

Ranolazyna (Ranexa®) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa

2014

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

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

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[REDACTED]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Spis treści

Skróty i akronimy	5
1 Cel analizy	6
2 Stabilna dławica piersiowa	7
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	7
2.2 Patogeneza.....	7
2.3 Obraz kliniczny	7
2.4 Rozpoznanie.....	9
2.5 Epidemiologia.....	14
2.6 Leczenie stabilnej dławicy piersiowej	14
2.6.1 Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej	16
3 Interwencja	21
3.1 Ranexa® (ranolazyna)	21
3.1.1 Mechanizm działania	21
3.1.2 Zarejestrowane wskazania.....	21
3.1.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu	22
3.1.4 Przeciwwskazania	22
3.1.5 Przedawkowanie.....	23
3.1.6 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	23
3.1.7 Działania niepożądane	24
4 Komparatory	26
4.1 Iwabradyna	29
4.1.1 Mechanizm działania	29
4.1.2 Zarejestrowane wskazania.....	29
4.1.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu	30
4.1.4 Przeciwwskazania	31
4.1.5 Przedawkowanie.....	32
4.1.6 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	32
4.1.7 Działania niepożądane	34
4.2 Monoazotan izosorbidu.....	36

4.2.1	Mechanizm działania	36
4.2.2	Zarejestrowane wskazania.....	37
4.2.3	Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu	37
4.2.4	Przeciwwskazania	37
4.2.5	Przedawkowanie.....	38
4.2.6	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	39
4.2.7	Działania niepożądane.....	39
4.3	Trimetazydyna	41
4.3.1	Mechanizm działania	41
4.3.2	Zarejestrowane wskazania.....	41
4.3.3	Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu	41
4.3.4	Przeciwwskazania	42
4.3.5	Przedawkowanie.....	42
4.3.6	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	42
4.3.7	Działania niepożądane.....	43
5	Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa ranolazyny w leczeniu pacjentów ze stabilną dławicą piersiową	44
6	Oceniane punkty końcowe	46
7	Rekomendacje refundacyjne.....	47
8	Aktualny status finansowania ze środków publicznych.....	48
9	Schemat PICO	49
10	Aneks 1. Azotany długodziałające znajdujące się na wykazie leków refundowanych w grupie limitowej 33.1, 33.2 oraz 34.1 – stan na dzień 1 marca 2014 r. [16].	51
	Spis tabel.....	52
	Spis rycin	53
	Piśmiennictwo	54

Skróty i akronimy

ACE-I	inhibitor konwertazy angiotensyny
AKW	antagonista kanału wapniowego
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BB	β-bloker
b.i.d.	dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i>)
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>coronary artery bypass surgery</i>)
CAD	choroba wieńcowa
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTA	angiostomografia komputerowa
EKG	elektrokardiogram
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FFR	cząstkowa rezerwa przepływu
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory
MR	rezonans magnetyczny
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (ang. <i>percutaneous coronary intervention</i>)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PTP	prawdopodobieństwo choroby przed testem
RTG klp	zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej
SAQ	Kwestionariusz Dławicy Piersiowej z Seattle (ang. <i>Seattle Angina Questionnaire</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
TK	tomografia komputerowa

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych ranolazyny (Ranexa®) zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie problemu decyzyjnego zaproponowano w szczególności opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

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

- opis problemu zdrowotnego (rozdz. 2),
- przegląd aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w ww. wytycznych klinicznych (rozdz. 2.6.1),
- opis analizowanej interwencji (rozdz. 3),
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych (rozdz. 4),
- wstępny przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji (rozdz. 5),
- opis efektów zdrowotnych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego (rozdz. 6),
- przegląd rekomendacji agencji HTA zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care*) (rozdz. 7),
- aktualny status finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych (rozdz. 8),
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO wraz z opisem strategii opracowania dokumentacji HTA dla analizowanego leku (rozdz. 9).

2 Stabilna dławica piersiowa

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Dławica piersiowa to zespół kliniczny charakteryzujący się uczuciem bólu w klatce piersiowej (lub jego równoważnikiem) z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego. Ból ten wywołany jest zwykle wysiłkiem fizycznym i jest niezwiązany z martwicą. Dławica piersiowa jest wyrazem niedostatecznej podaży tlenu w stosunku do zapotrzebowania mięśnia sercowego. Stabilna dławica piersiowa rozpoznawana jest, jeżeli objawy dławicy nie uległy nasileniu w ciągu ostatnich 2 miesięcy [15].

2.2 Patogeneza

Stabilna dławica piersiowa to zespół objawów klinicznych charakteryzujący się występowaniem dyskomfortu w obrębie klatki piersiowej, żuchwy, barku, pleców oraz kończyn górnych. Spowodowana jest wysiłkiem fizycznym lub stresem emocjonalnym i ustępuje w trakcie spoczynku lub po zażyciu nitrogliceryny. Przyjęło się zwykle używać tego określenia wyłącznie w odniesieniu do przypadków, w których przyczyną jest niedokrwienie mięśnia sercowego, przy czym podobne objawy mogą być spowodowane także przez schorzenia przełyku, płuc lub ściany klatki piersiowej [9]. Stabilna dławica piersiowa może występować zarówno u chorych po ostrym zespole wieńcowym, jak i jako pierwsza manifestacja choroby niedokrwiennej serca [13].

2.3 Obraz kliniczny

Pierwszy epizod dławicy piersiowej pojawia się często podczas większego niż zwykle wysiłku fizycznego. Do najbardziej typowych objawów dławicy piersiowej należy ból w klatce piersiowej, który:

- ma charakter ucisku, dławienia bądź gniecienia, przy czym prawie nigdy nie jest ostry ani kłujący,
- indukowany jest wysiłkiem fizycznym i ustępuje w spoczynku (nasilenie bólu często jest większe w godzinach porannych), może być również wywołany stresem emocjonalnym,
- trwa zazwyczaj kilka minut i nie zmienia się w zależności od pozycji ciała ani fazy cyklu oddechowego,
- ustępuje zwykle po 1-3 min po przyjęciu nitrogliceryny podjęzykowej, przy czym zmniejszenie dolegliwości bólowych po podaniu nitrogliceryny nie jest cechą swoistą dla bólu dławicowego (reakcja na nitroglicerynę występuje również w przypadku, gdy ból związany jest z chorobą przełyku).

Typowy ból dławicowy obserwowany jest częściej u mężczyzn niż u kobiet, przy czym u kobiet ból częściej jest związany z przykrymi emocjami i trwa dłużej niż kilka minut.

Ból dławicowy może być wywołany także przyjęciem pozycji leżącej i występować w godzinach nocnych. Ten rodzaj bólu występuje zwykle u osób starszych, o ograniczonej aktywności fizycznej. Jego wystąpieniu może również sprzyjać obfity posiłek.

Do bólu dławicowego niezaliczany jest ból:

- ostry, kłujący, związany z cyklem oddechowym,
- zlokalizowany nad koniuszkiem serca odczuwalny na małej powierzchni (wielkości opuszki palca),
- wyzwalany przez zmianę pozycji ciała bądź ucisk,
- stały, trwający wiele godzin,
- trwający bardzo krótko (kilka sekund).

Do tzw. równoważników („masek”) dławicy piersiowej zaliczana jest duszność wysiłkowa, zmęczenie, ból brzucha i nudności.

Do najczęściej stosowanych skal służących do oceny stopnia nasilenia dławicy należy klasyfikacja zaproponowana przez *Canadian Cardiovascular Society* (CCS). Klasyfikacja nasilenia dławicy piersiowej pozwala monitorować przebieg choroby. Stanowi również podstawę decyzji o sposobie leczenia. W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację dławicy piersiowej na podstawie jej nasilenia według CCS.

Tab. 1. Klasyfikacja dławicy piersiowej na podstawie jej nasilenia wg *Canadian Cardiovascular Society* (CCS), [15].

Klasa	Charakterystyka
I	Zwyczajna aktywność fizyczna (takie jak chodzenie po płaskim terenie, wchodzenie po schodach) nie wywołuje dławicy. Dławica występuje przy większym, gwałtowniejszym lub dłużej trwającym wysiłku fizycznym, związanym z pracą lub rekreacją.
II	Niewielkie ograniczenie zwyczajnej aktywności fizycznej. Dławica występuje: <ul style="list-style-type: none">• przy szybkim chodzeniu po płaskim terenie lub szybkim wchodzeniu po schodach,• przy wchodzeniu pod górę,• przy chodzeniu po płaskim terenie lub wchodzeniu po schodach, po posiłkach, gdy jest zimno, wieje wiatr, pod wpływem stresu emocjonalnego lub tylko w ciągu kilku godzin po przebudzeniu,• po przejściu >200 m po terenie płaskim i przy wchodzeniu po schodach na więcej niż jedno piętro w normalnym tempie i zwykłych warunkach.
III	Znaczne ograniczenie zwykłej aktywności fizycznej. Dławica występuje po przejściu 100-200 m po terenie płaskim lub przy wchodzeniu po schodach na jedno piętro w normalnym tempie i w zwykłych warunkach.
IV	Jakakolwiek aktywność fizyczna wywołuje dławicę. Może ona występować w spoczynku.

Przy określeniu fizycznych i emocjonalnych skutków choroby wieńcowej bardzo często wykorzystywany jest kwestionariusz SAQ (ang. *Seattle Angina Questionnaire*). Instrument ten zawiera 19-elementowy kwestionariusz do zastosowania przez pacjenta, który w pięciu skalach mierzy klinicznie istotne wymiary CAD:

- ograniczenia fizyczne – miara oceniająca jak bardzo stan pacjenta wpływa na jego zdolność do wykonania tego, co chce,
- stabilność dławicy – miara oceniająca czy objawy u pacjentów zmieniają się w czasie,
- częstość występowania dolegliwości dławicowych – miara oceniająca częstość występowania objawów bólu dławicowego u chorego,

- satysfakcję ze sposobu leczenia – miara oceniająca czy pacjent rozumie sposób leczenia oraz co o nim myśli,
- odbiór choroby przez badanego – miara oceniająca ogólny wpływ stanu pacjenta na jego jakość życia [22].

Około 50-80% epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego potwierdzonych badaniami diagnostycznymi u chorych z dławicą piersiową ma charakter bezobjawowy (nieme niedokrwienie). Dławica piersiowa nie ma swoistych objawów przedmiotowych. Badanie przedmiotowe może ujawnić choroby współtowarzyszące (np. szmer nad tętnicą szyjną), które zwiększają prawdopodobieństwo choroby wieńcowej [15].

Należy mieć na uwadze, że dławica piersiowa może występować nie tylko w przypadku niedokrwienia, do którego dochodzi w wyniku zwężenia tętnic wieńcowych, ale również u chorych z przerostem lewej komory, spowodowanym nadciśnieniem tętniczym, stenozą aortalną czy kardiomiopatią przerostową [13].

2.4 Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania choroby wieńcowej jest wnikliwa ocena bólu w klatce piersiowej oraz uwzględnienie demograficznych uwarunkowań występowania choroby. Do głównych kryteriów rozpoznania należą:

- lokalizacja za mostkiem, charakterystyczne promieniowanie,
- przyczyna: wysiłek fizyczny,
- ustępowanie w spoczynku lub po podjęzykowym przyjęciu azotanu.

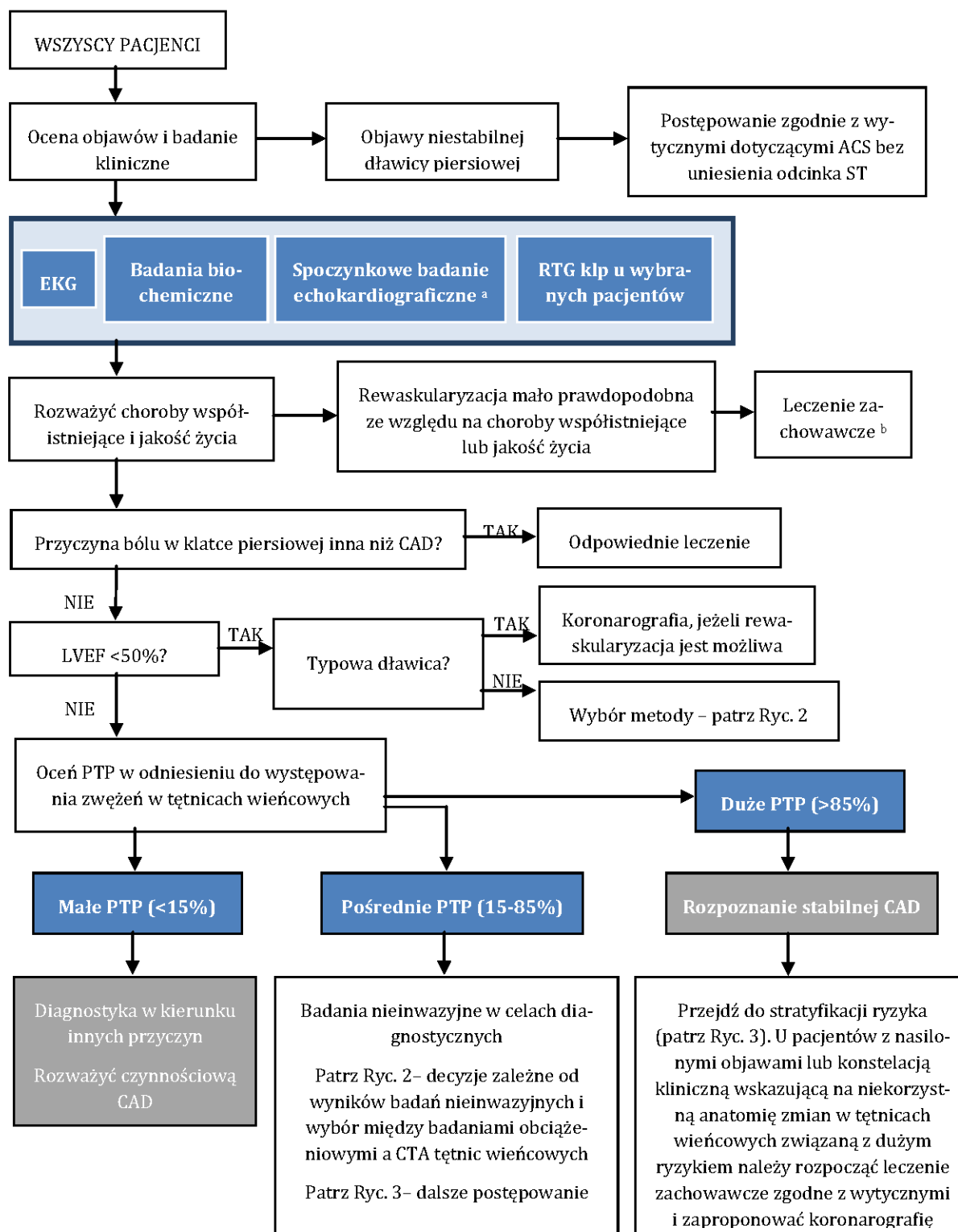
Typowy ból dławicowy spełnia wszystkie powyższe kryteria, nietypowy ból dławicowy spełnia dwa dowolne kryteria, zaś ból niedławicowy spełnia najwyżej jedno kryterium [15]. Diagnostyka dławicy piersiowej obejmuje ocenę kliniczną, badania laboratoryjne i specjalistyczne badania kardiologiczne. W przypadku badań kardiologicznych wyróżnić należy badania o charakterze inwazyjnym i nieinwazyjnym, które wykorzystuje się do potwierdzenia rozpoznania niedokrwienia u chorych z podejrzeniem stabilnej dławicy piersiowej, do wykluczenia lub identyfikacji chorób współtowarzyszących i czynników wyzwalających, określenia czynników istotnych dla stratyfikacji ryzyka oraz do oceny skuteczności leczenia [9]. Do badań pomocniczych należą:

- badanie laboratoryjne,
- EKG spoczynkowy,
- elektrokardiograficzna próba wysiłkowa,
- EKG rejestrowane metodą Holtera,
- echokardiografia spoczynkowa,
- obrazowe próby obciążeniowe (echokardiograficzna i scyntygraficzna),
- koronarografia,
- RTG klatki piersiowej,
- TK wielorzędowa lub TK strumienia elektronów,

- MR,
- PET [15].

Poniżej (Ryc. 1) przedstawiono algorytm wstępnej oceny chorych z klinicznymi objawami dławicy na podstawie Wytycznych postępowania Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [9].

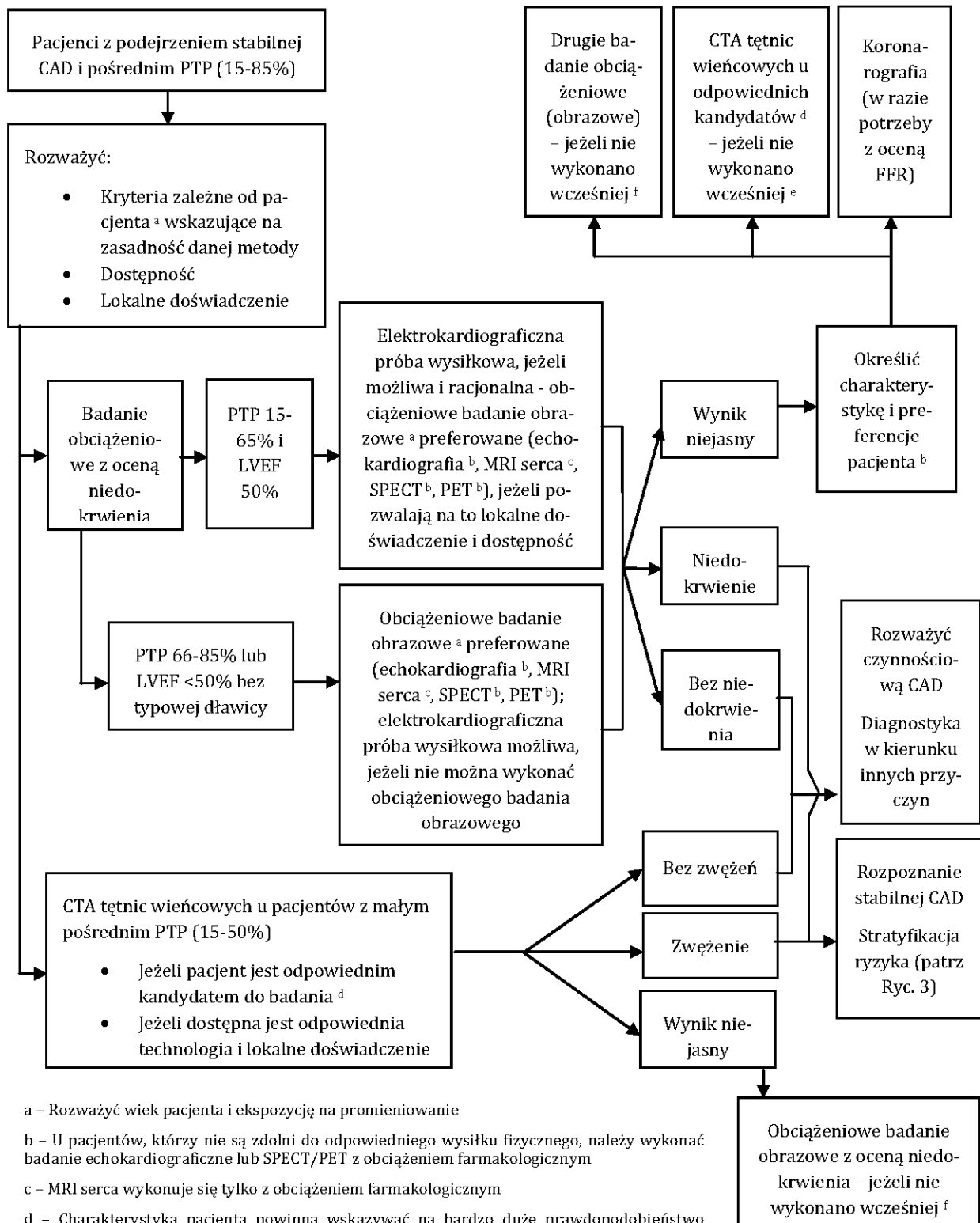
Ryc. 1. Początkowe postępowanie diagnostyczne u pacjentów z podejrzeniem stabilnej choroby wieńcowej [17].



a – Może zostać pominięte u bardzo młodych i zasadniczo zdrowych osób z dużym podejrzeniem pozasercowej przyczyny bólu w klatce piersiowej, a także pacjentów z licznymi chorobami współistniejącymi, u których wynik badania echokardiograficznego nie ma wpływu na dalsze postępowanie

b – jeżeli rozpoznanie stabilnej CAD jest wątpliwe, przed zastosowaniem leczenia rozsądne może być ustalenie rozpoznania na podstawie badania obrazowego z obciążeniem farmakologicznym

Ryc. 2. Badania nieinwazyjne u pacjentów z podejrzeniem stabilnej choroby wieńcowej (CAD) i pośrednim prawdopodobieństwem choroby przed testem (PTP) [17].



a - Rozważyć wiek pacjenta i ekspozycję na promieniowanie

b - U pacjentów, którzy nie są zdolni do odpowiedniego wysiłku fizycznego, należy wykonać badanie echokardiograficzne lub SPECT/PET z obciążeniem farmakologicznym

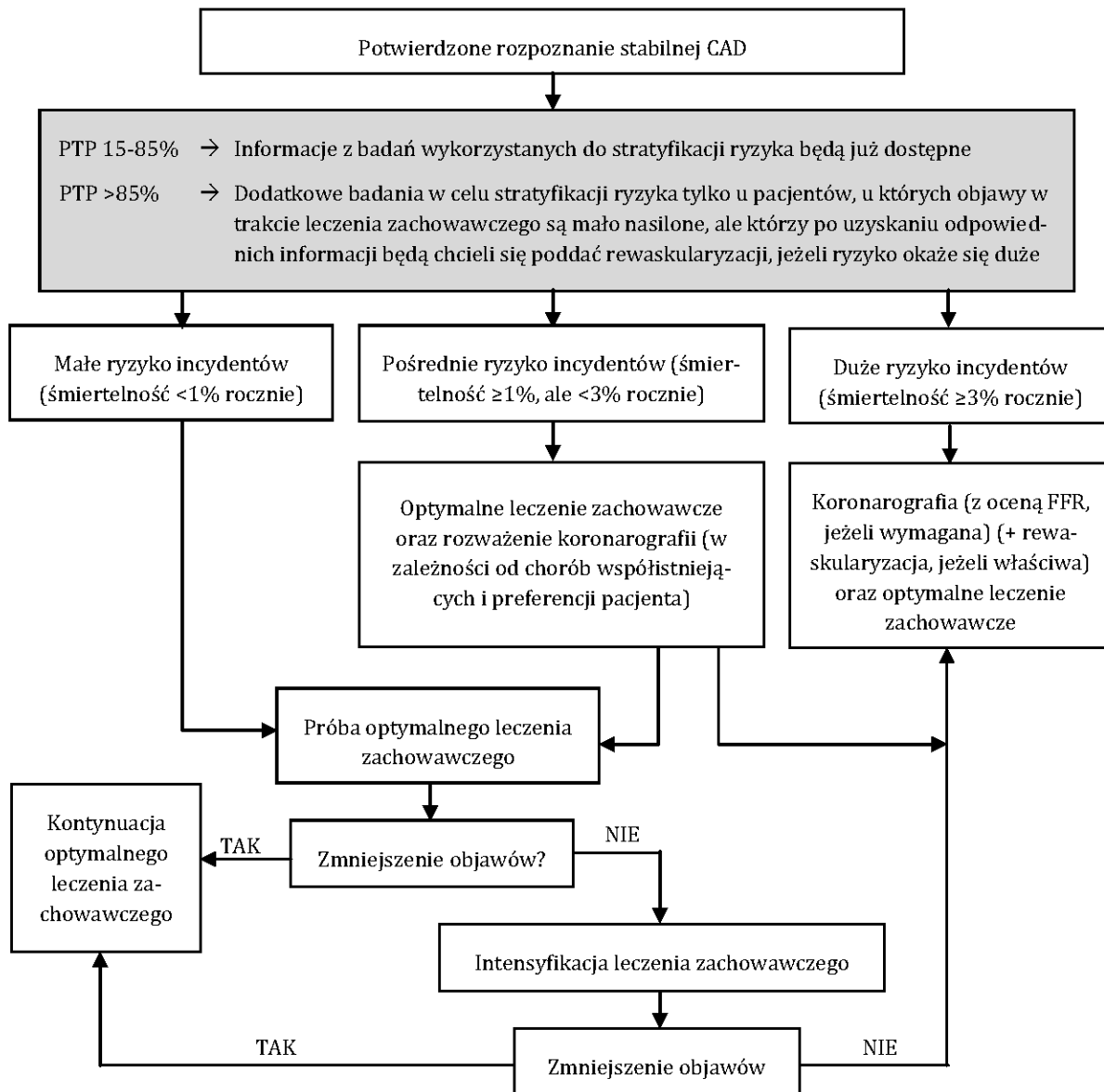
c - MRI serca wykonuje się tylko z obciążeniem farmakologicznym

d - Charakterystyka pacjenta powinna wskazywać na bardzo duże prawdopodobieństwo uzyskania w pełni diagnostycznego wyniku CTA tętnic wieńcowych. U pacjentów z nasilonymi rozlanymi lub ogniskowymi zwąpnieniami należy rozważyć uznanie wyniku za niejasny

e - Postępować jak w punkcie „CTA tętnic wieńcowych...” (w lewej dolnej części ryciny)

f - Postępować jak w punkcie „Badanie obciążeniowe z oceną niedokrwienia” (po lewej stronie ryciny)

Ryc. 3. Postępowanie zależne od wyników stratyfikacji ryzyka w celu oceny rokowania u pacjentów z bólem w klatce piersiowej i podejrzeniem stabilnej choroby wieńcowej (CAD) [17].



2.5 Epidemiologia

Częstość występowania dławicy wyraźnie zwiększa się z wiekiem u obojga płci: u kobiet od 0,1-1% w wieku 45-54 lat do 10-15% w wieku 65-74 lat, zaś u mężczyzn odpowiednio z 2-5% do 10-20% [9]. Po 75. roku życia częstość ta jest zbliżona u obu płci [13]. Szacuje się, że w większości krajów europejskich zapadalność wynosi 2-4/1000 mieszkańców, a chorobowość 20-40/1000 mieszkańców (co oznacza średnio około 1 150 tys. osób w Polsce). Dławica piersiowa zwykle pojawia się po 40. roku życia u mężczyzn i po 50. roku życia u kobiet [15].

Roczny wskaźnik umieralności oszacowany na podstawie danych z badań klinicznych w terapii przeciwdławicowej lub rewaskularyzacji wynosi 0,9-1,4%. Oszacowana częstość zawałów serca niezakończonych zgonem wynosi od 0,5% do 2,6% [9].



2.6 Leczenie stabilnej dławicy piersiowej

Celem leczenia chorych ze stabilną dławicą piersiową jest zapobieganie incydentom sercowo-naczyniowym (i tym samym wydłużenie przeżycia poprzez hamowanie postępu choroby) oraz zniesienie dolegliwości (poprzez zniesienie niedokrwienia mięśnia sercowego i zapobieganiu jego nawrotom) [9, 15]. Leczenie obejmuje redukcję czynników ryzyka miażdżycy (m.in. palenia tytoniu, otyłości, dyslipidemii), leczenie chorób nasilających dławicę piersiową (np. niedokrwistości, nadczynności tarczycy, zaburzeń rytmu przebiegających z szybką czynnością komór), leczenie przeciwplatekcyjne (w celu zapobiegania incydentom zakrzepowym) oraz leczenie przeciwniedokrwienne (w celu zniesienia dolegliwości). Zalecana jest także zwiększona aktywność (bez przekraczania progów dławicy), ograniczenie wysiłku fizycznego w niskich temperaturach i po posiłku oraz szczepienie przeciwko grypie [15].

Wśród leków stosowanych w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej wyróżnia się [9, 15]:

- leki poprawiające rokowanie:
 - leki przeciwplatekcyjne (ASA, inhibitory COX-2, kłopidogrel),
 - statyny,
 - hormonalna terapia zastępcza,
 - inhibitory konwertazy angiotensyny,
 - β -blokery,
 - antagonisty kanału wapniowego,
- leki zmniejszające nasilenie objawów lub niedokrwienie:

- β -blokerey,
- antagonisty kanału wapniowego,
- azotany (krótko i długodziałające),
- inne leki:
 - iwabradyna,
 - molsydomina,
 - nikorandil (lek niedostępny w Polsce).

Stosowanie antagonistów kanału wapniowego oraz β -blokerów zarówno wpływa na poprawę rokowania, jak i zmniejsza nasilenie objawów lub niedokrwienie u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, podczas gdy pozostałe ww. leki wpływają tylko na jeden z wymienionych elementów.

Każdy chory ze stabilną dławicą piersiową powinien przyjmować ASA, statynę i ACE-I. Intensywność leczenia przeciwdławicowego uzależniona jest od nasilenia dławicy. W celu doraźnego znoszenia bólu wieńcowego zalecane są azotany krótkodziałające. W zapobieganiu dławicy i zwiększaniu tolerancji wysiłku stosuje się w pierwszej kolejności β -blokerey. Jeżeli występują przeciwwskazania do stosowania leków beta-adrenolitycznych lub są one nietolerowane, należy stosować diltiazem, werapamil albo preparat azotanu długodziałającego. Jeżeli β -blokerey nie są w pełni skuteczne, należy dodatkowo przyjmować antagonistę kanału wapniowego z grupy długodziałających pochodnych dihydropirydyny. Jeśli AKW w monoterapii lub w skojarzeniu z BB jest nieskuteczny, można zastąpić go długodziałającym preparatem azotanu.

W tabeli poniżej przedstawiono proponowany sposób leczenia stabilnej dławicy piersiowej w zależności od jej nasilenia [15].

Tab. 2. Proponowany sposób leczenia stabilnej dławicy piersiowej w zależności od jej nasilenia, na podstawie [15].

Leczenie	Klasa CCS			
	I	II	III	IV
kwas acetylosalicylowy	X	X	X	X
statyna	X	X	X	X
ACE-I*	X	X	X	X
B-bloker		X	X	X
AKW		X	X	X
azotan doraźnie		X	X	X
azotan regularnie		X	X	X
leczenie inwazyjne			X	X

* wskazane szczególnie u chorych na cukrzycę lub z dysfunkcją lewej komory

Zgodnie z wytycznymi ESC i EACTS 2010 u chorych ze stabilną dławicą i zmianami wielonaczyniowymi lub zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej wszystkie dane powinny zostać przeanalizowane w celu oceny prawdopodobieństwa bezpiecznej i skutecznej rewaskularyzacji za pomocą PCI lub CABG. Do potencjalnych wskazań do wykonania PCI bezpośrednio po angiografii diagnostycznej (w czasie jednego cewnikowania) należy: obciążenie małym ryzykiem, choroba jedno-lub dwunaczyniowa (z wyłączeniem początkowego odcinka gałęzi międzykomorowej przedniej tętnicy wieńcowej; dotyczy

zwężenia prawej tętnicy wieńcowej, zwężenia gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej nieobejmującego jej ujścia i zwężenia gałęzi międzykomorowej przedniej w odcinku środkowym lub dystalnym) i z korzystną morfologią zmiany oraz restenoza stwierdzona po raz pierwszy. W pozostałych przypadkach rewaskularyzacja zalecana jest w późniejszym terminie, tj. nie bezpośrednio po angiografii diagnostycznej.

Zabieg rewaskularyzacji u chorych ze stabilną dławicą piersiową należy rozważyć, jeżeli:

- leczenie zachowawcze nie zapewnia kontroli dolegliwości w stopniu satysfakcjonującym chorego,
- badania nieinwazyjne ujawniły duży obszar zagrożonego mięśnia sercowego,
- prawdopodobieństwo powodzenia zabiegu i spodziewane korzyści (znacząca poprawa jakości życia) są duże, zaś ryzyko powikłań i zgonu małe,
- chory preferuje leczenie inwazyjne i został dokładnie poinformowany o ryzyku z nim związanym.

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową wymagają starannej kontroli czynników ryzyka poddających się modyfikacji, tj. przede wszystkim nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, cukrzycy lub upośledzonej tolerancji glukozy i palenia tytoniu. Jeżeli stan kliniczny nie ulega zmianie można rozważyć rutynowe okresowe wykonywanie EKG spoczynkowego, zaś przypadku istotnej zmiany nasilenia objawów podmiotowych zalecane jest wykonanie elektrokardiograficznej próby wysiłkowej. Częstość wizyt uzależniona jest od nasilenia czynników ryzyka i samej dławicy piersiowej, i w pierwszym roku leczenia powinny się odbywać co 3-4 miesiące, zaś później (o ile stan chorego jest stabilny) dwa razy w roku. Częstsza ocena chorego może być konieczna w okresie ustalania skutecznego leczenia przeciwdławicowego oraz ukierunkowanego na czynniki ryzyka [15].

2.6.1 Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej

Poniżej przedstawiono najbardziej aktualne, globalne i powszechnie uznane wytyczne kliniczne dotyczące leczenia objawowego pacjentów ze stabilną dławicą piersiową. W toku przeprowadzania analizy zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego:

- europejskie, dotyczące postępowania w stabilnej dławicy piersiowej: *European Society of Cardiology* (2006) [12],
- europejskie, dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej: *European Society of Cardiology* (2013) [17],
- amerykańskie, dotyczące postępowania w stabilnej dławicy piersiowej: *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons* (2012 [11]),

- szkockie, dotyczące postępowania w stabilnej dławicy piersiowej: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (2007) [20],
- brytyjskie, dotyczące postępowania w stabilnej dławicy piersiowej: *National Institute for Health and Care Excellence* (2011) [18].

Treść wyżej wymienionych wytycznych, ze szczególnym uwzględnieniem farmakoterapii, w wersji skróconej (w tłumaczeniu na język polski) zaprezentowano w Tab. 3. Odnalezione wytyczne stanowią rozszerzenie i doprecyzowanie postępowania diagnostycznego i leczenia nadciśnienia tętniczego opisanego w rozdziale 2.6. W tekście wytycznych pogrubioną czcionką zamieszczono informacje dotyczące ranolazyny. Ponadto dla części wytycznych zamieszczono informację na temat klasy i poziomu dowodu naukowego.

Ranolazyna zarejestrowana jest w Unii Europejskiej od 2008 roku [10] w związku z czym starsze wytyczne (ESC 2006 i SIGN 2007) nie zawierają zaleceń jej dotyczących. Zgodnie z wytycznymi ESC 2013 [17], ranolazyna zalecana jest jako lek dodatkowy w ramach terapii drugiego rzutu (po nieskuteczności beta-adrenolityków lub antagonistów kanału wapniowego) na równi z długodziałającymi azotanami, iwabradyną i nikorandilem (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności B). W zależności od chorób współistniejących/tolerancji u wybranych pacjentów wskazane jest stosowanie wymienionych leków drugiego rzutu w ramach terapii pierwszego rzutu (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności C).

Według wytycznych ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS 2012 [11], ranolazyna zalecana jest jeżeli terapia początkowa β -blokerami prowadzi do niedopuszczalnych skutków ubocznych lub jest nieskuteczna lub jeśli występuje przeciwskazanie do stosowania β -blokerów (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności B). Według powyższych wytycznych ranolazyna w skojarzeniu z β -blokerami może być stosowana jeżeli terapia początkowa β -blokerami jest nieskuteczna (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności A).

Wytyczne NICE 2011 [18] wskazują, że ranolazyna w monoterapii zalecana jest na równi z długodziałającymi azotanami, iwabradyną i nikorandilem w przypadku nietolerancji β -adrenolityków i antagonistów kanału wapniowego lub gdy oba leki są przeciwskazane. U osób stosujących monoterapię β -adrenolitykiem lub antagonistami kanału wapniowego, u których objawy nie są odpowiednio kontrolowane, a druga opcja (β -adrenolityk lub AKW) jest przeciwskazana lub nietolerowana, zalecane jest rozważenie dodania ranolazyny, długodziałających azotanów, iwabradyny lub nikorandilu.

Podsumowując wytyczne europejskie (ESC 2013 i NICE 2011), w zależności od skuteczności i tolerancji beta-blokerów i antagonistów kanału wapniowego, ranolazyna zalecana jest w terapii pierwszego rzutu lub jako lek dodatkowy (w przypadku nieskuteczności ww. leków) na równi z azotanami długodziałającymi, iwabradyną i nikorandilem, zaś trimetazydyna w terapii drugiego rzutu ma niższą klasę zaleceń (klasa IIb, poziom wiarygodności B). Według wytycznych amerykańskich ranolazyna ma niższą klasę zaleceń niż azotany długodziałające. Brak w ww. wytycznych informacji dot. stosowania iwabradyny, nikorandilu i trimetazydyny.

Tab. 3. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia objawowego pacjentów ze stabilną dławicą piersiową.

Towarzystwo, rok, wskazanie	Treść wytycznych
WYTYCZNE EUROPEJSKIE	
ESC, 2006, stabilna dławica piersiowa	<p>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego, którego celem jest ustąpienie objawów lub zmniejszenie niedokrwienia u chorych ze stabilną dławicą piersiową:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klasa I: <ul style="list-style-type: none"> ○ zapewnienie dostępu do krótkodziałającej nitrogliceryny stosowanej w celu zwalczania ostrych dolegliwości oraz poinstruowanie chorych o zasadach leczenia (poziom wiarygodności B), ○ sprawdzenie skuteczności działania β-adrenolityków i stopniowe zwiększanie dawek do osiągnięcia pełnej dawki; rozważyć potrzebę 24-godz. ochrony przed niedokrwieniem (poziom wiarygodności C), ○ w razie nietolerancji β-adrenolityków lub słabej skuteczności leczenia podjąć próbę monoterapii z zastosowaniem AKW (poziom wiarygodności C) lub nikorandilu (poziom wiarygodności C), ○ jeśli monoterapia β-adrenolitykiem jest niewystarczająca, dodać AKW z grupy pochodnych dihydropirydyny (poziom wiarygodności B). • Klasa IIa: <ul style="list-style-type: none"> ○ w razie nietolerancji β-adrenolityków próba leczenia z zastosowaniem inhibitorów węzła zatokowego (poziom wiarygodności B), ○ jeśli monoterapia AKW lub leczenie skojarzone (z β-adrenolitykiem) jest nieskuteczne, należy zastąpić AKW długodziałającym azotanem lub nikorandilem. Wskazana jest ostrożność, by uniknąć rozwoju tolerancji azotanów (poziom wiarygodności C). • Klasa IIb: • leki metaboliczne, o ile są dostępne, mogą być dołączone do dotychczasowej terapii lub użyte jako zamiennik, gdy dotychczas stosowane leczenie jest źle tolerowane (poziom wiarygodności B).
ESC, 2013, stabilna choroba wieńcowa	<p>Zalecenia dotyczące farmakoterapii u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową; zwalczanie dławicy piersiowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klasa I: <ul style="list-style-type: none"> ○ zaleca się krótkodziałające azotany (poziom wiarygodności B), ○ w ramach terapii pierwszego rzutu zaleca się β-adrenolityki lub AKW w celu kontroli częstotliwości rytmu serca i objawów klinicznych (poziom wiarygodności A), ○ w zależności od chorób współistniejących/tolerancji u wybranych pacjentów wskazane jest stosowanie wymienionych leków drugiego rzutu (długodziałające azotany, iwabradyna, nikorandil, ranolazyna, trimetazydyna) w ramach terapii pierwszego rzutu (poziom wiarygodności C). • Klasa IIa: <ul style="list-style-type: none"> ○ w ramach terapii drugiego rzutu zaleca się dołączanie długodziałających azotanów lub iwabradyny lub nikorandilu lub ranolazyny, w zależności od częstotliwości rytmu serca, ciśnienia tętniczego i tolerancji (poziom wiarygodności B), ○ u bezobjawowych pacjentów z dużym obszarem niedokrwienia (>10%) należy rozważyć β-adrenolityki (poziom wiarygodności C), ○ u pacjentów z dławicą naczynioskurczową należy rozważyć AKW i azotany, natomiast unikać stosowania β-adrenolityków (poziom wiarygodności B). • Klasa IIb: <ul style="list-style-type: none"> ○ w ramach terapii drugiego rzutu można rozważyć trimetazydynę (poziom wiarygodności B).

Towarzystwo, rok, wskazanie	Treść wytycznych
WYTYCZNE AMERYKAŃSKIE	
ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS 2012, stabilna choroba niedokrwienna serca	<p>Leczenie farmakologiczne mające na celu złagodzenie objawów dławicy piersiowej u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klasa I: <ul style="list-style-type: none"> ○ β-blokery powinny być przepisywane jako terapia początkowa w leczeniu objawów u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca (poziom wiarygodności B), ○ AKW lub długodziałające azotany powinny być stosowane w przypadku przeciwwskazania do stosowania β-blokerów lub gdy terapia nimi powoduje nieakceptowalne efekty uboczne (poziom wiarygodności B), ○ AKW lub azotany długodziałające, w terapii skojarzonej z β-blokerami, powinny być stosowane jeśli początkowa terapia β-blokerami nieskuteczna (poziom wiarygodności B), ○ nitrogliceryna podjęzykowa lub nitrogliceryna w sprayu zalecana jest w celu uzyskania natychmiastowej ulgi w dławicy piersiowej (poziom wiarygodności B), • Klasa IIa: <ul style="list-style-type: none"> ○ możliwe jest stosowanie długodziałających AKW (werapamil lub diltiazem) jako terapii początkowej zamiast terapii β-blokerami (poziom wiarygodności B), ○ jeżeli terapia początkowa β-blokerami prowadzi do niedopuszczalnych skutków ubocznych lub jest nieskuteczna lub jeśli występuje przeciwwskazanie do stosowania β-blokerów zalecane jest rozważenie terapii ranolazyną (poziom wiarygodności B), ○ ranolazyna w skojarzeniu z β-blokerami może być stosowana jeżeli terapia początkowa β-blokerami jest nieskuteczna (poziom wiarygodności A).
WYTYCZNE SZKOCKIE	
SIGN 2007, stabilna dławica piersiowa	<p>Monoterapia mająca na celu złagodzenie objawów dławicy piersiowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • β-blokery powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu w celu łagodzenia objawów stabilnej dławicy piersiowej (poziom rekomendacji A), • pacjenci z dławicą Prinzmetala powinni być leczeni AKW z grupy pochodnych dihydropirydyny (poziom rekomendacji B), • triazotan gliceryny (w tabletkach lub sprayu) powinien być stosowany w celu natychmiastowej ulgi w dławicy oraz przed rozpoczęciem aktywności, o której wiadomo, że może powodować dławicę piersiową (poziom rekomendacji A), • u osób z nietolerancją β-blokerów należy zastosować AKW, długodziałające azotany lub nikorandil (poziom rekomendacji A), <p>Terapia skojarzona mająca na celu złagodzenie objawów dławicy piersiowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku nieosiągnięcia odpowiedniej kontroli objawów dławicy piersiowej za pomocą β-blokerów, należy dodać AKW (poziom rekomendacji A), • wszyscy pacjenci ze stabilną dławicą piersiową w związku z miażdżycą powinni otrzymać długoterminową terapię aspiryną i statyną (poziom rekomendacji A), • u wszystkich pacjentów ze stabilną dławicą piersiową należy rozważyć stosowanie ACE-I (poziom rekomendacji A).
WYTYCZNE ANGIELSKIE	

Towarzystwo, rok, wskazanie	Treść wytycznych
NICE, 2011, stabilna dławica piersiowa	<p>Leki stosowane w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w terapii pierwszego rzutu: lek β-adrenolityczny lub AKW (decyzję należy podjąć na podstawie chorób współistniejących, przeciwwskazań i preferencji chorego), • w przypadku nietolerancji leku β-adrenolitycznego lub AKW zalecana jest zmiana na drugi lek (odpowiednio AKW lub β-adrenolityk), • w przypadku braku odpowiedniej kontroli objawów choroby przy stosowaniu β-adrenolityku lub AKW zalecane jest rozważenie zmiany na drugi lek lub stosowanie obu w skojarzeniu, • nie zaleca się rutynowego przepisywania leków przeciwdławicowych w pierwszej linii leczenia innych niż β-adrenolityki lub AKW, • w przypadku nietolerancji β-adrenolityków i AKW lub gdy oba leki są przeciwwskazane, zaleca się rozważenie monoterapii jednym z następujących leków: <ul style="list-style-type: none"> ○ długodziałające azotany, ○ iwabradyna, ○ nikorandil, ○ ranolazyna. <p>Wybór leku uzależniony jest od chorób współtowarzyszących, przeciwwskazań, preferencji chorego oraz kosztu leku.</p> <ul style="list-style-type: none"> • u osób stosujących monoterapię β-adrenolitykiem lub AKW, u których objawy nie są odpowiednio kontrolowane, a druga opcja (β-adrenolityk lub AKW) jest przeciwwskazana lub nietolerowana, zalecane jest rozważenie dodania jednego z następujących leków: <ul style="list-style-type: none"> ○ długodziałające azotany, ○ iwabradyna, ○ nikorandil, ○ ranolazyna. <p>Wybór leku uzależniony jest od chorób współtowarzyszących, przeciwwskazań, preferencji chorego oraz kosztu leku.</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie zaleca się przepisywać trzeciego leku przeciwdławicowego pacjentom, u których stabilna dławica piersiowa jest kontrolowana za pomocą dwóch leków, • należy rozważyć dodanie trzeciego leku przeciwdławicowego wyłącznie w przypadku, gdy: <ul style="list-style-type: none"> ○ objawy pacjenta są niezadowolająco kontrolowane dwoma lekami przeciwdławicowymi, ○ chory czeka na zabieg rewaskularyzacji lub rewaskularyzacja nie jest uważana za właściwą lub akceptowalną, <p>Wybór leku uzależniony jest od chorób współtowarzyszących, przeciwwskazań, preferencji chorego oraz kosztu leku.</p>

3 Interwencja

3.1 Ranexa® (ranolazyna)

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ranolazyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Ranexa® [6].

Tab. 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.

Nazwa międzynarodowa (INN)	ranolazyna
Opatentowane nazwy handlowe	Ranexa®
Grypa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Inne leki nasercowe C01EB18
Postać	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu
Dawka	375 mg 500 mg 750 mg
Data dopuszczenia do obrotu w UE	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 lipca 2008 r. Data przedłużenia pozwolenia: 6 marca 2013 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/08/462/001-012
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Menarini International Operations Luxembourg S.A. 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg Luksemburg

3.1.1 Mechanizm działania

Mechanizm działania ranolazyny jest w dużej mierze nieznan. Ranolazyna może wywierać pewne działanie przeciwdławicowe za pomocą hamowania późnego prądu sodowego w komórkach mięśnia sercowego. Obniża to wewnątrzkomórkową kumulację sodu i w rezultacie zmniejsza wewnątrzkomórkowe przeładowanie wapniem. Uważa się, że ranolazyna za pomocą hamowania późnego prądu sodowego zmniejsza taki wewnątrzkomórkowy brak równowagi jonowej podczas niedokrwienia. Oczekuje się, że takie zmniejszenie komórkowego przeładowania wapniem poprawia relaksację mięśnia sercowego i tym samym zmniejsza sztywność rozkurczową lewej komory. Kliniknym potwierdzeniem hamowania przez ranolazynę późnego prądu sodowego jest znaczne skrócenie odstępu QTc i poprawienie relaksacji rozkurczowej w otwartym badaniu z udziałem pięciu pacjentów z zespołem wydłużonego QT (LQT3 z mutacją genu SCN5A Δ KPQ).

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt Ranexa® jest wskazany u osób dorosłych jako lek dodatkowy w leczeniu objawowym pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, u których objawy nie ustępują lub występuje nietolerancja leków przeciwdławicowych pierwszego rzutu (takich jak leki beta-adrenolityczne lub antagonisty kanałów wapniowych).

3.1.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Produkt Ranexa® jest dostępny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 375 mg, 500 mg i 750 mg.

Tabletki Ranexa® należy połykać w całości. Nie wolno ich kruszyć, dzielić ani żuć. Tabletki można przyjmować wraz z posiłkiem lub oddzielnie.

Dorośli

Zalecana dawka początkowa produktu Ranexa® wynosi 375 mg dwa razy na dobę. Po 2–4 tygodniach leczenia dawkę należy indywidualnie zwiększać do dawki 500 mg dwa razy na dobę i, zależnie od odpowiedzi pacjenta, ponownie aż do zalecanej maksymalnej dawki 750 mg dwa razy na dobę.

Jeśli u pacjenta występują działania niepożądane związane z leczeniem (np. zawroty głowy, nudności lub wymioty), może być wymagane zmniejszenie dawki produktu Ranexa® do 500 mg lub 375 mg dwa razy na dobę. Jeśli po zmniejszeniu dawki objawy nie ustępują, lek należy odstawić.

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów zostało opisane w Tab. 5.

Tab. 5. Dawkowanie ranolazyny w szczególnych grupach pacjentów.

Grupa pacjentów	Dawkowanie
Jednoczesne leczenie inhibitorami CYP3A4 i inhibitorami glikoproteiny P (P-gp)	Ostrożne dobieranie dawki jest zalecane u pacjentów leczonych umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. diltiazem, flukonazol, erytromycyna) lub inhibitorami P-gp (np. werapamil, cyklosporyna). Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane.
Zaburzenia czynności nerek	Zaleca się ostrożne dobieranie dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30–80 ml/min). Produkt Ranexa® jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).
Zaburzenia czynności wątroby	Zaleca się ostrożne dobieranie dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby. Produkt Ranexa® jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.
Pacjenci w podeszłym wieku	U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki. U pacjentów w podeszłym wieku może występować zwiększona ekspozycja na ranolazynę w związku ze zmniejszeniem czynności nerek związanym z wiekiem. Częstość występowania działań niepożądanych była większa u osób w podeszłym wieku.
Mała masa ciała	Częstość występowania działań niepożądanych była większa u pacjentów z małą masą ciała (≤ 60 kg). U pacjentów z małą masą ciała należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki.
Zastoinowa niewydolność krążenia	U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką zastoinową niewydolnością krążenia (klasa III–IV w klasyfikacji NYHA) należy zachować ostrożność podczas zwiększania dobowej dawki.
Dzieci i młodzież:	Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ranexa® u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

3.1.4 Przeciwwskazania

Produkt Ranexa® jest przeciwwskazany u pacjentów, u których występują: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), umiarkowane lub ciężkie zabu-

zenie czynności wątroby, jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, worykonazol, posakonazol, inhibitory proteazy HIV, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon), jednoczesne podawanie leków przeciwartemicznych klasy Ia (np. chinidyna) lub klasy III (np. dofetylid, sotalol) innych niż amiodaron.

3.1.5 Przedawkowanie

W badaniu tolerancji po podaniu doustnym dużej dawki u pacjentów z dławicą piersiową częstość występowania zawrotów głowy, nudności i wymiotów zwiększyła się w sposób proporcjonalny do dawki. Oprócz tych objawów niepożądanych obserwowano również podwójne widzenie, letarg i omdlenia w badaniu oceniającym przedawkowanie po podaniu dożylnym u zdrowych ochotników. W przypadku przedawkowania pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją. Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

Około 62% ranolazyny wiąże się z białkami osocza i dlatego też całkowite usunięcie za pomocą hemodializy jest mało prawdopodobne.

3.1.6 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas przepisывania lub zwiększania dawki ranolazyny u pacjentów, u których spodziewane jest zwiększenie ekspozycji na produkt:

- jednoczesne podawanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A4,
- jednoczesne podawanie inhibitorów P-gp,
- łagodne zaburzenie czynności wątroby,
- łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 30–80 ml/min),
- pacjenci w podeszłym wieku,
- pacjenci z małą masą ciała (≤ 60 kg),
- pacjenci z umiarkowaną lub ciężką zastoinową niewydolnością krążenia (klasa III–IV w klasyfikacji NYHA).

U pacjentów, u których występuje kilka z tych czynników, spodziewane jest dodatkowe zwiększenie ekspozycji na lek. Prawdopodobne jest wystąpienie działań niepożądanych zależnych od dawki. Jeśli produkt Ranexa® jest stosowany u pacjentów z kilkoma z tych czynników, należy prowadzić częstą obserwację działań niepożądanych, zmniejszyć dawkę, a w razie konieczności odstawić lek.

Ryzyko zwiększenia ekspozycji prowadzące do wystąpienia działań niepożądanych u takich podgrup pacjentów jest większe u pacjentów bez aktywności CYP2D6 (pacjenci z wolnym metabolizmem) niż u pacjentów z możliwością metabolizowania CYP2D6 (pacjenci z szybkim metabolizmem). Powyższe środki ostrożności spowodowane są ryzykiem u pacjentów z wolnym metabolizmem CYP2D6 i są wymagane, gdy stan metaboli-

zmu CYP2D6 nie jest znany. U pacjentów z szybkim metabolizmem (wysoka aktywność CYP2D6) potrzeba stosowania środków ostrożności jest mniejsza. Jeśli określono status CYP2D6 pacjenta (np. za pomocą genotypowania) lub był on wcześniej znany jako znaczny metabolizm, u takich pacjentów z kilkoma z powyższych czynników ryzyka można stosować produkt Ranexa przy zachowaniu ostrożności.

Wydłużenie odstępu QT

Analiza połączonych danych populacji pochodzących od pacjentów i zdrowych ochotników wykazała, że nachylenie wykresu zależności stężenie w osoczu – QTc oszacowano na 2,4 ms na 1000 ng/ml, co odpowiada w przybliżeniu wzrostowi od 2 do 7 ms w zakresie stężenia w osoczu dla ranolazyny podawanej w dawce 500 lub 1000 mg dwa razy na dobę. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT w wywiadzie lub przypadkami zespołu wydłużonego QT w rodzinie, u pacjentów ze znanym nabytym wydłużeniem odstępu QT i u pacjentów leczonych produktami wpływającymi na odstęp QTc.

Interakcje z innymi produktami

Oczekuje się, że jednoczesne podawanie z induktorami CYP3A4 prowadzi do braku skuteczności. Produktu Ranexa nie należy stosować u pacjentów leczonych induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, ziele dziurawca).

Zaburzona czynność nerek

Czynność nerek ulega zmniejszeniu wraz z wiekiem i w związku z tym podczas leczenia ranolazyną ważne jest kontrolowanie czynności nerek w regularnych odstępach czasu.

3.1.7 Działania niepożądane

Działania niepożądane u pacjentów przyjmujących produkt Ranexa® mają najczęściej nasilenie łagodne lub umiarkowane i często występują w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia.

Poniżej przedstawiono listę działań niepożądanych według klasyfikacji układów narządowych i bezwzględnej częstości, których prawdopodobieństwo wystąpienia w związku z lekiem uważa się przynajmniej za możliwe. Częstość określono jako: 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 $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tab. 6. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia ranolazyną według Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	brak łaknienia, zmniejszenie apetytu, odwodnienie	niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	lęk, bezsenność, stan splątania, omamy	niezbyt często
	dezorientacja	rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, ból głowy	często
	letarg, omdlenia, niedoczulica, senność, drżenie, ortostatyczne zawroty głowy, parestezje	niezbyt często
	amnezja, obniżony poziom świadomości, utrata świadomości, nieprawidłowa koordynacja ruchowa, zaburzenia chodu, omamy węchowe	rzadko
Zaburzenia oka	niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, podwójne widzenie	niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy, szumy uszne	niezbyt często
	upośledzenie słuchu	rzadko
Zaburzenia naczyniowe	nagłe zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie tętnicze	niezbyt często
	obwodowe uczucie zimna, niedociśnienie ortostatyczne	rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel, krwawienie z nosa	niezbyt często
	uczucie ucisku w gardle	rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcie, wymioty, nudności	często
	ból brzucha, suchość w jamie ustnej, niestrawność, wzdęcia, dyskomfort żołądka	niezbyt często
	zapalenie trzustki, zapalenie dwunastnicy z nadżerkami, niedoczulica jamy ustnej	rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, nadmierne pocenie się	niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, zimne poty, wysypka	rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból w kończynach, skurcz mięśni, obrzęk stawów	niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, krwimocz, nieprawidłowa barwa moczu	niezbyt często
	ostra niewydolność nerek, zatrzymanie moczu	rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia erekcji	rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	astenia	często
	zmęczenie, obrzęk obwodowy	niezbyt często
Badania diagnostyczne	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, wydłużony skorygowany odstęp QT, zwiększenie liczby płytek krwi lub leukocytów, zmniejszenie masy ciała	niezbyt często
	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	rzadko

4 Komparatory

Niniejszy rozdział przedstawia charakterystykę komparatorów dla ranolazyny, uwzględnionych w przeglądzie systematycznym i dalszych analizach HTA oraz zawiera uzasadnienie ich wyboru.

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) [1]: „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.”

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [6] ranolazyna wskazana jest jako lek dodatkowy w leczeniu objawowym pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, u których objawy nie ustępują lub występuje nietolerancja leków przeciwdławicowych pierwszego rzutu (takich jak leki beta-adrenolityczne lub antagonisty kanałów wapniowych).

[REDACTED]

[REDACTED]

Jak wynika z przeglądu wytycznych dotyczących praktyki klinicznej w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej (por. rozdz. 2.6.1) po nieskuteczności leków β -adrenolitycznych i antagonistów kanału wapniowego (czyli dla zapisów zgodnych z ChPL ranolazyny), komparatorem dla ranolazyny może być: iwabradyna, nikorandil, trimetazydyna oraz azotany długodziałające. Spośród ww. leków obecnie w Polsce refundacją objęty jest

monoazotan izosorbidu, nitrogliceryna oraz iwabradyna, przy czym w analizowanym wskazaniu refundowane są wyłącznie azotany długodziałające [16] (wykaz leków znajdujących się na wykazie leków refundowanych przedstawiono w rozdz. 10). Iwabradyna objęta jest refundacją w pozostałym (poza przewlekłą stabilną dławicą piersiową) z zarejestrowanych wskazań w leczeniu przewlekłej niewydolności serca w klasach NYHA II – NYHA IV, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z potwierdzonym w badaniu EKG rytmem zatokowym i częstością akcji serca ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane [16].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Do azotanów długodziałających zalicza się: nitroglicerynę, diazotan izosorbidu oraz monoazotan izosorbidu. Jak wspomniano wcześniej, obecnie refundacją objęty jest monoazotan izosorbidu (ISMN) oraz nitrogliceryna (aerozol oraz tabletki), przy czym średni udział sprzedaży nitrogliceryny (tabletki) jest pomijalny (ok. 1,8%) w porównaniu do sprzedaży ISMN.¹

[REDACTED]

¹ Oszacowania na podstawie danych sprzedażowych NFZ z okresu od stycznia do listopada 2013 r. (komunikaty DGL dostępne na stronie NFZ) oraz na podstawie aktualnie obowiązującej listy leków refundowanych [16].

Z odnalezionych wytycznych klinicznych wynika, że stosowanie ranolazyny zalecane jest na równi z azotanami długodziałającymi i iwabradyną (wytyczne europejskie) bądź po nieskuteczności azotanów długodziałających (wytyczne amerykańskie). Trimetazydyna ma niższą klasę zaleceń w porównaniu z pozostałymi lekami. [REDACTED]

[REDACTED] Należy mieć na uwadze, że zgodnie z wytycznymi amerykańskimi iwabradyna nie jest zalecana w leczeniu farmakologicznym mającym na celu złagodzenie objawów dławicy piersiowej u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.1 Iwabradyna

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące iwabradyny. Dane dotyczące analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Procoralan® [5].

Tab. 7. Charakterystyka produktu leczniczego iwabradyna.

Nazwa międzynarodowa (INN)	ivabradine
Opatentowane nazwy handlowe	Procoralan®
Grypa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Leki nasercowe, inne leki nasercowe C01EB17
Postać	Tabletki powlekane
Dawka	5 mg 7,5 mg
Data dopuszczenia do obrotu w UE	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2005 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 października 2010 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/05/316/001-007
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Francja

4.1.1 Mechanizm działania

Iwabradyna jest lekiem o swoistym działaniu zmniejszającym częstość pracy serca poprzez wybiórcze i swoiste działanie na prąd I_f rozrusznika serca, który kontroluje samodzielną depolaryzację węzła zatokowego w okresie rozkurczu i reguluje częstość pracy serca. Lek działa wyłącznie na węzeł zatokowy i nie ma wpływu na czas przewodnictwa w przedsionkach, węzle przedsionkowo-komorowym lub komorach serca ani na kurczliwość mięśnia sercowego lub repolaryzację komory.

Iwabradyna może mieć wpływ na prąd I_h w siatkówce, który bardzo przypomina prąd I_f w sercu. Prąd ten uczestniczy w uzyskiwaniu rozdzielczości czasowej układu wzrokowego poprzez ograniczanie reakcji siatkówki na bodźce jasnego światła. W pewnych okolicznościach (np. przy nagłych zmianach natężenia światła), częściowe zahamowanie prądu I_h przez iwabradynę stanowi przyczynę zaburzeń widzenia, które mogą być w rzadkich przypadkach odczuwane przez pacjentów. Zaburzenia widzenia są opisywane jako przemijające uczucie przejaśnienia w ograniczonym obszarze pola widzenia.

4.1.2 Zarejestrowane wskazania

Leczenie choroby niedokrwiennej serca

Leczenie objawowe przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u dorosłych z chorobą niedokrwinną serca, z prawidłowym rytmem zatokowym. Iwabradyna jest wskazana:

- u dorosłych z nietolerancją lub z przeciwwskazaniem do stosowania beta-adrenolityków
- lub w skojarzeniu z beta-adrenolitykami u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą optymalnej dawki beta-adrenolityku i u których częstość akcji serca jest większa niż 60 uderzeń na minutę.

Leczenie przewlekłej niewydolności serca

Iwabradyna jest wskazana w przewlekłej niewydolności serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane.

4.1.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Dostępne są tabletki powlekane zawierające 5 mg i 7,5 mg iwabradyny.

Leczenie choroby niedokrwiennej serca

Zwykle zalecana dawka początkowa iwabradyny wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Po trzech do czterech tygodniach leczenia dawka może być zwiększona do 7,5 mg dwa razy na dobę, w zależności od odpowiedzi terapeutycznej. Jeżeli w czasie leczenia długotrwałe zmniejsza się częstość pracy serca w spoczynku poniżej 50 uderzeń na minutę lub pacjent odczuwa objawy związane z bradykardią, takie jak: zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub niedociśnienie, dawkowanie należy stopniowo zmniejszyć do możliwej dawki 2,5 mg dwa razy na dobę. Leczenie należy przerwać, jeżeli częstość pracy serca utrzymuje się poniżej 50 uderzeń na minutę lub utrzymują się objawy bradykardii.

Leczenie przewlekłej niewydolności serca

Leczenie należy rozpoczynać tylko u pacjenta ze stabilną niewydolnością serca. Zaleca się, aby lekarz prowadzący terapię posiadał doświadczenie w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

Zazwyczaj zalecana dawka początkowa iwabradyny wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Po dwóch tygodniach leczenia dawka może być zwiększona do 7,5 mg dwa razy na dobę, jeśli częstość akcji serca w spoczynku wynosi stale powyżej 60 uderzeń na minutę lub zmniejszona do 2,5 mg dwa razy na dobę (pół tabletki o mocy 5 mg dwa razy na dobę), jeśli częstość akcji serca w spoczynku wynosi stale poniżej 50 uderzeń na minutę lub w przypadku wystąpienia objawów związanych z bradykardią, takich jak zawroty głowy, zmęczenie lub niedociśnienie. Jeśli częstość akcji serca wynosi od 50 do 60 uderzeń na minutę, należy utrzymać dawkę 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli podczas leczenia częstość akcji serca w spoczynku zmniejszy się trwale do poniżej 50 uderzeń na minutę lub u pacjenta występują objawy związane z bradykardią, u pacjentów otrzymujących 7,5 mg dwa razy na dobę lub 5 mg dwa razy na dobę, dawkę należy zmniejszyć. Jeśli częstość akcji serca w spoczynku zwiększy się trwale do powyżej 60 uderzeń na minutę,

u pacjentów otrzymujących 2,5 mg dwa razy na dobę lub 5 mg dwa razy na dobę, dawkę można zwiększyć.

Leczenie musi być przerwane, jeśli częstość akcji serca pozostaje poniżej 50 uderzeń na minutę lub utrzymują się objawy bradykardii.

Tabletki należy przyjmować doustnie, dwa razy na dobę, tj. jedną tabletkę rano i wieczorem, podczas posiłków.

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów zostało opisane w Tab. 8.

Tab. 8. Dawkowanie iwabradyny w szczególnych grupach pacjentów.

Grupa pacjentów	Dawkowanie
Pacjenci w wieku podeszłym	U pacjentów w wieku 75 lat i powyżej należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej leku (2,5 mg dwa razy na dobę, tzn. dwa razy po pół tabletki o mocy 5 mg dwa razy na dobę). Dawkę można zwiększać w razie potrzeby.
Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek	Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek i klirensiem kreatyniny powyżej 15 ml/min. Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 15 ml/min. W tej grupie pacjentów, iwabradynę należy stosować ze szczególną ostrożnością.
Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby	Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z lekkim zaburzeniem czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania iwabradyny u pacjentów z umiarkowanym nasilonym zaburzeniem czynności wątroby. Iwabradyna jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej populacji i należy spodziewać się znacznego zwiększenia narażenia układowego.
Dzieci i młodzież	Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania iwabradyny u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych

4.1.4 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- częstość pracy serca w spoczynku przed leczeniem poniżej 60 uderzeń na minutę,
- wstrząs kardiogeny,
- świeży zawał mięśnia sercowego,
- ciężkie niedociśnienie (< 90/50 mm Hg),
- ciężka niewydolność wątroby,
- zespół chorego węzła zatokowego,
- blok zatokowo-przedsionkowy,
- niestabilna lub ostra niewydolność serca,
- konieczność stosowania stymulatora serca (częstość akcji serca narzucona wyłącznie przez stymulator serca),
- niestabilna dławica piersiowa,
- blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia,
- jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4, takimi jak: azolowe pochodne przeciwgrzybicze (ketokonazol, itrakonazol), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna podawana doustnie, jozamycyna, telitromycyna), inhibitory proteazy HIV (nelfinawir, rytonawir) i nefazodon,

- ciąża, laktacja.

4.1.5 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie może prowadzić do ciężkiej i przedłużającej się bradykardii.

Leczenie

Ciężką bradykardię należy leczyć objawowo, w specjalistycznym oddziale. W razie wystąpienia bradykardii ze słabą tolerancją hemodynamiczną, należy rozważyć zastosowanie leczenia objawowego, w tym dożylne podanie produktów leczniczych o działaniu pobudzającym receptory beta, na przykład izoprenaliny. W razie konieczności należy zastosować okresowo sztuczną elektrostymulację serca.

4.1.6 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia specjalne

Zaburzenia rytmu serca

Iwabradyna nie jest skuteczna w leczeniu lub zapobieganiu zaburzeniom rytmu serca i prawdopodobnie traci ona skuteczność w razie wystąpienia tachyarytmii (np. częstoskurczu komorowego lub nadkomorowego). Dlatego nie zaleca się stosowania iwabradyny u pacjentów z migotaniem przedsionków lub innymi zaburzeniami rytmu serca zakłócającymi czynność węzła zatokowego.

Zaleca się regularną kontrolę kliniczną pacjentów leczonych iwabradyną w celu obserwacji wystąpienia migotania przedsionków (utrwalonego lub napadowego), w tym, jeżeli są wskazania kliniczne (np. zaostrzenie dławicy piersiowej, kołatanie serca, nieregularne tętno), wykonywanie badania EKG. Ryzyko wystąpienia migotania przedsionków może być większe u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca leczonych iwabradyną. Migotanie przedsionków było częstsze u pacjentów stosujących jednocześnie amiodaron lub silne leki przeciwarytmiczne klasy I.

Dokładnej kontroli powinni podlegać pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca z zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego (blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok prawej odnogi pęczka Hisa) oraz z zaburzeniami synchronizacji komór.

Stosowanie u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia

Iwabradyna nie jest zalecana u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia.

Stosowanie u pacjentów z małą częstością pracy serca

Nie należy rozpoczynać leczenia iwabradyną u pacjentów z częstością pracy serca w spoczynku wynoszącą przed leczeniem poniżej 60 uderzeń na minutę.

Jeżeli podczas leczenia częstość pracy serca w spoczynku zmniejszy się długotrwale poniżej 50 uderzeń na minutę lub pacjent odczuwa objawy związane z bradykardią, takie jak zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub niedociśnienie, dawkę należy stopniowo zmniejszać. Jeżeli częstość pracy serca utrzymuje się nadal poniżej 50 uderzeń na minutę lub utrzymują się objawy bradykardii, należy przerwać stosowanie leku.

Stosowanie w skojarzeniu z antagonistami wapnia

Jednoczesne stosowanie iwabradyny w skojarzeniu z lekami z grupy antagonistów wapnia, zmniejszającymi częstość pracy serca, takimi jak werapamil lub diltiazem, nie jest zalecane.

Nie ma potrzeby stosowania szczególnych środków bezpieczeństwa podczas stosowania iwabradyny w skojarzeniu z azotanami, antagonistami wapnia pochodnymi dihydropirydyny, takimi jak amlodypina. Dodatkowa skuteczność iwabradyny w skojarzeniu z antagonistami wapnia pochodnymi dihydropirydyny nie została ustalona.

Przewlekła niewydolność serca

Niewydolność serca musi być ustabilizowana przed rozważeniem leczenia iwabradyną. Iwabradynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z niewydolnością serca IV stopnia według klasyfikacji NYHA ze względu na ograniczoną ilość danych dla tej populacji.

Udar mózgu

Nie zaleca się stosowania iwabradyny bezpośrednio po wystąpieniu udaru mózgu, ponieważ nie ma danych dotyczących podawania leku w takich sytuacjach.

Widzenie

Iwabradyna wpływa na czynność siatkówki (patrz punkt 5.1). Obecnie, brak jest dowodów toksycznego wpływu iwabradyny na siatkówkę, nie mniej nie są aktualnie znane skutki długotrwałego, powyżej jednego roku, leczenia iwabradyną na czynność siatkówki. Należy rozważyć odstawienie leczenia w przypadku nieoczekiwanego pogorszenia wzroku. Należy zachować ostrożność u pacjentów z barwnikowym zwyrodnieniem siatkówki.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z niedociśnieniem

Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z niedociśnieniem lekkim do umiarkowanego. W tej grupie pacjentów należy stosować iwabradynę z zachowaniem ostrożności. Iwabradyna jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z ciężkim niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze krwi <90/50 mm Hg).

Migotanie przedsionków – zaburzenia rytmu serca

Nie ma dowodów na to, że u pacjentów przyjmujących iwabradynę, u których przeprowadzono kardiowersję farmakologiczną istnieje ryzyko (narastającej) bradykardii po

przywróceniu rytmu zatokowego. Niemniej jednak, ze względu na brak odpowiedniej ilości danych, wykonanie kardiowersji elektrycznej w trybie planowym należy rozważyć po 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki iwabradyny.

Stosowanie u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT albo przyjmujących leki wydłużające odstęp QT

Należy unikać stosowania iwabradyny u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT lub przyjmujących leki wydłużające odstęp QT. Jeżeli takie skojarzenie jest konieczne, należy ściśle monitorować czynność serca.

Zmniejszenie częstości akcji serca spowodowane przez iwabradynę może nasilić wydłużenie odstępu QT, co może powodować wystąpienie ciężkich arytmii, zwłaszcza torsade de pointes.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym wymagający modyfikacji leczenia

W badaniu SHIFT epizody wzrostu ciśnienia tętniczego występowały u większej liczby pacjentów leczonych iwabradyną (7,1%) w porównaniu do pacjentów, którym podawano placebo (6,1%). Epizody te występowały najczęściej wkrótce po modyfikacji leczenia nadciśnienia, były przemijające i nie wpływały na efekt leczenia iwabradyną. Jeśli u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, leczonych iwabradyną, są dokonywane modyfikacje terapii, należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze.

Substancje pomocnicze

Ponieważ tabletki zawierają laktozę, pacjenci z rzadką, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzono badania kliniczne nad działaniem iwabradyny z udziałem prawie 14 000 uczestników. Najczęściej występujące działania niepożądane iwabradyny, zaburzenia widzenia i bradykardia, zależą od dawki leku i są związane z działaniem farmakologicznym produktu leczniczego.

Wykaz działań niepożądanych przedstawiony w postaci tabeli

Następujące działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych są wymienione zgodnie z następującą częstością: 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 ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 9. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia iwabradyną według Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi	niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zazwyczaj podczas pierwszego miesiąca leczenia	często
	Zawroty głowy, prawdopodobnie związane z bradykardią	często
	Omdlenie, prawdopodobnie związane z bradykardią	niezbyt często *
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	bardzo często
	Niewyraźne widzenie	często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	niezbyt często
Zaburzenia serca	Bradykardia	często
	Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużony odstęp PQ w zapisie EKG)	często
	Dodatkowe skurcze komorowe	często
	Kołatanie serca, dodatkowe skurcze nadkomorowe	niezbyt często
	Migotanie przedsionków	bardzo rzadko
	Blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia, blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia	bardzo rzadko
	Zespół chorego węzła zatokowego	bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Niekontrolowane ciśnienie tętnicze	często
	Niedociśnienie, prawdopodobnie związane z bradykardią	niezbyt często *
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	niezbyt często
	Zaparcia	niezbyt często
	Biegunka	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy	niezbyt często *
	Wysypka	niezbyt często *
	Rumień	rzadko *
	Świąd	rzadko *
	Pokrzywka	rzadko *
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, prawdopodobnie związana z bradykardią	niezbyt często *
	Zmęczenie, prawdopodobnie związane z bradykardią	niezbyt często *
	Złe samopoczucie, prawdopodobnie związane z bradykardią	rzadko *
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	niezbyt często
	Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG	niezbyt często

* Częstość oceniona na podstawie spontanicznych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych.

4.2 Monoazotan izosorbidu

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące monoazotanu izosorbidu. Dane dotyczące analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Mononit® [3].

Tab. 10. Charakterystyka produktu leczniczego monoazotan izosorbidu.

Nazwa międzynarodowa (INN)	Isosorbidi mononitras
Opatentowane nazwy handlowe	Mononit®
Grypa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	leki rozszerzające naczynia stosowane w leczeniu chorób serca; azotany organiczne C01DA14
Postać	Tabletka powlekana
Dawka	10 mg 20 mg 40 mg
Data dopuszczenia do obrotu w UE	<i>Mononit 10</i> Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marca 1991 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 kwietnia 2004 r. <i>Mononit 20</i> Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 lipca 1988 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 kwietnia 2004 r. <i>Mononit 40</i> Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 lipca 1988 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 kwietnia 2004 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	<i>Mononit 10</i> Nr: R/0105 <i>Mononit 30</i> Nr: R/0106 <i>Mononit 40</i> Nr: R/0107
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sanofi-Aventis Sp. z o.o. ul. Bonifraterska 17 00-203 Warszawa

4.2.1 Mechanizm działania

Monoazotan izosorbidu należy do grupy terapeutycznej organicznych azotanów.

Lek powoduje rozszerzenie naczyń wieńcowych, zwiększenie przepływu krwi przez naczynia wieńcowe i lepsze ukrwienie mięśnia serca.

Działa także na naczynia obwodowe. Monoazotan izosorbidu powoduje rozszerzenie naczyń żylnych, zmniejszenie powrotu krwi żyłnej do serca, zmniejszenie obciążenia wstępnego serca. Lek słabiej rozszerza duże naczynia tętnicze. Tętniczki przedwłośnicz-

kowe (arteriole) pełniące rolę naczyń oporowych ulegają umiarkowanemu rozszerzeniu. Rozszerzenie naczyń tętniczych i arterioli powoduje zmniejszenie obciążenia następczego serca. Zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego zmniejsza zapotrzebowanie na tlen mięśnia serca.

W czasie metabolizmu azotanów powstaje tlenek azotu (NO), który działa bezpośrednio na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych powodując ich rozkurcz poprzez przyspieszenie uwalniania jonów wapnia z komórek mięśni gładkich ścian naczyń.

4.2.2 Zarejestrowane wskazania

Zapobieganie napadom dławicy piersiowej.

Przewlekłe leczenie dławicy piersiowej.

4.2.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Dawkę należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta. Leczenie należy rozpoczynać od małej dawki i stopniowo ją zwiększać, aż do uzyskania pożądanego działania leczniczego. Należy stosować najmniejszą dawkę skuteczną. Zwykle stosuje się jedną tabletkę dwa lub trzy razy na dobę. Maksymalna dawka wynosi 120 mg na dobę. Ze względu na możliwość wystąpienia tzw. zjawiska tolerancji (osłabienie działania), w przypadku dawkowania dwa razy na dobę, drugą tabletkę należy przyjąć osiem godzin po pierwszej tabletkę, a w przypadku dawkowania trzy razy na dobę, tabletki należy przyjmować co sześć godzin. Dzięki temu działanie leku jest zachowane przez 16–18 godzin w ciągu doby, a utrzymujące się przez pozostałe 6–8 godzin małe stężenie leku pozwala ograniczyć rozwój zjawiska tolerancji.

Tabletki należy przyjmować po posiłku, bez rozgryzania, popijając niewielką ilością płynu.

Nie należy nagle przerywać leczenia. Dawkę i częstość podawania należy stopniowo zmniejszać. Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów zostało opisane w Tab. 11.

Tab. 11. Dawkowanie monoazotanu izosorbidu w szczególnych grupach pacjentów.

Grupa pacjentów	Dawkowanie
Pacjenci w podeszłym wieku	U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawki leku.
Dzieci	Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania preparatu u dzieci.

4.2.4 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na izosorbidu monoazotan, inne azotany lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ostry zawał mięśnia serca z niskim ciśnieniem napełniania,
- ostra niewydolność krążenia (wstrząs, zapaść naczyniowa),
- kardiomiopatia przerostowa,
- zaciskające zapalenie osierdzia,

- tamponada serca,
- zwężenie zastawki aortalnej lub dwudzielnej,
- podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe (np. po urazach głowy, w przypadku krwawienia domózgowego),
- wstrząs kardiogeny z wyjątkiem sytuacji, w których za pomocą odpowiedniego postępowania uzyskuje się wystarczająco wysokie ciśnienie późnorozkurczowe w lewej komorze serca,
- znaczne niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe poniżej 90 mm Hg),
- znaczna niedokrwistość,
- jaskra z zamkniętym kątem przesączania,
- hipowolemia,
- choroby płuc – pod wpływem preparatu może dojść do nadmiernego przepływu krwi przez obszary płuc niedostatecznie wentylowane i, w konsekwencji, do hipoksemii. Szczególne ryzyko istnieje u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym oraz u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.
- jednoczesne stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (np. syldenafilu).

4.2.5 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Bóle głowy, niedociśnienie tętnicze, nudności, wymioty, nadmierne pocenie się, tachykardia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, niepokój, nadmierne ciepła, zaczerwieniona skóra, niewyraźne widzenie i omdlenia. Czasami może wystąpić zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego ze splątaniem i ubytkami neurologicznymi. Rzadko występuje methemoglobinemia (sinica, hipoksemia, niepokój, depresja oddechowa, drgawki, zaburzenia rytmu serca, niewydolność krążenia, zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe).

Postępowanie

Jeśli od przedawkowania minęło mniej czasu niż godzina skuteczne może być sprowokowanie wymiotów, płukanie żołądka i podanie węgla aktywowanego w celu usunięcia nie wchłoniętego leku.

Pacjenta należy położyć poziomo z uniesionymi nogami. W przypadku znacznej hipotonii może być konieczne podanie we wlewie dożylnym 0,9% roztworu NaCl.

Dodatkowo należy podawać tlen, a w przypadku wystąpienia wstrząsu należy go leczyć na oddziale intensywnej opieki medycznej. Może być konieczne podanie norepinefryny i (lub) dopaminy. Epinefryna i jej pochodne są przeciwwskazane.

Jeżeli wystąpi methemoglobinemia należy podać:

- związki redukujące: witaminę C, błękit metylenowy, błękit toluidynowy,
- tlen,
- w razie potrzeby przeprowadzić hemodializę lub transfuzję wymienną.

W przypadku wystąpienia drgawek należy podać dożylnie diazepam lub klonazepam, a jeśli to nie będzie skuteczne – fenobarbital lub fenytoinę.

4.2.6 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- monoazotanu izosorbidu nie należy stosować doraźnie w celu przerwania napadu bólu dławicowego,
- preparat Mononit 10; 20; 40 może powodować niedociśnienie tętnicze lub omdlenia u niektórych pacjentów. Ciężkie niedociśnienie tętnicze z zawrotami głowy i uczuciem „pustki” w głowie jest często obserwowane po spożyciu alkoholu,
- preparat Mononit 10; 20; 40 należy stosować ostrożnie u pacjentów po niedawno przeżytym zawale mięśnia serca, z niedoczynnością tarczycy, hipotermią, niedożywionych oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek,
- po podaniu dawki początkowej mogą wystąpić objawy zapaści naczyniowej, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami krążeniowymi,
- niedociśnieniu tętniczemu spowodowanemu przez azotany może towarzyszyć paradoksalna bradykardia i nasilenie dławicy piersiowej,
- nie należy długotrwale stosować dużych dawek, aby uniknąć tzw. zjawiska tolerancji.

4.2.7 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującą częstością występowania: 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 $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki).

Tab. 12. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia monoazotaniem izosorbidu według Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia serca	oddechowa tachykardia	często
	nasilenie objawów dławicy piersiowej	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	niezbyt często
	zgaga	bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie	często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bardzo często
	zawroty głowy w pozycji stojącej, zawroty głowy, senność	często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	skórne reakcje alergiczne (np. wysypka), nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca	niezbyt często
	złuszczające zapalenie skóry	bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie tętnicze w pozycji stojącej	często
	zapaść (czasami ze zwolnieniem czynności serca i utratą przytomności), ciężkie niedociśnienie tętnicze z nasileniem objawów dławicowych	niezbyt często

Podczas stosowania azotanów organicznych opisywano ciężkie niedociśnienie tętnicze z nudnościami, wymiotami, niepokojem, zblednięciem i nadmierną potliwością.

Opisywano również napadową bradykardię.

W trakcie leczenia monoazotanem izosorbidu może dojść do przemijającego zmniejszenia ciśnienia cząsteczkowego tlenu we krwi z powodu względnej redystrybucji krwi do słabiej wentylowanych części płuc. Może to prowadzić, szczególnie u osób z chorobą niedokrwienną serca, do niedotlenienia mięśnia sercowego.

4.3 Trimetazydyna

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące trimetazydyny. Dane dotyczące analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Portora® [4].

Tab. 13. Charakterystyka produktu leczniczego trimetazydyna.

Nazwa międzynarodowa (INN)	Trimetazidini dihydrochloridum
Opatentowane nazwy handlowe	Portora®
Grypa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Inne leki stosowane w chorobach serca C01EB15
Postać	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu
Dawka	35 mg
Data dopuszczenia do obrotu w UE	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 czerwca 201 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	Nr 18423
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. Hvězdova 1716/2b 140 78 Praga 4 Republika Czeska

4.3.1 Mechanizm działania

Trimetazydyna hamuje beta-oksydację kwasów tłuszczowych poprzez blokowanie aktywności długołańcuchowej tiolazy 3-ketoacylokoenzymu A. W rezultacie trimetazydyna zwiększa utlenianie glukozy. W warunkach niedokrwienia komórek, uzyskanie energii z utleniania glukozy zużywa mniej tlenu niż podczas procesu beta-oksydacji. Zwiększenie utleniania glukozy optymalizuje komórkowe procesy energetyczne, co powoduje utrzymanie właściwego metabolizmu energetycznego w warunkach niedokrwienia komórek.

4.3.2 Zarejestrowane wskazania

Trimetazydyna jest wskazana w objawowym leczeniu uzupełniającym pacjentów dorosłych ze stabilną dusznicą bolesną, u których objawy nie są wystarczająco kontrolowane lub występuje nietolerancja na leki pierwszego rzutu stosowane w leczeniu dusznicy bolesnej.

4.3.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Sposób podawania

Dorośli:

Zazwyczaj stosuje się 35 mg dichlorowodoru trimetazydyny dwa razy na dobę – po jednej tabletce rano i wieczorem w trakcie posiłku, popijając szklanką wody.

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów zostało opisane w Tab. 11.

Tab. 14. Dawkowanie trimetazydyny w szczególnych grupach pacjentów.

Grupa pacjentów	Dawkowanie
Pacjenci z niewydolnością nerek	U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min) zalecana dawka wynosi 1 tabletkę (35 mg) rano w trakcie śniadania.
Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)	U pacjentów w podeszłym wieku ekspozycja na trimetazydynę jest zwiększona ze względu na związaną z wiekiem zmniejszoną czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min) zalecana dawka wynosi 1 tabletkę (35 mg) rano w trakcie śniadania. Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.
Dzieci i młodzież	Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności trimetazydyny u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

4.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Choroba Parkinsona, objawy parkinsonizmu, drżenia, zespół niespokojnych nóg oraz inne zaburzenia motoryczne.

Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

4.3.5 Przedawkowanie

Nie zgłoszono przypadków zatrucia na skutek przedawkowania trimetazydyny.

4.3.6 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Trimetazydyna może wywołać lub nasilić objawy parkinsonizmu (drżenie, akineza, wzmożone napięcie mięśni), które powinny być regularnie monitorowane przez lekarza, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. W przypadku wątpliwości, pacjent powinien zostać zbadany przez lekarza neurologa w celu właściwej oceny objawów parkinsonizmu.

W przypadku pojawienia się zaburzeń motorycznych, takich jak objawy parkinsonizmu, zespół niespokojnych nóg, drżenia, niestabilny chód, trimetazydynę należy całkowicie odstawić.

Objawy te występują rzadko i zwykle ustępują po przerwaniu leczenia. U większości pacjentów objawy ustępują zwykle w ciągu 4 miesięcy po odstawieniu trimetazydyny. Jeżeli objawy parkinsonizmu utrzymują się dłużej niż 4 miesiące po przerwaniu leczenia, należy zasięgnąć opinii lekarza neurologa.

Mogą wystąpić upadki, związane z niestabilnym chodem lub nadciśnieniem, szczególnie u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe.

Należy zachować ostrożność przepisując trimetazydynę pacjentom, u których spodziewana jest zwiększona ekspozycja:

- umiarkowana niewydolność nerek,
- pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 75 lat).

Trimetazydyna jest wydalana głównie przez nerki, dlatego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny powyżej 15 ml/min) należy w razie konieczności odpowiednio zmniejszyć dawkę.

4.3.7 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawione poniżej zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczyły oraz częstości ich występowania. Częstości ich występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 15. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia trimetazydyną według Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy	często
	Objawy parkinsonizmu (drżenie, akineza, wzmożone napięcie mięśni), niestabilny chód, zespół niespokojnych nóg, inne zaburzenia motoryczne, zwykle ustępują po przerwaniu leczenia	nieznana
	Zaburzenia snu (bezsenna, senność)	nieznana
Zaburzenia serca	Kołatanie serca, skurcze dodatkowe, tachykardia	rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, które może być związane z ogólnym złym samopoczuciem, zawroty głowy i upadki, szczególnie u pacjentów stosujących leki przeciwnadciśnieniowe, zaczerwienienie skóry	rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności i wymioty	często
	Zaparcia	nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd, pokrzywka	często
	Ostra uogólniona osutka kropkowa, obrzęk naczyń i naczyń ruchomych	nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niemoc (astenia)	często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Agranulocytoza Małopłytkowość Plamica małopłytkowa	nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	nieznana

5 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa ranolazyny w leczeniu pacjentów ze stabilną dławicą piersiową

Przeprowadzono przegląd bazy PubMed w celu wstępnej identyfikacji badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ranolazyny w leczeniu pacjentów ze stabilną dławicą piersiową. Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 16). W celu odnalezienia randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych wykorzystano filtr ukierunkowany na RCT dostępny w bazie PubMed. Odnaleziono 16 abstraktów, których pełne teksty oceniono pod względem zgodności z tematem opracowania. Zidentyfikowano jedno badanie porównujące ranolazynę z iwabradyną i placebo (Villano 2013), pięć badań porównujących ranolazynę z placebo (CARISA, ERICA, MARISA, Pepine 1999, TERISA) oraz jedno badanie będące przedłużeniem badań MARISA i CARISA.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktu Ranexa®, ranolazyna zalecana jest w dawce początkowej 375 mg b.i.d., po 2–4 tygodniach leczenia dawkę należy indywidualnie dobierać do dawki 500 mg b.i.d. i, zależnie od odpowiedzi pacjenta, ponownie aż do zalecanej maksymalnej dawki 750 mg b.i.d. We wstępnie zidentyfikowanych badaniach oceniano ranolazynę w dawce od 375 do 1 500 mg b.i.d, przy czym dawka 1 500 mg b.i.d. analizowana była wyłącznie w jednym badaniu (MARISA). W większości zidentyfikowanych badań oceniano dawkę 1 000 mg b.i.d. Dawka ta jest wyższa niż maksymalna zalecana wg ChPL, niemniej jak wskazują wyniki badania CARISA, skuteczność dawki 750 i 1 000 mg b.i.d. jest porównywalna. Również profil bezpieczeństwa obu dawek jest zbliżony. W związku z tym wydaje się, że w ramach analizy skuteczności klinicznej nie należy wykluczać badań z ranolazyną w dawce 1 000 mg b.i.d. Zaś wnioskowanie w oparciu o ranolazynę w ww. dawce można traktować na równi z wnioskowaniem dla dawki 750 mg b.i.d. Jednocześnie analizę skuteczności i bezpieczeństwa ranolazyny należy ograniczyć do dawek nie mniejszych niż dawka początkowa wskazana w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. 375 mg b.i.d. Z analizy należy wykluczyć także badania, w których dawkowanie było niezgodne z ChPL, tj. w których ranolazyna stosowana była inaczej niż dwa razy na dobę.

W wyniku wstępnego przeglądu badań pierwotnych dla ranolazyny odnaleziono również badanie MERLIN-TIMI36, które dotyczyło porównania skuteczności i bezpieczeństwa ranolazyny i placebo w populacji chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia ST, przy czym ok. 54% pacjentów miało przewlekłą dławicę piersiową już przed OZW. Badanie MERLIN-TIMI36 prowadzone było w grupie 6 560 pacjentów (liczba pacjentów w badaniu MERLIN-TIMI36 jest ponad dwukrotnie wyższa niż sumaryczna liczba pacjentów włączona do pozostałych badań), w horyzoncie 348 dni (mediana), dla dawki 1 000 mg b.i.d. W badaniu tym oceniano „twarde” punkty końcowe, tj. zgony i incydenty sercowo-naczyniowe (w przeciwieństwie do pozostałych badań). Wydaje się, że

w ramach analizy skuteczności klinicznej dla ranolazyny badanie MERLIN-TIMI36 należy włączyć do przeglądu badań pierwotnych.

W wyniku wstępnego przeglądu badań pierwotnych odnaleziono jedno badanie bezpośrednio porównujące analizowaną interwencję z komparatorem (iwabradyną). Wydaje się zatem, że w przypadku nieodnalezienia (w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych) innych badań bezpośrednio porównujących ranolazynę z komparatorami, konieczne będzie przeprowadzenie porównania pośredniego poprzez placebo. Tym samym należy oczekiwać, że niezbędne będzie przeprowadzenie systematycznego przeglądu badań pierwotnych (vs placebo) także dla komparatorów.

Tab. 16. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 30.10.2013.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	ranolazine	545
#2	stable angina	8 441
#3	#1 AND #2	104
#4	#3 AND Filters: Randomized Controlled Trial	16

6 Oceniane punkty końcowe

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej [1]. Jak wspomniano wcześniej, celem leczenia chorych ze stabilną dławicą piersiową jest zapobieganie incydom sercowo-naczyniowym i tym samym wydłużenie przeżycia poprzez hamowanie postępu choroby oraz zniesienie dolegliwości poprzez zniesienie niedokrwienia mięśnia sercowego i zapobieganie jego nawrotom (por. rozdz. 2.6). W związku z powyższym wydaje się, że najistotniejszym punktem końcowym dla analizowanego problemu zdrowotnego będzie częstość występowania zgonów oraz częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych.

W analizie skuteczności klinicznej należy również uwzględnić i wykorzystać najczęściej stosowane w badaniach punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii. W wyniku wstępnego przeszukania bazy danych PubMed zidentyfikowano sześć randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych dla ranolazyny w stabilnej dławicy piersiowej. Do najczęściej ocenianych punktów końcowych należą: częstość ataków bólu dławicowego, zużycie nitrogliceryny/azotanów krótkodziałających, parametry testu wysiłkowego (całkowity czas na bieżni, czas do wystąpienia bólu dławicowego, czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG), jakość życia, bezpieczeństwo. W przypadku oceny bezpieczeństwa ocenione zostaną m.in.: ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane ogółem, inne zdarzenia niepożądane, wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych.

W analizie skuteczności klinicznej należy uwzględnić punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych. Szczegółowy wykaz punktów końcowych wykorzystanych w analizie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ranolazyny w leczeniu chorych ze stabilną dławicą piersiową przedstawiono w rozdz. 9.

7 Rekomendacje refundacyjne

Produkt leczniczy Ranexa® (ranolazyna) nie był do tej pory przedmiotem obrad Rady Przejrzystości AOTM. Przeszukano także strony internetowe innych agencji oceny technologii medycznych, w tym zrzeszonych w INAHTA. W wyniku wyszukiwania odnaleziono sześć rekomendacji, w tym jedną pozytywną bez ograniczeń (HAS) oraz jedną pozytywną z ograniczeniem (AWMSG). Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych rekomendacji dla ranolazyny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 17. Rekomendacje refundacyjne ranolazyny (Ranexa®).

Instytucja	Rekomendacja (Uwagi)
All Wales Medicines Strategy Group (2010) [2]	pozytywna z ograniczeniem (Ranolazyna rekomendowana jako terapia dodana, jako opcja dla ograniczonego użycia przez NHS Wales. ograniczenie do pacjentów, którzy mają objawy pomimo leczenia. Ograniczenie do pacjentów, którzy mają objawy pomimo leczenia wszystkimi innymi lekami przeciwdławicowymi i gdzie rewaskularyzacja była rozważana i przeprowadzona lub nie jest uważana za odpowiednią.)
College voor Zorgverzekeringen (2010) [7]	negatywna
Danish Health and Medicines Authority (2009) [8]	negatywna
Haute Autorité de Santé (2009) [14]	pozytywna (populacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem)
Scottish Medicines Consortium (2012) [21]	negatywna

8 Aktualny status finansowania ze środków publicznych

Ranolazyna (Ranexa®) nie znajduje się na wykazie leków refundowanych i nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych.

9 Schemat PICO

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [6], ranolazyna wskazana jako lek dodatkowy w leczeniu objawowym pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, u których objawy nie ustępują lub występuje nietolerancja leków przeciwdławicowych pierwszego rzutu (takich jak leki beta-adrenolityczne lub antagonisty kanałów wapniowych). ■■■■■

■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

Opierając się na powyższym schemacie PICO należy przeprowadzić przegląd systematyczny w ramach analizy klinicznej, a wnioski z analizy dostępnych dowodów naukowych powinny posłużyć do dalszego modelowania w ramach analiz – ekonomicznej i wpływu na budżet. O ile w ramach przeglądu systematycznego nie zostaną zidentyfikowane badania pierwotne bezpośrednio porównujące ranolazynę ze wskazanymi komparatorami, konieczne będzie przeprowadzenie porównań pośrednich (poprzez placebo), i tym samym przegląd systematyczny badań pierwotnych dla komparatorów.

■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

■■■■■. Analizę, zgodnie z wymogami formalnymi, należy przeprowadzić z perspektywy płatnika oraz wspólnej (płatnika + pacjenta). Horyzont czasowy oraz zakres porównywanych kosztów i efektów powinny zależeć od wyników odnalezionych badań klinicznych, ■■■■■

[redacted], a zatem wydaje się, że będzie to horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej.

W ramach analizy wpływu na budżet można założyć dwuletni horyzont czasowy, podyktowany czasem trwania ewentualnej decyzji refundacyjnej. Wielkość populacji należy wyznaczyć w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne dla Polski.

Tab. 18. Kontekst kliniczny według schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

10 Aneks 1. Azotany długodziałające znajdujące się na wykazie leków refundowanych w grupie limitowej 33.1, 33.2 oraz 34.1 – stan na dzień 1 marca 2014 r. [16].

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Gliceryli trinitras	Nitromint, aerozol podjęzykowy, 0,4 mg/dawkę	11 g (200 daw.)	2014-01-01	2 lata	17,65	17,65	ryczałt	3,41
	Sustonit, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 6,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	2014-01-01	2 lata	4,76	4,76		4,16
Isosorbidi mononitras	Effox 10, tabl., 10 mg	60 tabl.	2014-01-01	2 lata	5,07	4,73		3,54
	Effox 20, tabl., 20 mg	50 tabl.	2014-01-01	2 lata	8,3	7,88		3,62
	Effox long 50, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	30 tabl.	2014-01-01	2 lata	12,95	11,81		5,14
	Effox long 75, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	30 tabl.	2014-01-01	2 lata	17,72	17,72		6
	Mono Mack Depot, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	14 tabl.	2014-01-01	2 lata	13,74	11,03		6,44
	Mono Mack Depot, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	28 tabl.	2014-01-01	2 lata	25	22,05		10,42
	Mononit 10, tabl. powl., 10 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	2014-01-01	2 lata	5,64	4,73		4,11
	Mononit 100 retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	2014-01-01	2 lata	22,35	22,35		8
	Mononit 20, tabl. powl., 20 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	2014-01-01	2 lata	10,36	9,45		4,11
	Mononit 40, tabl. powl., 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	2014-01-01	2 lata	9,77	9,45		3,52
	Mononit 60 retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	2014-01-01	2 lata	15,67	14,18		6,29

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja dławicy piersiowej na podstawie jej nasilenia wg <i>Canadian Cardiovascular Society</i> (CCS), [15].	8
Tab. 2. Proponowany sposób leczenia stabilnej dławicy piersiowej w zależności od jej nasilenia, na podstawie [15].	15
Tab. 3. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia objawowego pacjentów ze stabilną dławicą piersiową.	18
Tab. 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.	21
Tab. 5. Dawkowanie ranolazyny w szczególnych grupach pacjentów.	22
Tab. 6. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia ranolazyną według Charakterystyki Produktu Leczniczego.	25
Tab. 7. Charakterystyka produktu leczniczego iwabradyna.	29
Tab. 8. Dawkowanie iwabradyny w szczególnych grupach pacjentów.	31
Tab. 9. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia iwabradyną według Charakterystyki Produktu Leczniczego.	35
Tab. 10. Charakterystyka produktu leczniczego monoazotan izosorbidu.	36
Tab. 11. Dawkowanie monoazotanu izosorbidu w szczególnych grupach pacjentów.	37
Tab. 12. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia monoazotanem izosorbidu według Charakterystyki Produktu Leczniczego.	39
Tab. 13. Charakterystyka produktu leczniczego trimetazydyna.	41
Tab. 14. Dawkowanie trimetazydyny w szczególnych grupach pacjentów.	42
Tab. 15. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia trimetazydyną według Charakterystyki Produktu Leczniczego.	43
Tab. 16. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 30.10.2013.	45
Tab. 17. Rekomendacje refundacyjne ranolazyny (Ranexa®).	47
Tab. 18. Kontekst kliniczny według schematu PICO.	50

Spis rycin

Ryc. 1. Początkowe postępowanie diagnostyczne u pacjentów z podejrzeniem stabilnej choroby wieńcowej [17].	11
Ryc. 2. Badania nieinwazyjne u pacjentów z podejrzeniem stabilnej choroby wieńcowej (CAD) i pośrednim prawdopodobieństwem choroby przed testem (PTP) [17].	12
Ryc. 3. Postępowanie zależne od wyników stratyfikacji ryzyka w celu oceny rokowania u pacjentów z bólem w klatce piersiowej i podejrzeniem stabilnej choroby wieńcowej (CAD) [17].	13

Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa, kwiecień 2009;
2. All Wales Medicines Strategy Group, rekomendacja refundacyjna (2010), <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/723>; ostatni dostęp: 2014.03.13;
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mononit®, http://leki.urpl.gov.pl/files/Mononit102040_tablpowl_trzydawki.pdf; ostatni dostęp: 2014.03.13;
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Portora®, http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/ib/charakterystyka/2013-09-09_portora_35_mg_smpc_clean.pdf; ostatni dostęp: 2014.03.13;
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Procoralan®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000597/WC500043590.pdf; ostatni dostęp: 2014.03.13;
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ranexa®;
7. College voor Zorgverzekeringen, rekomendacja refundacyjna (2010), <https://www.cvz.nl/binaries/content/documents/zinl-wwww/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2010/1006-ranolazine-ranexa/1006-ranolazine-ranexa/ranolazine+%28Ranexa%29.pdf>; ostatni dostęp: 2014.03.13;
8. Danish Health and Medicines Authority, rekomendacja refundacyjna (2009), <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/medicin/regulering/godkendelse-af-medicin/laegemidler-med-risikostyringsprogrammer>; ostatni dostęp: 2014.03.13;
9. Eksperti Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw postępowania w stabilnej dławicy piersiowej (2006). *Wytyczne postępowania w stabilnej dławicy piersiowej*. *Kardiologia* 64(8):823-880;
10. European Medicines Agency, Ranexa®, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000805/human_med_001009.jsp&mid=WC0b01ac058001d124; ostatni dostęp: 2014.03.19;
11. Fihn S.D., Gardin J.M., et al. (2012). *2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart disease: a report of the American College of Cardiology Founda-*

- tion/American Heart Association Task Force on, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology* (2012), 60(24):e44-164;
12. Fox K., Alonso Garcia M.A., et al. (2006). *Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology*. *European Heart Journal* 27:1341–1381;
 13. Frycz-Kurek A.M., Buchta P., et al. (2008). *Stabilna choroba wieńcowa - epidemiologia, diagnostyka, wybór postępowania*. *Choroby Serca i Naczyń* 5(3):125-133;
 14. Haute Autorité de Santé, rekomendacja refundacyjna (2009), http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_883290/fr/ranexa?xtmc=&xtcr=3; ostatni dostęp: 2014.03.13;
 15. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2013;
 16. Ministerstwo Zdrowia, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.,
 17. Montalescot G., Sechtem U., et al. (2013). *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. *European Heart Journal* 34:2949–3003;
 18. National Institute for Health and Care Excellence (2011). *Stable Angina*. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13549/55657/55657.pdf>; ostatni dostęp: 2014.03.13;
 19. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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;
 20. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2007). *Management of stable angina. A national clinical guideline*. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign96.pdf>; ostatni dostęp: 2014.03.13;
 21. Scottish Medicines Consortium, rekomendacja refundacyjna (2012), http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/565_09_ranolazine_3

75mg_500mg_and_750mg_tablets_Ranexa_/ranolazine_Ranexa_Independent_Review_Panel; ostatni dostęp: 2014.03.13;

22. Spertus, J.A., J.A. Winder, et al. (1995). Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 25(2):333-41.