



Opinia Rady Przejrzystości

nr 354/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: amiodaron, bisoprolol, metoprolol, propafenon, propranolol, salbutamol, sotalol oraz teofilinę w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: amiodaron, bisoprolol, metoprolol, propafenon, propranolol, salbutamol, sotalol oraz teofilinę w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (w odniesieniu do leków wymienionych w Tab. 1.).

Uzasadnienie

Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: amiodaron, bisoprolol, metoprolol, propafenon, propranolol, salbutamol, sotalol oraz teofilinę, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających wyżej wymienione substancje czynne nie zostały jednoznacznie potwierdzone w populacji pediatrycznej, a w szczególności u dzieci poniżej 6 roku życia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.).” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **amiodaron, bisoprolol, metoprolol, propafenon, propranolol, salbutamol, sotalol oraz teofilinę** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną amiodaron, bisoprolol, metoprolol, propafenon, propranolol, salbutamol, sotalol oraz teofilinę, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu



refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
20	amiodaronum	Opacorden, tabl. powł., 200 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990086818	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	Tachyarytmie nadkomorowe
202	bisoprololum	Bisoratio 10, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991015114		
203		Bisoratio 5, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991015015		
204		Coronal 10, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990633852		
205		Coronal 5, tabl. powł., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990633791		
722	metoprololum	Metocard, tabl. , 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990034420	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	Tachyarytmie nadkomorowe, ekstrasystolie pochodzenia komorowego, migotanie przedsionków - u dzieci do 18 roku życia
723		Metocard, tabl. , 100 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990034529		
907	propafenonum	Polfenon, tabl. powł., 150 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990034123	30.0, Leki przeciwarytmiczne klasy I C - propafenon	Leczenie doraźne i profilaktyka nawrotów nadkomorowych zaburzeń rytmu serca zwłaszcza u chorych z objawowym migotaniem przedsionków bez choroby organicznej serca lub w przebiegu nadciśnienia tętniczego bez cech istotnego przerostu lewej komory; Zaburzenia rytmu serca w zespole WPW oraz komorowe zaburzenia rytmu serca - u dzieci do 18 roku życia
908		Polfenon, tabl. powł., 300 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990034215		
909	propranololum	Propranolol WZF, tabl. , 10 mg, 50 tabl. (2 blist.po 25szt.), 5909990112111	39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	Leczenie tachyarytmii nadkomorowych i komorowych - u dzieci do 18 roku życia
910		Propranolol WZF, tabl. , 40 mg, 50 tabl. (2 blist.po 25szt.), 5909990112210		
1058		Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5ml, 100 ml, 5909990317516	197.2, Doustne leki beta-2-mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego	Bradykardia u dzieci do 18 roku życia
1121	sotalolum	Biosotal 160, tabl. , 160 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990365814	39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	Leczenie komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca - u dzieci do 18 roku życia
1122		Biosotal 40, tabl. , 40 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990365715		
1123		Biosotal 80, tabl. , 80 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990365616		
1124		SotaHEXAL 160, tabl. , 160 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990309115		
1125		SotaHEXAL 40, tabl. , 40 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909991014711		
1126		SotaHEXAL 80, tabl. , 80 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990309016		
1186	theophyllinum	Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990665419	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o	Bradykardia u dzieci do 18 roku życia
1187		Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990450114		
1188		Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg, 30 kaps. (3		

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
		blist.po 10 szt.), 5909990450213	przedłużonym uwalnianiu	
1189		Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 50 tabl., 5909990261215		
1190		Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990803910		
1191		Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990149926		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Częstoskurcze nadkomorowe

Częstoskurcz nadkomorowy (SVT) to każdy rytm o częstotliwości $>100/\text{min}$, który powstaje powyżej pęczka Hisa. Częstoskurcz nadkomorowy może być napadowy lub ustawiczny ($>50\%$ czasu doby). Nawrotny częstoskurcz węzłowy arytmia o często łagodnym przebiegu i rzadko stanowi zagrożenie dla życia chorego. Gdy napady są coraz częstsze i nie ustępują samoistnie, jakość życia może się znaczenie pogorszyć i pojawia się konieczność zgłoszenia do lekarza. Arytmia może się pojawić lub nasilić w podeszłym wieku, co grozi zaburzeniami hemodynamicznymi, wywołaniem zawrotów głowy, utratą przytomności, a także bólami w klatce piersiowej.

Szacuje się, że częstość występowania SVT w populacji ogólnej wynosi 0,2-0,35%.

Napadowy częstoskurcz nadkomorowy oraz przedsionkowo-komorowy są najczęstszymi objawowymi zaburzeniami rytmu serca u dzieci. Częstość występowania ocenia się od 1:250 do 1:1000 dzieci, może się pojawić w każdym wieku, poczynając od życia płodowego, u dzieci z prawidłowym sercem lub z chorym sercem. U dzieci najmłodszych występuje częściej niż u starszych.

Zespół Wolffa-Parkinsona-White'a

Zespół Wolffa–Parkinsona–White'a (WPW) to wrodzona nieprawidłowość, należąca do tzw. zespołów preekscytacji, polegająca na istnieniu pęczka mięśniowego umożliwiającego pobudzenie części komory poza fizjologicznym układem przewodzącym. Za kliniczny zespół Wolffa–Parkinsona–White'a odpowiada pęczek Kenta, łączący przedsionek z komorą poprzez bruzdę przedsionkowo-komorową.

Podstawowym objawem zespołu WPW są napady kołatania serca. Niekiedy występują omdlenia, wymagające hospitalizacji, zwłaszcza u osób po przebytych zatrzymaniu czynności serca. Badanie w czasie napadu arytmii ujawnia szybki rytm serca (140-250/min). U chorych z wolną drogą dodatkową częstoskurcz jest wolniejszy (120-140/min) i często ma charakter przewlekły.

Częstość występowania elektrokardiograficznych cech preekscytacji w ogólnej populacji szacuje się na 0,15 – 0,25% w ogólnej populacji.

Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków (AF) to najczęstsza tachyarytmia nadkomorowa, którą cechuje szybka, nieskoordynowana aktywacja przedsionków, prowadząca do utraty efektywności hemodynamicznej ich skurczu, czemu towarzyszy niemierny rytm komór. Migotaniu przedsionków (szczególnie postaci napadowej) najczęściej towarzyszą nasilone objawy kliniczne, chociaż możliwy jest przebieg zupełnie bezobjawowy (nieme migotanie przedsionków). Objawy podmiotowe: kołatanie serca, poty, osłabienie i upośledzona tolerancja wysiłku, omdlenia lub zawroty głowy.

Migotanie przedsionków występuje u 1-2% osób dorosłych, częściej u mężczyzn. W populacji ogólnej ~85% chorych z migotaniem przedsionków ma >65 lat. Częstość występowania zwiększa się wraz z wiekiem: występuje u 0,5% osób w wieku 40-50 lat i u $>10\%$ osób w wieku 80-89 lat. W 25-35%

przypadków jest to migotanie przedsionków napadowe, w 15-25% - przetrwałe, a w 40-50% - utrwalone.

Migotanie przedsionków u dzieci występuje bardzo rzadko. Najczęściej ma związek z korekcją wewnątrzprzedsionkową wrodzonej wady serca, zwężeniem zastawki dwudzielnej. Częściej występuje u dzieci z zespołem WPW.

Trzepotanie przedsionków

Trzepotanie przedsionków (AFI) jest szybkim, uporządkowanym rytmem przedsionkowym o częstotliwości zwykle 250-350/min. Najczęściej występuje kołatanie serca, duszność, osłabienie lub ból w klatce piersiowej; rzadko arytmia przebiega bezobjawowo.

Arytmia może mieć charakter napadowy, z samoistnie ustępującymi epizodami, lub przetrwały. Najczęściej jest typu nawrotowego i może się przekształcić w utrwalone AF.

Komorowe zaburzenia rytmu serca

Komorowe zaburzenia rytmu serca to arytmie powstające poniżej rozwidlenia pęczka Hisa. Komorowe zaburzenia rytmu serca mogą występować u dzieci z prawidłowym sercem oraz z chorobą serca. Najczęściej rejestruje się pojedyncze pobudzenia dodatkowe komorowe; pobudzenia te mogą być jedno- lub wielokształtne, układają się między pobudzeniami prawidłowymi po dwa (pary), a gdy postępują po sobie przynajmniej 3 pobudzenia komorowe o częstości ponad 120/min, mówi się o częstoskurczu komorowym. Arytmia jest tym groźniejsza, im szybszy jest rytm serca i dłuższy częstoskurcz.

Sporadycznie u dzieci występują trzepotanie czy migotanie komór, stanowiące stan zagrożenia życia. U dzieci z pojedynczymi pobudzeniami dodatkowymi komorowymi zwykle nie stwierdza się żadnych objawów, a zaburzenia są często rozpoznawane przypadkowo. Nasilenie arytmii może spowodować ból czy „niepokój” w klatce piersiowej, uczucie szybkiego bicia serca, zdarzają się mroczki przed oczami, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, sporadycznie zasłabnięcia, utraty przytomności również z drgawkami oraz nagłe zatrzymanie krążenia. Przy współistniejącej chorobie serca objawy są bardziej nasilone

i szybciej występują; częściej obserwuje się niewydolność serca. Przyczyną nagle pojawiającej się arytmii komorowej mogą być zaburzenia elektrolitowe i metaboliczne, podawane leki, uszkodzenie mięśnia sercowego (np. zapalne).

Arytmie komorowe są powszechne. Częstość ich występowania wzrasta wraz z wiekiem i uszkodzeniem serca.

Ekstrasystolie pochodzenia komorowego

Ekstrasystolie pochodzenia komorowego to inaczej dodatkowe pobudzenia komorowe. Ekstrasystolia pochodzenia komorowego najczęściej rozpoznawana jest przypadkowo w rejestracji 24-EKG metodą Holtera.

W niektórych przypadkach, szczególnie u chorych z dysfunkcją lewej komory, pacjenci mogą odczuwać niemiarowe uderzenia serca, wypadanie rytmu, uczucie niepokoju, a nawet omdlenia. Wskazane jest wykonanie badań dodatkowych, takich jak: standardowe EKG – w celu określenia morfologii PVCs, test wysiłkowy, badanie echokardiograficzne, które pozwalają na wykluczenie bądź potwierdzenie organicznej choroby serca. U osób bez organicznej choroby serca występowanie PVCs nie wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia nagłej śmierci sercowej (SCD – sudden cardiac death). Natomiast w populacji z pozawałowym uszkodzeniem serca częste występowanie ektopii komorowej (w wielu publikacjach jako wartość progową uznaje się 10 PVCs/godz.) powoduje wzrost ryzyka SCD w długoletniej obserwacji. Należy również pamiętać, że częste i długotrwałe PVCs mogą przyczynić się do powstania kardiomiopatii tachyarytmicznej.

Dodatkowe pobudzenia komorowe (PVC) występują u dzieci stosunkowo często. Pojedyncze PCV rejestruje się w zapisach EKG u 0,3-0,7% dzieci, a w badaniu holterowskim w 18-33% przypadków. Dodatkowe pobudzenia komorowe występują częściej u dziewcząt (0,534%) niż u chłopców (0,497%).

Bradykardia

Bradykardia u dzieci jest najczęściej bezobjawowa. Jej przyczynami mogą być: niedotlenienie, kwasica, ciężka hipotensja.

Bradykardia zatokowa może być między innymi spowodowana infekcją, nadmiernym napięciem nerwu błędnego, niedoczynnością tarczycy, zwiększonym stężeniem potasu czy wapnia, obniżoną temperaturą, niedotlenieniem, chorobą węzła zatokowego, stosowaniem leków. U intensywnie ćwiczących dzieci może wystąpić wolniejsza czynność serca niż u nieuprawiających sportu rówieśników. Po usunięciu przyczyny najczęściej rytm serca ulega normalizacji.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Amiodaron

Amiodaron jest lekiem przeciwartmycznym należącym do klasy III wg Vaughan-Williamsa. Przedłuża czas trwania potencjału błonowego wszystkich komórek mięśnia sercowego, przedłuża okres refrakcji i niekompetencyjnie blokuje receptory α - i β -adrenergiczne. Amiodaron działa podobnie do leków przeciwartmycznych klasy I poprzez blokowanie nieaktywne kanałów sodowych. Z drugiej strony blokowanie kanałów potasowych jest typowe dla klasy III leków przeciwartmycznych. Okres refrakcji jest wydłużony we wszystkich tkankach serca. Amiodaron hamuje przewodzenie w przedsionkach i węźle przesionkowo-komorowym. W wyniku jego działania zmniejsza się częstotliwość akcji serca, wydłuża się odcinek PR i QT, następuje spłaszczenie fali T, pojawia się odcinek U, zmieniać może się kształt załamka T.

Amiodaron rozszerza naczynia wieńcowe i zmniejsza opory naczyń obwodowych. Jednakże długie stosowanie amiodaronu nie wpływa znacząco na hemodynamikę. Amiodaron podawany dożylnie w dawce 10 mg/kg masy ciała ma słabe działanie inotropowe ujemne. To działanie rzadko jest przyczyną przerwania leczenia u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca.

Bisoprolol

Bisoprolol jest silnym, wysoce wybiórczym lekiem blokującym receptory beta1-adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i właściwości stabilizujących błonę komórkową. Tak jak w przypadku innych beta1-adrenolityków mechanizm działania w nadciśnieniu nie jest jasny, wiadomo jednak, że bisoprolol znacząco zmniejsza stężenie reniny w osoczu. U pacjentów z dławicą piersiową, blokada receptorów beta1-adrenergicznych powoduje zwolnienie czynności serca i w konsekwencji zmniejszenie zapotrzebowania na tlen. Z tego względu bisoprolol skutecznie eliminuje lub zmniejsza objawy.

Metoprolol

Metoprolol jest selektywnym lekiem β 1-adrenolitycznym, tzn. hamuje receptory β 1-adrenergiczne w sercu w dawkach znacznie niższych od koniecznych do zablokowania receptorów β 2-adrenergicznych. Metoprolol wykazuje jedynie nieznaczne działanie stabilizujące błony komórkowe i nie ma właściwości agonistycznych. Metoprolol zmniejsza lub hamuje pobudzające działanie katecholamin (uwalnianych zwłaszcza pod wpływem stresu fizycznego lub psychicznego) na serce. Metoprolol zmniejsza efekt wywołany przez nagły wyrzut katecholamin, takie jak tachykardia, zwiększona pojemność minutowa i kurczliwość serca, a ponadto obniża ciśnienie tętnicze krwi. W razie konieczności, u pacjentów z objawami obturacyjnej choroby płuc metoprolol może być podawany w połączeniu z lekami β 2-adrenomimetycznymi.

Propafenon

Propafenon jest lekiem przeciwartmicznym, stabilizującym błony komórkowe oraz blokującym kanał sodowy (grupa IC wg Vaughan-Williamsa). Lek hamuje szybki prąd sodowy, powodując zwolnienie prędkości narastania fazy 0 potencjału czynnościowego. Wydłuża nieco czas trwania potencjału czynnościowego komórek mięśnia serca, skraca czas trwania potencjału czynnościowego we włóknach Purkiniego. Propafenon zmniejsza szybkość powstawania potencjału czynnościowego powodując tym samym zmniejszenie szybkości przewodzenia bodźców (działanie dromotropowo ujemne). Czas refrakcji w przedsionku, węźle przesionkowo-komorowym i komorach ulega wydłużeniu. U pacjentów z zespołem WPW propafenon wydłuża czas refrakcji w dodatkowych drogach przewodzenia.

Propafenon wykazuje też słabe właściwości β -adrenolityczne.

Propranolol

Propranolol jest kompetencyjnym antagonistą receptorów adrenergicznych beta1 i beta2. Pozbawiony jest właściwości agonistycznych w stosunku do receptorów beta, stabilizuje natomiast błony w stężeniu od 1 do 3 mg/l, ale stężenie takie jest rzadko uzyskiwane podczas stosowania preparatu doustnie. Kompetencyjny antagonizm wobec receptorów beta został wykazany u ludzi poprzez równoległe przesunięcie w prawo krzywej zależności dawka-częstość rytmu serca dla beta agonisty, takiego jak izoprenalina. Propranolol, podobnie jak inne beta-adrenolityki, wykazuje działanie inotropowo ujemne i dlatego jest przeciwwskazany w przypadku niewyównanej niewydolności serca.

Salbutamol

Salbutamol jest selektywnym agonistą receptorów β_2 -adrenergicznych, powodującym krótkotrwałe (4–6 godzin), szybko występujące (działanie rozpoczyna się w ciągu 5 minut) rozszerzenie oskrzeli w przypadku odwracalnej obturacji dróg oddechowych.

Salbutamol w dawkach leczniczych pobudza receptory β_2 -adrenergicznych w mięśniach gładkich oskrzeli. Ze względu na jego szybki początek działania lek jest zalecany w leczeniu napadów astmy.

Sotalol

D-, L-sotalol jest niewybiórczym lekiem β -adrenolitycznym, nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej ani właściwości stabilizujących błonę komórkową.

Sotalol ma zarówno działanie charakterystyczne dla leków β -adrenolitycznych (klasa II leków przeciwaritmicznych) jak i powoduje wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego (klasa III leków przeciwaritmicznych). Sotalol wydłuża czas trwania potencjału czynnościowego w mięśniu sercowym, opóźniając fazę repolaryzacji. Główne działanie sotalolu polega na wydłużeniu okresu refrakcji w przedsionkach, komorach i dodatkowych drogach przewodzenia.

Wyrazem mechanizmów działania typowych dla klasy II i III leków przeciwaritmicznych w zapisie EKG jest wydłużenie odstępu PR, QT i QTC (odstęp QT skorygowany dla rytmu serca) bez istotnych zmian czasu trwania zespołu QRS.

Teofilina

Teofilina należy do grupy metyloksantyn (pochodnych puryny). Jej szeroki zakres działania obejmuje:

Działanie na układ oddechowy: działanie rozkurczające mięśnie gładkie oskrzeli i naczyń płucnych; poprawa klirensu śluzowo-rzęskowego; hamowanie uwalniania mediatorów z komórek tucznych i innych komórek biorących udział w reakcji zapalnej; zmniejszenie nasilenia sprowokowanego skurczu oskrzeli; zmniejszenie nasilenia natychmiastowych i późnych reakcji astmatycznych; zwiększenie kurczliwości przepony.

Działanie na inne układy: zmniejszenie nasilenia duszności; rozszerzenie naczyń krwionośnych; działanie rozkurczające mięśnie gładkie (np. pęcherzyka żółciowego, przewodu pokarmowego); hamowanie kurczliwości macicy; dodatnie inotropowe i chronotropowe działanie na serce; pobudzenie mięśni szkieletowych; zwiększenie wydalania moczu; pobudzenie czynności wewnątrzwydzielniczej i zewnątrzwydzielniczej (np. zwiększone wydzielanie kwasu solnego w żołądku, zwiększone wydzielanie amin katecholowych przez nadnercza).

Mechanizm działania teofiliny nie jest dotąd w pełni poznany.

Hamowanie fosfodiesterazy powodujące zwiększenie stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP może odgrywać rolę tylko w przypadku, gdy stężenia teofiliny są w górnej granicy zakresu terapeutycznego.

Do innych proponowanych mechanizmów działania zalicza się: blokowanie receptorów adenyzykowych, antagonizm w stosunku do prostaglandyn i zmianę rozmieszczenia wapnia wewnątrzkomórkowego. Te działania są jednak obserwowane tylko po podaniu dużych dawek teofiliny.

Alternatywne technologie medyczne

Amiodaron w zaburzeniach rytmu serca w przebiegu WPW, migotaniu i trzepotaniu przedsionków, napadowych tachyarytmiami nadkomorowych, częstoskurczu komorowym oraz migotaniu komór – u dzieci do 18 roku życia: Leki antyarytmiczne z tej samej klasy* (klasy III: sotalol, dronedaron).

Bisoprolol w tachyarytmach nadkomorowych: leki z tej samej klasy leków antyarytmicznych (klasa II: beta-blokery).

Metoprolol w tachyarytmach nadkomorowych u dzieci do 18 roku życia: leki z tej samej klasy leków antyarytmicznych (klasa II: beta-blokery), amiodaron, flekainid.

Metoprolol w ekstrasystoliach pochodzenia komorowego: leki z tej samej klasy leków antyarytmicznych* (klasa II: beta-blokery).

Metoprolol w migotaniu przedsionków: leki z tej samej klasy leków antyarytmicznych* (klasa II: beta-blokery), amiodaron, flekainid.

Propafenon w leczeniu doraźnym i profilaktyce nawrotów nadkomorowych zaburzeń rytmu serca zwłaszcza u chorych z objawowym migotaniem przedsionków bez choroby organicznej serca lub w przebiegu nadciśnienia tętniczego bez cech istotnego przerostu lewej komory: leki z tej samej klasy leków antyarytmicznych* (klasa Ic: flekainid), amiodaron, sotalol.

Propafenon w zaburzeniach rytmu serca w zespole WPW u dzieci do 18 roku życia: flekainid, beta-blokery (metoprolol), propranolol, amiodaron.

Propafenon w komorowych zaburzeniach rytmu serca u dzieci do 18 roku życia: amiodaron, beta-blokery (metoprolol, propranolol).

Propranolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych i komorowych u dzieci do 18 roku życia: flekainid, sotalol, amiodaron, digoksyna, atenolol.

Salbutamol w bradykardii u dzieci do 18 roku życia: teofilina.

Sotalol w leczeniu komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca u dzieci do 18 roku życia: leki antyarytmiczne z tej samej klasy* (klasy III: amiodaron, dronedaron).

Teofilina w bradykardii u dzieci do 18 roku życia: nie zidentyfikowano[^], terapia standardowa.

Nie udało się zidentyfikować potencjalnych komparatorów we wskazaniu bradykardia, w przypadku bradykardii objawowej konieczne może być użycie stałej symulacji serca. W farmakoterapii leczenia bradykardii niektóre źródła powołują się na skuteczność leczenia przy użyciu teofiliny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Amiodaron w leczeniu zaburzeń rytmu serca w przebiegu zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a, migotania i trzepotania przedsionków, napadowych tachyarytmii nadkomorowych, częstoskurczu komorowego oraz migotania komór u dzieci do 18 roku życia

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 4 badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo amiodaronu w leczeniu różnych typów komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca.

Autorzy większości badań nie przedstawili wyników dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa na poszczególne rodzaje arytmii a jedynie na całą populację. Jedynie w badaniu Drago 1998 podano wyniki skuteczności również dla pacjentów z zaburzeniami serca z zespołem WPW, którzy stanowili 30% całej populacji w badaniu. Natomiast w badaniu Ethedrige 2001, przy ocenie epizodów bezobjawowego częstoskurczu podano wyniki również dla poszczególnych rodzajów arytmii. Jednakże również w próbach klinicznych Drago 2001 i Ethedrige 2001, ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji ogółem. Okres obserwacji, we włączonych do analizy badaniach wynosił od 8 do 23 miesięcy.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami rytmu serca, zaburzeniami układu oddechowego i dolnych dróg oddechowych, zaburzeniami neurologicznymi, zaburzeniami wątroby i dróg żółciowych. Podobna sytuacja występuje w profilu bezpieczeństwa zaprezentowanym w ChPL, tylko że częściej niż w FDA występują zaburzenia oka.

W analizowanych badaniach wykazano, iż amiodaron jest wyjątkowo skutecznym lekiem, mogącym znaleźć zastosowanie w zwalczaniu poważnych arytmii nawet u najmłodszych dzieci. Jednak wskaźnik działań niepożądanych związanych ze stosowaniem amiodaronu jest wysoki.

Wnioskowanie o ocenie efektywności klinicznej zastosowania amiodaronu w leczeniu zaburzeń rytmu serca w przebiegu WPW, migotania i trzepotania przedsionków, napadowych tachyarytmii nadkomorowych, częstoskurczu komorowego oraz migotania komór u dzieci do 18 roku życia jest ograniczone.

Bisoprolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych

Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano żadnej decyzji refundacyjnej dla omawianej substancji w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym w innych krajach.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 badanie pierwotne Katritsis 2003 (RCT, double blind). Należy podkreślić, że wskazaniem pozarejestacyjnym dla leku bisoprolol jest leczenie tachyarytmii nadkomorowych, obejmujące m.in. migotanie i trzepotanie przedsionków, częstoskurcze nadkomorowe czy tachyarytmie zatokowe, a odnalezione badanie odnosi się jedynie do niewielkiej subpopulacji pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków. Przetrwałe migotanie przedsionków stanowi jedynie 15-25% ogólnego migotania przedsionków.

Przeprowadzona analiza na podstawie 1 badanie RCT wykazała, iż zastosowanie bisoprololu w utrzymywaniu rytmu zatokowego w pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków pacjentów nie przynosi istotnej statystycznie poprawy w efektach zdrowotnych względem komparatora (częstość nawrotu AF, czas do wystąpienia AF). Zatem można stwierdzić, iż wnioski o skuteczności i bezpieczeństwie bisoprololu we wskazaniu innym niż w ChPL jest bardzo ograniczone.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami rytmu serca (bradykardia), zaburzenia neurologiczne (zawroty głowy, omdlenia, zaburzenia czucia, utrata przytomności, niedoczulica, senność) oraz zaburzenia naczyniowe. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany przez FDA był zbieżny z profilem zaprezentowanym w ChPL, z wyjątkiem zaburzeń pokarmowych, które były częściej odnotowywane w ChPL.

Metoprolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych – u dzieci do 18 roku życia

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie metoprololu w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych u dzieci do 18 roku życia. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano nowych doniesień w czasopiśmie medycznych. Nie zidentyfikowano żadnej decyzji refundacyjnej dla omawianej substancji w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych w innych krajach.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami neurologicznymi, zaburzeniami rytmu serca, błędy związane z błędami medycznymi oraz zaburzenia pokarmowe lub oddechowe. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do działań niepożądanych odnotowywanych przez FDA. Dodatkowo odnotowywano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Metoprolol w leczeniu ekstrasystolii pochodzenia komorowego – u dzieci do 18 roku życia.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie metoprololu w leczeniu ekstrasystolii pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano nowych doniesień w czasopiśmie medycznych. Nie zidentyfikowano żadnej decyzji refundacyjnej dla omawianej substancji w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych w innych krajach.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami neurologicznymi,

zaburzeniami rytmu serca, błędy związane z błędami medycznymi oraz zaburzenia pokarmowe lub oddechowe. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do działań niepożądanych odnotowywanych przez FDA. Dodatkowo odnotowywano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Metoprolol w leczeniu migotania przedsionków – u dzieci do 18 roku życia

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie metoprololu w leczeniu migotania przedsionków u dzieci do 18 roku życia. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano nowych doniesień w czasopiśmie medycznych. Nie zidentyfikowano żadnej decyzji refundacyjnej dla omawianej substancji w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych w innych krajach.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami neurologicznymi, zaburzeniami rytmu serca, błędy związane z błędami medycznymi oraz zaburzenia pokarmowe lub oddechowe. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do działań niepożądanych odnotowywanych przez FDA. Dodatkowo odnotowywano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Propafenon w leczeniu doraźnym i profilaktyce nawrotów nadkomorowych zaburzeń rytmu serca zwłaszcza u chorych z objawowym migotaniem przedsionków bez choroby organicznej serca lub w przebiegu nadciśnienia tętniczego bez cech istotnego przerostu lewej komory

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 wiarygodny i aktualny przegląd systematyczny dla ocenianej interwencji. Autorzy przeglądu oceniali skuteczność i bezpieczeństwo leków antyarytmicznych w utrzymaniu rytmu zatokowego po kardiowersji AF. Jednym z ocenianym leków był propafenon. Jego efektywność kliniczną w przeglądzie oceniano w porównaniu z placebo oraz innymi lekami antyarytmicznymi (flekainid, amiodaron). Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym.

Nie zidentyfikowano ponadto żadnych dowodów naukowych (badania pierwotne, przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne) dla zastosowania propafenonu u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez cech istotnego przerostu lewej komory.

Nie zidentyfikowano żadnej decyzji refundacyjnej, jak również rekomendacji refundacyjnej dla omawianej substancji w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych w innych krajach.

Propafenon okazał się lekiem skutecznym w zapobieganiu nawrotom AF. W porównaniu z placebo, propafenon jest skuteczniejszy w częstości wystąpienia nawrotu AF. Natomiast więcej rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych odnotowano w grupie z propafenonem. W porównaniu propafenonu z flekainidem nie zaobserwowano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku ogólnej śmiertelności, wystąpienia nawrotu AF, rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych oraz wystąpienia proarytmii.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami rytmu serca, zaburzeniami neurologicznymi, nieprawidłowościami diagnostycznymi w badaniach serca i naczyń, zaburzeniami pokarmowymi. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest porównywany, dodatkowo odnotowywano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Mając powyższe na uwadze można stwierdzić, iż profil bezpieczeństwa w raportach FDA jest zbliżony z ChPL.

Wnioskowanie o ocenie efektywności klinicznej zastosowania propafenonu w leczeniu doraźnym i profilaktyce nawrotów nadkomorowych zaburzeń rytmu serca zwłaszcza u chorych z objawowym migotaniem przedsionków bez choroby organicznej serca lub w przebiegu nadciśnienia tętniczego bez cech istotnego przerostu lewej komory jest ograniczone.

Propafenon w leczeniu zaburzeń rytmu serca w zespole WPW – u dzieci do 18 roku życia

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie propafenonu w zaburzeniach rytmu serca u do 18 roku życia. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Nie zidentyfikowano żadnych

analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano nowych doniesień w czasopismach medycznych. Nie zidentyfikowano żadnej rekomendacji refundacyjnej ani decyzji refundacyjnej dla omawianej substancji w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych w innych krajach.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami rytmu serca, zaburzeniami neurologicznymi, nieprawidłowościami diagnostycznymi w badaniach serca i naczyń, zaburzeniami pokarmowymi. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest porównywany, dodatkowo odnotowywano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Propafenon w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu serca u dzieci do 18 roku życia

Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano żadnej decyzji refundacyjnej ani rekomendacji refundacyjnej dla omawianej substancji w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych w innych krajach.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowane 3 badania pierwotne bez grupy kontrolnej, opisujące skuteczność i/lub bezpieczeństwo propafenonu w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu serca u dzieci.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż propafenon jest mało skuteczny w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu serca. Natomiast częstość działań niepożądanych związanych z jego stosowaniem jest niewielka. Potwierdzają to wyniki badania na dużej liczbie pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca. Elektrofizjologiczne działania niepożądane i zaburzenia sercowe: wystąpiły u 5 pacjentów (2,3%).

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania związane z zaburzeniami rytmu serca, zaburzeniami neurologicznymi, nieprawidłowościami diagnostycznymi w badaniach serca i naczyń, zaburzeniami pokarmowymi. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest porównywany, dodatkowo odnotowywano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Mając powyższe na uwadze można stwierdzić, iż profil bezpieczeństwa w raportach FDA jest zbliżony z ChPL.

Można stwierdzić, iż wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie propafenonu w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu serca jest bardzo ograniczone.

Propranolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych i komorowych u dzieci do 18 roku życia

Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Następujące interwencje zostały uznane za adekwatne w ocenie porównawczej: leki antyarytmiczne. We włączonym badaniu komparatorem dla ocenianej interwencji była digoksyna.

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie propranololu w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych i komorowych u dzieci.

Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano nowych doniesień w czasopiśmie. Nie zidentyfikowano żadnej decyzji refundacyjnej dla omawianych substancji w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych w innych krajach.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono 1 badanie RCT (Sanatani 2012), w którym oceniano efektywność kliniczną propranololu w populacji pediatrycznej z częstoskurczami nadkomorowymi.

Badanie Sanatani 2012 charakteryzuje się wysoką wiarygodnością. We włączonym badaniu zastosowano losowy przydział pacjentów do grup. Badanie były podwójnie zaślepienie. Długość okresu obserwacji (6 msc lub do wystąpienia zakładanego punktu końcowego), co umożliwiło wnioskowanie o skuteczności propranololu. W ocenie skuteczności wykorzystano istotne klinicznie punkty końcowe, końcowe takie jak: wystąpienie nawrotu SVT

w ciągu 5 dni od rozpoczęcia leczenia wymagającego przerwania leczenia, wystąpienie nawrotu SVT wymagającego modyfikacji leczenia (>5 dni od przyjęcia leku), wystąpienie nawrotu SVT samoistnie ustępującego (>5 dni od przyjęcia leku), jak również działania niepożądane.

Jednakże nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych, w których oceniano propranolol w populacji pediatrycznej z tachyarytmiami komorowymi. Także wnioskowanie o skuteczność propranololu można odnieść wyłącznie do pacjentów z nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami neurologicznymi, zaburzeniami rytmu serca, oraz błędy medyczne. Profilu bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest porównywany (zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe i zaburzenia psychiczne). Profil bezpieczeństwa w raportach FDA jest zbliżony z ChPL.

Mając powyższe na uwadze, wnioskowanie o ocenie efektywności klinicznej zastosowania propranololu w leczeniu tachyarytmii komorowych i nadkomorowych u dzieci jest ograniczone.

Salbutamol w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 roku życia

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie salbutamolu w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 roku życia. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano nowych doniesień w czasopismach medycznych. Nie zidentyfikowano żadnej decyzji refundacyjnej dla omawianych substancji w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych w innych krajach.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami układu oddechowego, terapeutycznym i nieterapeutycznym wpływem, zaburzeniami oskrzeli lub zaburzeniami rytmu serca. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest stosunkowo zbliżony do działań niepożądanych odnotowywanych przez FDA. W ChPL, w przeciwieństwie do FDA, zaburzenia ze strony układu oddechowego występowały bardzo rzadko.

Sotalol w leczeniu komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca – u dzieci do 18 roku życia

W rekomendacji wydanej w 2013 roku przez EHRA/AECP zaleca się stosowanie sotalolu u dzieci podawanego doustnie: w zespole WPW i nawracającym i/lub objawowym częstoskurczu nadkomorowym u dzieci > 5 roku życia oraz u dzieci < 5 roku życia, jak również w zespole WPW i kołataniami serca z indukowanym trwałym częstoskurczu nadkomorowych podczas badania elektrofizjologicznego u dzieci > 5 roku życia oraz w idiopatycznym, jednokształtnym częstoskurczu komorowym.

Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Następujące interwencje zostały uznane za adekwatne w ocenie: amiodaron, dronedaron (leki antyarytmiczne z tej samej klasy).

Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano żadnej decyzji refundacyjnej, jak również rekomendacji refundacyjnej dla omawianej substancji w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych w innych krajach.

Do analizy włączono 5 badań bez grupy kontrolnej, oceniających skuteczność sotalolu u pacjentów pediatrycznych z komorowymi i nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca (m.in. nawrotny częstoskurcz nadkomorowy, AET, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy). We włączonych do analizy badaniach odsetek pacjentów, z komorowymi zaburzeniami rytmu serca był niewielki.

W analizowanych badaniach okres obserwacji wyniósł od 15,5-39 msc. Sotalol podawany był w monoterapii lub w kombinacji z innymi lekami, najczęściej po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przy zastosowaniu innych leków antyarytmicznych.

W analizowanych badaniach wykazano, że sotalol jest bardzo skutecznym lekiem w leczeniu różnego typu arytmii w populacji pacjentów pediatrycznych, w szczególności w leczeniu nadkomorowych zaburzeń rytmu serca, bez znaczących działań niepożądanych.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami rytmu serca,

nieprawidłowościami diagnostycznymi w badaniach serca i naczyń oraz zaburzeniami neurologicznymi i terapeutycznym i nieterapeutycznym wpływem leku.

Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do działań niepożądanych odnotowywanych przez FDA. Dodatkowo odnotowywano zaburzenia układu rozrodczego.

Wnioskowanie o ocenie efektywności klinicznej zastosowania sotalolu w leczeniu komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca u dzieci do 18 roku życia jest ograniczone.

Teofilina w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 roku życia

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie teofiliny w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 roku życia. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano nowych doniesień w czasopismach medycznych. Nie zidentyfikowano żadnej rekomendacji ani decyzji refundacyjnej dla omawianej substancji w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym w innych krajach.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami rytmu serca, zaburzeniami neurologicznymi, błędami medycznymi, zachowaniami samobójczymi lub zaburzeniami pokarmowymi. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony. Dodatkowo odnotowywano zaburzenia immunologiczne.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Amiodaron w leczeniu zaburzeń rytmu serca w przebiegu zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a, migotania i trzepotania przedsionków, napadowych tachyarytmii nadkomorowych, częstoskurczu komorowego oraz migotania komór u dzieci do 18 roku życia.

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną amiodaron przy założeniu, iż populację docelową będzie stanowić pacjenci z zaburzeniami rytmu serca w przebiegu zespołu WPW, z migotaniem i trzepotaniem przedsionków, z napadowymi tachyarytmiami nadkomorowymi, z częstoskurczem komorowym oraz migotaniem komór u dzieci do 18 roku życia wynoszą 1 241 079 PLN.

Bisoprolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną bisoprolol przy założeniu, iż populację docelową będą stanowić pacjenci z tachyarytmiami nadkomorowymi wynoszą 85 358 660 PLN.

Metoprolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych – u dzieci do 18 roku życia

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną metoprolol przy założeniu, iż populację docelową będą stanowić pacjenci z tachyarytmiami nadkomorowymi – u dzieci do 18 roku życia wynoszą 289 647 PLN.

Metoprolol w leczeniu ekstrasystolii pochodzenia komorowego – u dzieci do 18 roku życia.

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną metoprolol przy założeniu, iż populację docelową będą stanowić pacjenci z ekstrasystoliami pochodzenia komorowego – u dzieci do 18 roku życia wynoszą 513 100 PLN.

Metoprolol w leczeniu migotania przedsionków – u dzieci do 18 roku życia

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną metoprolol przy założeniu, iż populację docelową będą stanowić pacjenci z migotaniem przedsionków – u dzieci do 18 roku życia wynoszą 75 726 PLN.

Propafenon w leczeniu doraźnym i profilaktyce nawrotów nadkomorowych zaburzeń rytmu serca zwłaszcza u chorych z objawowym migotaniem przedsionków bez choroby organicznej serca lub w przebiegu nadciśnienia tętniczego bez cech istotnego przerostu lewej komory

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną propafenon przy założeniu, iż populację docelową będą stanowić pacjenci w leczeniu doraźnym i profilaktyce nawrotów nadkomorowych zaburzeń rytmu serca zwłaszcza u chorych z objawowym migotaniem przedsionków

bez choroby organicznej serca lub w przebiegu nadciśnienia tętniczego bez cech istotnego przerostu lewej komory wynoszą 16 465 168 PLN.

Propafenon w leczeniu zaburzeń rytmu serca w zespole WPW – u dzieci do 18 roku życia

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną propafenon przy założeniu, iż populację docelową będą stanowić pacjenci z zaburzeniami serca w zespole WPW poniżej 18 roku życia wynoszą 752 100 PLN.

Propafenon w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu serca u dzieci do 18 roku życia

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną propafenon przy założeniu, iż populację docelową będą stanowić pacjenci z komorowymi zaburzeniami rytmu serca - pacjenci poniżej 18 roku życia wynoszą 1 200 613 PLN.

Propranolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych i komorowych u dzieci do 18 roku życia

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną propranolol przy założeniu, iż populację docelową będzie stanowić ogólna liczba chorych z tachyarytmiami nadkomorowymi oraz komorowymi u dzieci wynoszą 154 698 PLN.

Salbutamol w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 roku życia

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną salbutamolu przy założeniu, iż populację docelową będzie stanowić ogólna liczba chorych z bradykardią poniżej 18 roku życia wynoszą 4 958 PLN.

Sotalol w leczeniu komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca – u dzieci do 18 roku życia

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną sotalolu przy założeniu, iż populację docelową będzie stanowić ogólna liczba chorych z komorowymi i nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca u dzieci do 18 wynoszą 10 789 048 PLN.

Teofilina w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 roku życia

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną teofiliny przy założeniu, iż populację docelową będzie stanowić ogólna liczba chorych bradykardią poniżej 18 roku życia wynoszą 455 600 PLN.

Koszty łączne

W wariantcie podstawowym szacunkowe roczne koszty finansowania ocenianych substancji dla łącznej populacji docelowej wynoszą 117 300 397 PLN. Największe koszty są ponoszone na substancje czynne bisoprololum (85 358 660 PLN) stosowany w tachyarytmach nadkomorowych i metoprololum (18 417 881 PLN) stosowany w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych, ekstrasystolii pochodzenia komorowego oraz migotaniu przedsionków u dzieci do 18 roku życia.

W wariantcie minimalnym szacunkowe roczne koszty finansowania ocenianych substancji dla łącznej populacji docelowej wynoszą 92 242 933 PLN. Największe koszty są ponoszone na substancje czynne bisoprololum (68 882 920 PLN) stosowany w tachyarytmach nadkomorowych i sotalolum (10 789 048 PLN) stosowany w leczeniu nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca u dzieci do 18 roku życia.

W wariantcie maksymalnym szacunkowe roczne koszty finansowania ocenianych substancji dla łącznej populacji docelowej wynoszą 142 357 861 PLN. Największe koszty są ponoszone na substancje czynne bisoprololum (101 834 400 PLN) stosowany w tachyarytmach nadkomorowych i propafenonum (26 769 523 PLN) stosowany we wskazaniach: leczenie doraźne i profilaktyka nawrotów nadkomorowych zaburzeń rytmu serca zwłaszcza u chorych z objawowym migotaniem przedsionków bez choroby organicznej serca lub w przebiegu nadciśnienia tętniczego bez cech istotnego przerostu lewej komory; zaburzenia rytmu serca w zespole WPW - u dzieci do 18 roku życia; komorowe zaburzenia rytmu serca - u dzieci do 18 roku życia.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Amiodaron w leczeniu zaburzeń rytmu serca w przebiegu zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a, migotania i trzepotania przedsionków, napadowych tachyarytmii nadkomorowych, częstoskurczu komorowego oraz migotania komór u dzieci do 18 roku życia

Odnaleziono dwie rekomendacje: EHRA/AEPC 2013 i Starship Children's Health 2010.

Rekomendacje EHRA/AEPC 2013 zalecają stosowanie amiodaronu u niemowląt i dzieci podawanego i.v.:

- w leczeniu w ostrej fazie u chorych w stabilnym stanie hemodynamicznym w miarowym częstoskurczu z wąskimi zespołami QRS – siła dowodu IIb/B,
- w leczeniu w ostrej fazie u chorych z częstoskurczem przebiegającym z szerokimi zespołami QRS (nieznanego pochodzenia) – siła dowodu IIb.
- zaleca się stosowanie amiodaronu u niemowląt i małych dzieci podawanego doustnie w leczeniu przewlekłym nawracających VT i SVT:
- w zespole WPW i nawracającym i/lub objawowym częstoskurczu nadkomorowym u dzieci >5 roku życia – siła dowodu: IIb,
- w zespole WPW i nawracającym i/lub objawowym częstoskurczu nadkomorowym u dzieci <5 roku życia – siła dowodu: IIb,
- w zespole WPW i kołatańach serca z indukowanym trwałym częstoskurczu nadkomorowych podczas badania elektrofizjologicznego u dzieci > 5 roku życia – siła dowodu: IIb,
- w idiopatycznym, jednokształtnym częstoskurczu komorowym.

Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu leków wydłużających odstępow QT, niewydolności serca.

Rekomendacje Starship Children's Health z roku 2010 zalecają stosowanie amiodaronu u niemowląt i dzieci w leczeniu częstoskurczu komorowego oraz nadkomorowego, w szczególności w leczeniu częstoskurczu przedsionkowego, a zwłaszcza w trzepotaniu przedsionków u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie adenozyzną, w leczeniu zespołu WPW oraz w leczeniu „stabilnych” częstoskurczu komorowych (droga podania: i.v.).

Bisoprolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne: ESC/EHRA 2010, ACC/AHA/ESC 2003 i NICE 2006.

Rekomendacje ESC/EHRA 2010 zalecają stosowanie beta-blokerów (bisoprololu) u chorych z napadowym, przetrwałym lub utrwalonym AF wymagających kontroli częstości rytmu komór. Beta-blokery odznaczają się szczególną skutecznością w przypadku pobudzenia układu adrenergicznego lub objawów niedokrwienia mięśnia sercowego skojarzonych z AF. W kilku badaniach wykazano skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego leczenia beta-blokerami w porównaniu z placebo lub digoksyną.

Rekomendacje ACC/AHA/ESC z 2003 roku zalecają stosowanie beta-blokerów:

- U pacjentów w stabilnym stanie hemodynamicznym i regularnymi częstoskurczami z wąskimi zespołami QRS,
- U pacjentów w stabilnym stanie hemodynamicznym i regularnymi częstoskurczami z szerokimi zespołami QRS nieznanego pochodzenia,
- U pacjentów z niewłaściwymi częstoskurczami zatokowymi,
- U pacjentów z ogniskowymi częstoskurczami i nienapadowymi częstoskurczami.

Wytyczne NICE z 2006 roku rekomendują:

- U pacjentów z przetrwałym AF, którzy wymagają leków antarytmicznych do utrzymania rytmu zatokowego i którzy mają strukturalną chorobę serca podanie standardowych beta-blokerów jako początkowa opcja leczenia,

- U pacjentów z przetrwałym AF, którzy wymagają leków antarytmicznych do utrzymania rytmu zatokowego i którzy nie mają strukturalnej choroby serca podanie standardowych beta-blokerów jako początkowa opcja leczenia,
- U pacjentów z utrwalonym AF, do kontroli rytmu serca, podanie beta-blokerów jako początkowa opcja leczenia w monoterapii,
- U pacjentów z utrwalonym AF, u których monoterapia nie jest właściwa, podanie beta-blokerów lub antagonistów wapnia z digoksyną,
- U pacjentów z objawami napadów (z lub bez strukturalnej choroby serca) podawanie standardowych beta-blokerów jako początkowa opcja leczenia.

Metoprolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych – u dzieci do 18 roku życia

Przeprowadzono przegląd rekomendacji klinicznych zastosowania metoprololu w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych u dzieci do 18 roku życia, zarówno w Polsce, jak również w Europie, Stanach Zjednoczonych. Odnaleziono 1 rekomendację kliniczną EHRA/AEPC 2013 ogólnie odnoszącą się do stosowania beta-blokerów. Rekomendacja zaleca stosowanie beta-blokerów podawanych doustnie u dzieci >5 roku życia w pojedynczych lub rzadko występujących częstoskurczach nadkomorowych (bez preekscytacji).

Propafenon w leczeniu doraźnym i profilaktyce nawrotów nadkomorowych zaburzeń rytmu serca zwłaszcza u chorych z objawowym migotaniem przedsionków bez choroby organicznej serca lub w przebiegu nadciśnienia tętniczego bez cech istotnego przerostu lewej komory

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne (ESC/EHRA/EACTS 2010 i NICE 2006) dotyczące postępowania w leczeniu migotania przedsionków.

Rekomendacje ESC/EHRA/EACTS 2010 odnoszą się do:

- kardiowersji farmakologicznej, gdzie:

- zaleca się stosowanie propafenonu (oraz flekainidu) w przypadku migotania przedsionków o niedawnym początku, kiedy jest preferowana kardiowersja farmakologiczna i nie występuje strukturalna choroba serca, w celu kardiowersji zaleca się flekainid lub propafenon podawany dożylnie,
- u wybranych pacjentów z migotaniem przedsionków o niedawnym początku i bez istotnej strukturalnej choroby serca należy rozważyć doustne podanie w pojedynczej wysokiej dawce flekainidu lub propafenonu (strategia „tabletki w kieszeni”), jeśli wcześniej dowiedziono bezpieczeństwa takiego postępowania u danego chorego w warunkach szpitalnych

- kardiowersji elektrycznej (KE), gdzie w celu poprawy skuteczności i zapobiegania nawrotom migotania przedsionków można rozważyć KE poprzedzającą wstępne leczenie amiodaronem, flekainidem, ibutyliem lub sotalolem

- zaleceń dotyczących wyboru leku antyarytmicznego w celu kontroli migotania przedsionków, gdzie:

- u pacjentów z migotaniem przedsionków, w celu utrzymywania rytmu zatokowego, w zależności od współistniejącej choroby serca zaleca się stosowanie następujących klas leków: amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, sotalol,
- u pacjentów bez istotnej strukturalnej choroby serca zaleca się rozpoczynanie leczenia antyarytmicznego od dronedaronu, flekainidu, propafenonu lub sotalolu

- zaleceń dotyczących zapobiegania nawrotom migotania przedsionków:

- propafenon zapobiega nawrotom migotania przedsionków. Dodatkowo lek cechuje się właściwościami słabego blokowania receptorów beta-adrenergicznych. Można go bezpiecznie podawać pacjentom bez istotnej choroby strukturalnej serca. Propafenon, podobnie jak flekainid, nie powinien być stosowany u pacjentów z chorobą wieńcową i obniżoną LVEF.

Wytyczne NICE 2006 rekomendują stosowanie propafenonu lub flekainidu u pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków, bez choroby strukturalnej serca, u których podjęto decyzję o przeprowadzeniu kardiowersji farmakologicznej. Zaleca również stosowanie propafenonu lub flekainidu u pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków, bez choroby strukturalnej serca w momencie gdy wyciszenie objawów nie zostało osiągnięte przy użyciu standardowych beta-blokerów.

Propafenon w leczeniu zaburzeń rytmu serca w zespole WPW – u dzieci do 18 roku życia

Odnaleziono 1 rekomendację kliniczną EHRA/AEPC 2013 w której podkreśla się, że propafenon w postaci doustnej powinien być stosowany u niemowląt i dzieci: w zespole WPW i nawracającym i/lub objawowym częstoskurczu nadkomorowym u dzieci >5 roku życia, w zespole WPW i nawracającym i/lub objawowym częstoskurczu nadkomorowym u dzieci <5 roku życia oraz w zespole WPW i kołataciach serca z indukowanym trwałym częstoskurczu nadkomorowych podczas badania elektrofizjologicznego u dzieci >5 roku życia.

Propafenon w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu serca u dzieci do 18 roku życia

W wytycznych klinicznych (EHRA/AEPC) zaleca się stosowanie propafenonu w leczeniu idiopatycznych, jednokształtnych częstoskurczy komorowych (nawracające częstoskurcze komorowe).

Propranolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych i komorowych u dzieci do 18 roku życia

Rekomendacja EHRA/AEPC zaleca stosowanie propranololu podawanego doustnie u niemowląt i małych dzieci w idiopatycznym, jednokształtnym częstoskurczu komorowym. Zaleca również stosowanie beta-blokerów podawanych doustnie u dzieci >5 roku życia w pojedynczych lub rzadko występujących częstoskurczach nadkomorowych (bez preekscytacji).

Sotalol w leczeniu komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca – u dzieci do 18 roku życia

W rekomendacji wydanej w 2013 roku przez EHRA/AECP zaleca się stosowanie sotalolu u dzieci podawanego doustnie: w zespole WPW i nawracającym i/lub objawowym częstoskurczu nadkomorowym u dzieci >5 roku życia oraz u dzieci <5 roku życia, jak również w zespole WPW i kołataciach serca z indukowanym trwałym częstoskurczu nadkomorowych podczas badania elektrofizjologicznego u dzieci >5 roku życia oraz w idiopatycznym, jednokształtnym częstoskurczu komorowym.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-7/2013, Stosowanie amiodaronu, bisoprololu, metoprololu, propafenonu, propranololu, salbutamolu, sotalolu oraz teofiliny w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych., grudzień 2013 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 10 grudnia 2013r.