



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 316/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.  
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych  
zawierających substancje czynne: cetirizinum, loratadinum  
i levocetirizini dihydrochloridum w zakresie wskazań do stosowania  
lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone  
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada uznaje za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne cetirizinum, loratadinum i levocetirizini dihydrochloridum w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Zdaniem Rady należy ograniczyć finansowanie preparatów loratadyny do populacji pacjentów powyżej 2 roku życia.*

**Uzasadnienie**

*Dostępne doniesienia naukowe, opinia i doświadczenie ekspertów klinicznych, oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że substancje czynne cetirizinum, loratadinum i levocetirizini dihydrochloridum mogą być użyteczne w łagodzeniu objawów alergii pokarmowej, reakcji anafilaktycznych (obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki) oraz atopowego zapalenia skóry. Biorąc pod uwagę brak badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów zawierających loratadynę u dzieci poniżej 2 roku życia, należy rozważyć zaprzestanie ich finansowania ze środków publicznych dla tej grupy pacjentów.*

**Przedmiot wniosku**

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

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne spironolactonum wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestryjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał.	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
------------	---------------	---	----------------	---



A1a					
258	Cetirizinum	Alermed, tabl. powl., 10 mg	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	Atopowe zapalenie skóry; Alergie pokarmowe, reakcje anafilaktyczne (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) - od 6 miesiąca życia	
259		Alermed, tabl. powl., 10 mg			
260		Allertec, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)			
261		Allertec, syrop, 5 mg/5ml, 1 but.a 100 ml			
262		Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml, 10 ml w but. z kropłomierzem			
263		Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml, 20 ml w but. z kropłomierzem			
264		Amertil, roztwor doustny, 1 mg/ml, 200 ml (but.)			
265		Amertil, tabl. powl., 10 mg, 20 tabl.			
266		Amertil, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl.			
267		CetAlergin, syrop, 1 mg/ml, 75 ml			
268		CetAlergin, syrop, 1 mg/ml, 150 ml			
269		CetAlergin, krople, 10 mg/ml, 10 ml			
270		CetAlergin, tabl. powl., 10 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)			
271		Cetigran, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)			
272		Letizen, tabl. powl., 10 mg, 20 tabl.			
273		Zyrtec, tabl. powl., 10 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)			
274		Zyrtec, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)			
275		Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml, 10 ml			207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne
276		Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml, 20 ml			
277		Zyrtec, roztwór do stosowania doustnego, 1 mg/ml, 75 ml			
661	Loratadinum	Aleric, tabl., 10 mg; 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	Atopowe zapalenie skóry; Alergie pokarmowe, reakcje anafilaktyczne (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) - od 6 miesiąca życia	
662		Claritine, tabl., 10 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)			
663		Claritine, syrop, 1 mg/ml, 120 ml	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne		
664		Flonidan, tabl., 10 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne		
665		Flonidan, tabl., 10 mg, 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)			
666		Flonidan, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)			
667		Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml, 120 ml	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne		
668		Loratadyna Galena, tabl., 10 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne		
669		Loratadyna Galena, tabl., 10 mg, 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)			
670		Loratadyna Galena, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)			
671		Loratan, syrop, 5 mg/5ml, 125 ml (but.)	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne		
672		Loratan, kaps. miękkie, 10 mg, 30 kaps. (2 blist.po 15 szt.)	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne		
642	Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powl., 5 mg, 20 tabl.	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	Atopowe zapalenie skóry	
643		Cezera, tabl. powl., 5 mg, 30 tabl.			

644	Contrahist, roztwór doustny , 0,5 mg/ml, 200 ml	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne
645	Contrahist, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl.	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne
646	Xyzal, tabl. powl., 5 mg, 7 tabl.	
647	Xyzal, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl.	
648	Xyzal 0,5 , roztwór do stosowania doustnego, 0,5 mg/ml, 200 ml (but.)	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne
649	Zenaro, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl.	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne
650	Zyx, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	

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

## Problem zdrowotny

### *Alergie pokarmowe*

Pod pojęciem alergii na pokarmy rozumiemy reakcję immunologiczną występującą po kontakcie z substancjami pokarmowymi. Nadwrażliwość na pokarmy typu alergicznego występuje u osób szczególnie predysponowanych, a więc przede wszystkim u tych osób z alergiami, których organizm wytwarza przeciwciała IgE skierowane przeciwko naturalnym substancjom środowiska dobrze tolerowanym przez ogół populacji.

Alergia IgE-zależna występuje u nich: w postaci pierwotnej – szczególnie częściej u dzieci, w której główną lub jedyną przyczynę zaburzeń chorobowych stanowią pokarmy; w postaci wtórnej – bardziej typowej dla dzieci starszych i osób dorosłych, w której pokarmy to jeden z licznych czynników przyczynowych zaburzeń chorobowych.

Zgodnie z propozycją klasyfikacji chorób alergicznych przedstawioną przez Europejską Akademię Alergologii Klinicznej (EAACI) termin „alergia pokarmowa” należy zarezerwować dla reakcji stymulowanej spożytym pokarmem, w której mechanizm immunologiczny jest udokumentowany lub wysoce prawdopodobny. Wszystkie pozostałe reakcje określa się mianem „niealergicznej nadwrażliwości pokarmowej”.

Częstość występowania alergii pokarmowej na świecie wykazuje tendencję wzrostową. W przybliżeniu około 20% populacji modyfikuje swoją dietę ze względu na spostrzegane niepożądane reakcje po określonych pokarmach. W badaniu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) wykazano, że uczulenie na pokarmy w Polsce dotyczy 4-9% populacji. Szacuje się, że alergia pokarmowa u dorosłych obejmuje średnio 1-4% populacji.

Leczeniem z wyboru nadwrażliwości pokarmowej jest dieta eliminacyjna.

### *Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy*

Pokrzywka (urticaria) to wysypka jednorodna pod względem morfologicznych zmian skórnych. Cechą charakterystyczną pokrzywki są pojawiające się nagle bąble pokrzywkowe i/lub obrzęk naczynioruchowy. Zmiany pokrzywkowe cechują: znajdujące się w centrum zmiany uniesienie powierzchni skóry różnych rozmiarów (obrzęk) prawie zawsze otoczone reflektorycznym rumieniem, towarzyszące zmianom skórnym świąd, a czasami uczucie pieczenia skóry, bąble pokrzywkowe, które zwykle szybko znikają, pozostawiając niezmienną skórę.

Najbardziej charakterystyczne cechy obrzęku naczynioruchowego: nagły obrzęk dolnych części skóry i tkanki podskórnej, możliwość współistnienia dolegliwości bólowych, rzadziej świądu, objętej zmianami skóry, zajęcie błon śluzowych, wolniejsze niż w przypadku bąbli pokrzywkowych ustępowanie zmian (zwykle do 72 h).

Leczenie ostrej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego opiera się na podawaniu leków przeciwhistaminowych i w razie potrzeby glikokortykosteroidów (GKS).

#### *Atopowe zapalenie skóry*

Atopowe zapalenie skóry (AZS) najczęściej ma początek w wieku dziecięcym. Częstość występowania choroby w populacji pediatrycznej ocenia się na 10-30%, natomiast u pacjentów dorosłych na 1-3%.

Charakterystycznymi cechami klinicznymi atopowego zapalenia skóry są świąd oraz zmiany wypryskowe o typowej lokalizacji. Bardzo często towarzyszącym objawem jest również suchość skóry.

W leczeniu atopowego zapalenia skóry właściwa pielęgnacja skóry ma równie istotne znaczenie jak leczenie farmakologiczne. Konieczna jest codzienna aplikacja emolientów. Leczenie miejscowe polega na stosowaniu preparatów steroidowych lub inhibitorów kalcyneuryny. Ponadto u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry stosuje się różne formy fototerapii oraz leczenie ogólne lekami przeciwhistaminowymi. W ciężkich przypadkach stosuje się leczenie immunomodulacyjne i cytostatyczne. W profilaktyce podkreśla się przede wszystkim rolę prawidłowej pielęgnacji skóry. Ważne jest także unikanie czynników drażniących oraz unikanie alergenów o udowodnionym potencjale prowokującym zaostrzenia.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

#### Cetyryzyna

Cetyryzyna, metabolit hydroksyzyny u człowieka, jest silnym i selektywnym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H1. Badania wiązania z receptorem *in vitro* nie wykazały istotnego powinowactwa do innych receptorów niż H1.

Oprócz działania antagonistycznego w stosunku do receptorów H1, cetyryzyna wykazuje działanie przeciwalergiczne: u pacjentów z nadwrażliwością (atopią) poddawanych prowokacji alergenem, dawka 10 mg podawana raz lub dwa razy na dobę hamuje napływ do skóry i spojówek komórek późnej fazy reakcji zapalnej (eozynofili).

Stosowanie cetyryzyny w zalecanych dawkach poprawia jakość życia pacjentów z przewlekłym i sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

#### Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: U 16 ochotników w podeszłym wieku po podaniu doustnie pojedynczej dawki 10 mg okres półtrwania wydłużył się o około 50%, a klirens zmniejszył się o 40% w porównaniu z grupą kontrolną. Wydaje się, że zmniejszenie klirensu cetyryzyny u ochotników w podeszłym wieku jest związane z występującym w tej grupie osłabieniem czynności nerek.

Dzieci i niemowlęta: U dzieci w wieku od 6 do 12 lat okres półtrwania cetyryzyny wynosił około 6 godzin, a u dzieci w wieku 2-6 lat - 5 godzin. U niemowląt i dzieci w wieku od 6 do 24 miesięcy okres półtrwania jest zmniejszony do 3,1 godziny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Farmakokinetyka leku była podobna u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny powyżej 40 ml/min) oraz u zdrowych ochotników. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek okres półtrwania był 3 razy dłuższy, a klirens o 70% mniejszy niż u zdrowych ochotników.

U pacjentów poddawanych hemodializie (klirens kreatyniny mniejszy niż 7 ml/min), którym podano doustnie cetyryzynę w pojedynczej dawce 10 mg, okres półtrwania był 3 razy dłuższy, a klirens o 70% mniejszy niż u osób zdrowych. Podczas hemodializy cetyryzyna była usuwana z osocza w niewielkim stopniu. Konieczne jest dostosowanie dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby (marskość żółciowa, choroby dotyczące miąższu wątroby, choroby związane z zastojem żółci), którym podano 10 lub 20 mg cetyryzyny w pojedynczej dawce, okres półtrwania wydłużył się o 50%, a klirens zmniejszył się o 40% w porównaniu do osób zdrowych. Dostosowanie dawkowania jest konieczne tylko

u tych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których jednocześnie występują zaburzenia czynności nerek.

#### Loratadyna

Loratadyna jest lekiem przeciwhistaminowym o selektywnym antagonistycznym działaniu na obwodowe receptory histaminowe H1.

W zalecanych dawkach loratadyna nie wykazuje klinicznie znaczącego działania sedatywnego czy przeciwocholinergicznego u większości osób.

Podczas długotrwałego leczenia nie obserwowano istotnych klinicznie zmian parametrów czynności życiowych, w wynikach badań laboratoryjnych, w badaniach fizykalnych czy w zapisie elektrokardiograficznym.

Loratadyna nie wykazuje znaczącego wpływu na receptory H2. Nie ma wpływu na wychwyty norepinefryny i praktycznie nie wywiera wpływu na czynność układu krążenia i aktywność układu przewodzącego serca.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek zarówno wartości AUC, jak i maksymalne stężenia w osoczu ( $C_{max}$ ) loratadyny i jej metabolitu są większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji loratadyny i jej metabolitu u pacjentów z niewydolnością nerek i u osób zdrowych. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek hemodializa nie wpływa na parametry farmakokinetyczne loratadyny lub jej czynnego metabolitu.

U pacjentów z przewlekłą poalkoholową chorobą wątroby, wartości AUC i maksymalne stężenie loratadyny w osoczu ( $C_{max}$ ) było dwukrotnie większe od wartości u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, podczas gdy profil farmakokinetyczny metabolitu nie różnił się istotnie od profilu wyznaczonego u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Okres półtrwania loratadyny i jej metabolitu wynosił, odpowiednio, 24 godziny i 37 godzin, i wydłużał się wraz ze stopniem uszkodzenia wątroby.

Loratadyna i jej czynny metabolit przenikają do mleka kobiecego.

#### Lewocetyryzyna

Lewocetyryzyna, (R)-enancjomer cetyryzyny jest silnym i wybiórczym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H1.

Badania farmakodynamiczne z udziałem zdrowych ochotników wykazały, że działanie dawki lewocetyryzyny równej połowie dawki cetyryzyny jest porównywalne do działania cetyryzyny, zarówno na skórę, jak i na błonę śluzową nosa.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny wykazano w kilku badaniach klinicznych przeprowadzonych z grupą kontrolną placebo, metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem dorosłych pacjentów z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W niektórych badaniach wykazano, że lewocetyryzyna w istotnym stopniu łagodzi objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, w tym uczucie zatkania nosa.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lewocetyryzyny w postaci tabletek u dzieci oceniano w dwóch badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, w których uczestniczyli pacjenci w wieku od 6 do 12 lat z sezonowym i całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W obydwu badaniach lewocetyryzyna znacząco łagodziła objawy i poprawiała zależną od stanu zdrowia jakość życia pacjentów.

Bezpieczeństwo kliniczne u dzieci w wieku poniżej 6 lat ustalono na podstawie kilku krótko- i długoterminowych badań klinicznych:

- badanie kliniczne, w którym 29 dzieci w wieku od 2 do 6 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa leczono lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg podawaną dwa razy na dobę przez 4 tygodnie

- badanie kliniczne, w którym 114 dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną leczono lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg podawaną dwa razy na dobę przez 2 tygodnie
- badanie kliniczne, w którym 45 dzieci w wieku od 6 do 11 miesięcy z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną leczono lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg podawaną raz na dobę przez 2 tygodnie
- długoterminowe (18-miesięczne) badanie kliniczne z udziałem 255 pacjentów z chorobą atopową leczonych lewocetyryzyną, będących w wieku od 12 do 24 miesięcy w momencie włączania do badania.

Profil bezpieczeństwa był podobny do profilu obserwowanego w badaniach krótkoterminowych prowadzonych z udziałem dzieci w wieku od 1 do 5 lat.

Przewlekła idiopatyczna pokrzywka była zbadana jako model zaburzeń o charakterze pokrzywki. Uwalnianie histaminy jest czynnikiem przyczynowym występowania pokrzywki, dlatego można oczekiwać, że lewocetyryzyna będzie skuteczna także w łagodzeniu objawów innych, niż przewlekła idiopatyczna pokrzywka, rodzajów pokrzywek.

Na podstawie pozytywnej opinii Rady produkty lecznicze wymienione w tabeli 1 na str. 6 niniejszego opracowania uzyskały pozytywną decyzję Ministerstwa Zdrowia o objęciu refundacją przedmiotowych wskazań. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, począwszy od 1 listopada 2012 r. dla pacjentów, odpowiednio, z atopowym zapaleniem skóry, alergiami pokarmowymi, reakcjami anafilaktycznymi (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) – od 6. miesiąca życia leki te są dostępne za 30% odpłatnością.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Wśród innych leków dostępnych i stosowanych w ocenianych wskazaniach – alergie pokarmowe, reakcje anafilaktyczne (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) – od 6. miesiąca życia, atopowe zapalenie skóry, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych oraz informacjami zaleceń i odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej znajdują się:

- alergie pokarmowe – od 6. miesiąca życia
  - dieta eliminacyjna
  - inne doustne leki przeciwhistaminowe (szczególnie leki II generacji);
  - glikokortykosteroidy;

przy czym w większości zaleceń i w opiniach ekspertów pierwszą linią leczenia w tym przypadku jest dieta eliminacyjna, a dopiero jako leczenie wspomagające/II linii, podaje się leki przeciwhistaminowe i glikokortykosteroidy. Jednocześnie Konsultant Krajowy w dz. gastroenterologii dziecięcej podkreśla, że nie ma aktualnie zarejestrowanych leków alternatywnych z grupy leków przeciwhistaminowych do stosowania w leczeniu alergii pokarmowej. Dodatkowo Pani Profesor wskazała na brak badań potwierdzających skuteczność leczenia objawów alergii pokarmowej u dzieci od 6 miesiąca życia.

W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej należy natychmiast podać adrenalinę. Leki przeciwhistaminowe nie mogą jej zastąpić, ale niekiedy zalecane są jako terapia wspomagająca adrenalinę.

- reakcje anafilaktyczne (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) – od 6. miesiąca życia
  - difenhydramina podawana domięśniowo lub w powolnym wlewie dożylnym; może być też zastosowana doustna difenhydramina, jak również doustne leki przeciwhistaminowe I lub II generacji (przy czym brak jest bezpośrednich dowodów na skuteczność jakichkolwiek leków przeciwhistaminowych w leczeniu anafilaksji); pomocne w leczeniu anafilaksji może być też dodanie do leków przeciwhistaminowych przeciwko receptorom H1 także leków przeciwko receptorom H2;

- azelastyna, bilastyna, cetyryzyna, desloratadyna, ebastyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, mizolastyna lub rupatadyna;
- antagoniści receptorów H<sub>2</sub>, kortykosteroidy, antagoniści receptora leukotrienowego, inne leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne, omalizumab i dożylnie immunoglobuliny;
- atopowe zapalenie skóry
  - glikokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny, emolienty;
  - inne leki przeciwhistaminowe, np. desloratadyna,

przy czym szkockie wytyczne podkreślają, że nie ma wystarczających dowodów, aby oprzeć na nich rekomendację dotyczącą stosowania leków przeciwhistaminowych w leczeniu wyprysku atopowego; krótkotrwałe stosowanie leków przeciwhistaminowych przed snem powinno się rozważyć u pacjentów z AZS, u których objawy zakłócają sen.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny spełniający przyjęte kryteria włączenia. Należy jednak podkreślić, że dotyczy on jedynie skuteczności cetyryzyny w leczeniu objawów atopowego zapalenia skóry. Nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności cetyryzyny, loratadyny i lewocetyryzyny w pozostałych wskazaniach, których dotyczy niniejsze opracowanie.

Metaanaliza Sher i wsp. 2012: W przypadku doustnych leków przeciwhistaminowych odnaleziono tylko 1 badanie RCT, w którym badano efektywność cetyryzyny. Zastosowanie leku przeciwhistaminowego w terapii AZS nie zredukowało znacząco świądu u pacjentów w porównaniu z placebo.

Większość działań niepożądanych występujących podczas stosowania cetyryzyny ma łagodny i przemijający charakter. Niekiedy może wystąpić senność, zmęczenie, pobudzenie, bóle i zawroty głowy, suchość w ustach, lekkie zaburzenia ze strony układu pokarmowego, nieprawidłowa czynność wątroby ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych i zwiększonym stężeniem bilirubiny we krwi, zapalenie błony śluzowej nosa.

U niektórych osób mogą wystąpić objawy nadwrażliwości: reakcje skórne i obrzęk naczynioruchowy. Zanotowano także pojedyncze przypadki trudności w oddawaniu moczu oraz zaburzeń akomodacji oka.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych loratadyny należą: zaburzenia układu nerwowego: senność (1,2%), ból głowy (0,6%), i bezsenność (0,1%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zwiększenie apetytu (0,5%).

Wśród obserwowanych działań niepożądanych lewocetyryzyny wymienia się: bóle głowy, senność, suchość w jamie ustnej, zmęczenie.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Brak danych.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych do opracowania włączono 16 publikacji z lat 2008-2013 dotyczących zaleceń postępowania terapeutycznego w alergiach pokarmowych, reakcjach anafilaktycznych (pokrzywce, obrzęku naczynioruchowym Quinckego), atopowym zapaleniu skóry.

Odnalezione zalecenia rekomendują stosowanie leków przeciwhistaminowych w alergiach pokarmowych jako leczenie wspomagające/II linii. Niektóre zalecenia wskazują szczególnie na leki II generacji, np. cetyryzynę.

W przypadku reakcji anafilaktycznych wytyczne wskazują na leki przeciwhistaminowe jako II linię leczenia lub razem z glikokortykosteroidami jako profilaktykę w przypadku częstych epizodów anafilaksji o nieznannej etiologii.

Zalecenia rekomendują stosowanie obok glikokortykosteroidów leków przeciwhistaminowych, zwłaszcza II generacji (azelastyna, bilastyna, cetyryzyna, desloratadyna, ebastyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, mizolastyna lub rupatadyna) w leczeniu pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego.

Według odnalezionych rekomendacji polskich i zagranicznych leki przeciwhistaminowe, zarówno I, jak i II generacji (np. cetyryzyna i lewocetyryzyna), znajdują uzasadnione zastosowanie w leczeniu chorych na AZS, zwłaszcza w łagodzeniu objawu świądu. Jedynie zalecenia szkockie (SIGN 2011) podkreślają, że nie ma wystarczających dowodów, aby oprzeć na nich rekomendację dotyczącą stosowania leków przeciwhistaminowych w leczeniu wyprysku atopowego; krótkotrwałe stosowanie leków przeciwhistaminowych przed snem powinno się rozważyć u pacjentów z AZS, u których objawy zakłócają sen.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Rafał Suwiński

### **Tryb wydania stanowiska**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-26/2013 Cetyryzyna i Loratadyna we wskazaniach: alergie pokarmowe, reakcje anafilaktyczne (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) – od 6. miesiąca życia, atopowe zapalenie skóry; Lewocetyryzynawę wskazaniu: atopowe zapalenie skóry, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.