



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Propafenonum
w wybranych wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego**

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w
sprawie oceny zasadność finansowania ze środków
publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte
w charakterystyce produktu leczniczego

Raport nr: AOTMiT-434-60/2015

Data ukończenia: 20 styczeń 2016 r.

Wykaz skrótów

ACEI – (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors), Inhibitory konwertazy angiotensyny

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ARB – (ang. Angiotensin Receptor Blockers), Blokery receptora angiotensynowego

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

EAN – Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)

EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)

FDA – Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)

MZ – Ministerstwo Zdrowia

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Obwieszczenie MZ – Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

PCHN – przewlekła choroba nerek

PNN – przewlekła niewydolność nerek

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)

Ustawa o świadczeniach – ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	5
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	7
3.1. Interwencja oceniana	7
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	8
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	8
5. Wskazanie dowodów naukowych.....	9
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna	9
5.2. Bezpieczeństwo stosowania	10
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	13
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	13
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	14
7. Podsumowanie	14
8. Załączniki	15
8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	15
8.2. Strategie wyszukiwania publikacji	15
9. Piśmiennictwo	19

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2015-12-29
PLA.4600.512.2015.2.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zawierające substancję czynną: doxazosinum we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną doxazosinum, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych wraz z zakresem wskazań - na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Polfenon Propafenonum 150 mg	20 szt.	5909990034123	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Zgodnie z załącznikiem nr 1 do modyfikacji zlecenia otrzymanej przedmiotowego zlecenia (pismo pismem PLA.4600.512.2015.3.ISUPLA.4600.512.2015.2.ISU), ocena substancji czynnej odnosi się do wskazań:

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
	Propafenonum	doustna	nadkomorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL; nadkomorowe zaburzenia rytmu serca - profilaktyka nawrotów; zaburzenia rytmu serca w zespole WPW inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; komorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancję doxazosinum, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Pismem z dnia 08.01.2016 r. znak PLA.4600.512.2015.3.ISU otrzymano modyfikację zlecenia

z dnia 28.12.2015 r. ograniczającą realizację przedmiotowego zlecenia do przygotowania w terminie do 21.01.2015 r. wyłącznie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne wskazane w zmodyfikowanym załączniku do zlecenia.

Dnia 14.01.2016 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.4.ISU na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r. poz 345) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) Agencja otrzymała zlecenie przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych wskazanych w załączniku do zlecenia przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Z uwagi na fakt, że wskazana w Rozdziale 1. technologia medyczna w podobnym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTM-RK-434-12/2013, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań, czy działań niepożądanych tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu nr AOTM-RK-434-12/2013.
--	--

charakterystyk produktów leczniczych	
przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne, w tym: NICE 2014, AATS 2014 oraz ESC/EHRA 2012. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4. niniejszego opracowania.
przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie, zawartych w opracowaniu nr AOTM-RK-434-12/2013. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania nowych dowodów naukowych opisano w rozdziale 5. niniejszego opracowania.
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	Ze względu na brak danych dla ocenianej technologii medycznej w piśmie z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, nie możliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

W trakcie opracowywania niniejszego dokumentu Agencja wystąpiła do 1 eksperta klinicznego. **Opinię otrzymaną od eksperta przedstawiono w rozdziale 3.1 Interwencja oceniana.**

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

Propafenonum

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwaritmiczne, leki należące do klasy 1C

Kod ATC: C 01 BC 03

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

Źródło: ChPL Polfenon

Wskazania zarejestrowane

Zgodnie z aktualnymi ChPL, produkty lecznicze zawierające substancję propafenonum wskazane są w leczeniu:

Objawowe tachyarytmie nadkomorowe:

- częstoskurcz węzłowy;
- częstoskurcz nadkomorowy u pacjentów z zespołem Wolfa-Parkinsona-White'a (WPW);
- napadowe migotanie przedsionków;

Zagrażająca życiu, ciężka, objawowa tachyarytmia komorowa.

Źródło: ChPL Polfenon

Według Prof. dr hab. med. Jacka Białkowskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie kardiologii dziecięcej propafenonum jest lekiem sprawdzonym w praktyce klinicznej, we wskazaniu:

- zaburzenia rytmu serca w zespole WPW inne niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia;
- komorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia.

Źródło: Korespondencja AOTMiT

Tabela 2. Zestwienie poprzednich opinii RP

Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestrowanych (obecnym zleceniu)	2013			
			Opinie Rady Przejrzystości wydane dla tej samej substancji i w tym samym (podobnym) wskazaniu			
			Nr opinii	Data opinii	Treść (meritum) opinii	uzasadnienie opinii
Propafenonum	doustna	nadkomorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL; nadkomorowe zaburzenia rytmu serca - profilaktyka nawrotów; zaburzenia rytmu serca w zespole WPW inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; komorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	417/2013	30.12.2013	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających propafenon w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. nadkomorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL; nadkomorowe zaburzenia rytmu serca - profilaktyka nawrotów; zaburzenia rytmu serca w zespole WPW inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; komorowe	Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających propafenon, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających wyżej wymienioną substancję czynną nie zostały jednoznacznie potwierdzone w populacji pediatrycznej, a w

Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestryjnych (obecnym zleceniu)	2013			
			Opinie Rady Przejrzystości wydane dla tej samej substancji i w tym samym (podobnym) wskazaniu			
			Nr opinii	Data opinii	Treść (meritum) opinii	uzasadnienie opinii
					zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia.	szczegółności u dzieci poniżej 6 roku życia.

3.2. Alternatywne technologie medyczne

W odnalezionych rekomendacjach praktyki klinicznej terapii zaburzeń rytmu serca, wśród powszechnie stosowanych środków antyarytmicznych wymienne były (na równi z preparatem propafenon): procainamid, flekainid, amiodaron, dofetilid, ibutilid oraz wernakalant.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ we wskazaniach pozarejestryjnych: zaburzenia rytmu serca, finansowane są następujące substancje:

- Bisoprololum – tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 roku życia: ryczałt;
- Metoprololum – ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia: ryczałt;
- Propranololum – napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia; naczyńniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia; naczyńniaki płaskie; naczyńniaki jamiste: ryczałt;
- Salbutamololum – bradykardia u dzieci do 18 roku życia;
- Theophyllinum – bradykardia u dzieci do 18 roku życia.

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Patrz raport AOTM-RK-434-12/2013

Aktualizacja

Tabela 3. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Kraj /kontynent	Organizacja	Rok	Decyzja	Rekomendacja
Wielka Brytania	NICE	2014	Terapia migotania przedsionków. Populacja ogólna.	W zaleceniach z 2014 roku dotyczących terapii migotania przedsionków, NICE nie rekomenduje leków antyarytmicznych klasy 1c, w tym flekainid lub propafenon u osób z rozpoznaną chorobą niedokrwioną serca.
USA	American Association for Thoracic Surgery (AATS)	2014	Wytyczne AATS dotyczące okołoperacyjnego zapobiegania i leczenia migotania oraz trzepotania przedsionków w świetle zabiegów chirurgicznych klatki piersiowej. Populacja ogólna.	<p>Wśród powszechnie stosowanych środki antyarytmicznych wymienia się: Procainamid, Flecainid, Propafenon (zalecane dawkowanie: rytm zatokowy: 450-600 mg pojedyncza doustna dawka, utrzymanie rytmu zatokowego: 150-300 mg doustnie co 8 h o natychmiastowym uwalnianiu, 225-425 mg doustnie co 12 h o przedłużonym uwalnianiu), Amiodaron, Dofetilid oraz Ibutilid.</p> <p>Istotne ograniczenia i znane skutki uboczne Propafenonu: zawroty głowy, zamglona wizja, bradycardia, lek przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory oraz u pacjentów z wieńcową chorobą serca.</p> <p>Leki stosowane do kontroli częstotliwości rytmu komór (w tym amiodaron, propafenon, flekainid, esmolol, metoprolol, sotalol i diltiazem) mogą powodować bradykardię poprzez hamowanie funkcji lub przewodzenia zatoki węzła przedsionkowo-komorowego.</p>
Europa	ESC/EHRA (European Society of Cardiology / European Heart Rhythm	2012	Wytyczne ESC dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków	Zalecenia dotyczące kardiowersji farmakologicznej w przypadku migotania przedsionków o niedawnym początku.

	Association)		<p>na 2012 rok Uaktualnienie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących postępowania w migotaniu przedsionków z 2010 roku</p> <p>Opracowane przy współpracy z European Heart Rhythm Association (EHRA). Populacja ogólna.</p>	<p>W przypadku migotania przedsionków o niedawnym początku, kiedy jest preferowana kardiowersja farmakologiczna i nie występuje strukturalna choroba serca, w celu kardiowersji zaleca się i.v. flekainid, propafenon, butilid lub wernakalant – klasa/poziom rekomendacji: I/A</p>
--	--------------	--	--	--

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

Patrz raport AOTM-RK-434-12/2013

Aktualizacja

W celu identyfikacji opracowań wtórnych dotyczących stosowania propafenonum – we wskazaniu: nadkomorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL; nadkomorowe zaburzenia rytmu serca - profilaktyka nawrotów; zaburzenia rytmu serca w zespole WPW inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; komorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie Medline.

Przeszukanie wymienionej bazy przeprowadzono 11 stycznia 2016 r. Na potrzeby niniejszego opracowania korzystano ze strategii wyszukiwania zaprojektowanej przez analityków Agencji. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem ocenianych punktów końcowych oraz komparatorów. W trakcie przeszukiwania nie ograniczono przedziału czasowego. Wykorzystana strategia wyszukiwania znajduje się w załączniku 8.2 *Strategie wyszukiwania publikacji*.

Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu na podstawie schematu PICOS

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL; nadkomorowe zaburzenia rytmu serca - profilaktyka nawrotów; zaburzenia rytmu serca w zespole WPW inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; komorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia 	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	Substancja czynna propafenonum	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Komparator	nie ograniczono	brak
Punkty końcowe	nie ograniczono	brak
Typ badań	opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy)	Inne niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Inne	Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, publikacje dostępne w pełnym tekście, opublikowane po 2013 roku.	Inne niż zdefiniowana w kryterium włączenia (m. in. abstrakty)

Implementacja strategii do ww. baz informacji medycznej została przeprowadzona przez jednego analityka. W ramach wyszukiwania w bazie Medline uzyskano 62 wyniki, dla wskazania zaburzenia rytmu serca. Przegląd wyników wyszukiwania na etapie selekcji publikacji na każdym etapie wyszukiwania przeprowadziło niezależnie dwóch analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności między analitykami prowadzono dyskusję do osiągnięcia konsensusu.

Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy pełnych tekstów włączono łącznie 1 publikację, spośród których w analizie głównej uwzględniono 0.

5.2. Bezpieczeństwo stosowania

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Polfenon

o **Działania niepożądane**

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

Tabela 5. Działania niepożądane na podstawie ChPL Polfenon

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	częstość nieznana	Agranulocytoza, granulocytopenia, niedokrwistość, plamica, leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	częstość nieznana	Reakcje alergiczne (wysypka, świąd), toczeń rumieniowaty
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Utrata apetytu
Zaburzenia psychiczne	Często	Niepokój
	Rzadko	Koszmary nocne, depresja, dezorientacja, utrata pamięci, odrętwienie, psychozy maniakalne
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zaburzenia smaku, ból głowy, astemia, omdlenie, ataksja, bezsenność, drżenie, senność
	Rzadko	Zaburzenia mowy, zdarzenia węchu, parestezje, zawroty głowy
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie
	częstość nieznana	Podrażnienie oczu
Zaburzenia ucha i błędnika	częstość nieznana	Szum w uszach
Zaburzenia serca	Często	Arytmia, dusznica bolesna, tachykardia komorowa, kołatanie serca, blok przedsionkowo-komorowy I°, bradykardia, migotanie przedsionków, migotanie komór, opóźnienie przewodnictwa śródkomorowego
	częstość nieznana	trzępotanie przedsionków, rozkojarzenie przedsionkowo-komorowe, zatrzymanie akcji serca, tachykardia nadkomorowa, blok zatokowo-predsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy II° i III°, blok odnogi pęczka Hisa, nasilenie niewydolności serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Obrzęk, niedociśnienie
	częstość nieznana	Ortostatyczne spadki ciśnienia krwi (dotyczy to szczególnie pacjentów w podeszłym wieku), napadowe zaczerwienienie twarzy

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, wymioty
	Często	Zaparcia, niestrawność, biegunka, suchość w jamie ustnej, ból żołąka wzdęcie
	Rzadko	Zapalenie żołądka
	Częstość nieznana	Odruchy wymiotne, uczucie gorzkiego smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Cholestaza, objawy uszkodzenia komórek wątroby
	Rzadko	Zapalenie wątroby
	Częstość nieznana	Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Obfite pocenie się
	Częstość nieznana	Uogólniony rumień skóry, utrata włosów, pokrzywka, świąd
Zaburzenia mięśniowoszkieletowe i tkanki łącznej	Częstość nieznana	Skurcze mięśniowe, osłabienie mięśniowe, zespół toczenia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstość nieznana	Zaburzenia czynności nerek, zespół nerczycowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Częstość nieznana	Impotencja, zmniejszenie liczby plemników
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	zmęczenie
	Często	Ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Zwiększone stężenie glukozy we krwi, hiponatremia, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych: AP, AspAT, AlAT

○ **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Podczas leczenia należy systematycznie wykonywać badania EKG oraz kontrolować ciśnienie krwi. Należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z rozrusznikiem (leczenie chlorowodorkiem propafenonu może wpływać na próg stymulacji i czułość wszczepionego stymulatora serca; należy zatem sprawdzić działanie stymulatora i w razie potrzeby ponownie go zaprogramować).

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze znacznym uszkodzeniem mięśnia sercowego (ryzyko ciężkich działań niepożądanych).

Istnieje możliwość przejścia napadowego migotania przedsionków w trzepotanie przedsionków z towarzyszącym blokiem przewodzenia w stosunku 2:1 lub 1:1.

Propafenon może nasilać objawy *myasthenia gravis*.

Produkt zawiera laktozę i dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktozy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania i glukozy- galaktozy.

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

W celu odnalezienia informacji na temat bezpieczeństwa stosowania technologii wnioskowanej (doksazosyna) dokonano przeglądu komunikatów/ostrzeżeń, pochodzących ze stron internetowych URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono ww. informacji na stronie EMA, URPL i FDA.

NICE 2014

W zaleceniach z 2014 roku dotyczących terapii migotania przedsionków, NICE nie rekomenduje leków antyarytmicznych klasy 1c, w tym flekainid lub propafenon u osób z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca.

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania rozważanych produktów leczniczych zawierających doxazosinum ze środków publicznych w Polsce w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych aktualnego na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86).

Tabela 6. Finansowanie rozważanych produktów leczniczych w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa*	UCZ	CD	Limit	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Polfenon, tabl. powł., 150 mg	20 szt.	5909990034123	30.0, Lek przeciwwarytmiczne klasy I C - propafenon	5,29	7,72	7,72	nadkomorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL; nadkomorowe zaburzenia rytmu serca - profilaktyka nawrotów; zaburzenia rytmu serca w zespole WPW inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; komorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,2

6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Dnia 15.01.2016 r., pismem znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, NFZ przekazał dane dotyczące refundacji w związku z wykonywanym zleceniem. Przekazane przez Fundusz dane nie odnosiły się do substancji czynnej będącej przedmiotem niniejszego opracowania.

Ze względu na brak danych nie możliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

7. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancję **propafenonum**, we wskazaniach pozarejestacyjnych: **nadkomorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL; nadkomorowe zaburzenia rytmu serca - profilaktyka nawrotów; zaburzenia rytmu serca w zespole WPW inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; komorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia** z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Poziom odpłatności produktu leczniczego Polfenon (propafenonum, tabl. powł., 150mg) wynosi 3,2 (ryczałt). Cena detaliczna leku wynosi 7,72 PLN za opakowanie.

Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia. Dodatkowo patrz rozdział 5.2. *Bezpieczeństwo stosowania*

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu aktualnych wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne, w tym: NICE 2014, AATS 2014 oraz ESC/EHRA 2012. NICE nie rekomenduje leków antyarytmicznych klasy 1c, w tym propafenonu u osób z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca. AATS wśród powszechnie stosowanych środków antyarytmicznych wymienia m.in. propafenon, jednocześnie wskazując na ograniczenia, skutki uboczne leku. ESC/EHRA rekomenduje stosowanie propafenonu w przypadku migotania przedsionków o niedawnym początku.

Ponadto odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne (ESC/EHRA/EACTS 2010 i NICE 2006) dotyczące postępowania w leczeniu migotania przedsionków – patrz raport AOTM-RK-434-7/2013.

Według Prof. dr hab. med. Jacka Białkowskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie kardiologii dziecięcej propafenonum jest lekiem sprawdzonym w praktyce klinicznej, we wskazaniu:

- zaburzenia rytmu serca w zespole WPW inne niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia;
- komorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia.

8. Załączniki

8.1. Wczesniejsze opracowania Agencji

Raport Nr: AOTM-RK-434-12/2013

8.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela. Strategia wyszukiwania – PubMed, na dzień 11.01.2016

Search	Query	Items found
#108	Search (((((((("Propafenone"[Mesh]) OR ((baxarytmon[Title/Abstract] OR cuxafenon[Title/Abstract] OR fenoprain[Title/Abstract] OR propafenon[Title/Abstract] OR propamerck[Title/Abstract] OR pintoform[Title/Abstract] OR rytmo-puren[Title/Abstract] OR "SA 79"[Title/Abstract] OR Apo-Propafenone[Title/Abstract] OR arythmol[Title/Abstract] OR jutanol[Title/Abstract] OR nistaken[Title/Abstract] OR norfenon[Title/Abstract] OR normorytmin[Title/Abstract] OR profex[Title/Abstract] OR prolecofen[Title/Abstract] OR pronon[Title/Abstract] OR propafenone hydrochloride[Title/Abstract] OR propaphenone[Title/Abstract] OR rhythmol[Title/Abstract] OR rhythmol sr[Title/Abstract] OR rhytmonorm[Title/Abstract] OR ritmonorm[Title/Abstract] OR rhythmex[Title/Abstract] OR rythmogenat 300[Title/Abstract] OR rythmol[Title/Abstract] OR rythmonorm[Title/Abstract] OR rytmogenat[Title/Abstract] OR rytmonorm[Title/Abstract] OR rytmonorma[Title/Abstract] OR tachyfenon[Title/Abstract]))) AND (("Arrhythmias, Cardiac"[Mesh]) OR ((arrhythmia OR "ectopic rhythm" OR "heart aberrant conduction" OR "heart ectopic beat" OR "heart ectopic ventricle contraction" OR "heart rhythm disorder" OR ((heart OR cardiac OR cardial OR myocardial) AND (arrhythmia OR arrhythmia OR arrythmia OR disrhythmia OR dysrhythmia OR arrhythmias)))))) AND (((systematic[Title/Abstract] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))) OR (((("Propafenone"[Mesh]) OR ((baxarytmon[Title/Abstract] OR cuxafenon[Title/Abstract] OR fenoprain[Title/Abstract] OR propafenon[Title/Abstract] OR propamerck[Title/Abstract] OR pintoform[Title/Abstract] OR rytmo-puren[Title/Abstract] OR "SA 79"[Title/Abstract] OR Apo-Propafenone[Title/Abstract] OR arythmol[Title/Abstract] OR jutanol[Title/Abstract] OR nistaken[Title/Abstract] OR norfenon[Title/Abstract] OR normorytmin[Title/Abstract] OR profex[Title/Abstract] OR prolecofen[Title/Abstract] OR pronon[Title/Abstract] OR propafenone hydrochloride[Title/Abstract] OR propaphenone[Title/Abstract] OR rhythmol[Title/Abstract] OR rhythmol sr[Title/Abstract] OR rhytmonorm[Title/Abstract] OR ritmonorm[Title/Abstract] OR rhythmex[Title/Abstract] OR rythmogenat 300[Title/Abstract] OR rythmol[Title/Abstract] OR rythmonorm[Title/Abstract] OR rytmogenat[Title/Abstract] OR rytmonorm[Title/Abstract] OR rytmonorma[Title/Abstract] OR tachyfenon[Title/Abstract]))) AND (("Arrhythmias, Cardiac"[Mesh]) OR ((arrhythmia OR "ectopic rhythm" OR "heart aberrant conduction" OR "heart ectopic beat" OR "heart ectopic ventricle contraction" OR "heart rhythm disorder" OR ((heart OR cardiac OR cardial OR myocardial) AND (arrhythmia OR arrhythmia OR arrythmia OR disrhythmia OR dysrhythmia OR arrhythmias)))))) AND (((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))) OR (((("Propafenone"[Mesh]) OR ((baxarytmon[Title/Abstract] OR cuxafenon[Title/Abstract] OR fenoprain[Title/Abstract] OR propafenon[Title/Abstract] OR propamerck[Title/Abstract] OR pintoform[Title/Abstract] OR rytmo-puren[Title/Abstract] OR "SA 79"[Title/Abstract] OR Apo-Propafenone[Title/Abstract] OR arythmol[Title/Abstract] OR jutanol[Title/Abstract] OR nistaken[Title/Abstract] OR norfenon[Title/Abstract] OR normorytmin[Title/Abstract] OR profex[Title/Abstract] OR prolecofen[Title/Abstract] OR pronon[Title/Abstract] OR propafenone hydrochloride[Title/Abstract] OR propaphenone[Title/Abstract] OR rhythmol[Title/Abstract] OR rhythmol sr[Title/Abstract] OR rhytmonorm[Title/Abstract] OR ritmonorm[Title/Abstract] OR rhythmex[Title/Abstract] OR rythmogenat 300[Title/Abstract] OR rythmol[Title/Abstract] OR rythmonorm[Title/Abstract] OR rytmogenat[Title/Abstract] OR rytmonorm[Title/Abstract] OR rytmonorma[Title/Abstract] OR tachyfenon[Title/Abstract]))) AND (("Arrhythmias, Cardiac"[Mesh]) OR ((arrhythmia OR "ectopic rhythm" OR "heart aberrant conduction" OR "heart ectopic beat" OR "heart ectopic ventricle contraction" OR "heart rhythm disorder" OR ((heart OR cardiac OR cardial OR myocardial) AND (arrhythmia OR arrhythmia OR arrythmia OR disrhythmia OR dysrhythmia OR arrhythmias)))))) AND (((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]))) AND (((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) Filters: Publication date from 2013/01/01	62
#107	Search (((((((("Propafenone"[Mesh]) OR ((baxarytmon[Title/Abstract] OR	924

Search	Query	Items found
	<p>cuxafenon[Title/Abstract] OR fenoprain[Title/Abstract] OR propafenon[Title/Abstract] OR propamerck[Title/Abstract] OR pintoform[Title/Abstract] OR rytmo-puren[Title/Abstract] OR "SA 79"[Title/Abstract] OR Apo-Propafenone[Title/Abstract] OR arythmol[Title/Abstract] OR jutanol[Title/Abstract] OR nistaken[Title/Abstract] OR norfenon[Title/Abstract] OR normorytmin[Title/Abstract] OR profex[Title/Abstract] OR prolecofen[Title/Abstract] OR pronon[Title/Abstract] OR propafenone hydrochloride[Title/Abstract] OR propaphenone[Title/Abstract] OR rhythmol[Title/Abstract] OR rhythmol sr[Title/Abstract] OR rhytmnorm[Title/Abstract] OR ritmonorm[Title/Abstract] OR rythmex[Title/Abstract] OR rythmogenat 300[Title/Abstract] OR rhythmol[Title/Abstract] OR rythmonorm[Title/Abstract] OR rytmogenat[Title/Abstract] OR rytmonorm[Title/Abstract] OR rytmonorma[Title/Abstract] OR tachyfenon[Title/Abstract] AND ("Arrhythmias, Cardiac"[Mesh] OR ((arrhythmia OR "ectopic rhythm" OR "heart aberrant conduction" OR "heart ectopic beat" OR "heart ectopic ventricle contraction" OR "heart rhythm disorder" OR ((heart OR cardiac OR cardial OR myocardial) AND (arrhythmia OR arrhythmia OR arrythmia OR disrhythmia OR dysrhythmia OR arrhythmias)))))) AND (((systematic[Title/Abstract] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))) OR (((("Propafenone"[Mesh] OR (baxarytmon[Title/Abstract] OR cuxafenon[Title/Abstract] OR fenoprain[Title/Abstract] OR propafenon[Title/Abstract] OR propamerck[Title/Abstract] OR pintoform[Title/Abstract] OR rytmo-puren[Title/Abstract] OR "SA 79"[Title/Abstract] OR Apo-Propafenone[Title/Abstract] OR arythmol[Title/Abstract] OR jutanol[Title/Abstract] OR nistaken[Title/Abstract] OR norfenon[Title/Abstract] OR normorytmin[Title/Abstract] OR profex[Title/Abstract] OR prolecofen[Title/Abstract] OR pronon[Title/Abstract] OR propafenone hydrochloride[Title/Abstract] OR propaphenone[Title/Abstract] OR rhythmol[Title/Abstract] OR rhythmol sr[Title/Abstract] OR rhytmnorm[Title/Abstract] OR ritmonorm[Title/Abstract] OR rythmex[Title/Abstract] OR rythmogenat 300[Title/Abstract] OR rhythmol[Title/Abstract] OR rythmonorm[Title/Abstract] OR rytmogenat[Title/Abstract] OR rytmonorm[Title/Abstract] OR rytmonorma[Title/Abstract] OR tachyfenon[Title/Abstract] AND ("Arrhythmias, Cardiac"[Mesh] OR ((arrhythmia OR "ectopic rhythm" OR "heart aberrant conduction" OR "heart ectopic beat" OR "heart ectopic ventricle contraction" OR "heart rhythm disorder" OR ((heart OR cardiac OR cardial OR myocardial) AND (arrhythmia OR arrhythmia OR arrythmia OR disrhythmia OR dysrhythmia OR arrhythmias)))))) AND (((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))) OR (((("Propafenone"[Mesh] OR (baxarytmon[Title/Abstract] OR cuxafenon[Title/Abstract] OR fenoprain[Title/Abstract] OR propafenon[Title/Abstract] OR propamerck[Title/Abstract] OR pintoform[Title/Abstract] OR rytmo-puren[Title/Abstract] OR "SA 79"[Title/Abstract] OR Apo-Propafenone[Title/Abstract] OR arythmol[Title/Abstract] OR jutanol[Title/Abstract] OR nistaken[Title/Abstract] OR norfenon[Title/Abstract] OR normorytmin[Title/Abstract] OR profex[Title/Abstract] OR prolecofen[Title/Abstract] OR pronon[Title/Abstract] OR propafenone hydrochloride[Title/Abstract] OR propaphenone[Title/Abstract] OR rhythmol[Title/Abstract] OR rhythmol sr[Title/Abstract] OR rhytmnorm[Title/Abstract] OR ritmonorm[Title/Abstract] OR rythmex[Title/Abstract] OR rythmogenat 300[Title/Abstract] OR rhythmol[Title/Abstract] OR rythmonorm[Title/Abstract] OR rytmogenat[Title/Abstract] OR rytmonorm[Title/Abstract] OR rytmonorma[Title/Abstract] OR tachyfenon[Title/Abstract] AND ("Arrhythmias, Cardiac"[Mesh] OR ((arrhythmia OR "ectopic rhythm" OR "heart aberrant conduction" OR "heart ectopic beat" OR "heart ectopic ventricle contraction" OR "heart rhythm disorder" OR ((heart OR cardiac OR cardial OR myocardial) AND (arrhythmia OR arrhythmia OR arrythmia OR disrhythmia OR dysrhythmia OR arrhythmias)))))) AND ((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract] AND (((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract] AND (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])))</p>	
#106	<p>Search (((("Propafenone"[Mesh] OR (baxarytmon[Title/Abstract] OR cuxafenon[Title/Abstract] OR fenoprain[Title/Abstract] OR propafenon[Title/Abstract] OR propamerck[Title/Abstract] OR pintoform[Title/Abstract] OR rytmo-puren[Title/Abstract] OR "SA 79"[Title/Abstract] OR Apo-Propafenone[Title/Abstract] OR arythmol[Title/Abstract] OR jutanol[Title/Abstract] OR nistaken[Title/Abstract] OR norfenon[Title/Abstract] OR normorytmin[Title/Abstract] OR profex[Title/Abstract] OR prolecofen[Title/Abstract] OR pronon[Title/Abstract] OR propafenone hydrochloride[Title/Abstract] OR propaphenone[Title/Abstract] OR rhythmol[Title/Abstract] OR rhythmol sr[Title/Abstract] OR rhytmnorm[Title/Abstract] OR ritmonorm[Title/Abstract] OR rythmex[Title/Abstract] OR rythmogenat 300[Title/Abstract] OR rhythmol[Title/Abstract] OR rythmonorm[Title/Abstract] OR rytmogenat[Title/Abstract] OR rytmonorm[Title/Abstract] OR rytmonorma[Title/Abstract] OR tachyfenon[Title/Abstract] AND ("Arrhythmias, Cardiac"[Mesh] OR ((arrhythmia OR "ectopic rhythm" OR "heart aberrant conduction" OR "heart ectopic beat" OR "heart ectopic ventricle contraction" OR "heart rhythm disorder" OR ((heart OR cardiac OR cardial OR myocardial) AND (arrhythmia OR arrhythmia OR arrythmia OR disrhythmia OR dysrhythmia OR arrhythmias)))))) AND ((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract] AND (((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract] AND (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])))</p>	915

Search	Query	Items found
	(arrhythmia OR arrhythmia OR arrhythmia OR disrhythmia OR dysrhythmia OR arrhythmias)))))) AND ((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]))) AND (((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])))	
#105	Search (((("Propafenone"[Mesh]) OR ((baxarytmon[Title/Abstract] OR cuxafenon[Title/Abstract] OR fenoprain[Title/Abstract] OR propafenon[Title/Abstract] OR propamerck[Title/Abstract] OR pintoform[Title/Abstract] OR rytmo-puren[Title/Abstract] OR "SA 79"[Title/Abstract] OR Apo-Propafenone[Title/Abstract] OR arhythmol[Title/Abstract] OR jutanol[Title/Abstract] OR nistaken[Title/Abstract] OR norfenon[Title/Abstract] OR normorytmin[Title/Abstract] OR profex[Title/Abstract] OR prolecofen[Title/Abstract] OR pronon[Title/Abstract] OR propafenone hydrochloride[Title/Abstract] OR propaphenone[Title/Abstract] OR rhythmol[Title/Abstract] OR rhythmol sr[Title/Abstract] OR rhythmnorm[Title/Abstract] OR ritmonorm[Title/Abstract] OR rhythmex[Title/Abstract] OR rhythmogenat 300[Title/Abstract] OR rhythmol[Title/Abstract] OR rhythmnorm[Title/Abstract] OR rytmogenat[Title/Abstract] OR rytmonorm[Title/Abstract] OR rytmonorma[Title/Abstract] OR tachyfenon[Title/Abstract]))) AND (("Arrhythmias, Cardiac"[Mesh] OR ((arrhythmia OR "ectopic rhythm" OR "heart aberrant conduction" OR "heart ectopic beat" OR "heart ectopic ventricle contraction" OR "heart rhythm disorder" OR ((heart OR cardiac OR cardial OR myocardial) AND (arrhythmia OR arrhythmia OR arrhythmia OR disrhythmia OR dysrhythmia OR arrhythmias)))))) AND (((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))	16
#104	Search (((("Propafenone"[Mesh]) OR ((baxarytmon[Title/Abstract] OR cuxafenon[Title/Abstract] OR fenoprain[Title/Abstract] OR propafenon[Title/Abstract] OR propamerck[Title/Abstract] OR pintoform[Title/Abstract] OR rytmo-puren[Title/Abstract] OR "SA 79"[Title/Abstract] OR Apo-Propafenone[Title/Abstract] OR arhythmol[Title/Abstract] OR jutanol[Title/Abstract] OR nistaken[Title/Abstract] OR norfenon[Title/Abstract] OR normorytmin[Title/Abstract] OR profex[Title/Abstract] OR prolecofen[Title/Abstract] OR pronon[Title/Abstract] OR propafenone hydrochloride[Title/Abstract] OR propaphenone[Title/Abstract] OR rhythmol[Title/Abstract] OR rhythmol sr[Title/Abstract] OR rhythmnorm[Title/Abstract] OR ritmonorm[Title/Abstract] OR rhythmex[Title/Abstract] OR rhythmogenat 300[Title/Abstract] OR rhythmol[Title/Abstract] OR rhythmnorm[Title/Abstract] OR rytmogenat[Title/Abstract] OR rytmonorm[Title/Abstract] OR rytmonorma[Title/Abstract] OR tachyfenon[Title/Abstract]))) AND (("Arrhythmias, Cardiac"[Mesh] OR ((arrhythmia OR "ectopic rhythm" OR "heart aberrant conduction" OR "heart ectopic beat" OR "heart ectopic ventricle contraction" OR "heart rhythm disorder" OR ((heart OR cardiac OR cardial OR myocardial) AND (arrhythmia OR arrhythmia OR arrhythmia OR disrhythmia OR dysrhythmia OR arrhythmias)))))) AND (((systematic[Title/Abstract] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))	11
#103	Search ((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]))) AND (((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])))	2292614
#102	Search ((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type])	93100
#101	Search ((systematic[Title/Abstract] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))	100820
#100	Search (((("Propafenone"[Mesh]) OR ((baxarytmon[Title/Abstract] OR cuxafenon[Title/Abstract] OR fenoprain[Title/Abstract] OR propafenon[Title/Abstract] OR propamerck[Title/Abstract] OR pintoform[Title/Abstract] OR rytmo-puren[Title/Abstract] OR "SA 79"[Title/Abstract] OR Apo-Propafenone[Title/Abstract] OR arhythmol[Title/Abstract] OR jutanol[Title/Abstract] OR nistaken[Title/Abstract] OR norfenon[Title/Abstract] OR normorytmin[Title/Abstract] OR profex[Title/Abstract] OR prolecofen[Title/Abstract] OR pronon[Title/Abstract] OR propafenone hydrochloride[Title/Abstract] OR propaphenone[Title/Abstract] OR rhythmol[Title/Abstract] OR rhythmol sr[Title/Abstract] OR rhythmnorm[Title/Abstract] OR ritmonorm[Title/Abstract] OR rhythmex[Title/Abstract] OR rhythmogenat 300[Title/Abstract] OR rhythmol[Title/Abstract] OR rhythmnorm[Title/Abstract] OR rytmogenat[Title/Abstract] OR rytmonorm[Title/Abstract] OR rytmonorma[Title/Abstract] OR tachyfenon[Title/Abstract]))) AND (("Arrhythmias, Cardiac"[Mesh] OR ((arrhythmia OR "ectopic rhythm" OR "heart aberrant conduction" OR "heart ectopic beat" OR "heart ectopic ventricle contraction" OR "heart rhythm disorder" OR ((heart OR cardiac OR cardial OR myocardial) AND (arrhythmia OR arrhythmia OR arrhythmia OR disrhythmia OR dysrhythmia OR arrhythmias))))))	3219
#99	Search ("Arrhythmias, Cardiac"[Mesh] OR ((arrhythmia OR "ectopic rhythm" OR	210832

Search	Query	Items found
	"heart aberrant conduction" OR "heart ectopic beat" OR "heart ectopic ventricle contraction" OR "heart rhythm disorder" OR ((heart OR cardiac OR cardial OR myocardial) AND (arrhythmia OR arrhythmia OR arrhythmia OR dysrhythmia OR dysrhythmia OR arrhythmias)))	
#98	Search (arrhythmia OR "ectopic rhythm" OR "heart aberrant conduction" OR "heart ectopic beat" OR "heart ectopic ventricle contraction" OR "heart rhythm disorder" OR ((heart OR cardiac OR cardial OR myocardial) AND (arrhythmia OR arrhythmia OR arrhythmia OR dysrhythmia OR dysrhythmia OR arrhythmias)))	210832
#97	Search "Arrhythmias, Cardiac"[Mesh]	175746
#93	Search ("Propafenone"[Mesh]) OR ((baxarytmon[Title/Abstract] OR cuxafenon[Title/Abstract] OR fenoprain[Title/Abstract] OR propafenon[Title/Abstract] OR propamerck[Title/Abstract] OR pintoform[Title/Abstract] OR rytmo-puren[Title/Abstract] OR "SA 79"[Title/Abstract] OR Apo-Propafenone[Title/Abstract] OR arythmol[Title/Abstract] OR jutanol[Title/Abstract] OR nistaken[Title/Abstract] OR norfenon[Title/Abstract] OR normorytmin[Title/Abstract] OR profex[Title/Abstract] OR prolecofen[Title/Abstract] OR pronon[Title/Abstract] OR propafenone hydrochloride[Title/Abstract] OR propaphenone[Title/Abstract] OR rhythmol[Title/Abstract] OR rhythmol sr[Title/Abstract] OR rhythmnorm[Title/Abstract] OR ritmonorm[Title/Abstract] OR rhythmex[Title/Abstract] OR rythmogenat 300[Title/Abstract] OR rythmol[Title/Abstract] OR rythmonorm[Title/Abstract] OR rytmonorm[Title/Abstract] OR rytmonorm[Title/Abstract] OR rytmonorma[Title/Abstract] OR tachyfenon[Title/Abstract]))	160055
#92	Search (baxarytmon[Title/Abstract] OR cuxafenon[Title/Abstract] OR fenoprain[Title/Abstract] OR propafenon[Title/Abstract] OR propamerck[Title/Abstract] OR pintoform[Title/Abstract] OR rytmo-puren[Title/Abstract] OR "SA 79"[Title/Abstract] OR Apo-Propafenone[Title/Abstract] OR arythmol[Title/Abstract] OR jutanol[Title/Abstract] OR nistaken[Title/Abstract] OR norfenon[Title/Abstract] OR normorytmin[Title/Abstract] OR profex[Title/Abstract] OR prolecofen[Title/Abstract] OR pronon[Title/Abstract] OR propafenone hydrochloride[Title/Abstract] OR propaphenone[Title/Abstract] OR rhythmol[Title/Abstract] OR rhythmol sr[Title/Abstract] OR rhythmnorm[Title/Abstract] OR ritmonorm[Title/Abstract] OR rhythmex[Title/Abstract] OR rythmogenat 300[Title/Abstract] OR rythmol[Title/Abstract] OR rythmonorm[Title/Abstract] OR rytmonorm[Title/Abstract] OR rytmonorm[Title/Abstract] OR rytmonorma[Title/Abstract] OR tachyfenon[Title/Abstract]))	159016
#89	Search "Propafenone"[Mesh]	1277

9. Piśmiennictwo

AOTM 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stosowanie amiodaronu, bisoprololu, metoprololu, propafenonu, propranololu, salbutamolu, sotalolu oraz teofiliny w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Raport Nr: AOTM-RK-434-12/2013
ChPL Polfenon	ChPL Polfenon; http://leki.urpl.gov.pl/files/Polfenon.pdf (dostęp w dniu 11.01.2016)
AAP 2012	Pediatric Sudden Cardiac Arrest. Section on cardiology and cardiac surgery. Pediatrics 2012; 129:e1094
AATS 2014	Frendl et al. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;148:e153-93
ESC/EHRA 2012	2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. European Heart Journal (2012) 33, 2719–2747
NICE 2014	NICE 2014. Atrial fibrillation: management. Clinical guideline (nice.org.uk/guidance/cg180). Aktualizacja wytycznych NICE 2006 (clinical guideline 36) http://www.nice.org.uk/guidance/cg180
EHRA/AEPC 2013	Brugada J., Blom N. Sarquelle-Brugada G. et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias In the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. Europace (2013).