwójni agoniści receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor*, PPAR) typu α/δ . Uważa się, że PPAR α/δ są głównymi regulatorami homeostazy kwasów żółciowych (ang. *bile acid*, BA), stanu zapalnego i procesu włóknienia. Aktywacja PPAR α i PPAR δ obniża toksyczność kwasów żółciowych i zwiększa poprawę cholestazy poprzez regulację syntezy, detoksykacji i transporterów kwasów żółciowych. Aktywacja PPAR α i PPAR δ wykazuje również działanie przeciwzapalne poprzez oddziaływanie na różne szlaki.

3.1.5 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną;
- Stwierdzona lub podejrzewana ciąża oraz nie stosować u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących antykoncepcji.

3.1.6 Przedawkowanie

W przypadku podejrzenia przedawkowania należy uważnie obserwować pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe i wspomagające.

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem elafibranoru (n = 108), które wystąpiły u ponad 10% uczestników i z większą częstością niż w grupie placebo (n = 53; różnica > 1%) były ból brzucha (11,1% w porównaniu z 5,7%), biegunka (11,1% w porównaniu z 9,4%), nudności (11,1% w porównaniu z 5,7%) i wymioty (11,1% w porównaniu z 1,9%). Objawy te nie były ciężkie, miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, występowały na początku leczenia i ustępowały w ciągu kilku dni do kilku tygodni bez konieczności modyfikacji dawki ani zastosowania leczenia.

Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia był wzrost aktywności CPK we krwi (3,7%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 7. Działania niepożądane elafibranoru.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha ^a Biegunka Nudności Wymioty	Zaparcie	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Kamica żółciowa	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Swędząca wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni	
Badania diagnostyczne		Zwiększona aktywność CPK we krwi	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

^aW tym ból w nadbrzuszu i w podbrzuszu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ból głowy

W kluczowym badaniu fazy III ELATIVE u 9 (8,3%) uczestników w grupie otrzymującej elafibranor i 6 (11,3%) uczestników w grupie otrzymującej placebo wystąpił ból głowy. Jednak w ciągu pierwszych 10 dni leczenia stosowanego w ramach badania ból głowy występował u większej liczby uczestników w grupie otrzymującej elafibranor w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odpowiednio 3,7% w porównaniu z 0%).

Podwyższona aktywność CPK we krwi

W kluczowym badaniu fazy III ELATIVE klinicznie istotne podwyższenie aktywności CPK we krwi prowadzące do przerwania leczenia stwierdzono u 4 (3,7%) uczestników w grupie otrzymującej elafibranor i u żadnego z uczestników w grupie otrzymującej placebo. U 2 z 4 uczestników poziom aktywności CPK był > 5 razy wyższy od górnej granicy normy (GGN). Wszystkie zdarzenia nie były ciężkie i miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. U dwóch uczestników wystąpił również powiązany objaw w postaci bólu mięśni. W punkcie początkowym średnie wartości aktywności CPK były podobne pomiędzy grupami

terapeutycznymi i mieściły się w zakresie wartości prawidłowych. Wartości zmierzone w tygodniu 52. nadal mieściły się w prawidłowym zakresie w obu grupach. Średnia zmiana (odchylenie standardowe) względem punktu początkowego do tygodnia 52. wyniosła 6,2 (38,1) U/l w grupie otrzymującej elafibranor i 12,3 (67,0) U/l w grupie otrzymującej placebo.

3.1.8 Kompetencje personelu medycznego

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie preparat Iqirvo® nie jest refundowany w Polsce.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla elafibranoru

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Iqirvo® (Elafibranor):

- Iqirvo®, 80 mg x 30 tab., kod GTIN: 03582180003141.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.

W związku z powyższym, Iqirvo® kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

W związku z tym, że zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższość leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, wysokość urzędowej cena nie podlega zapisom art. 13.3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [AEK Iqirvo®, Ustawa refundacyjna 2011].

Zestawienie cen przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Cena Iqirvo®.

Kategoria	Iqirvo®
Cena zbytu netto (PLN)	
Urzędowa cena zbytu (PLN)	
Cena hurtowa brutto (PLN)	
Wysokość limitu finansowania (PLN)	

W związku z powyższym wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania elafibranoru w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych oraz w innym wskazaniu. W Tab. 10 zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące innych leków stosowanych w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych.

Tab. 10. Wcześniejsze oceny AOTMiT w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych.

Nr zlecenia	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
6/2026	Seladelpar	wynikające ze złożonego wniosku	W trakcie oceny.	
Wykaz TLI 2025	Elafibranor	Leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. <i>primary biliary cholangitis</i> , PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (ang. <i>ursodeoxycholic acid</i> , UDCA) u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA	Ostatecznie nieuwzględniony w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 14 marca 2025 r.	
101/2015	Kwas ursodeoksycholowy	Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby	SRP 126/2015 Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Proursan (kwas ursodeoksycholowy), 250 mg, kapsułki, 90 sztuk (9 blistrów po 10 sztuk), kod EAN 5909991203924, we wskazaniu: zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby.	REK 75/2015 Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz przedstawione dowody naukowe nie znajduje uzasadnienia dla objęcia terapii lekiem Proursan finansowaniem ze środków publicznych.

Nr zlecenia	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
			Wyniki średniej jakości badań przedstawionych przez wnioskodawcę nie udowodniły wpływu leczenia UDCA pacjentów z pierwotną marskością wątroby (PBC) na „twarde punkty końcowe” takie jak liczba zgonów oraz transplantacji. W żadnym z włączonych do przeglądu badań nie badano jakości życia. W porównaniu z placebo nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w punktach końcowych: pogorszenia oceny objawów choroby oraz subiektywne odczucie poprawy w trakcie leczenia i pogorszenie w okresie 3 miesięcy po przerwaniu terapii. Nie obserwowano także różnic między grupami w punkcie końcowym dotyczącym dekompensacji marskości wątroby. UDCA wykazuje jedynie przewagę w szeregu punktów końcowych dotyczących parametrów laboratoryjnych, w tym dotyczących stężenia bilirubiny. Poursan nie wykazał istotnej statystycznie wyższości nad placebo w metaanalizie badań RCT, w zakresie liczby transplantacji i liczby zgonów tj. parametrów skuteczności, na których opiera się analiza ekonomiczna wnioskodawcy. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii. Wprowadzenie refundacji Poursanu będzie się wiązać z dodatkowymi wysokimi obciążeniami budżetowymi.	
31/2022	Kwas obetycholowy	Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych	SRP 92/2022 Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: - Ocaliva (acidum obeticholicum), tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 00369516001063, - Ocaliva (acidum obeticholicum), tabletki powlekane, 10 mg, 30tabl., kod EAN: 00369516001070, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg	REK 95/2022 Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: - Ocaliva, kwas obetycholowy, tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., GTIN: 00369516001063, - Ocaliva, kwas obetycholowy, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., GTIN: 00369516001070 we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10: K74.3)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go

Nr zlecenia	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
			żółciowych (ICD 10: K74.3)”. Trudno jest oszacować liczbę chorych, którzy mogliby zostać włączeni do programu. Ma na to wpływ także ograniczony zakres danych jakie można wygenerować z baz danych Narodowego Fundusz Zdrowia. W ocenie Rady, liczba potencjalnych beneficjentów może być niedoszacowana (także może dochodzić do sytuacji, że pacjenci będą włączani do programu w wyniku niewłaściwej kwalifikacji), a w konsekwencji kalkulacja potencjalnego obciążenia budżetu płatnika może być zaniżona. Ponadto, Wnioskodawca nie przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych.	bezpłatnie na proponowanych warunkach. Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań spełniających kryteria włączenia dla populacji w pełni zgodnej z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego. Należy także podkreślić, że większość badań włączonych do analizy opierała się na surogatowych punktach końcowych (m.in. aktywność ALP, stężenie bilirubiny). Ponadto na niepewność wnioskowania wpływa również niewielka populacja chorych przyjmująca OCA w monoterapii (Kowdley 2018), stosowanie różnych dawek UDCA razem z OCA (POISE, Hirschfield 2015), a także dość ograniczone dane długoterminowej terapii OCA. Na niepewność wnioskowania wpływa brak długoterminowych wyników skuteczności OCA, co wiąże się z potrzebą modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy. Dodatkowo w modelu wnioskodawcy nie uwzględniono danych dot. skuteczności klinicznej u pacjentów z nietolerancją UDCA, u których OCA jest stosowany w monoterapii (wg zapisów PL taka subpopulacja może być leczona OCA). Ograniczeniem jest także przyjęcie 45 lat jako horyzontu dożywotniego, podczas gdy średnie przeżycie od rozpoznania do zgonu wśród bezobjawowych chorych z PBC wynosi 16 lat. Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność oszacowania populacji.
189/2017	Cholestyramina	m.in. pierwotna żółciowa marskość wątroby	SRP 14/2018 Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację leków Vasosan S (granulat 0,74 g/g, puszcza 400g), Vasosan P, Quantalan, Questran, Questran, Light, ColestyraminRatiopharm, Lipocol (colestyraminum) m.in. we wskazaniu: pierwotna żółciowa marskość wątroby.	REK 13/2018 Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgod na refundację produktów leczniczych: - Vasosan S, colestyraminum, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszcza 400 g); - Vasosan P, colestyraminum, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszcza 400 g); - Quantalan, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g; - Questran, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g; Analiza Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 19/68

Nr zlecenia	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
				• Questran light, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g; • Colestyramin-Ratiopharm, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g; • Lipocol, colestyraminum, tabletki do żucia 2 g, m.in. we wskazaniu: pierwotna żółciowa marskość wątroby
33/2021			SRP 48/2021 Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną colestyraminum: • Vasosan S (granulat 0,74 g/g, saszetki 5,4 g i puszka 400 g), • Vasosan P (granulat 0,74 g/g, saszetki 5,4 g i puszka 400 g), • Quantalan (proszek, saszetki 4 g), • Questran (proszek, saszetki 4 g), • Questran Light (proszek, saszetki 4 g), • Colestyramin-Ratiopharm (proszek, saszetki 4 g), • Lipocol (tabletki do żucia 2 g), m.in. we wskazaniu: pierwotna żółciowa marskość wątroby.	REK 48/2021 Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina m.in. we wskazaniu: pierwotna żółciowa marskość wątroby.
122/2024			SRP 3/2025 Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina m.in. we wskazaniu: pierwotna żółciowa marskość wątroby.	REK 4/2025 Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających cholestyraminę m.in. we wskazaniu: pierwotna żółciowa marskość wątroby.

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla elafibranoru. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 31.03.2026):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmimg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.hsrn.nihr.ac.uk/>

- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <https://www.pharmac.govt.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Rekomendacje refundacyjne dla elafibranoru.

Organizacja, rok	Wskazanie	Ocena i uzasadnienie
NICE 2024	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) u dorosłych: • w terapii skojarzonej z UDCA u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA, • w monoterapii u pacjentów nietolerujących UDCA.	Pozytywna Zwykle w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych stosuje się UDCA. Jeśli UDCA nie działa wystarczająco dobrze lub nie jest tolerowany, zwykle stosuje się kwas obetycholowy, z lub bez UDCA. Istnieje niezaspokojone zapotrzebowanie na terapię inne niż kwas obetycholowy, ponieważ nie działa on wystarczająco dobrze u wszystkich i może nasilać swędzenie u niektórych osób. Wyniki badań klinicznych wskazują, że po 1 roku więcej osób przyjmujących elafibranor ma prawidłowe wyniki niektórych testów czynności wątroby niż osoby przyjmujące placebo. Elafibranor nie był bezpośrednio porównywany z kwasem obetycholowym. Wyniki pośredniego porównania sugerują, że więcej osób otrzymujących elafibranor ma prawidłowe wyniki niektórych testów czynności wątroby po 1 roku niż osoby otrzymujące kwas obetycholowy, ale są one niepewne. W modelu ekonomicznym występują również pewne niewiadome, takie jak: skuteczność elafibranoru w porównaniu z kwasem obetycholowym związek między niektórymi testami czynności wątroby a zmianami w pierwotnym żółciowym zapaleniu dróg żółciowych, w tym w dłuższej perspektywie czasowej założenia przyjęte w modelu ekonomicznym. Najbardziej prawdopodobne szacunki opłacalności mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS, nawet po uwzględnieniu niepewności. W związku z tym zaleca się stosowanie elafibranoru.

Organizacja, rok	Wskazanie	Ocena i uzasadnienie
		W analizach klinicznych i ekonomicznych głównym komparatorem dla elafibranoru był kwas obetycholowy (OCA), stosowany z UDCA lub bez UDCA, co odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną w leczeniu drugiej linii PBC. Dodatkowo rozważano włączenie fibratów jako potencjalnych komparatorów, jednak zostały one wykluczone, ponieważ nie stanowią standardowej terapii drugiej linii PBC i są stosowane głównie pomocniczo w leczeniu świądu.
SMC 2025	Leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u osób dorosłych nietolerujących UDCA.	Pozytywna Elafibranor (Iqirvo®) jest dopuszczony do stosowania w NHS Scotland w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub jako monoterapia u osób dorosłych, które nie tolerują UDCA. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy stwierdzono istotnie większą odpowiedź na leczenie cholestazy po 52 tygodniach stosowania elafibranoru w porównaniu z placebo u pacjentów z pierwotnym żółciowym zapaleniem dróg żółciowych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na UDCA. Kwas ursodeoksycholowy (UDCA) i kwas obetycholowy (OCA) to jedyne inne leki dopuszczone do leczenia pierwotnego zapalenia dróg żółciowych. UDCA jest zalecany jako leczenie pierwszej linii, a OCA stosuje się u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub jego nietolerancją. Fibraty oraz leki stosowane na objawy, takie jak cholestyramina, ryfampicyna, naltrekson i sertralina, są używane poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label). Firma zgłaszająca uznała OCA za najistotniejszy komparator.
AWMSG 2024	Leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na kwas ursodeoksycholowy (UDCA).	Zawieszono Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę NICE TA1016: Elafibranor w uprzednio leczonym pierwotnym żółciowym zapaleniu dróg żółciowych.
NCPE 2025	Leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u pacjentów nietolerujących UDCA.	Zalecenie pełnego HTA Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny technologii medycznej (HTA) w celu oceny skuteczności klinicznej oraz opłacalności stosowania elafibranoru w porównaniu z obecnie obowiązującym standardem opieki, na podstawie proponowanej ceny względem dostępnych terapii.

Organizacja, rok	Wskazanie	Ocena i uzasadnienie
HAS 2025	Leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują UDCA i dla których dostępne metody leczenia drugiej linii nie są odpowiednie w ocenie lekarza przepisującego lek.	Negatywna Odmowa autoryzacji wczesnego dostępu do specjalistycznego leku elafibranor w danym wskazaniu.
HAS 2025	Leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują UDCA.	Pozytywna Uwzględniając wszystkie powyższe elementy, Komisja uznaje, że korzyść kliniczna produktu IQIRVO (elafibranor) jest umiarkowana w zatwierdzonym wskazaniu. Komisja wydaje pozytywną opinię dotyczącą włączenia IQIRVO (elafibranor) zarówno do wykazu leków refundowanych w leczeniu ambulatoryjnym, jak i szpitalnym, zgodnie ze wskazaniem oraz dawkowaniem określonym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (MA). Utrzymanie oceny umiarkowanej korzyści klinicznej uzależnione jest od jej ponownej oceny na podstawie wyników potwierdzającego badania III fazy (ELFIDENCE CLIN-60190-454), wymaganego przez EMA w ramach warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
CADTH 2025	Leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA, lub w monoterapii u dorosłych nietolerujących UDCA	Pozytywna z ograniczeniami Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków zaleca, aby elafibranor był refundowany w leczeniu PBC, w skojarzeniu z UDCA u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub jako monoterapia u dorosłych, którzy nie tolerują UDCA, gdy spełnione są poniższe warunki: • Rozpoznanie PBC potwierdzone przez co najmniej 2 z 3 czynników diagnostycznych: ○ $ALP \geq 1,67 \times ULN$ przez ≥ 6 miesięcy, ○ Dodatkowo miano AMA lub obecność ANA specyficznych dla PBC, ○ Biopsja wątroby potwierdzająca PBC; • Nieadekwatna odpowiedź na UDCA po próbie stosowania UDCA trwającej ≥ 12 miesięcy i stabilnej dawce przez ≥ 3 miesiące lub brak tolerancji na leczenie UDCA. Nieadekwatną odpowiedź definiuje się jako $ALP \geq 1,67 \times ULN$; • Bilirubina całkowita $\leq 2 \times GGN$;

Organizacja, rok	Wskazanie	Ocena i uzasadnienie
		- Pacjenci nie mogą mieć historii lub obecności innych współistniejących chorób wątroby; - Maksymalny okres początkowej autoryzacji wynosi 12 miesięcy; - W przypadku odnowienia po początkowej autoryzacji, elafibranor powinien być odnawiany w podobny sposób jak kwas obetycholowy, zgodnie z kryteriami refundacji dla każdego publicznego planu lekowego w leczeniu PBC; - W przypadku kolejnego odnowienia lekarz musi przedstawić dowód, że początkowa odpowiedź uzyskana po pierwszych 12 miesiącach leczenia elafibranorem została utrzymana. Kolejne odnowienia powinny być oceniane co roku; - Elafibranor musi być przepisywany przez lub w porozumieniu ze specjalistą, takim jak gastroenterolog, hepatolog lub inny lekarz z doświadczeniem w leczeniu PBC; - Koszt elafibranoru powinien być negocjowany tak, aby nie przekraczał kosztów leczenia kwasem obetycholowym w ramach programu lekowego; - Należy rozważyć ekonomiczną wykonalność stosowania elafibranoru. W ocenie HTA za główne komparatory dla elafibranoru uznano UDCA oraz kwas obetycholowy (OCA).
G-BA 2025	Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z UDCA u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA albo w monoterapii u pacjentów nietolerujących UDCA.	Pozytywna Dla dorosłych pacjentów z PBC, którzy źle reagują na UDCA lub go nie tolerują stwierdzono niewielki dodatkowy efekt terapeutyczny. Z uwagi na status leku sierocego G-BA nie określał formalnej terapii porównawczej. Ocena została oparta na kluczowym badaniu ELATIVE (vs placebo), w którym elafibranor wykazał istotną poprawę parametrów biochemicznych (np. ALP i bilirubin) oraz złagodzenie świądu.
PBAC 2025	Leczenie dorosłych pacjentów z pierwotnym żółciowym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) z niewystarczającą odpowiedzią na terapię UDCA lub nietolerujących UDCA, stosowanego w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii.	Pozytywna PBAC wydał pozytywną rekomendację refundacyjną dla elafibranoru w leczeniu PBC. Uznano, że lek ten jest nie gorszy od kwasu obetycholowego (OCA) pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, dlatego właściwym podejściem jest analiza minimalizacji kosztów w porównaniu z OCA. PBAC wskazał jednocześnie, że dopuszczalna może być premia cenowa dla elafibranoru, jeśli rzeczywiście wiąże się on z mniejszym nasileniem świądu związanego z PBC niż OCA. Zalecono również, aby elafibranor został objęty tym samym mechanizmem podziału ryzyka co OCA.

Organizacja, rok	Wskazanie	Ocena i uzasadnienie
		PBAC uznał, że elafibranor będzie pełnił rolę alternatywy dla OCA w leczeniu drugiej linii. Wskazano również, że część stabilnych pacjentów otrzymujących obecnie OCA (z UDCA lub bez) może przejść na elafibranor. Oceniono, że lek będzie najczęściej stosowany w skojarzeniu z UDCA, natomiast u chorych nietolerujących UDCA prawdopodobne będzie jego użycie w monoterapii. PBAC uznał także za zasadne udostępnienie elafibranoru w trzeciej linii leczenia u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na OCA lub jego nietolerancją, podkreślając jednocześnie, że dane kliniczne dla tej populacji są bardzo ograniczone. PBAC uznał, że wybór OCA jako głównego komparatora był zasadny, przy czym w trzeciej linii leczenia odpowiednimi komparatorami są także monoterapia UDCA lub brak leczenia.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem 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, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2023].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): *Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię* [AOTMiT 2016].

Mając na uwadze powyższe, w poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Standardowe postępowanie

Wnioskowana populacja jest populacją, w której dostępne leczenie obejmuje głównie stosowanie kwasu ursodeoksycholowego. Nie mniej należy podkreślić, że leczenie kwasem ursodeoksycholowym w praktyce medycznej nie zostanie zastąpione przez ocenianą technologię, ale uzupełnione. W praktyce klinicznej technologią opcjonalną jest zatem dotychczasowe postępowanie standardowe, obejmujące leczenie objawowe stosowane w skojarzeniu z UDCA lub samodzielnie (w przypadku nietolerancji UDCA).

W praktyce klinicznej leczenie objawowe dotyczy przede wszystkim terapii świądu, który jest jednym z najczęstszych i najbardziej uciążliwych objawów PBC. Zgodnie z polskimi wytycznymi PTG-E 2018, leczenie świądu obejmuje stosowanie następujących substancji:

- żywice jonowymienne:
 - cholestyramina (brak dostępności w Polsce);
 - kolesewelam (dostępny w Polsce preparat Cholestagel®);
- agoniści jądrowego receptora PXR (ang. *pregnane X receptor*):
 - ryfampicyna (dostępny w Polsce preparat Rifampicyna TZF®);
- antagoniści receptorów opioidowych:
 - naltrekson;
 - nalmefen.
- leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny:

- sertralina (dostępne w Polsce preparaty: Apiolin[®], ApoSerta[®], Asentra[®], Asertin 100/50[®], Miravil[®], Sastium[®], Sertagen[®], Sertralina Krka[®], Sertraline Medical Valley[®], Sertraline Medreg[®], Sertraline Zentiva[®], Sertranorm[®], Setalof 100 mg/50 mg[®], Stimuloton[®], Zolof 100 mg/50 mg[®], Zotal[®]);
- analogi GABA:
 - gabapentyna (dostępne w Polsce preparaty: Epigapent[®], Gabacol[®], Gabapentin Aurovitas[®], Gabapentin BIJON[®], Gabapentin Teva[®], Gabapentin Teva B.V.[®], Gabapentyna Teva Pharmaceuticals[®], Neurontin 100/300/400/600/800[®]).

Żaden z wymienionych powyżej preparatów nie jest obecnie refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

Kwas obetycholowy (OCA, ang. *obeticholic acid*)

W wytycznych klinicznych terapią drugiego rzutu jest UDCA plus OCA lub sam OCA w przypadku nietolerancji UDCA. Jednakże, w 2024 roku Europejska Agencja Leków zaleciła cofnięcie pozwolenia na dopuszczenie OCA do obrotu w Unii Europejskiej z powodu niepotwierdzonych korzyści klinicznych (korzyści z OCA nie przewyższają ryzyka) [EMA 2024]. W konsekwencji OCA nie jest obecnie refundowany w Polsce, a jego dostępność na rynku europejskim pozostaje ograniczona, dlatego nie stanowi technologii opcjonalnej dla elafibranoru.

Pochodne kwasu fibrynowego

Kolejną opcją terapeutyczną II linii, którą można rozważyć u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA, są pochodne kwasu fibrynowego, stosowane najczęściej w skojarzeniu z UDCA. Jest to zastosowanie pozarejestacyjne, jednak mające realne zastosowanie w praktyce klinicznej w Polsce (informacje uzyskane od ekspertów klinicznych), dlatego może stanowić technologię opcjonalną dla elafibranoru.

Wytyczne PTG-E 2018 oraz AASLD 2019 wskazują, że fibraty, zwłaszcza bezafibrat (niedostępny w Polsce), mogą być rozważane u pacjentów, u których odpowiedź na UDCA jest niewystarczająca. Również nowsze rekomendacje HALDSG 2026 podkreślają ich znaczenie jako alternatywy terapeutycznej w sytuacji ograniczonej dostępności nowszych agonistów PPAR.

Spośród pochodnych kwasu fibrynowego w Polsce dostępne są:

- fenofibrat (brak refundacji we wnioskowanym wskazaniu);
- ciprofibrat (brak finansowania ze środków publicznych).

Warto podkreślić, że przeciwwskazaniem do fenofibratu (podstawowego dostępnego w Polsce fibratu) jest „marskość żółciowa wątroby” co jest historyczną nazwą PBC (zmiana nomenklatury nastąpiła w 2015 roku).

Seladelpar

Dodatkowo, na etapie uzupełniania wymagań minimalnych jako komparator uwzględniono seladelpar, ponieważ w tym czasie technologia ta (produkt leczniczy Lyvdelzi[®]) była równolegle oceniana przez Agencję we wskazaniu zbliżonym do ocenianego.

Seladelpar stanowi bezpośrednią alternatywę terapeutyczną dla elafibranoru, zarówno pod względem mechanizmu działania (agonista PPAR), jak i populacji docelowej – pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub nietolerancją tego leczenia. W wytycznych HALDSG 2026 seladelpar jest rekomendowany jako preferowana terapia drugiej linii (obok elafibranoru), stosowana z UDCA lub samodzielnie u pacjentów nietolerujących leczenia pierwszego rzutu.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Standardowe postępowanie (leczenie objawowe w skojarzeniu z UDCA lub bez)	Standardy postępowania w PBC obejmują stosowanie UDCA w pierwszej linii leczenia. We wnioskowanej populacji, czyli u pacjentów, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na UDCA lub u których występuje nietolerancja tego leku, dostępne możliwości farmakoterapii są ograniczone. W praktyce klinicznej dalsze postępowanie opiera się na kontynuacji UDCA, o ile jest tolerowany, pomimo jego suboptymalnej skuteczności, oraz na leczeniu objawowym, przede wszystkim terapii świądu.
Pochodne kwasu fibrynowego w skojarzeniu z UDCA lub bez	Dodanie pochodnych kwasu fibrynowego jest niezarejestrowaną opcją terapeutyczną w II linii leczenia wśród pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA.
Seladelpar w skojarzeniu z UDCA lub bez	Seladelpar stanowi najbliższą alternatywę terapeutyczną wobec elafibranoru pod względem mechanizmu działania oraz populacji docelowej. Przeznaczony dla pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub z nietolerancją tego leczenia. Rekomendowany w wytycznych HALDSG 2026 jako preferowana terapia drugiej linii, stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z UDCA.

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ] ustalono, że w chwili obecnej brak jest refundowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu, co prowadzi do ograniczenia leczenia wyłącznie do leczenia standardowego i stanowi niezaspokojoną potrzebę leczniczą pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych.

W ramach leczenia standardowego refundowany jest:

- kwas ursodeoksycholowy w ramach katalogu A1, poziom odpłatności 30%.

Określenie sposobu i poziomu finansowania kwasu ursodeoksycholowego

Kwas ursodeoksycholowy jest objęty refundacją w ramach katalogu A1, w grupie limitowej 245.0, Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby - kwas ursodeoksycholowy z poziomem odpłatności 30%. W Tab. 13 zestawiono sposób i poziom finansowania kwasu ursodeoksycholowego [Obwieszczenie MZ].

Tab. 13. Sposób i poziom finansowania kwasu ursodeoksycholowego ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Acidum ursodeoxycholicum	Poursan, kaps., 250 mg	90 szt.	05909991203924	2026-01-01	3 lata	245.0, Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby - kwas ursodeoksycholowy	72,00	77,76	82,43	95,62	89,80	Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą; Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby		30%	32,76
Acidum ursodeoxycholicum	Ursocam, tabl., 250 mg	100 szt.	05909990414741	2024-07-01	3 lata	245.0, Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby - kwas ursodeoksycholowy	75,15	81,16	86,03	99,78	99,78	Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby		30%	26,94
Acidum ursodeoxycholicum	Ursocam, tabl., 250 mg	90 szt.	05909991314675	2024-07-01	3 lata	245.0, Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby - kwas ursodeoksycholowy	68,00	73,44	77,85	91,04	89,80	Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby		30%	25,36

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Acidum ursodeoxycholicum	Ursopol, kaps. twarde, 300 mg	50 szt.	05909990798223	2024-07-01	3 lata	245.0, Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby - kwas ursodeoksycholowy	45,00	48,60	51,52	62,13	59,87	Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby; Wewnątrzwydzielnicza cholestaza ciężkich		30%	18,20

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów, w tym również technologii, które obecnie nie są finansowane w populacji docelowej, jednak są stosowane w praktyce klinicznej.

4.3.1 Kwas ursodeoksycholowy

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące kwasu ursodeoksycholowego. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Poursan®. W Tab. 14 podsumowano charakterystykę kwasu ursodeoksycholowego, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Poursan].

Tab. 14. Charakterystyka komparatorów – kwas ursodeoksycholowy.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Poursan®, 250 mg, kapsułki twarde, kod EAN: 05909991203924
Kod ATC	A05AA02
Substancja czynna	Kwas ursodeoksycholowy
Zarejestrowane wskazania	- Pierwotne zapalenie dróg żółciowych u pacjentów bez zdekompenzowanej marskości wątroby; - Leczenie chorób wątroby o różnej etiologii w przypadku braku wskazań do innych rekomendowanych terapii; - Zapalenie błony śluzowej żołądka spowodowane zarzucaniem żółci; - Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana. Dzieci i młodzież - Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.
Dawkowanie	W pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych stosuje się 14 ± 2 mg/kg mc.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kwas ursodeoksycholowy występuje w niewielkiej ilości w żółci. Po doustnym podaniu kwasu ursodeoksycholowego wysycenie żółci cholesterolu zmniejsza się w następstwie zahamowania wchłaniania cholesterolu w jelicie i zmniejszenia wydzielania cholesterolu do żółci. Złogi cholesterolowe stopniowo rozpuszczają się, prawdopodobnie na skutek rozpraszania się cholesterolu i tworzenia ciekłych kryształów. W świetle najnowszej wiedzy działanie kwasu ursodeoksycholowego w chorobach wątroby i dróg żółciowych polega na zastępowaniu lipofilnych, detergentopodobnych, toksycznych kwasów żółciowych przez hydrofilny i nietoksyczny kwas ursodeoksycholowy o właściwościach cytoprotekcyjnych, na poprawie czynności wydzielniczej hepatocytów oraz na regulowaniu procesów immunologicznych.

4.3.1.1 Zarejestrowane wskazania

- Pierwotne zapalenie dróg żółciowych u pacjentów bez zdekompensowanej marskości wątroby;
- Leczenie chorób wątroby o różnej etiologii w przypadku braku wskazań do innych rekomendowanych terapii;
- Zapalenie błony śluzowej żołądka spowodowane zarzucaniem żółci;
- Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.

Dzieci i młodzież

Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

4.3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

W pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych stosuje się 14 ± 2 mg/kg mc. Przez pierwsze 3 miesiące leczenia, produkt Proursan® należy przyjmować trzy razy na dobę w dawkach podzielonych. Gdy parametry czynnościowe wątroby ulegną poprawie, dawka dobową może być przyjmowana raz na dobę wieczorem. W rzadkich przypadkach, u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, na początku leczenia może dojść do nasilenia objawów klinicznych (np. świądu). Jeśli to nastąpi, należy kontynuować leczenie stosując połowę dawki dobowej produktu Proursan®, a następnie stopniowo zwiększać dawkę preparatu (zwiększając dawkę co tydzień o jedną kapsułkę), aż do uzyskania zalecanej dawki.

Sposób podawania

Kapsułki należy połykać bez rozgryzania, popijając odpowiednią ilością płynu.

4.3.1.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki zawierające kwasy żółciowe, kod ATC: A05AA02.

Kwas ursodeoksycholowy występuje w niewielkiej ilości w żółci.

Po doustnym podaniu kwasu ursodeoksycholowego wysycenie żółci cholesterolem zmniejsza się w następstwie zahamowania wchłaniania cholesterolu w jelicie i zmniejszenia wydzielania cholesterolu do żółci. Złogi cholesterolowe stopniowo rozpuszczają się, prawdopodobnie na skutek rozpraszania się cholesterolu i tworzenia ciekłych kryształów.

W świetle najnowszej wiedzy działanie kwasu ursodeoksycholowego w chorobach wątroby i dróg żółciowych polega na zastępowaniu lipofilnych, detergentopodobnych, toksycznych kwasów żółciowych przez hydrofilny i nietoksyczny kwas ursodeoksycholowy o właściwościach cytoprotekcyjnych, na poprawie czynności wydzielniczej hepatocytów oraz na regulowaniu procesów immunologicznych.

4.3.1.4 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Poursan® nie należy stosować u pacjentów z:

- ostrym zapaleniem pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych,
- niedrożnością dróg żółciowych (niedrożność przewodu żółciowego wspólnego lub przewodu pęcherzykowego),
- częstymi epizodami kolki żółciowej,
- zwapniałymi kamieniami żółciowymi widocznymi w promieniach rentgenowskich,
- osłabioną kurczliwością pęcherzyka żółciowego,
- nadwrażliwością na kwasy żółciowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- po nieudanym zabiegu portoenterostomii lub braku uzyskania poprawy w przepływie żółci u dzieci z niedrożnością dróg żółciowych.

4.3.1.5 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania może wystąpić biegunka. Przedawkowanie produktu jest mało prawdopodobne, ponieważ zwiększenie dawki powoduje pogorszenie wchłaniania kwasu ursodeoksycholowego, a tym samym zwiększenie jego ilości wydalanej z kałem.

W przypadku wystąpienia biegunki nie jest konieczne żadne szczególne postępowanie, a następstwa biegunki można leczyć objawowo, uzupełniając płyny i elektrolity.

4.3.1.6 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określa się według następującej klasyfikacji: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), Rzadko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$), Bardzo rzadko ($<1/10000$), Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia żołądka i jelit:

W badaniach klinicznych często zgłaszano występowanie jasnych stolców lub biegunki podczas przyjmowania kwasu ursodeoksycholowego.

Bardzo rzadko podczas leczenia pierwotnej marskości żółciowej wątroby występował silny ból w prawym górnym kwadrancie brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

W trakcie leczenia kwasem ursodeoksycholowym w bardzo rzadkich przypadkach może dojść do zwapnienia kamieni żółciowych.

W trakcie leczenia ciężkiej pierwotnej marskości żółciowej wątroby obserwowano bardzo rzadko przypadki nasilenia objawów marskości wątroby, które częściowo ustępowały po odstawieniu leku.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko może wystąpić pokrzywka.

4.3.1.7 Kompetencje personelu medycznego

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

4.3.2 SoC

4.3.2.1 Kolesewelam

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące kolesewelamu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Cholestagel®. W Tab. 15 podsumowano charakterystykę kolesewelamu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Cholestagel].

Tab. 15. Charakterystyka komparatorów – kolesewelam.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cholestagel 625 mg, tabletki powlekane, kod EAN: 05909990917907, 05909990917921
Kod ATC	C10AC04
Substancja czynna	Kolesewelam
Zarejestrowane wskazania	Stosowanie produktu leczniczego Cholestagel w skojarzeniu z inhibitorem reduktazy 3-hydroksy-3 metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) (statyną) jest wskazane w leczeniu uzupełniającym leczenie dietetyczne w celu dodatkowego zmniejszenia stężenia cholesterolu lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem pierwotnej hipercholesterolemii, u których monoterapia statyną nie była wystarczająca do skutecznego kontrolowania hipercholesterolemii. W monoterapii produkt leczniczy Cholestagel jest wskazany łącznie z dietą w celu zmniejszenia zwiększonego stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL-C u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których statyna jest niewskazana lub źle tolerowana. Produkt leczniczy Cholestagel może być stosowany w skojarzeniu z ezetymibem, ze statyną lub bez niej, u dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną, w tym również z hipercholesterolemią rodzinną.
Dawkowanie	<i>Leczenie skojarzone</i> Zalecana dawka produktu leczniczego Cholestagel w skojarzeniu ze statyną i ezetymibem lub bez niego, wynosi 4 do 6 tabletek na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 6 tabletek na dobę, podawanych następująco: 3 tabletki podawane dwa razy na dobę podczas posiłku lub 6 tabletek podawanych raz na dobę w czasie posiłku. W badaniach klinicznych wykazano, że produkt leczniczy Cholestagel może być stosowany sam lub jednocześnie ze statynami, a także, że produkt leczniczy Cholestagel może być stosowany sam lub jednocześnie z ezetymibem. <i>Monoterapia</i>

	Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Cholestagel to 6 tabletek na dobę, podawanych następująco: 3 tabletki podawane dwa razy na dobę podczas posiłku lub 6 tabletek podawanych raz na dobę podczas posiłku. Maksymalna zalecana dawka wynosi 7 tabletek na dobę.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Mechanizm działania kolesewelamu, substancji czynnej produktu leczniczego Cholestagel, został ustalony w kilku badaniach in vitro i in vivo. Badania te wykazały, że kolesewelam wiąże kwasy żółciowe, w tym kwas glikocholowy, ważny kwas żółciowy u ludzi. Cholesterol jest wyłącznym prekursorem kwasów żółciowych. Podczas prawidłowego trawienia kwasy żółciowe wydzielane są w jelitach. Następnie znaczna część kwasów żółciowych wchłania się z przewodu pokarmowego i wraca do wątroby poprzez krążenie jelitowo-wątrobowe.

Źródło: ChPL Cholestagel

4.3.2.1.1 Zarejestrowane wskazania

Stosowanie produktu leczniczego Cholestagel w skojarzeniu z inhibitorem reduktazy 3-hydroksy-3 metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) (statyną) jest wskazane w leczeniu uzupełniającym leczenie dietetyczne w celu dodatkowego zmniejszenia stężenia cholesterolu lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem pierwotnej hipercholesterolemii, u których monoterapia statyną nie była wystarczająca do skutecznego kontrolowania hipercholesterolemii.

W monoterapii produkt leczniczy Cholestagel jest wskazany łącznie z dietą w celu zmniejszenia zwiększonego stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL-C u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których statyna jest niewskazana lub źle tolerowana.

Produkt leczniczy Cholestagel może być stosowany w skojarzeniu z ezetymibem, ze statyną lub bez niej, u dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną, w tym również z hipercholesterolemią rodzinną.

4.3.2.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Leczenie skojarzone

Zalecana dawka produktu leczniczego Cholestagel w skojarzeniu ze statyną i ezetymibem lub bez niego, wynosi 4 do 6 tabletek na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 6 tabletek na dobę, podawanych następująco: 3 tabletki podawane dwa razy na dobę podczas posiłku lub 6 tabletek podawanych raz na dobę w czasie posiłku. W badaniach klinicznych wykazano, że produkt leczniczy Cholestagel może być stosowany sam lub jednocześnie ze statynami, a także, że produkt leczniczy Cholestagel może być stosowany sam lub jednocześnie z ezetymibem.

Monoterapia

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Cholestagel to 6 tabletek na dobę, podawanych następująco: 3 tabletki podawane dwa razy na dobę podczas posiłku lub 6 tabletek podawanych raz na dobę podczas posiłku. Maksymalna zalecana dawka wynosi 7 tabletek na dobę.

W celu potwierdzenia korzystnej początkowej i właściwej długotrwałej odpowiedzi na leczenie, należy w trakcie leczenia kontynuować dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu oraz okresowo oznaczać stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów.

Produkt leczniczy Cholestagel należy podawać co najmniej cztery godziny przed zastosowaniem, innego leku lub cztery godziny po nim, aby zminimalizować ryzyko zmniejszonego wchłaniania jednocześnie stosowanego innego leku, w przypadku którego niewielkie zmiany stężenia terapeutycznego mogą mieć znaczenie kliniczne, lub jeśli nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego w skojarzeniu z innym lekiem.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikowania dawki produktu leczniczego Cholestagel u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania u dzieci w wieku od 0 do 17 lat nie zostały jeszcze udowodnione. Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Tabletki produktu leczniczego Cholestagel należy zażywać doustnie z posiłkiem, popijając płynem. Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich łamać, rozkruszać lub rozgryzać.

4.3.2.1.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki modyfikujące stężenie lipidów, wiążące kwasy żółciowe, kod ATC: C10AC04.

Mechanizm działania kolesewelamu, substancji czynnej produktu leczniczego Cholestagel, został ustalony w kilku badaniach in vitro i in vivo. Badania te wykazały, że kolesewelam wiąże kwasy żółciowe, w tym kwas glikocholowy, ważny kwas żółciowy u ludzi. Cholesterol jest wyłącznym prekursorem kwasów żółciowych. Podczas prawidłowego trawienia kwasy żółciowe wydzielane są w jelitach. Następnie znaczna część kwasów żółciowych wchłania się z przewodu pokarmowego i wraca do wątroby poprzez krążenie jelitowo-wątrobowe.

Kolesewelam to niewchłaniany polimer zmniejszający stężenie lipidów, który wiąże kwasy żółciowe w jelitach, hamując ich reabsorpcję. Mechanizm obniżania stężenia cholesterolu LDL przez sekwestranty kwasu żółciowego został wcześniej określony. W miarę zmniejszania się ilości kwasów żółciowych, zwiększa się wydzielanie enzymu wątrobowego, cholesterolu-7- α -hydroksylazy - przekształcającego cholesterol w kwasy żółciowe. W wyniku tego zwiększa się zapotrzebowanie na cholesterol w komórkach wątroby, prowadząc do podwójnego efektu zwiększenia transkrypcji i aktywności biosyntetycznego enzymu cholesterolu - reduktazy hydroksymetylo-glutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) i zwiększenia liczby wątrobowych receptorów lipoprotein o małej gęstości. Jednocześnie może wystąpić nasilenie syntezy lipoprotein o bardzo małej gęstości. W wyniku kompensacyjnego działania dochodzi do zwiększenia klirensu cholesterolu LDL z krwi i zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL.

4.3.2.1.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Niedrożność jelit lub dróg żółciowych

4.3.2.1.5 Przedawkowanie

Ze względu na to, że produkt leczniczy Cholestagel nie jest wchłaniany, ryzyko toksyczności ogólnoustrojowej jest niskie. Możliwe jest wystąpienie objawów żołądkowo-jelitowych. Nie badano dawek przekraczających maksymalną zalecaną dawkę 4,5 g na dobę (7 tabletek).

W razie przedawkowania głównym, potencjalnym niepożądanym działaniem może być niedrożność przewodu pokarmowego. O dalszym leczeniu decydowałoby umiejscowienie i stopień takiej potencjalnej niedrożności oraz prawidłowa perystaltyka lub jej brak.

4.3.2.1.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, obejmującymi układy i narządy były wzdęcia i zaparcia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, w kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem około 1400 pacjentów odnotowano następujące działania niepożądane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cholestagel.

Częstość występowania opisuje się w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 16. Działania niepożądane - kolesewelam.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy			
Zaburzenia żołądka i jelit	wzdęcia*, zaparcia*	wymioty, biegunka*, niestrawność*, ból brzucha, nieprawidłowe stolce, nudności, wzdęcie brzucha	utrudnienie polykania	zapalenie trzustki	niedrożność jelit*, **
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			bóle mięśni		
Badania diagnostyczne		zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy	zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy		

4.3.2.1.7 Kompetencje personelu medycznego

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

4.3.2.2 Ryfampicyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ryfampicyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Rifampicyna TZF®. W Tab. 17 podsumowano charakterystykę ryfampicyny, będącej jednym z komparatorów w analizie [ChPL Rifampicyna TZF].

Tab. 17. Charakterystyka komparatorów – ryfampicyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Rifampicyna TZF, 150 mg, kapsułki twarde, kod EAN: 05909990085019 Rifampicyna TZF, 300 mg, kapsułki twarde, kod EAN: 05909990084913
Kod ATC	J04AB02
Substancja czynna	Ryfampicyna
Zarejestrowane wskazania	• Gruźlica. W skojarzeniu z innymi lekami przeciwprątkowymi stosuje się w leczeniu wszystkich postaci gruźlicy, w tym zdiagnozowanych po raz pierwszy, zaawansowanych, przewlekłych i lekoopornych. Ryfampicyna jest skuteczna w leczeniu większości zakażeń wywołanych przez atypowe szczepy <i>Mycobacterium</i>. • Trąd. W skojarzeniu z co najmniej jednym innym lekiem działającym na prątki trądu stosuje się w leczeniu postaci trądu licznoprątkowej oraz skąpoprątkowej, aż do likwidacji zakażenia. • Bruceloza, legionelloza i ciężkie zakażenia wywołane przez gronkowce. Aby zapobiec rozwojowi szczepów opornych, ryfampicynę stosuje się w skojarzeniu z innym antybiotykiem odpowiednim w leczeniu danego zakażenia. • Zapobieganie meningokokowemu zapaleniu opon mózgowych. Leczenie bezobjawowych nosicieli <i>Neisseria meningitidis</i> w celu wyeliminowania meningokoków z części nosowej gardła. • Zakażenia <i>Haemophilus influenzae</i>. Leczenie bezobjawowych nosicieli <i>H. influenzae</i> i zapobieganie rozwojowi zakażenia u narażonych na kontakt z tą bakterią dzieci w wieku 4 lat lub młodszych.
Dawkowanie	Ryfampicynę należy stosować razem z innymi lekami przeciwprątkowymi. Produkt leczniczy w dawce wyliczonej odpowiednio do masy ciała pacjenta, podaje się raz na dobę, co najmniej 30 minut przed jedzeniem lub 2 godziny po jedzeniu, popijając szklanką wody. Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania ryfampicyny przedstawiono w rozdziale 4.3.2.2.2.
Droga podania	Podanie doustne

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ryfampicina jest antybiotykiem przeciwgruźliczym działającym bakteriobójczo. Działa zwłaszcza na szybko namnażające się bakterie zewnątrzkomórkowe, lecz wykazuje również działanie na bakterie znajdujące się wewnątrz komórek. Ryfampicina wykazuje działanie na powoli i średnio szybko namnażające się prątki <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. Ryfampicina hamuje aktywność polimerazy RNA zależnej od DNA u szczepów wrażliwych. Wykazuje silne działanie na bakteryjną polimerazę RNA, jednocześnie nie hamując enzymu u ssaków. Krzyżowa oporność występuje w przypadku innych antybiotyków z grupy pochodnych ryfamycyny.
---------------------------------------	---

Źródło: ChPL Rifampicina TZF

4.3.2.2.1 Zarejestrowane wskazania

Ryfampicina jest wskazana do stosowania w niżej wymienionych zakażeniach.

- Gruźlica. W skojarzeniu z innymi lekami przeciwprątkowymi stosuje się w leczeniu wszystkich postaci gruźlicy, w tym zdiagnozowanych po raz pierwszy, zaawansowanych, przewlekłych i lekoopornych. Ryfampicina jest skuteczna w leczeniu większości zakażeń wywołanych przez atypowe szczepy *Mycobacterium*.
- Trąd. W skojarzeniu z co najmniej jednym innym lekiem działającym na prątki trądu stosuje się w leczeniu postaci trądu licznoprątkowej oraz skąpoprątkowej, aż do likwidacji zakażenia.
- Bruceloza, legionelloza i ciężkie zakażenia wywołane przez gronkowce. Aby zapobiec rozwojowi szczepów opornych, ryfampicynę stosuje się w skojarzeniu z innym antybiotykiem odpowiednim w leczeniu danego zakażenia.
- Zapobieganie meningokokowemu zapaleniu opon mózgowych. Leczenie bezobjawowych nosicieli *Neisseria meningitidis* w celu wyeliminowania meningokoków z części nosowej gardła.
- Zakażenia *Haemophilus influenzae*. Leczenie bezobjawowych nosicieli *H. influenzae* i zapobieganie rozwojowi zakażenia u narażonych na kontakt z tą bakterią dzieci w wieku 4 lat lub młodszych.

Podejmując decyzję o leczeniu należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.3.2.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Ryfampicynę należy stosować razem z innymi lekami przeciwprątkowymi.

Produkt leczniczy w dawce wyliczonej odpowiednio do masy ciała pacjenta, podaje się raz na dobę, co najmniej 30 minut przed jedzeniem lub 2 godziny po jedzeniu, popijając szklanką wody.

Dawkowanie

Gruźlica

Dorośli

Zwykle podaje się 8 do 12 mg/kg mc./dobę.

Pacjentom o masie ciała poniżej 50 kg podaje się 450 mg/dobę.

Pacjentom o masie ciała powyżej 50 kg podaje się co najmniej 600 mg/dobę.

Dzieci

Zwykle podaje się 10 do 20 mg/kg mc./dobę. Nie należy podawać dawki większej niż 600 mg/dobę.

Trąd

Zwykle podaje się dawkę 600 mg ryfampicyny raz w miesiącu lub, alternatywnie, 10 mg/kg mc. raz na dobę.

Pacjentom o masie ciała poniżej 50 kg podaje się 450 mg/dobę.

Pacjentom o masie ciała powyżej 50 kg podaje się 600 mg/dobę.

W leczeniu trądu ryfampicynę należy zawsze stosować w skojarzeniu z co najmniej jednym innym lekiem przeciwtrądowym.

Bruceloza, legionelloza, ciężkie zakażenia wywołane przez gronkowce

Dorośli

Zwykle podaje się 600 do 1200 mg/dobę, w 2-4 dawkach podzielonych, w skojarzeniu z innym odpowiednim antybiotykiem, aby zapobiec powstawaniu opornych szczepów bakterii, która wywołała zakażenie.

Zapobieganie meningokowemu zapaleniu opon mózgowych

Dorośli

600 mg dwa razy na dobę przez 2 dni.

Dzieci

Dzieci w wieku od 1 do 12 lat: 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez 2 dni.

Dzieci w wieku od 3 do 12 miesięcy: 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez 2 dni.

Zapobieganie zakażeniom wywoływanym przez *Haemophilus influenzae*

Dorośli i dzieci

Jeśli zakażenie *Haemophilus influenzae* występuje w rodzinie, w której jest dziecko w wieku 4 lat lub młodsze, zaleca się podawanie wszystkim członkom rodziny (w tym dziecku) ryfampicynę w dawce 20 mg/kg mc. raz na dobę (maksymalnie 600 mg na dobę) przez 4 dni. Podawanie leku należy rozpocząć przed wypisaniem osoby zakażonej ze szpitala.

Noworodki (1. miesiąc)

10 mg/kg mc. na dobę przez 4 dni.

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby nie należy przekraczać dawki 8 mg/kg mc./dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku wydalanie ryfampicyny zmniejsza się proporcjonalnie do fizjologicznego osłabienia wydolności nerek; ze względu na zwiększenie kompensacyjnego wydalania wątroby, okres półtrwania we krwi jest podobny jak u młodszych pacjentów. W jednym badaniu notowano zwiększone stężenie ryfampicyny we krwi u pacjentów w podeszłym wieku. Należy więc zachować ostrożność w stosowaniu ryfampicyny w tej grupie pacjentów, szczególnie jeśli występuje niewydolność wątroby.

4.3.2.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgruźlicze, antybiotyki, kod ATC: J04AB02.

Ryfampicyna jest antybiotykiem przeciwgruźliczym działającym bakteriobójczo. Działa zwłaszcza na szybko namnażające się bakterie zewnątrzkomórkowe, lecz wykazuje również działanie na bakterie znajdujące się wewnątrz komórek. Ryfampicyna wykazuje działanie na powoli i średnio szybko namnażające się prątki *Mycobacterium tuberculosis*.

Ryfampicyna hamuje aktywność polimerazy RNA zależnej od DNA u szczepów wrażliwych. Wykazuje silne działanie na bakteryjną polimerazę RNA, jednocześnie nie hamując enzymu u ssaków. Krzyżowa oporność występuje w przypadku innych antybiotyków z grupy pochodnych ryfamycyny.

4.3.2.2.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ryfampicynę lub inne antybiotyki z grupy ryfamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Żółtaczka.
- Leczenie sakwinawirem lub rytonawirem.

4.3.2.2.5 Przedawkowanie

W krótkim czasie po przedawkowaniu ryfampicyny mogą wystąpić nudności, wymioty, żółtaczka, a u osób z ciężką niewydolnością wątroby - nawet śpiączka.

Po zatruciu ryfampicyną należy jak najszybciej usunąć z żołądka niewchłoniętą jeszcze substancję leczniczą lub zmniejszyć jej wchłanianie z przewodu pokarmowego (sprovokowanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie węgla aktywnego w celu związania pozostałości leku w żołądku). Jeśli wystąpią ciężkie nudności lub wymioty, może być konieczne podanie leków przeciwwymiotnych. W celu wspomagania wydalania leku można zastosować wymuszoną diurezę (z pomiarem objętości przyjmowanych i wydalanych płynów). U niektórych pacjentów może być skuteczna hemodializa.

4.3.2.2.6 Działania niepożądane

Poniżej przedstawiono działania niepożądane występujące podczas codziennego lub przerywanego podawania leku.

Reakcje skórne

Lekkie, samoistnie ustępujące reakcje skórne nie będące reakcjami uczuleniowymi. Zwykle były to uderzenia gorąca, świąd, niekiedy z wysypką. Występowała również pokrzywka i cięższe uczuleniowe reakcje skórne, ale niezbyt często. Rzadko występowało złuszczające

zapalenie skóry, pęcherzyca, rumień wielopostaciowy, w tym zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella oraz zapalenie naczyń krwionośnych.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zmniejszenie łaknienia, nudności, wymioty, bóle brzucha, zgaga wzdęcia, biegunka. Podczas leczenia ryfampicyną notowano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego.

Stosowanie ryfampicyny może spowodować zapalenie wątroby, więc należy kontrolować czynności wątroby.

Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego

Rzadko notowano występowanie psychoz.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Może wystąpić małopłytkowość, z plamicą lub bez, głównie w leczeniu przerywanym, ale objawy ustępują, jeśli lek odstawi się jak najszybciej po pojawieniu się plamicy. Jeśli nie odstawiono leku natychmiast po pojawieniu się plamicy, notowano przypadki wylewu krwi do mózgu, także ze skutkiem śmiertelnym.

Rzadko występowało rozlane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe.

U niewielkiego procenta pacjentów leczonych ryfampicyną występowała eozynofilia, leukopenia, obrzęki, osłabienie mięśni i miopatia.

Bardzo rzadko występowała agranulocytoza.

Rzadko notowano przypadki niewydolności nadnerczy u pacjentów z zaburzeniami czynności nadnerczy.

Zaburzenia układu immunologicznego

Poniższe reakcje prawdopodobnie o podłożu immunologicznym, zwykle występowały u pacjentów stosujących schemat naprzemiennego dawkowania:

- objawy grypopodobne: gorączka, dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, ból kości, objawy te najczęściej pojawiały się u pacjentów podczas trzeciego do szóstego miesiąca leczenia; ich częstość była różna, ale mogą wystąpić nawet u 50% pacjentów przyjmujących ryfampicynę raz na tydzień w dawce 25 mg/kg mc. lub większej;
- trudności w oddychaniu, świszczący oddech;
- spadek ciśnienia krwi, wstrząs;
- reakcje rzekomoanafilaktyczne;
- ostra niedokrwistość hemolityczna;
- ostra niewydolność nerek wywołana ostrą martwicą kanalików nerkowych lub śródmiąższowym zapaleniem nerek.

Jeśli wystąpią ciężkie powikłania, takie jak niewydolność nerek, trombocytopenia lub niedokrwistość hemolityczna, konieczne jest przerwanie leczenia i nie należy nigdy powracać do leczenia ryfampicyną.

Sporadycznie obserwowano zaburzenia miesiączkowania podczas długotrwałego leczenia gruźlicy przy zastosowaniu schematu z ryfampicyną.

Ryfampicyna może powodować czerwone zabarwienie moczu, potu, śliny i łez. Należy uprzedzić o tym pacjenta. Miękkie soczewki kontaktowe mogą zostać trwale zabarwione.

4.3.2.2.7 Kompetencje personelu medycznego

Podczas stosowania leku pacjent powinien pozostawać pod kontrolą pulmonologa lub innego lekarza odpowiedniej specjalności.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

4.3.2.3 Nalmefen

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące nalmefenu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Selincro®. W Tab. 18 podsumowano charakterystykę nalmefenu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Selincro].

Tab. 18. Charakterystyka komparatorów – nalmefen.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Selincro 18 mg tabletki powlekane, 7 tabl., kod EAN: 05702157142033 Selincro 18 mg tabletki powlekane, 14 tabl., kod EAN: 05702157142040
Kod ATC	N07BB05
Substancja czynna	Nalmefen
Zarejestrowane wskazania	Produkt leczniczy Selincro jest wskazany w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu, u których występuje wysoki poziom ryzyka picia (DRL, ang. <i>Drinking risk level</i>), bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji.
Dawkowanie	Produkt leczniczy Selincro należy przyjmować w razie potrzeby: każdego dnia, w którym pacjent przewiduje, że może być narażony na ryzyko wypicia alkoholu powinien przyjąć jedną tabletkę, najlepiej 1-2 godziny przed przewidywanym czasem picia alkoholu. Jeśli pacjent rozpoczął picie alkoholu bez przyjęcia produktu leczniczego Selincro, powinien przyjąć jedną tabletkę tak szybko, jak to możliwe. Maksymalna dawka produktu leczniczego Selincro to jedna tabletka na dobę. Produkt leczniczy Selincro może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Nalmefen jest modulatorem układu opioidowego o odrębnym profilu działania na receptory μ , δ i κ . • Badania in vitro wykazały, że nalmefen jest selektywnym ligandem receptora opioidowego o działaniu antagonistycznym na receptory μ i δ oraz działaniu częściowo agonistycznym na receptor κ.

- | | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Badania in vivo wykazały, że nalmefen ogranicza spożycie alkoholu, prawdopodobnie poprzez modulowanie czynności układu mezolimbiczno-korowego. |
|--|--|

Źródło: ChPL Selincro

4.3.2.3.1 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Selincro jest wskazany w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu, u których występuje wysoki poziom ryzyka picia (DRL, ang. *Drinking risk level*), bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji.

Produkt leczniczy Selincro należy przepisywać jedynie w połączeniu ze stałym wsparciem psychospołecznym ukierunkowanym na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu.

Leczenie produktem leczniczym Selincro należy rozpoczynać jedynie u pacjentów, u których DRL utrzymuje się na wysokim poziomie po dwóch tygodniach od wstępnej oceny.

4.3.2.3.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Podczas wstępnej wizyty należy dokonać oceny stanu klinicznego pacjenta, stopnia uzależnienia od alkoholu oraz poziomu spożycia alkoholu (na podstawie informacji podanych przez pacjenta). Następnie należy poprosić pacjenta o odnotowywanie przez około dwa tygodnie ilości spożywanego alkoholu.

Na następnej wizycie, można rozpocząć leczenie produktem leczniczym Selincro u pacjentów, u których DRL utrzymuje się na wysokim poziomie w okresie tych dwóch tygodni. Produkt leczniczy należy stosować w połączeniu z interwencją psychospołeczną ukierunkowaną na przestrzeganie zasad leczenia i zmniejszenie spożycia alkoholu.

Produkt leczniczy Selincro należy przyjmować w razie potrzeby: każdego dnia, w którym pacjent przewiduje, że może być narażony na ryzyko wypicia alkoholu powinien przyjąć jedną tabletkę, najlepiej 1-2 godziny przed przewidywanym czasem picia alkoholu. Jeśli pacjent rozpoczął picie alkoholu bez przyjęcia produktu leczniczego Selincro, powinien przyjąć jedną tabletkę tak szybko, jak to możliwe.

Maksymalna dawka produktu leczniczego Selincro to jedna tabletka na dobę. Produkt leczniczy Selincro może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia

W kluczowych badaniach największą poprawę obserwowano w ciągu pierwszych 4 tygodni. Należy dokonywać regularnej (np. comiesięcznej) oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie i potrzeby kontynuowania farmakoterapii. Lekarz powinien kontynuować ocenianie postępów pacjenta w ograniczaniu spożycia alkoholu, ogólne funkcjonowanie pacjenta, przestrzeganie przez pacjenta zasad terapii oraz ocenę wszelkich możliwych działań niepożądanych. Dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Selincro w randomizowanych badaniach z grupą kontrolną obejmują okres od 6 do 12 miesięcy. Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Selincro dłużej niż przez 1 rok.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Brak szczególnych zaleceń dotyczących dostosowania dawki w tej populacji pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Brak szczególnych zaleceń dotyczących dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności Selincro u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Selincro jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletkę powlekaną należy połykać w całości. Tabletki powlekanej nie należy dzielić lub rozkruszać, ponieważ nalmefen może powodować uczulenia skóry w wyniku bezpośredniego kontaktu ze skórą.

4.3.2.3.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na układ nerwowy, leki stosowane w leczeniu uzależnienia od alkoholu, kod ATC: N07BB05.

Nalmefen jest modulatorem układu opioidowego o odrębnym profilu działania na receptory μ , δ i κ .

- Badania in vitro wykazały, że nalmefen jest selektywnym ligandem receptora opioidowego o działaniu antagonistycznym na receptory μ i δ oraz działaniu częściowo agonistycznym na receptor κ .
- Badania in vivo wykazały, że nalmefen ogranicza spożycie alkoholu, prawdopodobnie poprzez modulowanie czynności układu mezolimbiczno-korowego.

Dane pochodzące z badań nieklinicznych, badań klinicznych i piśmiennictwa nie sugerują, by stosowanie produktu leczniczego Selincro wiązało się z ryzykiem uzależnienia lub nadużywania produktu w żadnej postaci.

4.3.2.3.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Pacjenci przyjmujący leki z grupy agonistów receptorów opioidowych (takie jak opioidowe leki przeciwbólowe, opioidy stosowane w leczeniu substytucyjnym agonistami receptorów opioidowych (np. metadon) lub częściowi agoniści (np. buprenorfina)).
- Pacjenci uzależnieni od opioidów aktualnie lub w niedawnej przeszłości.
- Pacjenci z ostrymi objawami z odstawienia opioidów.

- Pacjenci, u których podejrzewa się stosowanie opioidów w ostatnim czasie.
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasyfikacja Child-Pugh).
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m² pc.).
- Pacjenci z ostrym zespołem z odstawienia alkoholu w ostatnim czasie (przebiegającym z omamami, napadami drgawek i *delirium tremens*).

4.3.2.3.5 Przedawkowanie

W badaniu z udziałem pacjentów z rozpoznaniem nałogowego hazardu badano zastosowanie nalmefenu w dawkach do 90 mg/dobę przez 16 tygodni. W badaniu z udziałem pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego, 20 pacjentów otrzymywało nalmefen w dawce 108 mg/dobę przez ponad dwa lata. Donoszono o przypadku przyjęcia pojedynczej dawki 450 mg nalmefenu, która nie spowodowała zmian ciśnienia krwi, częstości akcji serca, częstości oddechów i temperatury ciała.

W tych sytuacjach nie obserwowano innych niż zwykle występujące działań niepożądanych, jednak doświadczenie w tym zakresie jest ograniczone.

Postępowanie w przypadku przedawkowania powinno polegać na obserwacji pacjenta i leczeniu objawowym.

4.3.2.3.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania reakcji niepożądanych podana w Tab. 19 obliczono na podstawie trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów uzależnionych od alkoholu.

Do najczęstszych działań niepożądanych należały nudności, zawroty głowy, bezsenność i bóle głowy. W większości reakcje te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, występowały na początku leczenia i trwały przez krótki czas.

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie stanu splątania oraz, rzadko, omamów i dysocjacji. W większości reakcje te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, występowały na początku leczenia i trwały przez krótki czas (od kilku godzin do kilku dni). Większość tych reakcji niepożądanych ustąpiła w miarę kontynuowania leczenia i nie obserwowano ich nawrotu po powtórным podaniu leku. Działania te były na ogół krótkotrwałe, jednak mogły one być objawami psychozy alkoholowej, zespołu z odstawienia alkoholu lub współwystępującej choroby psychicznej.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (niemożliwa do oszacowania na podstawie dostępnych danych).

Tab. 19. Działania niepożądane - nalmefen.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsenna
	Często	Zaburzenia snu
		Stany splątania
		Niepokój ruchowy
		Zmniejszone libido (w tym zanik libido)
	Niezbyt często	Omamy (w tym omamy słuchowe, dotykowe, wzrokowe i somatyczne) Dysocjacja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy Ból głowy
	Często	Senność
		Drżenie
		Zaburzenia uwagi
		Parestezje Niedoczulica
Zaburzenia oka	Nieznana	Zaburzenia widzenia (w większości przemijające)
Zaburzenia serca	Często	Tachykardia
		Kołatanie
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Wymioty
		Suchość jamy ustnej
		Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nadmierna potliwość
	Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy
		Pokrzywka
		Świąd
		Wysypka
		Rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Skurcze mięśni
	Nieznana	Ból mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia
		Astenia
		Złe samopoczucie
		Nieprawidłowe czucie
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie masy ciała

4.3.2.3.7 Kompetencje personelu medycznego

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

4.3.2.4 Naltrexon

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące nalmefenu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Adepend®. W Tab. 20 Tab. 18 podsumowano charakterystykę nalmefenu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Adepend].

Tab. 20. Charakterystyka komparatorów – nalmefen.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Selincro 18 mg tabletki powlekane, 7 tabl., kod EAN: 05702157142033 Selincro 18 mg tabletki powlekane, 14 tabl., kod EAN: 05702157142040
Kod ATC	N07BB05
Substancja czynna	Nalmefen
Zarejestrowane wskazania	Produkt leczniczy Selincro jest wskazany w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu, u których występuje wysoki poziom ryzyka picia (DRL, ang. <i>Drinking risk level</i>), bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji.
Dawkowanie	Produkt leczniczy Selincro należy przyjmować w razie potrzeby: każdego dnia, w którym pacjent przewiduje, że może być narażony na ryzyko wypicia alkoholu powinien przyjąć jedną tabletkę, najlepiej 1-2 godziny przed przewidywanym czasem picia alkoholu. Jeśli pacjent rozpoczął picie alkoholu bez przyjęcia produktu leczniczego Selincro, powinien przyjąć jedną tabletkę tak szybko, jak to możliwe. Maksymalna dawka produktu leczniczego Selincro to jedna tabletkę na dobę. Produkt leczniczy Selincro może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Nalmefen jest modulatorem układu opioidowego o odrębnym profilu działania na receptory μ , δ i κ . • Badania in vitro wykazały, że nalmefen jest selektywnym ligandem receptora opioidowego o działaniu antagonistycznym na receptory μ i δ oraz działaniu częściowo agonistycznym na receptor κ. • Badania in vivo wykazały, że nalmefen ogranicza spożycie alkoholu, prawdopodobnie poprzez modulowanie czynności układu mezolimbiczno-korowego.

Źródło: ChPL Selincro

4.3.2.4.1 Zarejestrowane wskazania

Adepend jest stosowany w ramach ogólnego programu leczenia alkoholizmu w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby, jako lek wspomagający abstynencję oraz zmniejszający potrzebę napicia się alkoholu („pragnienie”).

4.3.2.4.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia należy się upewnić, że pacjent nie przyjmuje opioidów.

Zgodnie z krajowymi wytycznymi leczeniem naltreksonem powinno być rozpoczęte i nadzorowane wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów uzależnionych od alkoholu.

Leczeniem naltreksonem należy rozważyć tylko u pacjentów, którzy nie przyjmowali opioidów przez wystarczająco długi okres.

Leczenie należy rozpocząć od małej dawki naltreksonu, zgodnie ze schematem leczenia indukcyjnego.

Dawki większe niż 150 mg nawet tylko w ciągu jednej doby mogą nasilić działania niepożądane i dlatego nie są zalecane.

Dorośli

Zalecana dawka chlorowodorku naltreksonu u dorosłych wynosi 50 mg na dobę (1 tabletka na dobę).

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

Produkt Adepend 50 mg w postaci tabletek powlekanych nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, w przedstawionym powyżej wskazaniu, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Osoby w wieku podeszłym

Nie określono bezpieczeństwa stosowania leczenia uzależnienia od opiatów u osób w podeszłym wieku.

Pacjenci z chorobami wątroby i (lub) nerek

Tabletki powlekane Adepend 50 mg są przeciwwskazane do stosowania u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby i (lub) nerek.

U pacjentów z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami wątroby i (lub) nerek produkt Adepend, 50 mg w postaci tabletek powlekanych należy stosować z dużą ostrożnością i pod ścisłym nadzorem. Należy rozważyć dostosowanie dawkowania u pacjenta.

Sposób podawania

Tabletki powlekane Adepend 50 mg powinny być przyjmowane z płynem.

Czas trwania leczenia

Nie można określić typowego czasu trwania leczenia, ponieważ produkt Adepend 50 mg w postaci tabletek powlekanych jest stosowany jako terapia uzupełniająca, a czas powrotu do zdrowia u pacjentów uzależnionych od alkoholu jest zróżnicowany nawet wówczas, gdy mają oni wsparcie psychologiczne. Zalecany czas trwania leczenia wynosi co najmniej 3 miesiące, konieczne może być jednak wydłużenie leczenia. Skuteczność udowodniona jest w badaniach z grupą kontrolną w okresie do 12 miesięcy.

Chlorowodorek naltreksonu nie powoduje zależności psychicznej ani fizycznej. W czasie długotrwałego leczenia nie występuje osłabienie działania antagonistycznego.

4.3.2.4.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w uzależnieniu od alkoholu, kod ATC: N07BB04.

Chlorowodorek naltreksonu jest stosowanym doustnie, długo działającym, swoistym antagonistą opioidów. Chlorowodorek naltreksonu wiąże się kompetycyjnie z receptorami zlokalizowanymi w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, blokując dostęp podawanych egzogennie opioidów do tych receptorów.

Leczenie tabletkami powlekаныmi Adepend 50 mg nie prowadzi do uzależnienia fizycznego ani psychicznego. Nie stwierdza się tolerancji na efekt antagonizujący działanie opioidów.

Mechanizm działania naltreksonu nie został całkowicie wyjaśniony. Podejrzewa się interakcję z endogennym układem opioidowym. Istnieje hipoteza, iż spożycie alkoholu u ludzi wzmacnia indukowaną przez alkohol stymulację endogennego układu opioidowego.

Leczenie tabletkami powlekаныmi Adepend 50 mg nie polega na wywołaniu niechęci i nie powoduje reakcji po spożyciu alkoholu. W związku z tym nie występują reakcje podobne jak po podaniu disulfiramu.

Głównym skutkiem leczenia produktem Adepend 50 mg w postaci tabletek powlekanych wydaje się być zmniejszenie ryzyka pełnego nawrotu choroby po spożyciu niewielkiej ilości alkoholu. Daje to pacjentowi możliwość uniknięcia pełnego nawrotu przy całkowitej utracie kontroli, dzięki zmniejszonej stymulacji.

Chlorowodorek naltreksonu zmniejsza potrzebę napicia się alkoholu („pragnienie”) w czasie abstynencji oraz po spożyciu alkoholu. Osłabienie potrzeby napicia się alkoholu zmniejsza ryzyko pełnego nawrotu u abstynentów i nie-abstynentów.

4.3.2.4.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na naltrekson lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Ostre zapalenie wątroby lub niewydolność wątroby.
- Ciężkie lub ostrego zaburzenia czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- Pacjenci przyjmujący analgetyki opioidowe.
- Jednoczesne stosowanie z lekami zawierającymi opioidy.
- Jednoczesne stosowanie z metadonem.
- U pacjentów uzależnionych od opioidów mogą wystąpić objawy ostrego zespołu odstawiennego.
- Pacjenci z objawami zespołu odstawiennego po podaniu chlorowodoru naloksonu (dodatni wynik testu prowokacji z naloksonem).
- Dodatni wynik badania moczu w kierunku opioidów.

4.3.2.4.5 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenie z przedawkowaniem chlorowodorku naltreksonu jest ograniczone. Nie stwierdzono działania toksycznego u ochotników otrzymujących 800 mg chlorowodorku naltreksonu na dobę przez tydzień.

Leczenie

W przypadku przedawkowania pacjentów należy dokładnie kontrolować i leczyć objawowo.

4.3.2.4.6 Działania niepożądane

Wydaje się, że obserwowane działania niepożądane naltreksonu są podobne u pacjentów uzależnionych od alkoholu, jak i uzależnionych od opioidów. Poważne działania niepożądane nie są rzadkie.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: opryszczka wargowa, grzybica stóp

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: uogólnione powiększenie węzłów chłonnych

rzadko: idiopatyczna plamica małopłytkowa

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zmniejszenie apetytu

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często: nerwowość, lęk, bezsenność

Często: drażliwość, zaburzenia afektywne

Niezbyt często: omamy, splątanie, przygnębienie, depresja, paranoja, dezorientacja, koszmary, pobudzenie, zaburzenia popędu płciowego, niezwykle sny

Rzadko: myśli samobójcze, próby samobójcze

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy, niepokój zwłaszcza ruchowy

Często: zawroty głowy

Niezbyt często: drżenie, senność

Zaburzenia oka

Często: nasilone łzawienie

Niezbyt często: nieostre widzenie, podrażnienie i obrzęk oka, światłowstręt, zmęczenie lub ból oka, nieomamione widzenie barw

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: dyskomfort, ból ucha, szum w uszach, zawrót głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia serca

Często: częstoskurcz, kołatania serca, nieprawidłowości w EKG

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: zmiany ciśnienia tętniczego, nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: ból w klatce piersiowej

Niezbyt często: przekrwienie nosa, dyskomfort w obrębie nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie, choroby jamy ustnej i gardła, zwiększone ślinienie, choroby zatok, duszność, dysfonia, kaszel, ziewanie

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: ból brzucha, nudności, wymioty

Często: biegunka, zaparcie

Niezbyt często: wzdęcie z oddawaniem wiatrów, hemoroidy, wrzody, suchość w jamie ustnej

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: choroby wątroby, podwyższone stężenia bilirubiny, zapalenie wątroby (podczas leczenia możliwe jest podwyższenie aktywności aminotransferaz, po zakończeniu przyjmowania produktu leczniczego Adepend w ciągu kilku tygodni aktywność aminotransferaz powraca do wartości początkowych).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka

Niezbyt często: łojotok, świąd, trądzik, łysienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: ból stawów i mięśni

Niezbyt często: ból pachwin

Bardzo rzadko: rozpad mięśni prążkowanych

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: częstomocz, trudności w oddawaniu moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: opóźniony wytrysk nasienia, zaburzenia erekcji, zaburzenia popędu płciowego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: astenia

Często: pragnienie, zwiększona energia, dreszcze, nadmierna potliwość

Niezbyt często: zwiększenie łaknienia, utrata masy ciała, przyrost masy ciała, gorączka, ból, uczucie zimna w kończynach, uderzenia gorąca

4.3.2.4.7 Kompetencje personelu medycznego

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Zgodnie z zaleceniami krajowymi leczenie powinno być zapoczątkowane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów uzależnionych od alkoholu.

4.3.2.5 Sertralina

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące sertraliny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Zoloft®. W Tab. 21 podsumowano charakterystykę sertraliny, będącej jednym z komparatorów w analizie [ChPL Zoloft].

Tab. 21. Charakterystyka komparatorów – sertralina.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	ZOLOFT, 50 mg, tabletki powlekane, kod EAN: 05909990753116 ZOLOFT, 100 mg, tabletki powlekane, kod EAN: 05909990753215
Kod ATC	N06AB06.
Substancja czynna	Sertralina
Zarejestrowane wskazania	Sertralina jest wskazana w leczeniu: • Epizodów dużej depresji. Zapobieganiu nawrotowi epizodów dużej depresji. • Lęku napadowego z towarzyszącą (lub nie) agorafobią. • Zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (ZO-K) u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat. • Zespołu lęku społecznego. • Zespołu lęku pourazowego, tzw. <i>post-traumatic stress disorder</i> (PTSD).
Dawkowanie	<u>Początek leczenia</u> <i>Depresja i ZO-K</i> Leczenie sertralina należy rozpocząć od dawki 50 mg na dobę. <i>Lęk napadowy, PTSD i zespół lęku społecznego</i> Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg na dobę. Po tygodniu dawka powinna być zwiększona do 50 mg raz na dobę. Ten schemat dawkowania powoduje zmniejszenie częstości działań niepożądanych charakterystycznych dla początkowej fazy leczenia lęku napadowego. <u>Zwiększanie dawki</u> <i>Depresja, ZO-K, lęk napadowy, zespół lęku społecznego i PTSD</i> Pacjenci niereagujący na dawkę 50 mg mogą wymagać jej zwiększenia. Zmian dawkowania należy dokonywać w odstępach co najmniej jednego tygodnia, każdorazowo o 50 mg, aż do maksymalnej dawki 200 mg na dobę. Biorąc pod uwagę okres półtrwania w fazie eliminacji sertraliny (wynoszący 24 h), nie należy zmieniać dawkowania częściej niż raz na tydzień.

	Początek działania terapeutycznego może nastąpić w ciągu 7 dni, jednakże dla osiągnięcia pełnego efektu terapeutycznego potrzeba zwykle więcej czasu (szczególnie w przypadku ZO-K). <u>Leczenie podtrzymujące</u> W okresie długotrwałego leczenia podtrzymującego dawkowanie powinno być utrzymane na najniższym poziomie zapewniającym efekt terapeutyczny, a następnie dostosowywane zależnie od potrzeby.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>In vitro</i> sertralina jest silnym i swoistym inhibitorem wychwytu serotoniny (5HT) w komórkach nerwowych, co u zwierząt powoduje nasilenie działania 5HT. Ma jedynie bardzo słaby wpływ na wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy. W dawkach leczniczych, sertralina blokuje wychwyt serotoniny w płytkach krwi ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby produkt leczniczy działał stymulująco, sedatywnie, cholinolitycznie lub kardiotoxycznie. W kontrolowanych badaniach u zdrowych ochotników sertralina nie powodowała sedacji ani nie wpływała na sprawność psychomotoryczną. Jako selektywny inhibitor wychwytu 5HT, sertralina nie wpływa na przekazywanie katecholaminergiczne. Sertralina nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych (cholinergicznych), serotoninowych, dopaminergicznych, adrenergicznych, histaminergicznych, GABA ani do receptorów benzodiazepinowych. Długotrwałe podawanie sertraliny zwierzętom prowadziło do zmniejszenia liczby i wrażliwości receptorów noradrenergicznych w mózgu. Podobny efekt obserwowano podczas podawania innych leków przeciwdepresyjnych i stosowanych w leczeniu ZO-K.

Źródło: ChPL Zoloft

4.3.2.5.1 Zarejestrowane wskazania

Sertralina jest wskazana w leczeniu:

- Epizodów dużej depresji. Zapobieganiu nawrotowi epizodów dużej depresji.
- Lęku napadowego z towarzyszącą (lub nie) agorafobią.
- Zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (ZO-K) u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat.
- Zespołu lęku społecznego.
- Zespołu lęku pourazowego, tzw. *post-traumatic stress disorder* (PTSD).

4.3.2.5.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Początek leczenia

Depresja i ZO-K

Leczenie sertralina należy rozpocząć od dawki 50 mg na dobę.

Lęk napadowy, PTSD i zespół lęku społecznego

Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg na dobę. Po tygodniu dawka powinna być zwiększona do 50 mg raz na dobę. Ten schemat dawkowania powoduje zmniejszenie

częstości działań niepożądanych charakterystycznych dla początkowej fazy leczenia lęku napadowego.

Zwiększanie dawki

Depresja, ZO-K, lęk napadowy, zespół lęku społecznego i PTSD

Pacjenci niereagujący na dawkę 50 mg mogą wymagać jej zwiększenia. Zmian dawkowania należy dokonywać w odstępach co najmniej jednego tygodnia, każdorazowo o 50 mg, aż do maksymalnej dawki 200 mg na dobę. Biorąc pod uwagę okres półtrwania w fazie eliminacji sertraliny (wynoszący 24 h), nie należy zmieniać dawkowania częściej niż raz na tydzień.

Początek działania terapeutycznego może nastąpić w ciągu 7 dni, jednakże dla osiągnięcia pełnego efektu terapeutycznego potrzeba zwykle więcej czasu (szczególnie w przypadku ZO-K).

Leczenie podtrzymujące

W okresie długotrwałego leczenia podtrzymującego dawkowanie powinno być utrzymane na najniższym poziomie zapewniającym efekt terapeutyczny, a następnie dostosowywane zależnie od potrzeby.

Depresja

Długotrwałe leczenie może być również konieczne w celu zapobiegania nawrotom epizodów dużej depresji. W większości przypadków zalecana dawka jest taka sama, jaką stosuje się w trakcie bieżącego epizodu. Chorzy na depresję powinni być leczeni wystarczająco długo, co najmniej 6 miesięcy, aby upewnić się, że objawy choroby ustąpiły.

Lęk napadowy i ZO-K

W przypadku lęku napadowego i ZO-K należy regularnie oceniać potrzebę kontynuowania leczenia, ponieważ w tych zaburzeniach zdolność zapobiegania nawrotom nie została udowodniona.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku produkt leczniczy należy stosować ostrożnie, ponieważ może u nich występować zwiększone ryzyko hiponatremii.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby sertralinę należy stosować ostrożnie. Należy stosować mniejsze dawki produktu leczniczego lub zmniejszyć częstość jego podawania. Ponieważ brak odpowiednich danych klinicznych, sertraliny nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek dostosowanie dawki nie jest wymagane.

Dzieci i młodzież

Stosowanie u dzieci i młodzieży z ZO-K

Wiek 13-17 lat: początkowo 50 mg raz na dobę.

Wiek 6-12 lat: początkowo 25 mg raz na dobę. Po tygodniu dawka może być zwiększona do 50 mg raz na dobę.

Gdy brak spodziewanego efektu po dawce 50 mg na dobę, kolejne dawki mogą być większe w kolejnych tygodniach, w zależności od potrzeb. Dawka maksymalna wynosi 200 mg na dobę. Zwiększając dawkę dobową powyżej 50 mg należy wziąć jednak pod uwagę mniejszą masę ciała u dzieci w porównaniu z dorosłymi. Nie należy zmieniać dawkowania częściej niż raz na tydzień.

Nie wykazano skuteczności stosowania produktu leczniczego w przypadkach dużej depresji u dzieci.

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Sposób podawania

Sertralina powinna być podawana jeden raz na dobę, rano lub wieczorem. Sertralinę w postaci tabletek można przyjmować z posiłkami lub niezależnie od nich.

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia sertralina

Należy unikać nagłego odstawienia. Zaprzeszając leczenia sertralina, dawka powinna być zmniejszana stopniowo przez okres co najmniej jednego lub dwóch tygodni, aby ograniczyć ryzyko wystąpienia reakcji odstawienia. Jeżeli po zmniejszeniu dawki lub po zakończeniu leczenia wystąpią objawy odstawienia produktu leczniczego, należy rozważyć ponowne podanie zalecanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w sposób stopniowy.

4.3.2.5.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, kod ATC: N06AB06.

In vitro sertralina jest silnym i swoistym inhibitorem wychwyty serotoniny (5HT) w komórkach nerwowych, co u zwierząt powoduje nasilenie działania 5HT. Ma jedynie bardzo słaby wpływ na wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy. W dawkach leczniczych, sertralina blokuje wychwyt serotoniny w płytkach krwi ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby produkt leczniczy działał stymulująco, sedatywnie, cholinolitycznie lub kardi toksycznie. W kontrolowanych badaniach u zdrowych ochotników sertralina nie powodowała sedacji ani nie wpływała na sprawność psychomotoryczną. Jako selektywny inhibitor wychwyty 5HT, sertralina nie wpływa na przekąźnictwo katecholaminergiczne. Sertralina nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych (cholinergicznych), serotoninowych, dopaminergicznych, adrenergicznych, histaminergicznych, GABA ani do receptorów benzodiazepinowych. Długotrwałe podawanie sertraliny zwierzętom prowadziło do zmniejszenia liczby i wrażliwości receptorów noradrenergicznych w mózgu. Podobny efekt obserwowano podczas podawania innych leków przeciwdepresyjnych i stosowanych w leczeniu ZO-K.

4.3.2.5.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

- Jednoczesne stosowanie nieodwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) jest przeciwwskazane z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego, który przebiega z objawami, takimi jak pobudzenie psychoruchowe, drżenie mięśniowe i hipertermia. Nie należy rozpoczynać stosowania sertraliny w ciągu co najmniej 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO. Sertralinę należy odstawić na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO.
- Jednoczesne stosowanie pimozydu.

4.3.2.5.5 Przedawkowanie

Toksyczność

Margines bezpieczeństwa stosowania sertraliny zależy od populacji pacjentów i (lub) przyjmowania innych produktów leczniczych.

Zgłaszano zgony po przedawkowaniu sertraliny, samej lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi i (lub) alkoholem. Dlatego w każdym przypadku przedawkowania należy podjąć intensywne postępowanie medyczne.

Objawy

Do objawów przedawkowania należą działania niepożądane sertraliny, takie jak senność, zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego (np. nudności i wymioty), tachykardia, drżenia, pobudzenie i zawroty głowy. Rzadziej opisywanym objawem była śpiączka.

Po przedawkowaniu sertraliny, zgłaszano również wydłużenie odstępu QTc lub wystąpienie częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*, dlatego należy monitorować zapis EKG.

Postępowanie

Nie istnieje swoista odtrutka dla sertraliny. Należy zapewnić i utrzymać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić odpowiednie dostarczanie tlenu i wentylację, gdy jest to konieczne. Węgiel aktywny, który można zastosować w połączeniu ze środkiem przeczyszczającym, może być tak samo, a nawet bardziej skuteczny niż płukanie żołądka i należy brać go pod uwagę przy leczeniu przedawkowania.

Nie zaleca się indukowania wymiotów. Zaleca się monitorowanie funkcji serca (np. EKG) i podstawowych parametrów fizjologicznych, jak też ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące. Ze względu na dużą objętość dystrybucji sertraliny, małe jest prawdopodobieństwo skuteczności wymuszonej diurezy, dializy, hemoperfuzji i transfuzji wymiennej.

4.3.2.5.6 Działania niepożądane

Najczęstszym działaniem niepożądanym są nudności. W leczeniu zespołu lęku społecznego u 14% mężczyzn leczonych sertralina występowały zaburzenia seksualne (niezdolność do ejakulacji) w porównaniu z 0% w grupie placebo. Te działania niepożądane są zależne od dawki i często mają charakter przemijający podczas dalszego leczenia.

Profil działań niepożądanych często obserwowanych w podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach z udziałem pacjentów z ZO-K, lękiem napadowym, PTSD i zespołem lęku społecznego był podobny do zaobserwowanego w badaniach klinicznych pacjentów z depresją.

Tab. 22 przedstawia działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (częstość nie jest znana) oraz w badaniach klinicznych kontrolowanych za pomocą placebo (z udziałem łącznie 2542 pacjentów leczonych sertralina i 2145 osób otrzymujących placebo), dotyczących depresji, ZO-K, lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego. Niektóre działania niepożądane na produkt leczniczy wymienione w Tab. 22 mogą zmniejszać swoje nasilenie i częstość występowania w trakcie dalszego leczenia, i zazwyczaj nie wymagają odstawienia produktu leczniczego.

Tab. 22. Działania niepożądane - sertralina.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, nieżyt nosa	zapalenie żołądka i jelit, zapalenie ucha środkowego	zapalenie uchyłków jelita ⁵	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			nowotwór		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				powiększenie węzłów chłonnych, małopłytkowość ⁵ , leukopenia ⁵	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość*, alergia sezonowa*	reakcje anafilaktoidalne*	
Zaburzenia endokrynologiczne			Niedoczynność tarczycy*	Hiperprolaktynemia ⁵ , Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ⁵	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia*		Hipercholesterolemia, cukrzyca*, hipoglikemia*, hiperglikemia ⁵ , hiponatremia ⁵	
Zaburzenia psychiczne	bezsenność	lęk*, depresja*, pobudzenie*, zmniejszenie libido*, nerwowość, depersonalizacja, koszmary senne, bruksizm	myśli i (lub) zachowania samobójcze, zaburzenia psychiatryczne*, zaburzenia myślenia, apatia, omamy*, agresja*, nastrój euforyczny*, urojenia	zaburzenia konwersyjne ⁵ , dziwaczne sny ⁵ , uzależnienie od leków, lunatyzm, przedwczesny wytrysk	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, bóle głowy*, senność	drżenie, zaburzenia ruchowe (w tym zaburzenia pozapiramidowe, takie jak: hiperkineza, hipertonia, dystonia, zgrzytanie zębami lub zaburzenia chodu), parestezje*, wzmożone napięcie mięśni*, zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku	niepamięć, niedoczulica*, mimowolne skurcze mięśni*, omdlenia*, hiperkineza*, migrena*, drgawki*, położeniowe zawroty głowy, zaburzenia koordynacji, zaburzenia mowy	śpiączka*, akatyzja, dyskineza, przeczuła, skurcz naczyń mózgowych (w tym zespół przejściowego skurczu naczyń mózgowych oraz zespół Calla Fleminga)* ⁵ , niepokój psychoruchowy* ⁵ , zaburzenia czucia, choreoatetoz* ⁵ ; objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z zespołem serotoninowym* lub złośliwym zespołem neuroleptycznym, takie jak: pobudzenie, splątanie, obfite pocenie się, biegunka, gorączka, nadciśnienie tętnicze, sztywność mięśni, tachykardia ⁵ . W niektórych przypadkach miało to związek z jednoczesnym stosowaniem leków serotoninergicznych.	
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia*	rozszerzenie źrenic*	ubytki pola widzenia, jaskra, podwójne widzenie, światłowstręt, krwotok do komory przedniej oka* ⁵ , anizokoria* ⁵ , nieprawidłowe widzenie ⁵ , zaburzenia wydzielania łez	makulopatia
Zaburzenia ucha i błędnika		szum uszny*	ból ucha		
Zaburzenia serca		kołatanie serca*	tachykardia*, zaburzenia serca	zawał mięśnia sercowego* ⁵ , częstoskurcz komorowy (torsade de pointes)* ⁵ , bradykardia, wydłużenie odstępu QTc*	
Zaburzenia naczyniowe		uderzenia gorąca	nieprawidłowe krwawienia (takie jak krwawienia z przewodu pokarmowego)*, nadciśnienie tętnicze*, nagłe zaczerwienienie nie skóry, krwimocz*	niedokrwienie obwodowe	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		ziewanie*	duszność, krwawienie z nosa*, skurcz oskrzeli*	hiperwentylacja, choroba śródmiąższowa płuc ⁵ , eozynofilowe zapalenie płuc, skurcz krtani, dysfonia, świst krtaniowy ⁵ , hipowentylacja, czkawka	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, biegunka, suchość w jamie ustnej	niestrawność, zaparcia*, ból brzucha*, wymioty*, wzdęcia	smoliste stolce, choroby zębów, zapalenie przełyku, zapalenie języka, hemoroidy, nadmierne wydzielanie śliny, dysfagia, odbijanie, zaburzenia języka	owrzodzenie ust, zapalenie trzustki ⁵ , obecność świeżej krwi w stolcu, owrzodzenie języka, zapalenie jamy ustnej	mikroskopowe zapalenie jelita grubego ⁶
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				zaburzenia czynności wątroby, ciężkie zdarzenia wątrobowe (w tym zapalenie wątroby, żółtaczką oraz niewydolność wątroby)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		nadmierne pocenie się, wysypka*	obrzęk okołoooczodołowy*, pokrzywka*, łysienie*, świąd*, plamica*, zapalenie skóry, suchość skóry, obrzęk twarzy, zimne poty	rzadkie zgłoszenia ciężkich działań niepożądanych ze strony skóry (CDNS), w tym zespół Stevensa Johnsona* oraz nekroliza naskórka ⁵ , reakcje skórne ⁵ , nadmierna wrażliwość na światło ⁵ , obrzęk naczyńiorucho-wy, nieprawidłowa struktura włosów, nieprawidłowy zapach skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka grudkowa	
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej		bóle kręgosłupa, ból stawów*, ból mięśni	choroba zwyrodnieniowa stawów, tiki mięśniowe, bolesne skurcze mięśni*, osłabienie mięśni	rabdomioliza ⁵ , zaburzenia kości	szczękościsk*, zaburzenie przypominające acydurię glutarową typu II* (MADD, ang. multiple acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			częstomocz, zaburzenia w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu*, nietrzymanie moczu*, wielomocz, oddawanie moczu w nocy	opóźnienie w oddawaniu moczu*, skąpomocz	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niemożność osiągnięcia wytrysku	nieregularne miesiączkowa nie*, zaburzenia wzwodu	zaburzenia seksualne, krwotok miesiączkowy, krwotok z dróg rodnych, zaburzenia seksualne u kobiet	mlekokot*, zanikowe zapalenie sromu i pochwy, wydzielina z narządów płciowych, zapalenie żołądki i napletka [§] , ginekomastia*, bolesny wzwód prącia*	krwotok poporodowy [†]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie*	złe samopoczucie*, ból w klatce piersiowej*, astenia*, gorączka*	obrzęki obwodowe*, dreszcze, zaburzenia chodu*, nadmierne pragnienie	przepuklina, zmniejszenie tolerancji lekowej	
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała*	zwiększenie aktywności aminotransfazy, zwiększenie aktywności aminotransfazy asparaginowej*, zmniejszenie masy ciała*	zwiększone stężenie cholesterolu*, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, nieprawidłowości w wynikach badań nasienia, zaburzenia czynności płytek krwi [§]	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		urazy			
Procedury medyczne i chirurgiczne				zabieg rozszerzania naczyń	

*Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

[§]Częstość działań niepożądanych przedstawiona na podstawie oszacowanej górnej granicy 95% przedziału ufności z zastosowaniem „Zasady 3”.

[†]Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI/SNRI.

4.3.2.5.7 Kompetencje personelu medycznego

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

4.3.2.6 Gabapentyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące gabapentyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Neurontin®. W Tab. 23 podsumowano charakterystykę gabapentyny, będącej jednym z komparatorów w analizie [ChPL Neurontin].

Tab. 23. Charakterystyka komparatorów – gabapentyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	NEURONTIN 100, 100 mg, kapsułki twarde, kod EAN: 05909990769216 NEURONTIN 300, 300 mg, kapsułki twarde, kod EAN: 05909990769315 NEURONTIN 400, 400 mg, kapsułki twarde, kod EAN: 05909990769414
---	---

Kod ATC	N02BF01
Substancja czynna	Gabapentyna
Zarejestrowane wskazania	<u>Padaczka</u> Neurontin wskazany jest jako produkt leczniczy wspomagający w leczeniu napadów częściowych, z lub bez napadów wtórnie uogólnionych, u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Neurontin wskazany jest do stosowania w monoterapii napadów częściowych, z lub bez napadów wtórnie uogólnionych, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych. <u>Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego</u> Neurontin wskazany jest do stosowania w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, np. bolesnej neuropatii cukrzycowej i nerwobólu po przebytych półpaścu u dorosłych.
Dawkowanie	Gabapentynę u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych rozpoczyna się zwykle według schematu stopniowego zwiększania dawki: 300 mg w 1. dniu, 300 mg 2 razy na dobę w 2. dniu oraz 300 mg 3 razy na dobę w 3. dniu. Skuteczny zakres dawek wynosi 900-3600 mg/dobę, dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania gabapentyny przedstawiono w rozdziale 4.3.2.6.2. Niezależnie od wskazania, gabapentynę należy odstawiać stopniowo przez co najmniej 1 tydzień.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Gabapentyna szybko przenika do mózgu i zapobiega występowaniu napadów drgawkowych w wielu zwierzęcych modelach padaczki. Gabapentyna nie wykazuje powinowactwa do receptora GABAA ani GABAB i nie zmienia metabolizmu GABA. Nie wiąże się z receptorami innych neuroprzekaźników w mózgu i nie oddziałuje z kanałami sodowymi. Gabapentyna ma wysokie powinowactwo do podjednostki alfa 2 delta ($\alpha 2\delta$), zależnych od potencjału kanałów wapniowych. Sugerowano, że wiązanie 11 z podjednostką $\alpha 2\delta$ może przyczyniać się do działania przeciwdrgawkowego gabapentyny u zwierząt. Wyniki szerokiego zestawu badań nie wskazują na istnienie innych miejsc wiązania tego produktu leczniczego poza podjednostką $\alpha 2\delta$.

Źródło: ChPL Neurontin

4.3.2.6.1 Zarejestrowane wskazania

Padaczka

Neurontin wskazany jest jako produkt leczniczy wspomagający w leczeniu napadów częściowych, z lub bez napadów wtórnie uogólnionych, u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych.

Neurontin wskazany jest do stosowania w monoterapii napadów częściowych, z lub bez napadów wtórnie uogólnionych, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.

Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego

Neurontin wskazany jest do stosowania w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, np. bolesnej neuropatii cukrzycowej i nerwobólu po przebytych półpaścu u dorosłych.

4.3.2.6.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Dla wszystkich wskazań schemat ustalania dawki w przypadku rozpoczynania leczenia jest następujący:

- Dzień 1: 300 mg raz na dobę
- Dzień 2: 300 mg dwa razy na dobę
- Dzień 3: 300 mg trzy razy na dobę

Schemat ten zaleca się stosować u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.

Przerwanie stosowania gabapentyny

Zgodnie z obecnie stosowaną praktyką kliniczną, odstawienie gabapentyny powinno odbywać się stopniowo przez minimum tydzień, niezależnie od wskazania.

Padaczka

Padaczka zwykle wymaga długotrwałego leczenia. Dawkowanie ustala lekarz prowadzący zależnie od indywidualnej tolerancji i skuteczności.

Dorośli i młodzież

W badaniach klinicznych skuteczny zakres dawek wynosił od 900 do 3600 mg/dobę. Leczenie można rozpocząć od zwiększania dawki w sposób opisany powyżej (schemat ustalania dawki) lub podając 300 mg trzy razy na dobę w pierwszym dniu leczenia. Następnie, zależnie od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta na produkt leczniczy, dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę. U niektórych pacjentów wskazane może być wolniejsze zwiększanie dawki gabapentyny. Minimalny czas do osiągnięcia dawki 1800 mg/dobę wynosi 1 tydzień, do dawki 2400 mg/dobę wynosi łącznie dwa tygodnie, a do dawki 3600 mg/dobę wynosi łącznie trzy tygodnie. Dawki do 4800 mg/dobę były dobrze tolerowane w długoterminowych otwartych badaniach klinicznych. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym maksymalny odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin, by zapobiec napadom przetłomowym.

Dzieci w wieku 6 lat i starsze

Dawka początkowa powinna wynosić od 10 do 15 mg/kg mc./dobę. Dawka skuteczna osiągana jest przez stopniowe zwiększanie dawki przez okres około trzech dni. Dawka skuteczna gabapentyny u dzieci w wieku 6 lat i starszych wynosi 25 do 35 mg/kg mc./dobę. Dawki do 50 mg/kg mc./dobę były dobrze tolerowane w długoterminowym badaniu klinicznym. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym maksymalny odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin.

Nie jest konieczne monitorowanie stężenia gabapentyny w osoczu w celu optymalizacji leczenia gabapentyną. Ponadto gabapentyna może być stosowana w skojarzeniu z innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi bez obawy o zmiany stężenia w osoczu samej gabapentyny lub stężenia w surowicy innych produktów leczniczych o działaniu przeciwpadaczkowym.

Obwodowy ból neuropatyczny

Dorośli

Leczenie można rozpocząć od zwiększania dawki w sposób opisany powyżej (schemat ustalania dawki). Leczenie można też rozpocząć od podania 900 mg/dobę w trzech równych dawkach podzielonych. Następnie - zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na produkt leczniczy i tolerancji - dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę. U niektórych pacjentów wskazane może być wolniejsze zwiększanie dawki gabapentyny. Minimalny czas do osiągnięcia dawki 1800 mg/dobę wynosi tydzień, do dawki 2400 mg/dobę - łącznie dwa tygodnie, a do dawki 3600 mg/dobę - łącznie trzy tygodnie.

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, takiego jak bolesna neuropatia cukrzycowa czy nerwoból po przebytych półpaścu, w badaniach klinicznych przez okres dłuższy niż 5 miesięcy. Jeżeli pacjent wymagał będzie podawania produktu leczniczego przez okres dłuższy niż 5 miesięcy z powodu obwodowego bólu neuropatycznego, lekarz prowadzący powinien ocenić stan kliniczny pacjenta i konieczność stosowania dalszego leczenia.

Informacja wspólna dla wszystkich wskazań do stosowania

U pacjentów w złym stanie ogólnym, tzn. z małą masą ciała, u pacjentów po przeszczepie itp., dawkowanie należy zwiększać wolniej - stosując mniejsze dawki, albo wydłużając odstęp pomiędzy kolejnym zwiększeniem dawki dobowej.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku może być konieczna modyfikacja dawki ze względu na pogarszającą się z wiekiem wydolność nerek (patrz Tab. 24). Senność, obrzęki obwodowe, astenia mogą występować częściej u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i (lub) poddawanych hemodializie zaleca się zmodyfikowanie dawkowania w sposób opisany w Tab. 24. W celu zgodnego z zaleceniami dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek mogą zostać zastosowane kapsułki zawierające 100 mg gabapentyny.

Tab. 24. Dawkowanie gabapentyny u dorosłych w zależności od stopnia niewydolności nerek.

Klirens kreatyniny (mL/min)	Całkowita dawka dobową ^a (mg/dobę)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15 ^c	150 ^b -300

a) Całkowita dawka dobową powinna być podawana w trzech dawkach podzielonych. Redukcję dawki stosuje się u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny < 79 mL/min).

b) Dawkę dobową 150 mg należy podawać jako 300 mg, co drugi dzień.

Klirens kreatyniny (mL/min)	Całkowita dawka dobową ^a (mg/dobę)
c) W przypadku pacjentów z klirens kreatyniny < 15 mL/min dawkę dobową należy zmniejszyć proporcjonalnie do wartości klirensu kreatyniny (np. pacjenci z klirens kreatyniny wynoszącym 7,5 mL/min powinni otrzymywać połowę dawki dobowej stosowanej u pacjentów z klirens kreatyniny wynoszącym 15 mL/min).	

Stosowanie produktu leczniczego u pacjentów poddawanych hemodializie

W przypadku pacjentów z bezmoczem poddawanych hemodializie, którzy nigdy wcześniej nie otrzymywali gabapentyny, zaleca się podanie dawki nasycającej wynoszącej 300 do 400 mg, a następnie 200 do 300 mg gabapentyny po każdych 4 godzinach hemodializy. W dniach pomiędzy hemodializami nie powinno się podawać gabapentyny.

W przypadku pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych hemodializie wielkość dawki podtrzymującej należy ustalić na podstawie zaleceń dotyczących dawkowania zawartych w Tab. 24. Oprócz dawki podtrzymującej zaleca się podawanie 200 do 300 mg po każdych 4 godzinach hemodializy.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Gabapentynę można przyjmować niezależnie od posiłków. Produkt leczniczy należy połykać w całości popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody).

4.3.2.6.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, kod ATC: N02BF01.

Gabapentyna szybko przenika do mózgu i zapobiega występowaniu napadów drgawkowych w wielu zwierzęcych modelach padaczki. Gabapentyna nie wykazuje powinowactwa do receptora GABAA ani GABAB i nie zmienia metabolizmu GABA. Nie wiąże się z receptorami innych neuroprzekaźników w mózgu i nie oddziałuje z kanałami sodowymi. Gabapentyna ma wysokie powinowactwo do podjednostki alfa 2 delta ($\alpha 2\delta$), zależnych od potencjału kanałów wapniowych. Sugerowano, że wiązanie 11 z podjednostką $\alpha 2\delta$ może przyczyniać się do działania przeciwdrgawkowego gabapentyny u zwierząt. Wyniki szerokiego zestawu badań nie wskazują na istnienie innych miejsc wiązania tego produktu leczniczego poza podjednostką $\alpha 2\delta$.

Dane z wielu przedklinicznych modeli wskazują, że w działaniu farmakologicznym gabapentyny poprzez wiązanie z podjednostką $\alpha 2\delta$, może dojść do zmniejszenia uwalniania przekąźników pobudzających w obszarach ośrodkowego układu nerwowego. Takie działanie może być podstawą działania przeciwdrgawkowego gabapentyny. Znaczenie tych działań gabapentyny dla efektu przeciwdrgawkowego u ludzi nie zostało dotychczas ustalone.

Gabapentyna także wykazuje skuteczność w wielu przedklinicznych modelach bólu u zwierząt. Sugerowano, że swoiste wiązanie gabapentyny z podjednostką $\alpha 2\delta$ prowadzi do wystąpienia kilku różnych efektów, które mogą być odpowiedzialne za działanie przeciwbólowe w modelach zwierzęcych. Działanie przeciwbólowe gabapentyny może występować zarówno w obrębie rdzenia kręgowego, jak i w obrębie wyższych ośrodków mózgowych dzięki oddziaływaniom ze zstępującymi szlakami hamującymi ból. Znaczenie tych właściwości przedklinicznych dla efektu klinicznego u ludzi jest nieznane.

4.3.2.6.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.2.6.5 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu gabapentyny z zastosowaniem dawek do 49 000 mg nie obserwowano ostrych, zagrażających życiu działań toksycznych. Do objawów przedawkowania należały: zawroty głowy, podwójne widzenie, niewyraźna mowa, ospałość, utrata przytomności, letarg i łagodna biegunka. U wszystkich pacjentów nastąpiło pełne wyzdrowienie po zastosowaniu leczenia wspomagającego. Zmniejszenie wchłaniania gabapentyny po większych jej dawkach może ograniczać ilość wchłoniętego produktu leczniczego po przedawkowaniu i minimalizować tym samym jego działania toksyczne.

Przedawkowanie gabapentyny, szczególnie w połączeniu z innymi przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi może powodować śpiączkę.

Choć gabapentynę można usunąć z organizmu przez hemodializę, w oparciu o dotychczasowe doświadczenia postępowanie to nie jest zwykle konieczne. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek zastosowanie hemodializy może być wskazane.

Nie udało się ustalić dawki letalnej gabapentyny pomimo podawania myszom i szczurom tak dużych dawek jak 8000 mg/kg mc. doustnie. Do objawów toksyczności ostrej u zwierząt zalicza się ataksję, problemy z oddychaniem, opadanie powieki, zmniejszenie aktywności lub pobudzenie.

4.3.2.6.6 Działania niepożądane

Zdarzenia niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z padaczką (u których gabapentynę stosowano jako produkt wspomagający lub w monoterapii) oraz u pacjentów z bólem neuropatycznym wymieniono razem w zestawieniu poniżej według klasy i częstości ich występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$), Bardzo rzadko ($<1/10\ 000$). Jeżeli zdarzenie niepożądane stwierdzane było z różną częstością w badaniach klinicznych, wymienione zostało w kategorii o największej z obserwowanych częstości występowania.

Dodatkowe działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zakwalifikowano do grupy o nieznaney częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) i oznaczono kursywą poniżej.

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości występowania uporządkowano według malejącej ciężkości tych działań.

Tab. 25. Działania niepożądane - gabapentyna.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zakażenie wirusowe
	Często	zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie, zapalenie ucha środkowego

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	leukopenia
	Częstość nieznana	<i>trombocytopenia</i>
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	reakcje alergiczne (np. pokrzywka)
	Częstość nieznana	<i>zespół nadwrażliwości (reakcje uogólnione ze zmiennymi objawami, które mogą obejmować gorączkę, wysypkę, zapalenie wątroby, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, eozynofilię oraz niekiedy inne objawy podmiotowe i przedmiotowe), reakcja anafilaktyczna</i>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	jadłowstręt, wzmożone łaknienie
	Niezbyt często	hiperglikemia (najczęściej obserwowana u pacjentów z cukrzycą)
	Rzadko	hipoglikemia (najczęściej obserwowana u pacjentów z cukrzycą)
	Częstość nieznana	hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	Często	wrogość, splątanie, labilność emocjonalna, depresja, lęk, nerwowość, zaburzenia myślenia
	Niezbyt często	pobudzenie
	Częstość nieznana	<i>omamy, uzależnienie od leku</i>
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	senność, zawroty głowy, ataksja
	Często	drgawki, hiperkinezy, dyzartria, niepamięć, drżenie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia czucia, takie jak parestezje, niedoczulica, zaburzenia koordynacji, oczopląs, wzmożone, osłabione lub zniesione odruchy
	Niezbyt często	zmniejszona ruchliwość, zaburzenia psychiczne
	Rzadko	utrata przytomności
	Częstość nieznana	<i>zaburzenia ruchowe (np. choreoatetozą, dyskinezy, dystonia)</i>
Zaburzenia oka	Często	zaburzenia widzenia, takie jak niedowidzenie, podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy
	Częstość nieznana	<i>szum uszny</i>
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	duszność, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa
	Rzadko	depresja oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	wymioty, nudności, zaburzenia dotyczące zębów, zapalenie dziąseł, biegunka, ból brzucha, niestrawność, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej lub gardła, wzdęcia
	Niezbyt często	dysfagia
	Częstość nieznana	<i>zapalenie trzustki</i>

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana	<i>zapalenie wątroby, żółtaczk</i>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	obrzęk twarzy, plamica opisywana najczęściej jako występowanie zasinień wskutek urazów fizycznych, wysypka, świąd, trądzik
	Częstość nieznana	<i>zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, obrzęk naczyńioruchowy, rumień wielopostaciowy, łysienie, osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi</i>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców, drganie mięśni
	Częstość nieznana	<i>rabdomioliza, drgawki kloniczne mięśni</i>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstość nieznana	<i>ostra niewydolność nerek, nietrzymanie moczu</i>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	impotencja
	Częstość nieznana	<i>hipertrofia piersi, ginekomastia, zaburzenia czynności seksualnych (w tym zmiany libido, zaburzenia ejakulacji oraz brak orgazmu)</i>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka
	Często	obrzęki obwodowe, zaburzenia chodu, osłabienie, ból, złe samopoczucie, zespół grypowy
	Niezbyt często	obrzęki uogólnione
	Częstość nieznana	<i>objawy abstynencyjne, bóle w klatce piersiowej. Opisywano również nagłe zgony z niewyjaśnionych przyczyn, w których nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem gabapentyny a zgonem.</i>
Badania diagnostyczne	Często	leukopenia, zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	zwiększone wartości testów czynnościowych wątroby SGOT (AST), SGPT (ALT) oraz bilirubiny
	Częstość nieznana	<i>zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi</i>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	przypadkowe urazy, złamania, otarcia naskórka
	Niezbyt często	upadki

4.3.2.6.7 Kompetencje personelu medycznego

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

4.3.3 Fenofibrat

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące fenofibratu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Grofibrat®. W Tab. 26 podsumowano charakterystykę fenofibratu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Grofibrat].

Tab. 26. Charakterystyka komparatorów – fenofibrat.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Grofibrat®, 100 mg, kapsułki twarde, kod EAN: 05909990109814
Kod ATC	C10AB05
Substancja czynna	Fenofibrat
Zarejestrowane wskazania	• Leczenie ciężkiej hipertrójglicydemii z niskim stężeniem cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) lub bez. • Mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane. • Mieszana hiperlipidemia u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych, jako dodatek do leczenia statynami, jeżeli stężenie trójglicerydów oraz cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) nie są w wystarczającym stopniu kontrolowane.
Dawkowanie	• Zalecana dawka to 3 kapsułki na dobę podczas głównego posiłku, w jednej lub kilku dawkach podzielonych. Jeśli stężenie cholesterolu mimo stosowania diety pozostaje powyżej 4 g/l, dawka początkowa może wynosić 4 kapsułki na dobę. • Należy stosować dawkę początkową do momentu unormowania się stężenia cholesterolu w surowicy. Gdy stężenie cholesterolu jest stałe, można zalecić dawkę 2 kapsułki na dobę, pod warunkiem, że stężenie cholesterolu będzie badane co trzy miesiące. Jeżeli stężenie lipidów ponownie się zwiększy, należy powrócić do dawki 3 kapsułki na dobę.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Fenofibrat jest pochodną kwasu fibrynowego, którego działanie modyfikujące gospodarkę lipidową u ludzi odbywa się poprzez aktywację receptorów jądrowych typu α (PPAR α , ang. <i>Peroxisome Proliferator Activated Receptor type a</i>).

Źródło: ChPL Grofibrat

4.3.3.1 Zarejestrowane wskazania

- Leczenie ciężkiej hipertrójglicydemii z niskim stężeniem cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) lub bez.
- Mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane.
- Mieszana hiperlipidemia u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych, jako dodatek do leczenia statynami, jeżeli stężenie trójglicerydów oraz cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) nie są w wystarczającym stopniu kontrolowane.

4.3.3.2 Dawkowanie i sposób podania

Dorośli:

- Zalecana dawka to 3 kapsułki na dobę podczas głównego posiłku, w jednej lub kilku dawkach podzielonych. Jeśli stężenie cholesterolu mimo stosowania diety pozostaje powyżej 4 g/l, dawka początkowa może wynosić 4 kapsułki na dobę.
- Należy stosować dawkę początkową do momentu unormowania się stężenia cholesterolu w surowicy. Gdy stężenie cholesterolu jest stałe, można zalecić dawkę 2 kapsułki na dobę, pod warunkiem, że stężenie cholesterolu będzie badane co trzy miesiące. Jeżeli stężenie lipidów ponownie się zwiększy, należy powrócić do dawki 3 kapsułki na dobę.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Zaleca się stosowanie standardowej dawki, z wyjątkiem osób z zaburzoną czynnością nerek, z szacunkowym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) < 60 ml/min/1,73 m².

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Fenofibratu nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, u których eGFR wynosi < 30 ml/min/1,73 m². Jeśli eGFR wynosi od 30 do 59 ml/min/1,73 m², dawka fenofibratu nie powinna przekraczać 100 mg standardowego fenofibratu lub 67 mg mikronizowanego fenofibratu podanego jeden raz na dobę. Jeśli w trakcie leczenia eGFR będzie się stale zmniejszał i spadnie do < 30 ml/min/1,73 m², należy zaprzestać leczenia fenofibratem.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy Grofibrat nie jest zalecany ze względu na brak danych klinicznych dotyczących tej grupy.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność fenofibratu u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat nie zostało ustalone. Brak dostępnych danych. Dlatego nie zaleca się stosowania fenofibratu u chorych poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Kapsułkę należy połknąć w całości w trakcie posiłku.

4.3.3.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki hipolipemizujące, leki obniżające stężenie cholesterolu i trójglicerydów, fibraty, kod ATC: C10AB05.

Fenofibrat jest pochodną kwasu fibrynowego, którego działanie modyfikujące gospodarkę lipidową u ludzi odbywa się poprzez aktywację receptorów jądrowych typu α (PPAR α , ang. *Peroxisome Proliferator Activated Receptor type α*).

Poprzez aktywację PPAR α fenofibrat zwiększa lipolizę i eliminację aterogennych cząstek bogatych w trójglicerydy z surowicy wskutek aktywacji lipazy lipoproteinowej i zmniejszenia wytwarzania apolipoproteiny CIII. Aktywacja PPAR α prowadzi również do zwiększenia syntezy apolipoprotein AI i AII.

Wpływ fenofibratu na lipoproteiny prowadzi do zmniejszenia frakcji o bardzo małej i małej gęstości (VLDL i LDL) zawierających apolipoproteinę B i zwiększenia frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL) zawierającej apolipoproteiny AI i AII.

Dodatkowo, poprzez zmianę syntezy i katabolizmu frakcji VLDL fenofibrat nasila usuwanie frakcji LDL i zmniejsza stężenie małych, gęstych cząsteczek LDL, które jest zwiększone w aterogennej dyslipidemii i stanowi czynnik ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. Badania kliniczne z fenofibratem wykazały zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego od 20 do 25%, trójglicerydów od 40 do 55% i zwiększenie frakcji HDL cholesterolu od 10 do 30%.

U pacjentów z hipercholesterolemią, u których stężenie LDL-cholesterolu zmniejsza się o 20 do 35%, ogólny wpływ na cholesterol poprawia stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL; stosunek LDL-cholesterolu do HDL-cholesterolu, jak również stosunek apolipoprotein ApoB do ApoAI, które są wskaźnikami ryzyka miażdżycy.

Wykazano, że fibraty mogą łagodzić epizody choroby niedokrwiennej serca, jednakże nie wykazano, że obniżają one niezależną od przyczyny śmiertelność przy stosowaniu w pierwotnej i wtórnej profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych.

Badanie nad lipidami „Działanie na rzecz kontroli ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą” (ACCORD; ang. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) było badaniem randomizowanym, kontrolowanym z wykorzystaniem placebo, przeprowadzonym u 5518 pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy byli leczeni fenofibratem jako dodatkiem do symwastatyny. Leczenie fenofibratem z symwastatyną w porównaniu z leczeniem symwastatyną w monoterapii nie skutkowało żadnymi znaczącymi różnicami w złożonym, głównym punkcie końcowym: niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, niezakończony zgonem udar lub zgon związany z układem sercowo-naczyniowym (wskaźnik ryzyka 0,92, 95% CI 0,79-1,08, $p = 0,32$; całkowite obniżenie ryzyka: 0,74%). W uprzednio określonej podgrupie pacjentów z dyslipidemią składającej się z pacjentów, którzy w punkcie początkowym znajdują się w najniższym tercylu stężenia cholesterolu HDL (≤ 34 mg/dl lub 0,88 mmol/l) oraz w najwyższym tercylu stężenia trójglicerydów (≥ 204 mg/dl lub 2,3 mmol/l), leczenie fenofibratem w skojarzeniu z symwastatyną wykazało względne obniżenie o 31% dla złożonego, głównego punktu końcowego, w porównaniu do monoterapii symwastatyną (wskaźnik ryzyka 0,69, 95% CI 0,49-0,97, $p = 0,03$; całkowite obniżenie ryzyka: 4,95%). Inna analiza uprzednio określonej podgrupy wykazała, że istnieje statystycznie istotna zależność leczenia od płci ($p = 0,01$), wskazując na możliwą korzyść z łączonego leczenia u mężczyzn ($p = 0,037$), jednak potencjalnie wyższe ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego u kobiet otrzymujących łączone leczenie, w porównaniu do monoterapii symwastatyną ($p = 0,069$). Nie obserwowano tego efektu w opisywanej wcześniej grupie pacjentów z dyslipidemią, jednakże nie wykazano również w sposób bezpośredni korzyści ze stosowania fenofibratu z symwastatyną u kobiet z dyslipidemią. Dodatkowo, w tej podgrupie pacjentów nie można wykluczyć działania szkodliwego.

W badaniu DAIS (ang. *Diabets Atherosclerosis Intervention Study*) wykazano, że fenofibrat u pacjentów z cukrzycą typu 2. i hiperlipoproteinemią znacznie spowalnia oceniany angiograficznie postęp miażdżycy naczyń wieńcowych. DAIS było badaniem podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, w którym brało udział 418 pacjentów z cukrzycą typu 2. i hiperlipoproteinemią (średnie stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 5,57 mmol/l, trójglicerydów 2,54 mmol/l, cholesterolu LDL 3,37 mmol/l, cholesterolu HDL 1,03 mmol/l). Leczenie fenofibratem przez średnio 38 miesięcy spowodowało znaczące spowolnienie postępu miażdżycy naczyń wieńcowych, ocenione ilościowo na 40% na podstawie angiografii wieńcowej.

Pozanaczyniowe złogi cholesterolu (żółtaki ścięgniaste i guzkowe) mogą zostać wyraźnie zmniejszone lub całkowicie wyeliminowane pod wpływem leczenia fenofibratem.

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem fibrynogenu i u pacjentów ze zwiększonym stężeniem Lp(a) leczonych fenofibratem zaobserwowano istotne zmniejszenie tych parametrów. Inne parametry stanu zapalnego, takie jak stężenie białka CRP, również się zmniejszają podczas terapii fenofibratem.

Działanie fenofibratu zwiększające wydzielanie kwasu moczowego prowadzi do zmniejszenia stężenia kwasu moczowego mniej więcej o 25%, co może stanowić dodatkową korzyść u pacjentów z dyslipidemią i hiperurykemią.

Działanie przeciwapagregacyjne fenofibratu na płytki krwi obserwowano zarówno w badaniach ze zwierzętami, jak również w badaniach klinicznych, w których wykazano zmniejszenie agregacji płytek wywoływanej przez ADP, kwas arachidonowy i adrenalinę.

4.3.3.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Niewydolność wątroby (w tym żółciowa marskość wątroby oraz niewyjaśnione przedłużające się zaburzenia funkcji wątroby);
- Ciężka niewydolność nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²);
- Znana choroba pęcherzyka żółciowego;
- Uczulenie na światło lub reakcje fototoksyczne podczas stosowania fibratów lub ketoprofenu;
- Przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki z wyjątkiem ostrego zapalenia trzustki spowodowanego ciężką hipertrójglicydemią.

4.3.3.5 Przedawkowanie

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki przedawkowania fenofibratu. W większości przypadków nie występowały objawy przedawkowania. Brak swoistej odtrutki. Jeśli podejrzewa się przedawkowanie, należy je leczyć objawowo i jeśli jest to konieczne, zastosować leczenie podtrzymujące. Fenofibrat nie może być usunięty na drodze hemodializy.

4.3.3.6 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas stosowania fenofibratu należą zaburzenia trawienne, żołądkowe lub jelitowe. Następujące działania niepożądane

obserwowano w trakcie badań klinicznych kontrolowanych placebo (n=2344) z częstością przedstawioną poniżej w Tab. 27.

Tab. 27. Działania niepożądane - fenofibrat.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częste $\geq 1/100$, < 1/10	Niezbyt częste $\geq 1/1000$, < 1/100	Rzadkie $\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby białych krwinek
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	
Zaburzenia naczyniowe		Choroba zakrzepowozatorowa (zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich)*	
Zaburzenia żołądka i jelit	Objawy przedmiotowe i podmiotowe ze strony żołądka i jelit (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Kamica żółciowa	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Nadwrażliwość skóry (np. wysypka, świąd, pokrzywka)	Łysienie, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Zaburzenia mięśni (np. mialgie, zapalenie mięśni, skurcze i osłabienie mięśni)	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia potencji	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi**	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi

* W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu FIELD przeprowadzonym z udziałem 9795 pacjentów z cukrzycą typu 2, zaobserwowano znamienne statystycznie zwiększenie liczby przypadków zapalenia trzustki u pacjentów przyjmujących fenofibrat w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (0,8% do 0,5%; $p=0,031$). W tym samym badaniu odnotowano znamienne statystycznie zwiększenie występowania zatorowości płucnej (0,7% w grupie otrzymującej placebo do 1,1% w grupie otrzymującej fenofibrat; $p=0,022$) i nieznamienne statystycznie zwiększenie częstości występowania zakrzepicy żył głębokich (placebo: 1,0% [48/4900 pacjentów], fenofibrat: 1,4% [67/4895 pacjentów]; $p=0,074$).

** W badaniu FIELD średnie zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi u pacjentów leczonych fenofibrem wynosiło 6,5 $\mu\text{mol/l}$ i było przemijające po przerwaniu leczenia fenofibrem. Zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych może być związane ze zwiększeniem stężenia homocysteiny. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest wyjaśnione

Do działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie badań klinicznych dodatkowo zgłoszono spontanicznie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu następujące działania niepożądane. Nie można było określić precyzyjnie częstości występowania tych działań niepożądanych i zostały zakwalifikowane jako „częstość nieznana”.

- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Rabdomioliza.
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Śródmiąższowa choroba płuc

- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Ciężkie reakcje skórne (np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka)

- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Żółtaczka, powikłania kamicy żółciowej (np. zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych, kolka żółciowa).
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Zmęczenie

4.3.3.7 Kompetencje personelu medycznego

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

4.3.4 Ciprofibrat

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ciprofibratu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Lipanor®. W Tab. 28 podsumowano charakterystykę ciprofibratu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Lipanor].

Tab. 28. Charakterystyka komparatorów – ciprofibrat.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Lipanor, 100 mg, kapsułki, kod EAN: 5909990376612
Kod ATC	C10AB08
Substancja czynna	Ciprofibrat
Zarejestrowane wskazania	• Leczenie ciężkiej hipertriglicerydemii z małym stężeniem cholesterolu o dużej gęstości (HDL) lub bez. • Mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 100 mg ciprofibratu (1 kapsułka) na dobę. Nie należy stosować większej dawki.
Droga podania	Podanie doustne

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Zmniejszenie stężenia cholesterolu podczas leczenia cyprofibratem jest następstwem zmniejszenia odsetka frakcji miażdżycorodnych o małej gęstości (VLDL oraz LDL) w następstwie zahamowania biosyntezy cholesterolu w wątrobie. Zazwyczaj następuje także zwiększenie wytwarzania cholesterolu HDL (o właściwościach ochronnych). Oba te czynniki wpływają na polepszenie dystrybucji cholesterolu w surowicy krwi. Następuje znaczne zmniejszenie wskaźnika VLDL + LDL/HDL. Wskaźnik ten jest znacznie zwiększony w przypadkach hiperlipidemii, stanowiącej podłoże miażdżycy. Podczas skutecznego leczenia długotrwałego (ze znacznym zmniejszeniem stężenia cholesterolu w surowicy krwi) może dojść do znacznego zmniejszenia, a nawet całkowitego zaniknięcia kępek żółtych (żółtaków) znajdujących się w ścięgnach oraz tworzących zmiany przypominające guzy, które stanowią złogi cholesterolu o małej gęstości poza naczyniami. Wykazano, że cyprofibrat ma działanie przeciwpłytkowe oraz fibrynolityczne. Wykazano, że fibraty mogą zmniejszać częstość epizodów choroby niedokrwiennej serca, jednakże nie wykazano, że zmniejszają śmiertelność ze wszystkich przyczyn w pierwotnej lub wtórnej profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych.
---	---

Źródło: ChPL Lipanor

4.3.4.1 Zarejestrowane wskazania

Stosowanie produktu leczniczego Lipanor jest wskazane jako dodatek do diety oraz innych metod niefarmakologicznych (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) w następujących przypadkach:

- Leczenie ciężkiej hipertriglicerydemii z małym stężeniem cholesterolu o dużej gęstości (HDL) lub bez.
- Mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane.

4.3.4.2 Dawkowanie i sposób podania

Dorośli

Zalecana dawka to 100 mg cyprofibratu (1 kapsułka) na dobę. Nie należy stosować większej dawki.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Tak jak u pacjentów dorosłych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się zmniejszenie dawki do 100 mg co drugą dobę. Należy uważnie monitorować pacjenta. Nie stosować cyprofibratu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Sposób podawania

Kapsułkę należy połknąć w całości w trakcie posiłku.

4.3.4.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki zmniejszające stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy/fibraty, kod ATC: C10AB08.

Zmniejszenie stężenia cholesterolu podczas leczenia cyprofibratem jest następstwem zmniejszenia odsetka frakcji miażdżycorodnych o małej gęstości (VLDL oraz LDL) w następstwie zahamowania biosyntezy cholesterolu w wątrobie. Zazwyczaj następuje także zwiększenie wytwarzania cholesterolu HDL (o właściwościach ochronnych). Oba te czynniki wpływają na polepszenie dystrybucji cholesterolu w surowicy krwi. Następuje znaczne zmniejszenie wskaźnika VLDL + LDL/HDL. Wskaźnik ten jest znacznie zwiększony w przypadkach hiperlipidemii, stanowiącej podłoże miażdżycy.

Podczas skutecznego leczenia długotrwałego (ze znacznym zmniejszeniem stężenia cholesterolu w surowicy krwi) może dojść do znacznego zmniejszenia, a nawet całkowitego zaniknięcia kępek żółtych (żółtaków) znajdujących się w ścięgnach oraz tworzących zmiany przypominające guzy, które stanowią złogi cholesterolu o małej gęstości poza naczyniami.

Wykazano, że cyprofibrat ma działanie przeciwplatekcyjne oraz fibrynolityczne.

Wykazano, że fibraty mogą zmniejszać częstość epizodów choroby niedokrwiennej serca, jednakże nie wykazano, że zmniejszają śmiertelność ze wszystkich przyczyn w pierwotnej lub wtórnej profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych.

4.3.4.4 Przeciwwskazania

- Ciąża lub podejrzenie ciąży oraz okres karmienia piersią;
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek;
- Leczenie skojarzone z innym fibratem;
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.4.5 Przedawkowanie

Zgłoszenia dotyczące przedawkowania cyprofibratu są nieliczne, ale w tych przypadkach nie stwierdzono specyficznych objawów przedawkowania. Nie istnieje specyficzne antidotum dla cyprofibratu. Leczenie przedawkowania powinno być objawowe. Może być konieczne wykonanie płukania żołądka i wdrożenie odpowiedniego leczenia podtrzymującego. Cyprofibratu nie można usunąć za pomocą dializy.

4.3.4.6 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem cyprofibratu jest określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 29. Działania niepożądane - cyprofibrat.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częste	Nieznane
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zapalenie płuc, zwłóknienie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zaburzenia czynności wątroby obserwowane w badaniach, cholestaza, cytoliza (rozpad komórek), kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, łysienie	pokrzywka, świąd, nadwrażliwość na światło, egzema
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśni	miopatia, zapalenie mięśni, rhabdomyoliza
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość

4.3.4.7 Kompetencje personelu medycznego

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

4.3.5 Seladelpar

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące seladelparu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Lyvdelzi®. W Tab. 30 Tab. 14 podsumowano charakterystykę seladelparu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Lyvdelzi].

Tab. 30. Charakterystyka komparatorów – seladelpar.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Lyvdelzi 10 mg kapsułki twarde, kod EAN: 05391507148452
Kod ATC	A05AX07
Substancja czynna	Seladelpar
Zarejestrowane wskazania	Leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. <i>primary biliary cholangitis</i> , PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (ang. <i>ursodeoxycholic acid</i> , UDCA) u dorosłych, u których odpowiedź na sam UDCA jest niewystarczająca lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują UDCA.
Dawkowanie	Zalecana dawka seladelparu to 10 mg raz na dobę. W razie pominięcia dawki seladelparu, pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę w następnym zaplanowanym terminie. Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.
Droga podania	Podanie doustne

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Seladelpar jest agonistą receptora delta aktywowanego przez proliferatory peroksisomów (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor delta</i>, PPARδ), inaczej delpar. PPARδ to receptor jądrowy występujący w wątrobie i w innych tkankach. Aktywacja PPARδ powoduje zmniejszenie syntezy kwasów żółciowych w wątrobie poprzez zależne od czynnika wzrostu fibroblastów 21 (FGF21) hamowanie aktywności CYP7A1, kluczowego enzymu dla syntezy kwasów żółciowych z cholesterolu oraz przez zmniejszenie syntezy i wchłaniania cholesterolu. Działania te powodują mniejszą ekspozycję na kwasy żółciowe w wątrobie i zmniejszenie stężenia krążących kwasów żółciowych.
--	---

Źródło: ChPL Lyvdelzi

4.3.5.1 Zarejestrowane wskazania

Leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (ang. *ursodeoxycholic acid*, UDCA) u dorosłych, u których odpowiedź na sam UDCA jest niewystarczająca lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują UDCA.

4.3.5.2 Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka seladelparu to 10 mg raz na dobę.

Pominięta dawka

W razie pominięcia dawki seladelparu, pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę w następnym zaplanowanym terminie. Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Nie jest wymagane dostosowywanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki seladelparu u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie badano stosowania tego produktu u dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania dla tej grupy pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki u pacjentów z PBC z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, ani skuteczności seladelparu u pacjentów z PBC z umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby.

Należy rozważyć przerwanie stosowania seladelparu, jeśli u pacjenta dojdzie do progresji zaburzeń czynności wątroby do stopnia umiarkowanego. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Stosowanie seladelparu w leczeniu PBC u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

4.3.5.3 Mechanizm działania

Grupa terapeutyczna: leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby, inne leki stosowane w chorobach dróg żółciowych, kod ATC: A05AX07.

Seladelpar jest agonistą receptora delta aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor delta*, PPAR δ), inaczej delpar. PPAR δ to receptor jądrowy występujący w wątrobie i w innych tkankach. Aktywacja PPAR δ powoduje zmniejszenie syntezy kwasów żółciowych w wątrobie poprzez zależne od czynnika wzrostu fibroblastów 21 (FGF21) hamowanie aktywności CYP7A1, kluczowego enzymu dla syntezy kwasów żółciowych z cholesterolu oraz przez zmniejszenie syntezy i wchłaniania cholesterolu. Działania te powodują mniejszą ekspozycję na kwasy żółciowe w wątrobie i zmniejszenie stężenia krążących kwasów żółciowych.

4.3.5.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.5.5 Przedawkowanie

U pacjentów z PBC, którzy otrzymali 5-krotność zalecanej dawki lub 20-krotność zalecanej dawki seladelparu, wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, ból mięśni i (lub) zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, które ustąpiły po przerwaniu leczenia seladelparem. Zaobserwowano także zależne od dawki zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

Nie ma swoistego leczenia w razie przedawkowania seladelparu. W razie konieczności wskazane jest ogólne postępowanie podtrzymujące. Jeśli jest to wskazane, należy usunąć niewchłonięty produkt leczniczy przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka; należy zastosować rutynowe środki ostrożności w celu zachowania drożności dróg oddechowych. Ponieważ seladelpar silnie wiąże się z białkami osocza, nie należy rozważać hemodializy.

4.3.5.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Doświadczenie z badania klinicznego wskazuje, że najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból brzucha (11,1%), ból głowy (7,2%), nudności (6,5%) oraz wzdęcia (3,9%). Te działania niepożądane nie były poważne i nie prowadziły do przerwania leczenia seladelparem.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych podanych w poniższej tabeli oparta jest na zbiorczych danych z badań klinicznych RESPONSE i ENHANCE, chyba że wskazano inaczej. 5 Częstość występowania zdefiniowana jest wg następującej klasyfikacji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do <1000), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 31. Działania niepożądane - seladelpar.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha ^a	Nudności Wzdęcia

^aObejmuje ból w jamie brzusznej, ból w górnej części jamy brzusznej, ból w dolnej części jamy brzusznej oraz dyskomfort w jamie brzusznej.

4.3.5.7 Kompetencje personelu medycznego

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W przypadku PBC do klinicznie istotnych efektów zdrowotnych należą przede wszystkim twarde punkty końcowe, takie jak:

- zgon,
- transplantacja wątroby,
- rozwój marskości wątroby,
- dekompensacja marskości,
- zaawansowana niewydolność wątroby.

W dłuższej perspektywie twarde punkty końcowe mają szczególne znaczenie, ponieważ najlepiej odzwierciedlają rzeczywistą korzyść kliniczną leczenia. Ze względu jednak na specyfikę przebiegu PBC, czyli jej powolną progresję, ocena wpływu terapii na tego rodzaju punkty końcowe wymagałaby bardzo długiego okresu obserwacji i w praktyce często byłaby trudna do przeprowadzenia. Z tego względu EMA dopuszcza w badaniach dotyczących PBC stosowanie punktów końcowych opartych na markerach biochemicznych, przede wszystkim aktywności ALP oraz stężeniu bilirubiny całkowitej [EMA 2023]. Parametry te wykazują związek z rokowaniem i ryzykiem progresji choroby, jednak EMA podkreśla, że ich wykorzystanie powinno być odpowiednio uzasadnione, a ocena skuteczności leczenia nie powinna opierać się wyłącznie na nich. Wyniki dotyczące markerów biochemicznych powinny być interpretowane łącznie z dodatkowymi danymi odnoszącymi się do objawów choroby, jakości życia, wskaźników włóknienia oraz, w miarę możliwości, długoterminowych wyników klinicznych.

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- ocena cholestazy;

- ocena uszkodzenia wątroby na podstawie parametrów biochemicznych;
- ocena marskości wątroby;
- zmiana w zakresie świądu;
- parametry jakości życia;

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, w tym poważne zdarzenia niepożądane.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Poniżej przedstawiono punkty końcowe uwzględnione w ramach oceny GRADE wraz z wagami poszczególnych punktów [GRADE].

Tab. 32. Wagi punktów końcowych wg GRADE.

Punkt końcowy	Waga punktu słownie	Waga punktu numerycznie
Odsetek uczestników z odpowiedzią na leczenie na podstawie odpowiedzi na leczenie cholestazy	Krytyczna	7
Zmiana aktywności ALP	Krytyczna	7
Zmiana poziomu trójglicerydów	Wysoka	6
Zmiana wyniku sztywności wątroby	Wysoka	6
Zmiana wyniku kwestionariusza PBC-40 - świąd	Wysoka	6
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	Wysoka	6
Poważne zdarzenia niepożądane	Krytyczna	7

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone będą poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*) bezpośrednio porównujące elafibranor ze zdefiniowanymi komparatorami lub badania umożliwiające porównanie pośrednie ze zdefiniowanymi komparatorami. W przypadku braku ww. doniesień włączone będą badania obserwacyjne. Uwzględniano także opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwoje badaczy).

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania elafibranoru (Iqirvo®) w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA, a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) przedstawiono w Tab. 33.

Tab. 33. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych - zgodnie z kryteriami opisanymi w programie lekowym
Interwencja (I)	Elafibranor w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym lub monoterapia elafibranorem (pacjenci z nietolerancją UDCA)
Komparator (C)	- standardowe postępowanie tj. leczenie objawowe w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym lub w monoterapii; - pochoďna kwasu fibrynowego w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym lub w monoterapii; - seladelpar w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym lub w monoterapii.
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność: - ocena cholestazy; - ocena uszkodzenia wątroby na podstawie parametrów biochemicznych; - ocena marskości wątroby; - zmiana w zakresie świądu; - parametry jakości życia; bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane, w tym poważne zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: - przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: - jakielkolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Kryterium	Charakterystyka
-----------	-----------------

UDCA - kwas ursodeoksycholowy (ang. *ursodeoxycholic acid*)

Aneks 1. Program lekowy

Załącznik B.XXX.

LECZENIE PACJENTÓW Z PIERWOTNYM ZAPALENIEM DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (PBC) (ICD-10: K74.3)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie finansuje się leczenie następującymi substancjami: 1) <i>elafibranor</i>, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> 1. Kryteria kwalifikacji: 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) rozpoznanie PBC na podstawie obecności co najmniej 2. spośród 3. wymienionych kryteriów diagnostycznych: a) podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP >1,0 x górna granica normy (GGN), b) obecność przeciwciał przeciwmitchondrialnych (AMA) lub przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) swoistych dla PBC,	1. Dawkowanie Dawkowanie <i>elafibranoru</i> w programie i modyfikacja leczenia – zgodnie z ChPL aktualną na dzień wydania decyzji. Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu PBC.	1. Badania przy kwalifikacji 1) morfologia krwi; 2) fosfataza alkaliczna (ALP); 3) gamma-glutamylotransferaza (GGTP); 4) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 6) bilirubina całkowita; 7) międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR); 8) albumina; 9) kreatynina; 10) przesączanie kłębuszkowe (eGFR); 11) kinaza kreatynowa (CPK); 12) alfa-fetoproteina (AFP); 13) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 14) badanie obrazowe wątroby;

c) cechy uszkodzenia dróg żółciowych w obrazie histopatologicznym wątroby (biopsja); 3) bilirubina całkowita $\leq 2 \times$ GGN oraz ALP $\geq 1,67 \times$ GGN przy kwalifikacji do leczenia; 4) AlAT i AspAT $< 5 \times$ GGN przy kwalifikacji do leczenia; 5) kinaza kreatynowa $< 5 \times$ GGN przy kwalifikacji do leczenia; 6) udokumentowany brak skuteczności kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) po minimum dwunastu miesiącach leczenia; jeśli nie stwierdzono jednocześnie jego nietolerancji - elafibranor powinien być podawany w skojarzeniu z UDCA; jeśli nieskuteczności UDCA towarzyszy też nietolerancja UDCA - wówczas elafibranor powinien być stosowany w monoterapii; 7) brak historii przeszczepienia wątroby; 8) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) – dotyczy pacjentów w wieku prokreacyjnym; 9) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL. <u>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</u> Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni <i>elafibranorem</i> w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.		15) badanie określające stopień zaawansowania choroby wątroby z wykorzystaniem: elastografii wątroby wykonanej techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub wskaźnika APRI lub FIB-4. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia Pierwsze badanie monitorujące należy wykonać po 12 tygodniach (3 miesiącach), od rozpoczęcia leczenia <i>elafibranorem</i>. Następne badanie kontrolne należy wykonać po 6 miesiącach leczenia i dalej co 6 miesięcy. Badania wykonywane w ramach monitorowania bezpieczeństwa leczenia: 1) morfologia krwi; 2) fosfataza alkaliczna (ALP); 3) gamma-glutamylotransferaza (GGTP); 4) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 6) bilirubina całkowita; 7) międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR); 8) albumina; 9) kreatynina; 10) przesączanie kłębuszkowe (eGFR); 11) kinaza kreatynowa (CPK). 3. Ocena skuteczności leczenia Skuteczność leczenia <i>elafibranorem</i> oceniana jest na podstawie:
--	--	---

2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu Świadczeniobiorcy z programu. Pacjenci, którzy nie wykazują korzyści klinicznych po 12 miesiącach ciągłego leczenia w programie, zgodnie z pkt. 3 <i>Ocena skuteczności leczenia</i>, zostają z niego wyłączeni. 3. Kryteria wyłączenia z programu 1) brak skuteczności leczenia stwierdzony po 12 miesiącach terapii, na podstawie oceny głównych wskaźników efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zgodnie z treścią pkt. 3. Ocena skuteczności leczenia; 2) zdekompensowana marskość wątroby (klasa B lub C wg klasyfikacji Child-Pugh); 3) rozpoznany nowotwór wątroby; 4) kwalifikacja do przeszczepienia wątroby; 5) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 6) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 7) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 8) okres ciąży lub karmienia piersią; 9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych		1) fosfatazy alkalicznej (ALP) - leczenie uznaje się za skuteczne jeśli aktywność ALP osiągnie wartość poniżej 1,67-krotności GGN; 2) bilirubiny całkowitej - leczenie uznaje się za skuteczne jeśli stężenie bilirubiny całkowitej osiągnie wartość poniżej GGN przy jednoczesnej redukcji aktywności ALP o co najmniej 15% względem wartości wyjściowej. Powyższe badania laboratoryjne wykorzystywane do oceny skuteczności leczenia <i>elafibranorem</i> wykonuje się w 3. i 6. miesiącu od rozpoczęcia terapii, a następnie co 6 miesięcy. Odpowiedź kliniczna na leczenie <i>elafibranorem</i>, definiowana jest jako spełnienie co najmniej jednego z warunków określonych w punktach 1 i 2. 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności: a) zmiany stężenia parametrów laboratoryjnych wymienionych w pkt 2 <i>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</i>.
---	--	---

badan kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów; 10) pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu nieskuteczności lub braku odpowiedzi na leczenie nie powinien być ponownie włączany do terapii tą samą substancją czynną.		3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
--	--	--

Spis tabel

Tab. 1. Fazy naturalnej progresji PBC [Vierling 2024].	11
Tab. 2. Raporty dotyczące zapadalności na PBC i/lub jej rozpowszechnienia w krajach europejskich.	13
Tab. 3. Zalecane leczenie objawowe świądu w wybranych sytuacjach klinicznych [Wunsch 2024].	15
Tab. 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej	16
Tab. 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	23
Tab. 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	24
Tab. 7. Działania niepożądane elafibranoru.	26
Tab. 8. Cena Iqirvo®.	27
Tab. 9. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	28
Tab. 10. Wcześniejsze oceny AOTMiT w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych.	29
Tab. 11. Rekomendacje refundacyjne dla elafibranoru.	33
Tab. 12. Zestawienie wybranych komparatorów.	40
Tab. 13. Sposób i poziom finansowania kwasu ursodeoksycholowego ze środków publicznych (NFZ).	41
Tab. 14. Charakterystyka komparatorów – kwas ursodeoksycholowy.	43
Tab. 15. Charakterystyka komparatorów – kolesewelam.	46
Tab. 16. Działania niepożądane - kolesewelam.	49
Tab. 17. Charakterystyka komparatorów – ryfampicyna.	50
Tab. 18. Charakterystyka komparatorów – nalmefen.	55
Tab. 19. Działania niepożądane - nalmefen.	59
Tab. 20. Charakterystyka komparatorów – nalmefen.	60
Tab. 21. Charakterystyka komparatorów – sertralina.	65
Tab. 22. Działania niepożądane - sertralina.	70
Tab. 23. Charakterystyka komparatorów – gabapentyna.	73
Tab. 24. Dawkowanie gabapentyny u dorosłych w zależności od stopnia niewydolności nerek.	76
Tab. 25. Działania niepożądane - gabapentyna.	78
Tab. 26. Charakterystyka komparatorów – fenofibrat.	81
Tab. 27. Działania niepożądane - fenofibrat.	85
Tab. 28. Charakterystyka komparatorów – ciprofibrat.	86
Tab. 29. Działania niepożądane - cyprofibrat.	89

Tab. 30. Charakterystyka komparatorów – seladelpar.	89
Tab. 31. Działania niepożądane - seladelpar.	92
Tab. 32. Wagi punktów końcowych wg GRADE.....	94
Tab. 33. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	96

Bibliografia

- AASLD 2018** Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019 Jan;69(1):394-419.
- AASLD 2021** Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2022 Apr;75(4):1012-1013.
- ACG-CLDF 2019** Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, Kwo P, Kim WR, Kowdley KV, Jacobson IM. Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jan;114(1):48-63.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf [Dostęp: 19.12.2024].
- AWMSG 2024** All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. Dostęp online: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/elafibrinor/> [Dostęp 08.07.2025].
- BSG/UK-PBC 2018** Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018 Sep;67(9):1568-1594.
- CADTH 2025** Canada's Drug Agency. Dostęp online: <https://www.cda-amc.ca/elafibrinor> [Dostęp 08.07.2025].
- ChPL Adepend** Charakterystyka Produktu Leczniczego Adepend®. Dostęp online: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [Dostęp 31.03.2026].
- ChPL Cholestagel** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cholestagel®. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cholestagel-epar-product-information_pl.pdf [Dostęp 31.03.2026].
- ChPL Grofibrat** Charakterystyka Produktu Leczniczego Grofibrat®. Dostęp online: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [Dostęp 30.03.2026].
- ChPL Iqirvo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Iqirvo®. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/iqirvo-epar-product-information_pl.pdf [Dostęp 30.03.2026].
- ChPL Lipanor** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lipanor. Dostęp online: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [Dostęp 30.03.2026].
- ChPL Lyvdelzi** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lyvdelzi® Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lyvdelzi-epar-product-information_pl.pdf [Dostęp 30.03.2026].
- ChPL Neurontin** Charakterystyka Produktu Leczniczego Neurontin®. Dostęp online: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [Dostęp 31.03.2026].
- ChPL Prousan** Charakterystyka Produktu Leczniczego Prousab®. Dostęp online: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [Dostęp 30.03.2026].
- ChPL Rifampicyna TZF** Charakterystyka Produktu Leczniczego Rifampicyna TZF®. Dostęp online: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [Dostęp 31.03.2026].

ChPL Selincro	Charakterystyka Produktu Leczniczego Selincro®. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/selincro-epar-product-information_pl.pdf [Dostęp 31.03.2026].
ChPL Zoloft	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoloft®. Dostęp online: https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [Dostęp 31.03.2026].
EASL 2017	European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017 Jul;67(1):145-172.
EMA 2023	Reflection paper on regulatory requirements for the development of medicinal products for primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC). Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-requirements-development-medicinal-products-primary-biliary-cholangitis-pbc-primary-sclerosing-cholangitis-psc_en.pdf [Dostęp: 07.04.2026]
EMA 2024	European Medicines Agency. Revocation of conditional marketing authorisation for Ocaliva. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ocaliva-article-20-procedure-revocation-conditional-marketing-authorisation-ocaliva_en.pdf [Dostęp 08.07.2025].
EMA Iqirvo	Iqirvo: EPAR - Medicine overview. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/iqirvo-epar-medicine-overview_pl.pdf [Dostęp: 31.03.2026]
Gazda 2021	Gazda J, Drazilova S, Janicko M, Jarcuska P. The Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis in European Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. Can J Gastroenterol Hepatol. 2021 Jun 19;2021:9151525.
G-BA 2025	Gemeinsamer Bundesausschuss https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1144/ [Dostęp: 18.12.2024].
HAS 2025	Haute Autorité de Santé. Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3576248/en/iqirvo-elafibranor [dostęp 08.07.2025].
Hepatologia 2024	Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Katedry Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny. Dostęp online: http://www.hepatologia.org/informacje-dla-pacjentow/58-pierwotna-marsko-ociowa-ang-primary-biliary-cirrhosis-pbc [Dostęp: 08.07.2025].
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Dostęp online https://icd-codes.info/pl/XI/K70-K77/K74/K74.3/ [Dostęp: 08.07.2025].
NCPE 2025	National Centre for Pharmacoeconomics , Ireland Dostęp online: https://www.ncpe.ie/elafibranor-iqirvo-hta-id-25005/ [Dostęp 08.07.2025].
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence. Elafibranor for previously treated primary biliary cholangitis. Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1016 [dostęp 08.07.2025].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r.
Orphanet 2024	Orphanet 2024 Dostęp online: https://www.orpha.net/en/disease/detail/186#:~:text=Primary%20biliary%20cholangitis%20(PBC)%20incidence,to%20the%20decades%20of%20life. [dostęp 08.07.2025].
PBAC 2025	ELAFIBRANOR, Tablet 80 mg, Iqirvo®, Ipsen Pty Ltd. Public Summary Document - March 2025 PBAC Meeting. Dostęp online:

	https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2025-03/elafibranor-psd-March-2025 [dostęp: 30.03.2026].
PTG-E 2018	Hartleb M., Krawczyk M., Wunsch E. i in, Choroby cholestatyczne u dorosłych - wytyczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E), Gastroenterologia Praktyczna 2018, 2: 5-32
Raport NFZ	Raport NFZ - eZdrowie. Zestawienie Cholestaz. https://ezdrowie.gov.pl/porta1/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/cholestaz-watroba-swiadczenia-2024 [Dostęp: 11.08.2025]
Raszeja-Wyszomirska 2012	Raszeja-Wyszomirska J, Wunsch E, Koziarska D, Milkiewicz P. Patogeneza zespołu przewlekłego zmęczenia w pierwotnej marskości żółciowej wątroby. Przegląd Gastroenterologiczny. 2012;7:192-196.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 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
SMC 2025	Scottish Medicines Consortium Dostęp online: https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/elafibranor-iqirvo-full-smc2714/ [Dostęp 08.07.2025].
Tanaka 2021	Tanaka A. Current understanding of primary biliary cholangitis. Clin Mol Hepatol. 2021 Jan;27(1):1-21.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r.poz. 930)
Vierling 2024	John M. Vierling. Primary Biliary Cirrhosis. Dostęp online: http://www.emedicinehealth.com/primary_biliary_cirrhosis/article_em.htm [dostęp 18.12.2024].
Wunsch 2024	Wunsch E., Milkiewicz P. 2024. Interna - mały podręcznik. Dostęp online: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.7.6 . [Dostęp: 08.07.2025].
Yagi 2020	Yagi M, Matsumoto K, Komori A, Abe M, Hashimoto N, Inao M, Namisaki T, Kawata K, Ninomiya M, Fujii H, Takahashi A, Kang JH, Takamura M, Arakawa M, Joshita S, Sato K, Itakura J, Nomura T, Kakisaka K, Kaneko A, Tamura Y, Miura R, Aiso M, Arizumi T, Asaoka Y, Kikuchi K, Takikawa Y, Masaki T, Umemura T, Honda A, Ohira H, Kawada N, Yoshiji H, Mochida S, Takikawa H, Tanaka A; Japan PBC Study Group (JPBCSG). A validation study of the Ursodeoxycholic Acid Response Score in Japanese patients with primary biliary cholangitis. Liver Int. 2020 Aug;40(8):1926-1933.
Zlecenie 101/2015	Proursan® (kwas ursodeoksycholowy) we wskazaniu: zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby. Dostęp online: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2015/829-materiały-2015/4111-101-2015-zlc [Dostęp: 08.07.2025].
Zlecenie 122/2024	Produkty lecznicze zawierające cholestyraminę we wskazaniach: biegunka przewlekła; choroba Hirschsprunga; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią; dyslipidemia, w tym hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn; pierwotna żółciowa marskość wątroby; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; świąd skóry w przebiegu: zespołu Alagille’a, cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem

zakażenia wirusem HCV. Dostęp online: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8598-122-2024-zlc?highlight=WzEyMiwxMTIyLDEyMjAsMTIyMSwxMjlyLDEyMjMsMTIyNCwxMjI1LDEyMjYsMTIyN10=> [Dostęp: 08.07.2025].

**Zlecenie
189/2017**

Vasosan S, colestyraminum, granulat 0,74g/g (saszetki 5,4g, puszcza 400g); Vasosan P, colestyraminum, granulat 0,74g/g (saszetki 5,4g, puszcza 400g); Quantalan, colestyraminum, proszek, saszetki 4g; Questran, colestyraminum, proszek, saszetki 4g; Questran Light, colestyraminum, proszek, saszetki 4g; Colestyramin-Ratiopharm, colestyraminum, proszek, saszetki 4g; Lipocol, colestyraminum, tabletki do żucia 2g, we wskazaniach: biegunka przewlekła w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu żółciowego zapalenia żołądka, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego; choroba Hirschsprunga; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią; dyslipidemia w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia; pierwotna żółciowa marskość wątroby; pierwotne stwardniające zapalenia dróg żółciowych; postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową; świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy będąca następstwem zakażenia wirusem HCV. Dostęp online: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5276-189-2017-zlc> [Dostęp: 08.07.2025].

Zlecenie 31/2022

Ocaliva® (kwas obetycholowy) w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA. Dostęp online: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7700-31-2022-zlc?highlight=WzMxLClwMzEiLDEzMSwyMzEsMzEwLDMxMSwzMTIsMzEzLDMxNCwzMTVd> [Dostęp: 08.07.2025].

Zlecenie 33/2021

Vasosan S, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszcza 400 g); Vasosan P, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszcza 400 g); Quantalan, proszek, saszetki 4 g; Questran, proszek, saszetki 4 g; Questran light, proszek, saszetki 4 g; Colestyramin-Ratiopharm, proszek, saszetki 4 g; Lipocol, tabletki do żucia 2 g, we wskazaniach: 1. biegunka przewlekła, w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego; 2. choroba Hirschsprunga; 3. choroba Leśniowskiego-Crohna; 4. ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią; 5. dyslipidemia, w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia; 6. pierwotna żółciowa marskość wątroby; 7. wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV; 8. pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; 9. postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową; 10. świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego; 8. pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; 9. postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową; 10. świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego. Dostęp online: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7292-33-2021-zlc> [Dostęp: 08.07.2025].

Zlecenie6/2026

Zlecenie MZ dla preparatu Lyvdelzi® (seladelpar). Dostęp online:
<https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2026/1125-materialy-2026/9421-6-2026-zlc> [Dostęp: 31.03.2026]