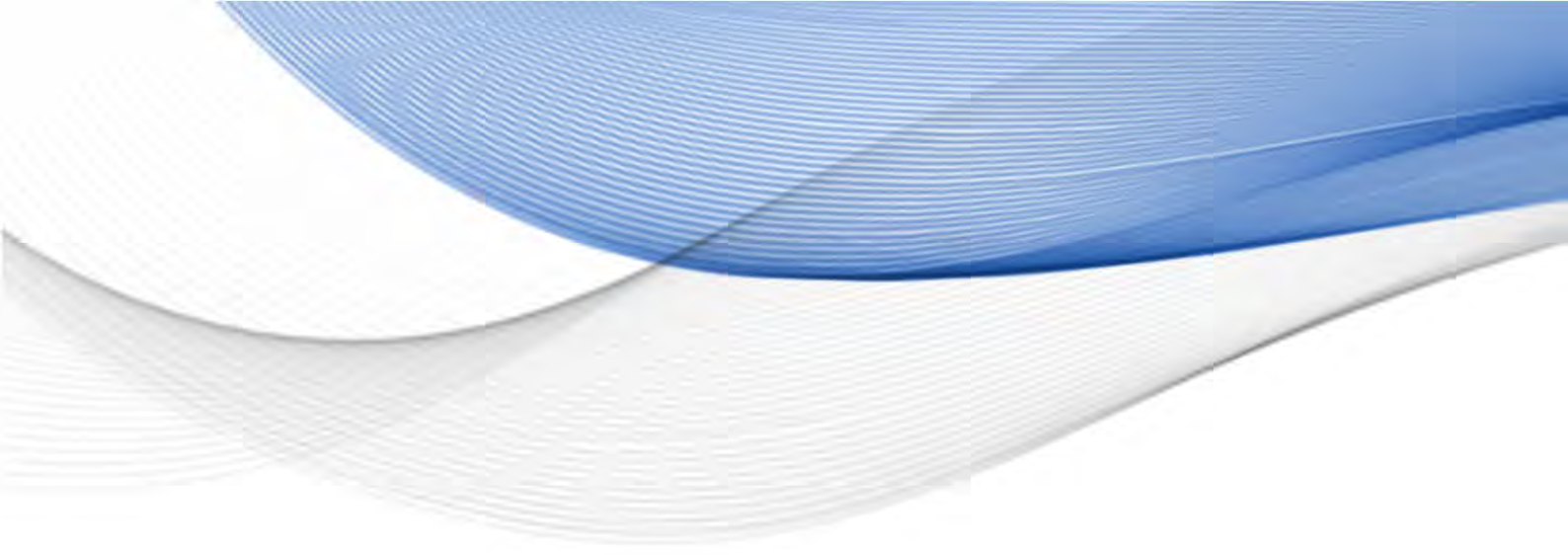




Bilastyna (Bellix®) w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, listopad 2024 (aktualizacja marzec 2025)

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o. o.
ul. Sokratesa 13D/27
01-909 Warszawa

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Aurovitas Pharma Polska Sp. z o. o.
Dokument poprawiony i zaktualizowany w związku z pismem AOTMiT OT.423.0.5.2025.7.KG z dnia
5 marca 2025 r.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy.....	7
2 Problem zdrowotny	8
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	8
2.2 Etiologia i patogenezę	8
2.2.1 Pokrzywka.....	8
2.2.2 Alergiczny nieżyt nosa.....	8
2.3 Rozpoznawanie	9
2.3.1 Pokrzywka.....	9
2.3.2 Alergiczny nieżyt nosa.....	9
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	10
2.4.1 Pokrzywka.....	10
2.4.2 Alergiczny nieżyt nosa.....	10
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	11
2.6 Aktualne postępowanie medyczne.....	12
2.6.1 Pokrzywka.....	12
2.6.2 Alergiczny nieżyt nosa.....	13
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
2.7.1 Pokrzywka.....	14
2.7.2 Alergiczny nieżyt nosa.....	18
2.8 Wybór populacji docelowej.....	28
3 Interwencja	29
3.1 Charakterystyka interwencji.....	29
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	29
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	30
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	30
3.1.4 Mechanizm działania.....	31
3.1.5 Przeciwwskazania	31
3.1.6 Przedawkowanie.....	31
3.1.7 Działania niepożądane.....	32
3.1.8 Kompetencje personelu	36
3.2 Status refundacyjny w Polsce	36
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla bilastyny	36
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla bilastyny	37
3.5 Rekomendacje refundacyjne	38

3.5.1	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT.....	38
3.5.2	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	41
4	Technologie opcjonalne.....	43
4.1	Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	43
4.2	Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	43
4.3	Charakterystyka wybranych komparatorów	49
4.3.1	Cetyryzyna	49
4.3.2	Lewocetyryzyna	54
4.3.3	Loratadyna	59
4.3.4	Desloratadyna.....	63
4.3.5	Rupatadyna.....	66
5	Efekty zdrowotne	71
6	Rodzaj i jakość dowodów.....	73
7	Podsumowanie.....	74
	Spis rysunków.....	76
	Spis tabel	77
	Bibliografia	78

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ANN	Alergiczny nieżyt nosa
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	Walijska agencja HTA - All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CIU	Przewlekła pokrzywka indukowana (ang. <i>chronic inducible urticaria</i>)
CSU	Przewlekła pokrzywka spontaniczna (ang. <i>chronic spontaneous urticaria</i>)
G-BA	Niemiecka agencja HTA - Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GKS	Glikokortykosteroidy
HAS	Francuska agencja HTA - Haute Autorite de Sante
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
INCS	kortykosteroid donosowy (ang. <i>intranasal corticosteroid</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
INAH	donosowy lek przeciwhistaminowy H1 (ang. <i>intranasal H1-antihistamine</i>)
LTRA	antagonista receptora leukotrienowego (ang. <i>leukotriene receptor antagonist</i>)
LPH	Leki przeciwhistaminowe
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	Irlandzka agencja HTA - National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence
NIHR	Brytyjski narodowy instytut badawczy - National Institute for Health Research
OAH	doustny lek przeciwhistaminowy (ang. <i>oral antihistamine</i>)
PAR	Całoroczny alergiczny nieżyt nosa (ang. <i>Perennial allergic rhinitis</i>)
PBS	Australijska agencja HTA - Pharmaceutical Benefits Scheme
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
SAR	Sezonowy alergiczny nieżyt nosa (ang. <i>seasonal allergic rhinitis</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA - Scottish Medicines Consortium
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZN	Niderlandzka agencja HTA - Zorginstituut Nederland

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych biostyny (Bellix®) w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki.

Problem zdrowotny

Pokrzywka jest schorzeniem o złożonej etiologii i patogenezie, cechującym się występowaniem bąbli pokrzywkowych z towarzyszącym świądem lub pieczeniem skóry. W 40% przypadków pokrzywce może towarzyszyć obrzęk naczynioruchowy. W zależności od czasu trwania pokrzywkę dzieli się na ostrą i przewlekłą.

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) to przewlekła choroba zapalna błony śluzowej nosa wywołana reakcją nadwrażliwości typu I zależną od IgE na alergeny środowiskowe. Objawia się napadami kichania, świądem nosa, wyciekami surowiczymi oraz uczuciem blokady nosa. ANN często współistnieje z astmą i innymi schorzeniami atopowymi.

Epidemiologia

Ostra pokrzywka występuje co najmniej raz w życiu u niemal 25% populacji dorosłych. Pokrzywka przewlekła jest rzadszą chorobą i występuje u ok. 3% populacji. W populacji dziecięcej częstość pokrzywki waha się od 2,1% do 6,7%, z czego przewlekła pojawia się tylko u 0,1-0,3% populacji. Wg MPZ (dane GBD) szacowane rozpowszechnienie pokrzywki to 403 451 a zapadalność 707 810.

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, często współistniejące z zapaleniem spojówek jest jedną z najczęstszych chorób alergicznych na świecie. Szacuje się, że dotyka 10-40% populacji ogólnej, przy czym częstość występowania różni się w zależności od regionu, wieku i warunków środowiskowych. Według badań programu ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce), ANN występował u około 22-25% badanych. Biorąc pod uwagę dane demograficzne GUS, można szacować, że rozpowszechnienie SAR (ang. seasonal allergic rhinitis) i PAR (ang. perennial allergic rhinitis) wynosi w Polsce w sumie około 11,6 mln.

Metody leczenia

Postępowanie terapeutyczne w pokrzywce obejmuje: unikanie czynników prowokujących objawy kliniczne, leczenie chorób współistniejących oraz farmakoterapię (leczenie objawowe). Leczenie objawowe pokrzywek należy rozpoczynać od stosowania leków przeciwhistaminowych II generacji. U chorych niereagujących na dawkę standardową tych leków można ją zwiększać nawet do czterokrotności dawki określonej w charakterystyce produktu leczniczego. W przypadku braku poprawy po 2-4 tygodniach lub wcześniej przy nasilonych objawach pokrzywki jako terapię trzeciego wyboru zaleca się dołączenie do stosowanych leków przeciwhistaminowych II generacji omalizumabu, leku biologicznego z grupy przeciwciał monoklonalnych anty-IgE. W przypadku braku satysfakcjonującej reakcji na duże dawki leków przeciwhistaminowych II generacji oraz nieskuteczności leczenia omalizumabem lub jego niedostępności po 6 miesiącach terapii (lub wcześniej w przypadku nasilonej pokrzywki) rekomenduje się dołączenie do leków przeciwhistaminowych II generacji cyklosporyny A, leku immunosupresyjnego i hamującego uwalnianie mediatorów z komórek tucznych. Przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów w pokrzywce jest przeciwwskazane ze względu na liczne działania niepożądane. Krótkotrwała glikokortykosteroidoterapia jest dopuszczalna jedynie w przypadku znacznych zaostrzeń choroby.

Postępowanie terapeutyczne w ANN obejmuje: unikanie ekspozycji na alergeny odpowiedzialne za objawy, płukanie nosa lub rozpylanie w nosie 0,9% lub hipertonicznego roztworu NaCl albo jałowej wody morskiej oraz leczenie farmakologiczne. Do podstawowych stosowanych leków należą glikokortykosteroidy donosowe, które są najskuteczniejszymi lekami w ANN, oraz doustne leki

przeciwhistaminowe, których skuteczność jest najwyższa w profilaktyce tj. przed narażeniem na alergen. Działają na objawy zależne od histaminy (wodnista wydzielina, świąd, kichanie, towarzyszące objawy ze strony spojówek czy skóry). Preferuje się leki niesedatywne, nieupośledzające koncentracji, niekardiotoksyczne, w mniejszym stopniu wchodzące w interakcje z innymi lekami i pokarmami. Poza tym w terapii stosuje się również leki przeciwleukotrienowe, kromony, leki obkurczające naczynia błony śluzowej, leki przeciwocholinergiczne donosowo. Najskuteczniejszą przyczynową metodą leczenia ANN jest swoista immunoterapia alergenowa (odczulanie). Poza tym dostępne stosuje się również leki biologiczne w tym m.in. omalizumab - przeciwciało przeciwko IgE.

Sytuacja refundacyjna

W chwili obecnej bilastyna nie jest refundowana ze środków publicznych. Leki przeciwhistaminowe II generacji są obecnie refundowane w ramach refundacji aptecznej (katalog A oraz katalog D1 i D2) w grupie limitowej 207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne oraz 207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne. Refundacja obejmuje następujące substancje czynne: cetyryzyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i rupatadyna.

Schemat PICOS

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

- (P) populację docelową, którą stanowią: dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej) z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowym i całorocznym);
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi Bilastyna (Bellix®);
- (C) komparatory, do których należą substancje czynne z grupy 207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne, tj. cetyryzyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i rupatadyna
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej: oceny nasilenia objawów (ogólnych i specyficznych dla AR lub pokrzywki)
 - działania niepożądane w tym szczególnie sedacja/senność.
- (S) typ badań:
 - Opracowania pierwotne:
 - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku – badania obserwacyjne.
 - Opracowania wtórne:
 - przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.
 - Badania efektywności praktycznej:
 - jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowaniu w ramach środków publicznych bilastyny (Bellix®) w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki.

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

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

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

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Pokrzywka jest schorzeniem o złożonej etiologii i patogenezie, cechującym się występowaniem bąbli pokrzywkowych z towarzyszącym świądem lub pieczeniem skóry. W 40% przypadków pokrzywce może towarzyszyć obrzęk naczynioruchowy. W zależności od czasu trwania pokrzywkę dzieli się na ostrą i przewlekłą.

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) to przewlekła choroba zapalna błony śluzowej nosa wywołana reakcją nadwrażliwości typu I zależną od IgE na alergenów środowiskowe. Objawia się napadami kichania, świądem nosa, wyciekami surowiczymi oraz uczuciem blokady nosa. ANN często współistnieje z astmą i innymi schorzeniami atopowymi.

2.2 Etiologia i patogeneza

2.2.1 Pokrzywka

Przyczyną pokrzywki ostrej są najczęściej pokarmy, leki, czynniki infekcyjne, jady owadów błonkoskrzydłych i pyłki roślin.

Pokrzywka przewlekła stanowi duży problem w codziennej praktyce dermatologicznej i alergologicznej ze względu na częste trudności diagnostyczne i terapeutyczne. Z uwagi na różnorodność czynników odpowiedzialnych za powstawanie pokrzywki przewlekłej i mechanizmów leżących u jej podłoża zgodnie z najnowszymi zaleceniami europejskimi pokrzywkę przewlekłą dzieli się na indukowaną (wywołaną) i spontaniczną w zależności od obecności bądź braku uchwytnych bodźców wyzwalających wysiewy bąbli. W pokrzywce spontanicznej bąble lub obrzęk naczynioruchowy pojawiają się bez zauważalnego czynnika wyzwalającego. W grupie pokrzywek spontanicznych o znanej przyczynie największy odsetek stanowią pokrzywki autoimmunologiczne oraz o podłożu infekcyjnym. U osób z pokrzywką autoimmunologiczną stwierdza się w surowicy obecność autoprzeciwciał klasy IgG, skierowanych przeciw immunoglobulinie E (IgE), łańcuchowi a receptora o wysokim powinowactwie do fragmentu Fc immunoglobuliny E (FcεRI) lub antygenom tarczycowym. Autoprzeciwciała te powodują degranulację komórek tucznych z uwalnianiem mediatorów stanu zapalnego i rozwojem bąbli. Pokrzywka przewlekła indukowana ma wiele odmian, takich jak: pokrzywka wywołana (dermografizm), pokrzywka z zimna, pokrzywka opóźniona z ucisku, pokrzywka świetlna, pokrzywka ciepła, pokrzywka wibracyjna, pokrzywka cholinergiczna, pokrzywka kontaktowa oraz pokrzywka wodna.[Nowicki 2020]

2.2.2 Alergiczny nieżyt nosa

Czynniki etiologiczne:

- 1) alergenów wziewne
 - a) pyłki roślin (zwłaszcza wiatropylnych) - w Polsce najczęściej pyłki traw i roślin uprawnych
 - b) alergenów roztoczy kurzu domowego i roztoczy magazynowych
 - c) naskórek i wydzieliny zwierząt

- d) grzyby pleśniowe i drożdżopodobne
- e) inne - karaluchy, figowiec benjamina (tzw. fikus)

2) alergenzy zawodowe

- a) związki o dużej masie cząsteczkowej - lateks (głównie rękawiczki lateksowe), białka roślinne i zwierzęce, enzymy w środkach czystości i używane w przemyśle farmaceutycznym
- b) związki o małej masie cząsteczkowej - m.in. diizocyjaniany, bezwodniki kwasów, metale (np. nikiel, chrom, sole platyny), barwniki.

Alergeny pokarmowe rzadko wywołują objawy ANN. Objawy ze strony nosa mogą towarzyszyć innym objawom anafilaksji wywołanej przez alergenzy pokarmowe. Występują krzyżowe reakcje alergiczne między alergenami pokarmowymi i wziewnymi.[MP]

2.3 Rozpoznawanie

2.3.1 Pokrzywka

Diagnostyka pokrzywki opiera się na wywiadzie medycznym i badaniu fizykalnym. W przypadku ostrej pokrzywki, której przyczynę można zwykle ustalić na podstawie wywiadu, badania dodatkowe są zazwyczaj zbędne. W przypadku podejrzenia alergii pokarmowej lub reakcji na leki mogą być stosowane testy alergologiczne, jak testy skórne i oznaczenia swoistych IgE. Diagnostyka pokrzywki przewlekłej jest bardziej złożona i obejmuje szeroki zakres badań, takich jak pełna morfologia krwi, OB, CRP oraz badania w kierunku infekcji i chorób autoimmunologicznych. Testy prowokacyjne i ocena aktywności choroby, są pomocne w monitorowaniu postępu choroby.[Nowicki 2020]

2.3.2 Alergiczny nieżyt nosa

Podstawą rozpoznania ANN jest wywiad oraz dodatni wynik punktowych testów skórnych lub oznaczenia sIgE. Na klinicznie istotny ANN wskazuje powiązanie dodatnich wyników punktowych testów skórnych i/lub sIgE w surowicy z danymi z wywiadu. U wszystkich chorych przeprowadź diagnostykę w kierunku astmy (wywiad i spirometria).

- 1) Badania potwierdzające rozpoznanie alergii:
 - a) punktowe testy skórne z alergenami wziewnymi
 - b) stężenie swoistej IgE (sIgE) w surowicy
 - c) swoista donosowa próba prowokacyjna
- 2) Rynoscopia przednia i endoscopia nosa w niekontrolowanym całorocznym ANN
- 3) Badanie dodatkowe:
 - a) badanie cytologiczne wymazu z nosa - zwiększony odsetek eozynofili $\geq 2\%$ (zwykle w okresie zaostrzenia), mastocytów lub bazofili, komórek kubkowych $> 50\%$;
 - b) badania drożności nosa
 - c) TK lub MR nosa i zatok przynosowych - wskazane w diagnostyce różnicowej, np. współistniejącego zapalenia zatok przynosowych

d) spirometria podstawowa - w kierunku współistnienia astmy.

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

2.4.1 Pokrzywka

Pokrzywkę można podzielić na ostrą (poniżej 6 tygodni) i przewlekłą (powyżej 6 tygodni). W pokrzywce przewlekłej bąble mogą występować okresowo lub stale. U 40% pacjentów z pokrzywką pojawiają się także objawy obrzęku naczynioruchowego, który może obejmować wargi, powieki lub, rzadziej, gardło, co stanowi zagrożenie dla życia pacjenta. Rokowanie zależy od typu pokrzywki i odpowiedzi na leczenie. Pokrzywka ostra zwykle ustępuje samoistnie, natomiast przewlekła może wymagać długotrwałej terapii. Mimo iż osiągnięcie pełnej remisji jest możliwe, wielu pacjentów wymaga długotrwałego leczenia, aby kontrolować objawy. [Nowicki 2020]

2.4.2 Alergiczny nieżyt nosa

Objawy podmiotowe:

- wyciek wodnistej lub śluzowej wydzieliny z nosa;
- kichanie, często napadowe;
- zatkanie nosa i gęsta, śluzowa wydzielina;
- przewlekły kaszel;
- świąd nosa, spojówek, uszu, podniebienia lub gardła;
- upośledzenie lub utrata węchu;
- objawy ogólnoustrojowe - niewielki wzrost temperatury ciała, ból głowy, światłowstręt, zaburzenia snu, koncentracji i uczenia się, obniżenie nastroju, wtórna do ANN niedrożność trąbki słuchowej, nawykowe odchrząkiwanie.

Przewaga wodnistego wycieku z nosa i kichania sugeruje ANN sezonowy, przewaga zatkania nosa - całoroczny ANN. U 70% chorych objawy nasilają się w nocy i we wczesnych godzinach porannych.

Zapalenie błony śluzowej nosa, zwłaszcza w przewlekłym ANN, może prowadzić do zablokowania ujść zatok przynosowych, co zwiększa ryzyko zapalenia zatok. ANN zwykle współistnieje z innymi chorobami alergicznymi - alergicznym zapaleniem spojówek (u 60-95% chorych), astmą (u 10-40% chorych), atopowym zapaleniem skóry i alergią pokarmową.

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) dzieli się:

- 1) ze względu na czas trwania objawów
 - a) okresowy - trwający <4 dni/tydz. lub <4 tyg.
 - b) przewlekły - trwający >4 dni/tydz. i >4 tyg.
- 2) ze względu na nasilenie objawów

- a) łagodny - nie jest spełnione żadne z poniższych kryteriów
 - b) umiarkowany lub ciężki - spełnione ≥ 1 z kryteriów: zaburzenia snu, utrudnienie wykonywania czynności codziennych, rekreacyjnych lub uprawiania sportu, trudności w pracy lub nauce, uciążliwe objawy (postać ciężka, jeśli spełnione są wszystkie kryteria)
- 3) ze względu na alergen wywołujący objawy
- a) sezonowy - wywołany przez alergeny sezonowe
 - b) całoroczny - wywołany przez alergeny całoroczne
- 4) ze względu na postać:
- a) uogólniony - z dodatnimi wynikami punktowych testów skórnych lub swoistymi IgE (sIgE) w surowicy
 - b) miejscowy (tzw. entopia; u 20-40% chorych) - z ujemnymi wynikami punktowych testów skórnych i sIgE surowicy, ale dodatnim wynikiem donosowej próby prowokacyjnej z alergenem i obecnością sIgE w wydzielinie z nosa.

W sezonowy ANN objawy występują w określonych porach roku, zwykle w związku z ekspozycją na pyłki roślin. W całoroczny ANN objawy utrzymują się przez cały rok. ANN charakteryzuje się naprzemiennym nasileniem i remisją objawów. Nieleczony ANN może prowadzić do powikłań, takich jak zapalenie zatok, pogorszenie astmy lub zaburzenia snu.

Rokowanie w ANN zależy od skuteczności leczenia i u większości chorych objawy mogą być skutecznie kontrolowane za pomocą farmakoterapii i unikania alergenów. Immunoterapia swoista może prowadzić do długotrwałej remisji. Jednak u niektórych pacjentów, szczególnie z ciężką postacią ANN, objawy mogą znacząco obniżać jakość życia i prowadzić do powikłań.[MP]

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Bellix® jest zarejestrowany w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki. Produkt leczniczy Bellix jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży [ChPL Bellix]. Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (AR, ang. - allergic rhinitis), często współistniejące z zapaleniem spojówek jest jedną z najczęstszych chorób alergicznych na świecie. Szacuje się, że dotyka 10-40% populacji ogólnej, przy czym częstość występowania różni się w zależności od regionu, wieku i warunków środowiskowych. U dzieci i młodzieży wskaźnik zapadalności wynosi zwykle 10-20%, a u dorosłych może sięgać nawet 30% w niektórych populacjach. Według badań programu ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce), przeprowadzonych na grupie 22 700 osób w dziewięciu regionach kraju, w zależności od wieku, AR występował u około 22-25% badanych.[MP] W populacji dorosłych ostra pokrzywka co najmniej raz w życiu wystąpiła u niemal 25%, pokrzywka przewlekła - jedynie u ok. 3%. W populacji dziecięcej częstość pokrzywki waha się od 2,1% do 6,7%, z czego przewlekła pojawia się tylko u 0,1-0,3% populacji. Z badania „Epidemiologia pokrzywki w Polsce (EPP)” wynika, że w Polsce u osób między 15 a 74 r.ż. pokrzywka wystąpiła u 11,2%, przy czym przewlekła jedynie u 0,6% (ostra u 10,6%). Chorobę częściej rozpoznawano u

kobiet niż u mężczyzn (13,0% vs 9,3%), jednakowo często u mieszkańców miast i wsi (11,1% vs 11,2%).[PD]

Szacowanie Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oparto na danych z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) oraz danych demograficznych GUS.[GUS]

Według badania EPP sezonowy alergiczny nieżyt nosa (SAR, ang. seasonal allergic rhinitis) występuje u 14,5% dzieci wieku 13-14 lat i 14,8% dorosłych w wieku 22-44 lat mieszkających w miastach oraz odpowiednio 12,8% i 16,6% dzieci i dorosłych mieszkających w rejonach wiejskich. Z kolei całoroczny alergiczny nieżyt nosa (PAR, ang. perennial allergic rhinitis) występuje u 16,9% dzieci wieku 13-14 lat i 15,8% dorosłych w wieku 22-44 lat mieszkających w miastach oraz odpowiednio 15,1% i 13,4% dzieci i dorosłych mieszkających w rejonach wiejskich. Biorąc pod uwagę dane demograficzne GUS, można szacować, że rozpowszechnienie SAR i PAR wynosi odpowiednio około 5 900 tys. i 5 699 tys. tj. w sumie około 11,6 mln.

W MPZ (dane GBD) szacowane rozpowszechnienie pokrzywki to 403 451 a zapadalność 707 810. [MPZ] Zapadalność jest wyższa niż rozpowszechnienie co wynika z częstszego występowania ostrej pokrzywki. Ponieważ wnioskowane wskazanie nie jest ograniczone co do postaci pokrzywki (ostra/przewlekła), należy wnosić, że rocznie ponad 700 tys. pacjentów może wymagać leczenia objawowego pokrzywki.

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

2.6.1 Pokrzywka

Postępowanie terapeutyczne w pokrzywce obejmuje:

- unikanie czynników prowokujących objawy kliniczne,
- leczenie chorób współistniejących,
- farmakoterapię (leczenie objawowe).

Wykrycie i eliminacja czynników wywołujących pokrzywkę (pokarmy, leki, czynniki fizyczne) oraz leczenie chorób współistniejących, które mogą leżeć u podłoża przewlekłej pokrzywki, ma kluczowe znaczenie w postępowaniu terapeutycznym. Takie działanie pozwala w większości przypadków na uzyskanie pełnej remisji objawów chorobowych oraz uwalnia pacjentów od potrzeby przewlekłego stosowania leków.

Leczenie objawowe pokrzywek należy rozpoczynać od stosowania leków przeciwhistaminowych II generacji (bilastyna, cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, rupatadyna), które dzięki dobremu profilowi bezpieczeństwa (brak istotnego działania sedatywnego oraz wpływu na układ krążenia) mogą być stosowane w terapii przewlekłej. Ze względu na różną skuteczność i tolerancję oraz preferencje chorych co do poszczególnych leków z tej grupy, przy braku zadowalającego efektu klinicznego stosowanego leku, można podejmować próby zamiany na inny lek przeciwhistaminowy. U chorych niereagujących na dawkę standardową tych leków można ją zwiększać nawet do czterokrotności dawki określonej w charakterystyce produktu leczniczego. Mimo że żaden z wyżej wymienionych leków nie ma zapisu w ChPL o takim

dawkowaniu, istnieją dowody naukowe, że zwiększanie ich dawek jest bezpieczne i pozwala osiągać lepszą kontrolę przewlekłej pokrzywki u większej liczby chorych.

W przypadku braku poprawy po 2-4 tygodniach lub wcześniej przy nasilonych objawach pokrzywki jako terapię trzeciego wyboru zaleca się dołączenie do stosowanych leków przeciwhistaminowych II generacji omalizumabu, leku biologicznego z grupy przeciwciał monoklonalnych anty-IgE. W większości przypadków stosowanie omalizumabu przynosi spektakularną poprawę zarówno w przewlekłej pokrzywce spontanicznej, jak i w większości odmian pokrzywki indukowanej.

W przypadku braku satysfakcjonującej reakcji na duże dawki leków przeciwhistaminowych II generacji oraz nieskuteczności leczenia omalizumabem lub jego niedostępności po 6 miesiącach terapii (lub wcześniej w przypadku nasilonej pokrzywki) rekomenduje się dołączenie do leków przeciwhistaminowych II generacji cyklosporyny A, leku immunosupresyjnego i hamującego uwalnianie mediatorów z komórek tucznych.

Przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów w pokrzywce jest przeciwwskazane ze względu na liczne działania niepożądane. Krótkotrwała glikokortykosteroidoterapia jest dopuszczalna jedynie w przypadku znacznych zaostrzeń choroby. Miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów w pokrzywce nie jest zalecane.

2.6.2 Alergiczny nieżyt nosa

Zalecenia ogólne

1. Unikanie ekspozycji na alergen odpowiedzialny za objawy.
2. Płukanie nosa lub rozpylanie w nosie 0,9% lub hipertonicznego roztworu NaCl albo jałowej wody morskiej.

Leczenie farmakologiczne

1) Glikokortykosteroidy

- a) donosowe - najskuteczniejsze leki w ANN, wpływają korzystnie na wszystkie objawy choroby (także ze strony oczu). Długotrwałe stosowanie wydaje się bezpieczne, a głównymi objawami ubocznymi są suchość i niewielkie krwawienie z błony śluzowej nosa.
- b) doustne stosowane są wyjątkowo u chorych na ANN o szczególnie ciężkim przebiegu.

2) Leki przeciwhistaminowe - H1-blokery

- a) doustne - najskuteczniejsze jest stosowanie profilaktyczne, przed narażeniem na alergen. Działają na objawy zależne od histaminy (wodnista wydzielina, świąd, kichanie, towarzyszące objawy ze strony spojówek czy skóry). Preferuje się leki niesedatywne, nieupośledzające koncentracji, niekardiotoksyczne, w mniejszym stopniu wchodzące w interakcje z innymi lekami i pokarmami.
- b) donosowe - działają tylko w obrębie nosa, zalecane w łagodnym ANN.
- c) do worka spojówkowego

3) Leki przeciwlukotrienowe - można stosować w sezonowym ANN, ale preferuje się GKS donosowe i leki przeciwhistaminowe.

- 4) Kromony - mniej skuteczne niż GKS donosowe i leki przeciwhistaminowe; znajduje zastosowanie u dzieci, kobiet w ciąży i w rzadkich przypadkach przeciwwskazań do stosowania innych leków zalecanych w ANN.
- 5) Leki obkurczające naczynia błony śluzowej: w celu doraźnego szybkiego zmniejszenia niedrożności nosa.
- 6) Leki przeciwocholinergiczne donosowo - zmniejszają jedynie ilość wydzieliny, korzystne w leczeniu idiopatycznego nieżytu nosa.
- 7) Swoista immunoterapia alergenowa (odczulanie): najskuteczniejsza, przyczynowa metoda leczenia ANN spowodowanego uczuleniem na roztocze kurzu domowego lub pyłki roślin, rzadziej pleśnie oraz naskórek i wydzieliny zwierząt.
- 8) Omalizumab (Xolair) - przeciwciało przeciwko IgE.[MP]

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

2.7.1 Pokrzywka

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.11.2024 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano dokumenty wytycznych praktyki klinicznej następujących organizacji

- PTA/PTD 2020 - Polskie Towarzystwo Alergologiczne i Polskie Towarzystwo Dermatologiczne z 2020 roku;
- ISA 2020 - Italian Society of Allergology, Asthma and Clinical Immunology and the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology z 2020 roku;
- EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI 2022 - European Academy of Allergology and Clinical Immunology, the Global Allergy and Asthma European Network and its Urticaria and Angioedema Centers of Reference and Excellence, the European Dermatology Forum and the Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology z 2022 roku;
- BSACI 2015 - British Society for Allergy and Clinical Immunology z 2015 roku;
- AAAAI/ACAAI 2014 - American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / American College of Allergy, Asthma & Immunology z 2014 roku.

W Tab. 1 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Tab. 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej - pokrzywka.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTA/PTD 2020 (Polska)	• Terapia pierwszego wyboru - Niesedatywne H1-blokery - leki przeciwhistaminowe II generacji (LP II) W przypadku braku poprawy po 2-4 tygodniach lub wcześniej

	przy nasilonych objawach: • Terapia drugiego wyboru - LP II (zwiększenie dawki do 4 razy) W przypadku braku poprawy po 2-4 tygodniach lub wcześniej przy nasilonych objawach: • Terapia trzeciego wyboru - leczenie drugiego wyboru + omalizumab W przypadku braku poprawy po 6 miesiącach lub wcześniej przy nasilonych objawach: • Terapia czwartego wyboru - leczenie drugiego wyboru + cyklosporyna Zaostrzenie objawów: ogólne glikokortykosteroidy (krótkie wstawki - maks. 10 dni)
ISA 2020 (Włochy)	• Identyfikacja i eliminacja czynników wyzwalających; • Leczenie farmakologiczne ostrej pokrzywki: - Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji są ogólnie uważane za leki pierwszego rzutu zarówno w ostrej, jak i przewlekłej pokrzywce; - Leki przeciwhistaminowe H1 pierwszej generacji można stosować u pacjentów z lękiem lub bezsennością z powodu nocnych zaostrzeń objawów skórnych lub w początkowych fazach pokrzywki; - W przypadku niewystarczającej odpowiedzi terapeutycznej na leki przeciwhistaminowe możliwe są dwie różne strategie, tj. zwiększenie dawki stosowanego leku przeciwhistaminowego do czterech razy większej od konwencjonalnej dawki dziennej lub dodanie kortykosteroidu; - Gdy objawy skórne i/lub śluzówkowe są związane z jednym lub większą liczbą objawów ogólnoustrojowych (płucnych, sercowo-naczyniowych, żołądkowo-jelitowych, neurologicznych), sugerujących początkową anafilaksję, należy przepisać epinefrynę; • Leczenie farmakologiczne przewlekłej pokrzywki spontanicznej - Pierwszy etap opiera się na podawaniu leku przeciwhistaminowego drugiej generacji raz dziennie; jeżeli objawy utrzymują się po 2 tygodniach, drugi etap zwiększa dawkę leku przeciwhistaminowego drugiej generacji nawet czterokrotnie; jeżeli objawy utrzymują się po 2-4 tygodniach, dodaje się omalizumab; jeżeli objawy utrzymują się po 6 miesiącach, dodaje się cyklosporynę; • Leczenie farmakologiczne przewlekłej pokrzywki indukowanej:

	- Zgodnie z obecnymi wytycznymi, leki przeciwhistaminowe drugiej generacji H1 stanowią leki pierwszego rzutu w leczeniu CIU. Gdy odpowiedź kliniczna jest niezadowalająca, kolejne kroki są podobne do tych dla CSU.
EAACI/GA ² LEN/EuroGuiDerm/APAAACI 2022 (Międzynarodowe)	• W leczeniu pierwszego rzutu wszystkich typów pokrzywki zalecamy stosowanie leków przeciwhistaminowych drugiej generacji blokujących receptory H1; <i>Silna rekomendacja, 100% zgodności</i>; • Zalecamy zwiększenie dawki leku przeciwhistaminowego drugiej generacji blokującego receptory H1 nawet czterokrotnie u pacjentów z przewlekłą pokrzywką niereagujących na standardowe dawki leku przeciwhistaminowego drugiej generacji blokującego receptory H1 jako leczenie drugiej linii, zanim rozważy się inne metody leczenia; <i>Silna rekomendacja, ≥90% zgodności</i>; • W leczeniu pacjentów z przewlekłą pokrzywką sugerujemy regularne przyjmowanie leków przeciwhistaminowych drugiej generacji blokujących receptory H1; <i>Słaba rekomendacja, ≥90% zgodności</i>; • Odradzamy jednoczesne stosowanie różnych leków przeciwhistaminowych H1; <i>Słaba rekomendacja, ≥70% zgodności</i>; • W przypadku przewlekłej pokrzywki nie zaleca się stosowania leków przeciwhistaminowych H1 w dawce większej niż czterokrotność standardowej dawki; <i>Silna rekomendacja, ≥90% zgodności</i>; • Zalecamy dodanie onomalizumabu w leczeniu pacjentów z CU nieodpowiadających na duże dawki leków przeciwhistaminowych drugiej generacji H1; <i>Silna rekomendacja, ≥90% zgodności</i>; • Sugerujemy stosowanie cyklosporyny w leczeniu pacjentów z CU niereagujących na duże dawki leków przeciwhistaminowych II generacji blokujących receptory H1 i omalizumabu; <i>Słaba rekomendacja, ≥90% zgodności</i>; • Odradzamy długotrwałe stosowanie ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów w leczeniu CU; <i>Silna rekomendacja, ≥90% zgodności</i>; • Sugerujemy rozważenie krótkotrwałego leczenia doraźnego glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi u pacjentów z zaostrzeniem CU; <i>Słaba rekomendacja, ≥90% zgodności</i>; • Nie możemy rekomendować ani nie zalecać łącznego stosowania leków przeciwhistaminowych H1 i H2 u pacjentów cierpiących na przewlekłą pokrzywkę; <i>Brak rekomendacji, ≥90% zgodności</i>;

	Nie możemy udzielić rekomendacji odnośnie dalszych opcji leczenia jako standardowych terapii, ale możemy je rozważyć w szczególnych przypadkach, które obejmują również te, w których istnieją ograniczenia finansowe lub prawne dla zalecanego algorytmu leczenia; <i>Brak rekomendacji, ≥90% zgodności.</i>
BSACI 2015 (Wielka Brytania)	1. linia leczenia - Niesedatywne H1-blokery - LPH-II; 2. linia leczenia - Niesedatywne H1-blokery - LPH-II - zwiększenie dawki do 4x; 3. linia leczenia - W zależności od występujących objawów klinicznych, czynników wyzwalających i podstawowej patologii można rozważyć m.in.: - leki przeciwleukotrienowe, - kwas traneksamowy (pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym), - omalizumab, - cyklosporynę.
AAAAI/ACAAI 2014 (Stany Zjednoczone)	1. linia leczenia - Niesedatywne H1-blokery - LPH-II; 2. linia leczenia - Do rozważenie jedna lub więcej ścieżek terapeutycznych: - Zwiększenie dawkowania LPH-II, - dodanie drugiego LPH-II, - dodanie H2-blokera, - dodanie leku przeciwleukotrienowego, - dodanie leku przeciwhistaminowego I generacji; 3. linia leczenia - Zastosowanie leku przeciwhistaminowego I generacji - doksepiny lub hydroksyzyny; 4. linia leczenia -Dodanie: - Omalizumabu lub cyklosporyny, - Innego leku przeciwzapalnego lub biologicznego.

Wszystkie wytyczne (PTA/PTD 2020, ISA 2020, EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI 2022, BSACI 2015, AAAAI/ACAAI 2014) zalecają niesedatywne H1-blokery II generacji jako leki pierwszego rzutu w leczeniu przewlekłej i ostrej pokrzywki. Bilastyna, jako nowoczesny lek II generacji, należy do tej grupy i jest zalecana jako terapia początkowa w standardowej dawce.

ISA 2020 dopuszcza stosowanie H1-blokerów I generacji (w tym bilastyny, jeżeli jest stosowana w początkowej fazie leczenia) u pacjentów z zaostrzeniami objawów w nocy, lękiem lub bezsennością.

2.7.2 Alergiczny nieżyt nosa

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.11.2024. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano dokumenty wytycznych praktyki klinicznej następujących organizacji:

- KLR 2012 - Kolegium Lekarzy Rodzinnych z 2012 roku;
- PTA 2013 - Polskie Towarzystwo Alergologiczne z 2013 roku;
- ICAR 2023 - International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis z 2023 roku;
- ARIA 2016 - Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma z 2016 roku;
- ARIA 2019 - Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma z 2019 roku;
- BSACI 2017 - British Society for Allergy and Clinical Immunology z 2017 roku;
- AAO 2015 - American Academy of Otolaryngolog z 2015 roku;
- AAAAI 2020 - American Academy of Allergy, Asthma & Immunology z 2020 roku;
- ASCIA 2020 - Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy z 2020 roku.

W Tab. 2 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Tab. 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej - alergiczny nieżyt nosa.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
KLR 2012 (Polska)	<u>We wszystkich postaciach ANN:</u> • edukacja, • unikanie ekspozycji na alergen (zwłaszcza zawodowe, zwierząt i pleśni), • leczenie współistniejącego alergicznego zapalenia spojówek (vide tekst), • płukanie jam nosa roztworami soli izo- i hipertonicznej, • w razie blokady nosa można doraźnie dołączyć lek obkurczający naczynia błony śluzowej nosa; <u>ANN okresowy łagodny:</u> • doustny lek przeciwhistaminowy II generacji, • donosowy lek przeciwhistaminowy, • lek przeciwleukotrienowy (w razie towarzyszącej astmy), • kromon (głównie w razie przeciwwskazań lub objawów ubocznych ww. leków; <u>ANN okresowy, umiarkowany do ciężkiego oraz przewlekły łagodny:</u> • glikokortykosteroid donosowy (preferowany), • doustny lek przeciwhistaminowy II generacji, • donosowy lek przeciwhistaminowy,

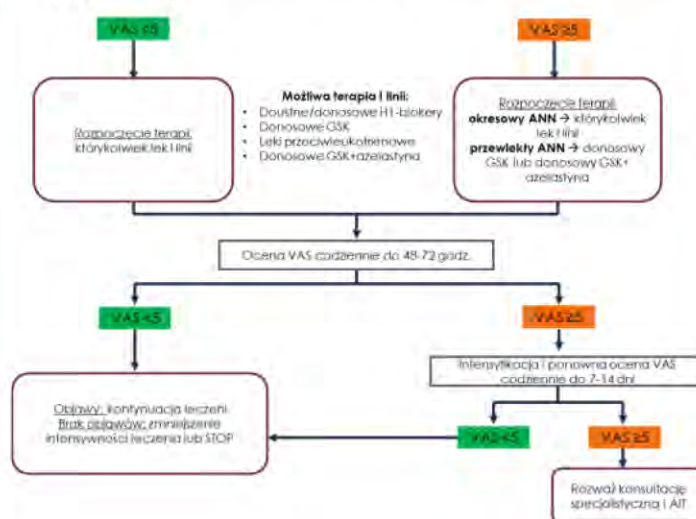
	• lek przeciweleukotrienowy (w razie towarzyszącej astmy), • kromon (głównie w razie przeciwwskazań lub objawów ubocznych ww. leków, kontrola po 2-4 tygodniach • w razie poprawy, utrzymanie leczenia przez miesiąc, • w razie braku poprawy, zwiększenie intensywności leczenia; <u>ANN przewlekły, umiarkowany do ciężkiego:</u> • glikokortykosteroid donosowy (preferowany), • doustny lek przeciwhistaminowy II generacji, • lek przeciweleukotrienowy (w razie towarzyszącej astmy), kontrola po 2-4 tygodniach w razie poprawy: - kontynuacja leczenia, - zmniejszenie intensywności leczenia, • w razie braku poprawy: - ocena stosowania się chorego do zaleceń, - ocena techniki stosowania leków donosowych, - diagnostyka różnicowa, - konsultacje specjalistyczne, - zwiększenie intensywności leczenia (zwiększenie dawki donosowego glikokortykosteroidu lub dodanie do niego leku przeciwhistaminowego w razie współistnienia kichania czy świądu nosa; dodanie leku obkurczającego naczynia krwionośne; krótki cykl doustnych glikokortykosteroidów w razie wybitnie ciężkich objawów ANN).
PTA 2013 (Polska)	<u>Alergiczny nieżyt nosa</u> • Unikanie alergenów, Jeśli niemożliwe → - Immunoterapia, - Konsultacja alergologa/laryngologa. • Bezobjawowy alergiczny nieżyt nosa - Kromony. • Ostre objawy alergicznego nieżytu nosa (objawy: kichanie, wodnista wydzielina, świąd) - leki przeciwhistaminowe. • Blokada nosa - Alfa-mimetyki (miejscowe lub ogólne); - Miejscowe kortykosteroidy; Dalsze kroki w przypadku braku efektu leczenia: - Immunoterapia; - Konsultacja alergologa/laryngologa.
ICAR 2023 (Międzynarodowe)	<u>Alergiczny nieżyt nosa</u> • Unikanie alergenów; • Farmakoterapia:

	- Leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji Łączna klasa dowodów: A (poziom 1: 19 badań, poziom 4: 5 badań), - Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji Łączna klasa dowodów: B (poziom 2: 7 badań), - Leki przeciwhistaminowe donosowe Łączna klasa dowodów: A (poziom 2: 44 badania), - Kortykosteroidy doustne Łączna klasa dowodów: B (poziom 2: 6 badań, poziom 3: 1 badanie, poziom 4: 3 badania), - Aerozole kortykosteroidowe donosowe Łączna klasa dowodów: A (poziom 1: 18 badań, poziom 2: 29 badań, poziom 3: 3 badania), - Kortykosteroidy donosowe: niekonwencjonalne stosowanie Łączna klasa dowodów: B (poziom 2: 4 badania, poziom 3: 1 badanie), - Kortykosteroidy wstrzykiwane Łączna klasa dowodów: B (poziom 1: 1 badanie, poziom 2: 11 badań, poziom 4: 2 badania), - Leki obkurczające błonę śluzową nosa doustne Łączna klasa dowodów: A (poziom 2: 12 badań), - Leki obkurczające błonę śluzową nosa Łączna klasa dowodów: B (poziom 2: 10 badań, poziom 3: 2 badania) Ograniczenie - tylko 3 badania obejmowały osoby z ANN, - Antagonisty receptora leukotrienowego (LTRA) Łączna klasa dowodów: A (poziom 1: 13 badań; poziom 2: 21 badań), - Kromoglikan donosowy Łączna klasa dowodów: A (poziom 2: 25 badań), - Leki antycholinergiczne donosowe (bromek ipratropium (IPB)) Łączna klasa dowodów: A (poziom 2: 10 badań, poziom 3: 2 badania), - Terapie biologiczne Łączna klasa dowodów: A (poziom 1: 2 badania, poziom 2: 8 badań, poziom 3: 2 badania), - Sól fizjologiczna donosowa Łączna klasa dowodów: A (poziom 1: 4 badania, poziom 2: 17 badań), - Probiotyki Łączna klasa dowodów: A (poziom 1: 4 badania, poziom 2: 5 badań), - Połączenie doustnego leku przeciwhistaminowego i doustnego leku obkurczającego błonę śluzową nosa Łączna klasa dowodów: A (poziom 2: 30 badań), - Połączenie doustnego leku przeciwhistaminowego i donosowego kortykosteroidu Łączna klasa dowodów: A (poziom 1: 1 badanie, poziom 2: 12 badań), - Połączenie doustnego leku przeciwhistaminowego i antagonisty receptora leukotrienowego Łączna klasa dowodów: A (poziom 1: 4 badania, poziom 2: 13 badań), - Połączenie doustnego leku przeciwhistaminowego i donosowego kortykosteroidu Łączna klasa dowodów: A (poziom 1: 1 badanie, poziom 2: 12 badań), - Połączenie doustnego leku przeciwhistaminowego i antagonisty receptora leukotrienowego Łączna klasa dowodów: A (poziom 1: 4 badania, poziom 2: 13 badań), - Połączenie donosowego kortykosteroidu i donosowego leku przeciwhistaminowego Łączna klasa dowodów: A (poziom 1: 2 badania),
--	--

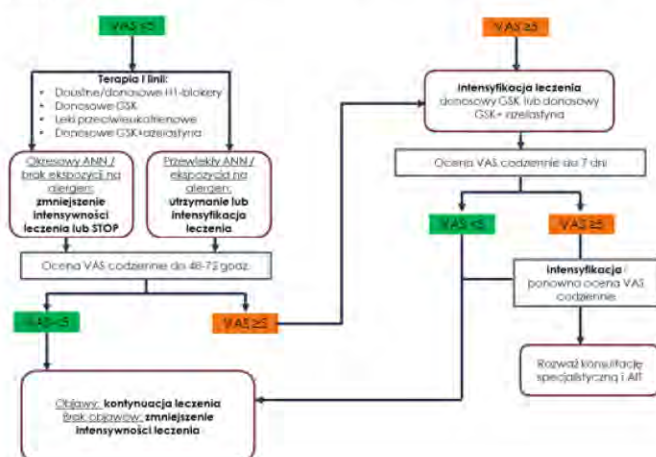
	poziom 2: 18 badań, poziom 4: 3 badania), - Połączenie donosowego kortykosteroidu i antagonisty receptora leukotrienowego Łączna klasa dowodów: B (poziom 1: 1 badanie, poziom 2: 8 badań), - Połączenie donosowego kortykosteroidu i donosowego leku obkurczającego błonę śluzową nosa Łączna klasa dowodów: B (poziom 1: 1 badanie, poziom 2: 5 badań, poziom 3: 1 badanie), - Połączenie donosowego kortykosteroidu i donosowego bromku ipratropium Łączna klasa dowodów: Nie można określić na podstawie jednego badania. (Poziom 2: 1 badanie), - Akupunktura Łączna klasa dowodów: A (poziom 1: 4 badania, poziom 2: 1 badanie), - Miód Łączna klasa dowodów: D (poziom 2: 3 badania, sprzeczne dowody), - Terapie ziołowe Łączna klasa dowodów: Niepewna, - Septoplastyka/septorhinoplastyka Łączna klasa dowodów: C (poziom 3: 1 badanie, poziom 4: 3 badania, poziom 5: 11 badań), - Operacja małżowiny nosowej dolnej Łączna klasa dowodów: B (poziom 1: 4 badania, poziom 2: 13 badań, poziom 3: 18 badań, poziom 4: 50 badań), - Neurorektomia Vidiana, tylna neurektomia nosa Łączna klasa dowodów: B (poziom 2: 3 badania, poziom 3: 5 badań, poziom 4: 7 badań, poziom 5: 2 badania), - Krioterapia/ablacja częstotliwości radiowej nerwu nosowego tylnego Łączna klasa dowodów: C (poziom 3: 2 badania, poziom 4: 4 badania, poziom 5: 5 badań). • Immunoterapia alergenowa.
ARIA 2016 (Międzynarodowe)	• U pacjentów z SAR sugerujemy połączenie INCS z OAH lub sam INCS <i>zalecenie warunkowe niska pewność dowodów</i>, • U pacjentów z PAR sugerujemy raczej sam INCS niż połączenie INCS z OAH <i>zalecenie warunkowe bardzo niska pewność dowodów</i>, • U pacjentów z SAR sugerujemy połączenie INCS z INAH lub sam INCS <i>zalecenie warunkowe umiarkowana pewność dowodów</i>, • U pacjentów z PAR sugerujemy połączenie INCS z INAH lub sam INCS <i>zalecenie warunkowe bardzo niska pewność dowodów</i>, • U pacjentów z SAR sugerujemy połączenie INCS z INAH zamiast samego INAH <i>zalecenie warunkowe niska pewność dowodów</i>, • U pacjentów z SAR sugerujemy LTRA lub OAH <i>zalecenie warunkowe umiarkowana pewność dowodów</i>, • U pacjentów z PAR sugerujemy raczej OAH niż LTRA <i>zalecenie warunkowe niska pewność dowodów</i>,

- U pacjentów z SAR sugerujemy raczej INCS niż INAH *zalecenie warunkowe | umiarkowana pewność dowodów*,
- U pacjentów z PAR sugerujemy raczej INCS niż INAH *zalecenie warunkowe | niska pewność dowodów*,
- U pacjentów z SAR sugerujemy INAH lub OAH *zalecenie warunkowe | niska pewność dowodów*,
- U pacjentów z PAR sugerujemy INAH lub OAH *zalecenie warunkowe | bardzo niska pewność dowodów*.

Rys. 1. Algorytm MACVIA w zależności od nasilenia objawów u pacjentów wcześniej nieleczonych (dorośli i nastolatki).



Rys. 2. Algorytm MACVIA w zależności od nasilenia objawów u pacjentów wcześniej leczonych (dorośli i nastolatki).



ARIA 2019 (Międzynarodowe)	• Doustne i donosowe leki przeciwhistaminowe H1 są mniej skuteczne niż donosowe glikokortykosteroidy (INCS) w kontrolowaniu wszystkich objawów nieżyty nosa. Są jednak skuteczne u wielu pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby i często pacjenci chętniej wybierają leki doustne niż donosowe • Porównanie doustnych leków przeciwhistaminowych H1 z donosowymi daje różne wyniki w poszczególnych wytycznych i nie wypracowano ostatecznych wniosków. • U pacjentów z ciężką postacią nieżyty nosa INCS stanowią terapię pierwszego wyboru, jednak pełną skuteczność osiągają po kilku dniach. • Połączenie doustnego leku przeciwhistaminowego H1 z INCS nie charakteryzuje się większą skutecznością niż sam INCS, jednak stosowanie tego połączenia jest powszechną praktyką. • MPAzeFlu, będący połączeniem donosowego propionianu flutykazonu (FP) i azelastyny (Aze) w jednym urządzeniu dozującym, jest bardziej skuteczny niż monoterapia, a wskazaniem do zastosowania tego preparatu jest brak skuteczności monoterapii z użyciem INCS u pacjentów z ciężką postacią ANN lub pacjentów, którzy oczekują szybkiego ustąpienia objawów. Czas, po jakim preparat łączony rozpoczyna działanie, został potwierdzony w badaniu w komorze alergenowej. • Wszystkie zalecane leki uważa się za bezpieczne w standardowej dawce. Doustne leki przeciwhistaminowe H1 pierwszej generacji mają działanie sedatywne i należy ich unikać, podobnie jak zbyt długiego stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne błony śluzowej nosa. • Domięśniowe glikokortykosteroidy typu depot są przeciwwskazane w ANN.
BSACI 2017 (Wielka Brytania)	<u>Przewlekły/całoroczny ANN</u> • Doustne LPII + donosowe GKS (II linia po niepowodzeniu donosowych GKS), • Donosowe H1-blokery + donosowe GKS (po niepowodzeniu monoterapii doustnymi H1-blokerami lub donosowymi GKS lub terapii skojarzonej z donosowego GKS i doustnego H1-blokera), • Inne możliwe terapie dodatkowe: - Donosowe leki przeciwocholinergiczne (wodnisty wyciek nosa), - Donosowe leki zmniejszające obrzęk śluzówki nosa. <u>Okresowy/sezonowy ANN</u> • Doustne LPII + donosowe GKS (II linia po niepowodzeniu donosowych GKS),

- Donosowe H1-blokery + donosowe GKS (po niepowodzeniu monoterapii doustnymi H1-blokerami lub donosowymi GKS lub terapii skojarzonej z donosowego GKS i doustnego H1-blokera),
- Inne możliwe terapie dodatkowe:
 - Donosowe kromony (łagodne sezonowe objawy),
 - Donosowe leki przeciwholinergiczne (wodnisty wyciek nosa),
 - Donosowe leki zmniejszające obrzęk śluzówki nosa,
 - Leki przeciwleukotrienowe (u pacjentów z współwystępującą astmą).

Rys. 3. Algorytm postępowania w alergicznym i nie-alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa.



AAO 2015 (Stany Zjednoczone)

- Donosowe GKS - terapia I linii u pacjentów, których objawy w sposób negatywny wpływają na jakość życia (silna rekomendacja)
- Doustne LPH-II - terapia I linii u pacjentów z głównymi objawami ANN w postaci kichania i świądu (silna rekomendacja)
- Donosowe LPH - terapia alternatywna dla doustnych LPH-II, w szczególności u pacjentów z sezonowym ANN, pacjenci po niepowodzeniu doustnymi LPH-II mogą uzyskać korzyści z leczenia donosowymi LPH
- Terapia skojarzona - do rozważenia u pacjentów, z nieodpowiednio kontrolowanymi objawami pomimo stosowania leczenia farmakologicznego w monoterapii:
 - Donosowe GKS + donosowe LPH - u pacjentów leczonych wcześniej donosowymi GKS lub LPH w monoterapii

	- Doustne LPH-II + doustne leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa (zwiększone ryzyko działań niepożądanych: ból głowy, suchota w ustach, niedociśnienie, rozdrażnienie)
ASCIA 2020 (Australia i Azja)	• Łagodny i przemijający: ○ Unikanie alergenów ○ Doustne lub donosowe leki przeciwhistaminowe ○ Płukanie nosa solą fizjologiczną • Przewlekły i łagodny: ○ Donosowe kortykosteroidy ○ Leczenie skojarzone (donosowe kortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe) ○ Inne terapie (przeciwhistaminowe donosowe, kromony, donosowe leki antycholinergiczne, antagoniści leukotrienów) • Przemijający i umiarkowany-ciężki: ○ Donosowe kortykosteroidy ○ Leczenie skojarzone (donosowe kortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe) ○ Inne terapie (przeciwhistaminowe donosowe, kromony, donosowe leki antycholinergiczne, antagoniści leukotrienów) • Przewlekły i umiarkowany-ciężki: ○ Donosowe kortykosteroidy ○ Leczenie skojarzone (donosowe kortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe) ○ Immunoterapia alergenowa
AAAAI 2020 (Stany Zjednoczone)	• Unikanie leków przeciwhistaminowych I generacji. Preferowane są leki przeciwhistaminowe II generacji; <i>Rekomendacja silna, wysoka jakość dowodów</i>; • Nie zaleca się montelukastu jako leczenia pierwszego rzutu w AR, ze względu na niższą skuteczność i ryzyko działań niepożądanych, takich jak zdarzenia neuropsychiatryczne; <i>Rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów</i>; • Krótkotrwałe stosowanie doustnych kortykosteroidów (5-7 dni) w ciężkich przypadkach AR; <i>Rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów</i>; • Unikanie depotowych kortykosteroidów podawanych parenteralnie z powodu ryzyka działań niepożądanych; <i>Rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów</i>; • Donosowe leki przeciwhistaminowe (INAH) jako opcja początkowego leczenia w SAR; <i>Rekomendacja silna, wysoka jakość dowodów</i>; • Donosowe leki przeciwhistaminowe (INAH) dla pacjentów z przerywanym AR; <i>Rekomendacja warunkowa, brak oceny jakości dowodów</i>;

	• Donosowe kortykosteroidy (INCS) preferowane w leczeniu przetrwałego AR; <i>Rekomendacja silna, wysoka jakość dowodów</i>; • INCS przewyższa LTRA w leczeniu umiarkowanego/ciężkiego SAR u pacjentów ≥ 15 la; <i>Rekomendacja silna, wysoka jakość dowodów</i>; • onosowe leki obkurczające śluzówkę zalecane krótkoterminowo w przerywanym lub epizodycznym przekrwieniu błony śluzowej nosa. (Rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów) • Krótkotrwałe stosowanie donosowych leków obkurczających śluzówkę (do 5 dni) w przypadku ciężkiego obrzęku śluzówki nosa, który utrudnia działanie innych leków; <i>Rekomendacja warunkowa, brak oceny jakości dowodów</i>; • Ostrożność przy stosowaniu doustnych leków obkurczających śluzówkę u osób starszych, dzieci < 4 lat oraz pacjentów z chorobami serca, nadciśnieniem, jaskrą i innymi schorzeniami; <i>Rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów</i>; • Unikanie doustnych leków obkurczających śluzówkę w I trymestrze ciąży; <i>Rekomendacja silna, niska jakość dowodów</i>; • Donosowy ipratropium zalecany w PAR i NAR z dominującą objawowością w postaci wodnistej wydzieliny z nosa; <i>Rekomendacja warunkowa: niska dla PAR, umiarkowana dla NAR</i>; • Donosowy kromoglikan przed ekspozycją na alergen w celu zmniejszenia objawów wynikających z epizodycznej ekspozycji; <i>Rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów</i>; • Kombinacja INCS i INAH jako leczenie początkowe umiarkowanego/ciężkiego SAR u pacjentów ≥ 12 lat. (Rekomendacja warunkowa, wysoka jakość dowodów) • Kombinacja INCS i INAH w umiarkowanym/ciężkim SAR i PAR opornych na monoterapię farmakologiczną; <i>Rekomendacja warunkowa, umiarkowana jakość dowodów</i>; • Dodanie ipratropium do INCS w przypadku uporczywej wodnistej wydzieliny z nosa; <i>Rekomendacja warunkowa, umiarkowana jakość dowodów</i>; • Dodanie donosowego leku obkurczającego śluzówkę w przypadku uporczywego przekrwienia błony śluzowej nosa opornego na INCS lub kombinację INCS-INAH (do 4 tygodni); <i>Rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów</i>; • Sugeruje się rozważenie dodania pseudoefedryny do leczenia pacjentów z alergicznym nieżytem nosa (AR) i przekrwieniem błony śluzowej nosa, gdy doustny lek przeciwhistaminowy jest nieskuteczny, o ile lek jest tolerowany; <i>Rekomendacja warunkowa, umiarkowana jakość dowodów</i>;
--	--

	• Nie zaleca się łączenia montelukastu z doustnym lekiem przeciwhistaminowym w leczeniu sezonowego alergicznego nieżytu nosa (SAR) w przypadku braku skuteczności leku przeciwhistaminowego; <i>Rekomendacja warunkowa, umiarkowana jakość dowodów</i>; • Nie zaleca się stosowania połączenia doustnego leku przeciwhistaminowego z donosowym kortykosteroidem (INCS) jako leczenia początkowego u pacjentów ≥ 12 lat z SAR; preferowana jest monoterapia donosowym kortykosteroidem; <i>Rekomendacja silna, umiarkowana jakość dowodów</i>; • Sugeruje się, by nie stosować kombinacji doustnego leku przeciwhistaminowego i INCS zamiast monoterapii INCS w leczeniu SAR i przewlekłego AR (PAR); <i>Rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów</i>; • Nie zaleca się dodawania montelukastu do INCS w leczeniu AR z powodu braku wystarczających dowodów na poprawę skuteczności oraz ryzyka wystąpienia poważnych działań neuropsychiatrycznych związanych z montelukastem; <i>Rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów</i>; • Sugeruje się stosowanie donosowych kortykosteroidów (INCS) jako • Sugeruje się, aby immunoterapia alergenowa (AIT) w postaci podskórnej lub tabletek podjęzykowych była oferowana pacjentom z umiarkowanym/ciężkim AR, którzy nie są kontrolowani przez unikanie alergenów i/lub farmakoterapię, preferują immunoterapię jako metodę leczenia, lub chcą skorzystać z potencjalnych korzyści immunoterapii w zmniejszeniu ciężkości chorób współistniejących, takich jak astma; <i>Rekomendacja warunkowa, umiarkowana jakość dowodów</i>; • Sugeruje się, aby AIT była rozważana u pacjentów z kontrolowaną łagodną/umiarkowaną astmą współistniejącą z AR; <i>Rekomendacja warunkowa, umiarkowana jakość dowodów</i>; • Brak wystarczających dowodów, aby zalecić lub odradzić stosowanie akupunktury w leczeniu AR; <i>Brak rekomendacji, bardzo niska jakość dowodów</i>; • Brak wystarczających dowodów, aby zalecić lub odradzić stosowanie określonych produktów ziołowych w leczeniu AR; <i>Brak rekomendacji, bardzo niska jakość dowodów</i>.
--	--

Leki przeciwhistaminowe II generacji doustne i donosowe są rekomendowane we wszystkich wytycznych, jako terapia w łagodnych postaciach ANN lub w przypadku dominujących objawów, takich jak świąd, kichanie i wodnista wydzielina. Bilastyna, to nowoczesny, doustny lek przeciwhistaminowy II generacji.

2.8 Wybór populacji docelowej

Populację docelową jest tożsamy z zarejestrowanym wskazaniem dla wnioskowanego leku tj.: dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej) z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowym i całorocznym) lub pokrzywką.

3 Interwencja

Decyzja Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych o dopuszczeniu bilastyny w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki do obrotu została wydana w październiku 2022 r.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące bilastyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 3 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Bellix].

Tab. 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Bellix®, 20 mg x 30 tab., kod GTIN: 05909991496630
Kod ATC	R06AX29
Substancja czynna	Bilastyna
Wnioskowane wskazanie	Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej)
Dawkowanie	20 mg bilastyny (1 tabletka) raz na dobę w celu złagodzenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki. Tabletkę należy przyjmować godzinę przed lub dwie godziny po posiłku lub wypiciu soku owocowego.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Bilastyna nie posiada właściwości uspokajających, jest długo działającym antagonistą histaminy z selektywnym powinowactwem do obwodowych antagonistów receptora H ₁ , który nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych. Bilastyna hamuje zależne od histaminy powstawanie bąbli oraz zaczerwienienia skóry przez 24 godziny po przyjęciu pojedynczej dawki.

Źródło: ChPL Bellix

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 4. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	04.10.2022, URPL
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki. Produkt leczniczy Bellix jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej).
Status leku sierocego	Brak.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Standardowe.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki.

Produkt leczniczy Bellix jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej).

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej)

20 mg bilastyny (1 tabletka) raz na dobę w celu złagodzenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki.

Tabletkę należy przyjmować godzinę przed lub dwie godziny po posiłku lub wypiciu soku owocowego.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy połknąć popijając wodą. Zaleca się przyjmowanie dawki dobowej jednorazowo.

Czas trwania leczenia:

W przypadku alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek czas leczenia powinien być ograniczony do okresu ekspozycji na alergen. W przypadku sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa leczenie można przerwać po ustąpieniu objawów i wznowić po ich ponownym wystąpieniu. W całorocznym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa, leczenie ciągłe można proponować pacjentom podczas okresów ekspozycji na alergen. Czas leczenia pokrzywki zależy od rodzaju, czasu trwania i przebiegu dolegliwości.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Brak badań klinicznych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Niemniej jednak, ponieważ bilastyna nie jest metabolizowana i jest wydalana w postaci niezmienionej w moczu i kale, nie uważa się, że zaburzenia czynności wątroby mogą zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową powyżej marginesu bezpieczeństwa u osób dorosłych. Dlatego nie jest wymagane dostosowywanie dawkowania u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała co najmniej 20 kg

W tej populacji odpowiednia do stosowania jest bilastyna 10 mg w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej i bilastyna 2,5 mg/mL w postaci roztworu doustnego.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat o masie ciała poniżej 20 kg

Dostępne obecnie dane zostały przedstawione w ChPL, ale nie można na ich podstawie wydawać zaleceń na temat dawkowania. Dlatego nie należy podawać bilastyny w tej grupie wiekowej.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bilastyny u dzieci z zaburzeniami czynności nerek i z zaburzeniami czynności wątroby.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, inne leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, kod ATC: R06AX29

Mechanizm działania

Bilastyna nie posiada właściwości uspokajających, jest długo działającym antagonistą histaminy z selektywnym powinowactwem do obwodowych antagonistów receptora H₁, który nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych.

Bilastyna hamuje zależne od histaminy powstawanie bąbli oraz zaczerwienienia skóry przez 24 godziny po przyjęciu pojedynczej dawki.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian).

3.1.6 Przedawkowanie

Informacje dotyczące ostrego przedawkowania bilastyny pochodzą z doświadczeń z badań klinicznych przeprowadzanych w czasie rozwoju klinicznego oraz nadzoru po wprowadzeniu do obrotu.

W badaniach klinicznych po podaniu 26 dorosłym zdrowym ochotnikom bilastyny w dawkach 10-11 krotnie większych niż terapeutyczne (220 mg jednorazowo lub 200 mg na dobę przez 7 dni) częstość występowania wymagających leczenia działań niepożądanych była

dwukrotnie wyższa niż w przypadku przyjmowania placebo. Najczęściej obserwowane działania niepożądane: zawroty głowy, bóle głowy i nudności. Nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych ani znaczącego wydłużenia QTc. Informacje zgromadzone w trakcie sprawowania nadzoru po wprowadzaniu do obrotu są zgodne ze zgłoszonymi w badaniach klinicznych.

Analiza krytyczna wpływu wielokrotnej dawki bilastyny (100 mg x 4 dni) na repolaryzację komórek w trakcie „szczegółowego badania skrzyżowanego odstępów QT/QTc” obejmującego 30 zdrowych, dorosłych ochotników nie wykazała znaczącego wydłużenia odstępu QTc.

Brak jest danych dotyczących przedawkowania u dzieci.

W razie przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe i wspomagające.

Nie jest znane specyficzne antidotum na bilastynę.

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa u dorosłych i młodzieży

Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów dorosłych i młodzieży z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, leczonych bilastyną w dawce 20 mg w badaniach klinicznych, była porównywalna z częstością występowania działań niepożądanych u pacjentów stosujących placebo (12,7% w stosunku do 12,8%).

Badania kliniczne II i III fazy wykonywane w trakcie rozwoju klinicznego obejmowały 2 525 pacjentów dorosłych i młodzieży leczonych bilastyną w różnych dawkach, z których 1 697 przyjęło bilastynę w dawce 20 mg. W tych badaniach 1 362 pacjentów przyjęło placebo. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych przez pacjentów przyjmujących bilastynę w dawce 20 mg we wskazaniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek oraz przewlekłej pokrzywki idiopatycznej należały bóle głowy, senność, zawroty głowy i zmęczenie. Te same działania niepożądane występowały z podobną częstością u pacjentów przyjmujących placebo.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych u dorosłych i młodzieży

Działania niepożądane co najmniej prawdopodobnie związane z przyjmowaniem bilastyny i zgłaszane u ponad 0,1% pacjentów przyjmujących bilastynę w dawce 20 mg w trakcie badań klinicznych (N=1 697), przedstawiono w poniższej tabeli.

Częstość występowania zdefiniowano następująco:

- 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).

W tabeli nie uwzględniono działań rzadkich, bardzo rzadkich i o nieznanej częstości występowania.

Klasyfikacja układów i narządów		Bilastyna 20 mg N=1 697	Bilastyna niezależnie od dawki N=2 525	Placebo N=1 362
Częstość	Działanie niepożądane			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Niezbyt często	Opryszczka jamy ustnej	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Niezbyt często	Zwiększenie łaknienia	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
Zaburzenia psychiczne				
Niezbyt często	Lęk	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Bezsennność	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Zaburzenia układu nerwowego				
Często	Senność	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Ból głowy	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
Zaburzenia ucha i błędnika				
Niezbyt często	Szumy uszne	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
Zaburzenia serca				
Niezbyt często	Blok prawej odnogi pęczka His	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Arytmia zatokowa	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	Inne nieprawidłowości w zapisie EKG	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Niezbyt często	Duszność	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Uczucie dyskomfortu w nosie	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Uczucie suchości w nosie	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
Zaburzenia żołądka i jelit				
Niezbyt często	Ból w nadbrzuszu	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Ból brzucha	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	Nudności	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Dyskomfort w obrębie jamy brzuszej	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	Biegunka	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	Suchość w jamie ustnej	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	Niestrawność	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Niezbyt często	Świąd	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Niezbyt często	Zmęczenie	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
Niezbyt często	Pragnienie	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Złagodzenie dotychczasowych objawów	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)

Gorączka	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
Ostabienie	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Zwiększone stężenie triglicerydów we krwi	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
Zwiększenie masy ciała	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): kołatanie serca, częstoskurcz, reakcje nadwrażliwości (takie jak anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, duszność, wysypka, miejscowy obrzęk i rumień) oraz wymioty obserwowano w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych u dorosłych i młodzieży

U pacjentów otrzymujących bilastynę w dawce 20 mg lub placebo obserwowano senność, bóle głowy, zawroty głowy i zmęczenie. Częstość ich występowania wyniosła odpowiednio 3,06% w porównaniu z 2,86% w przypadku senności, 4,01% w porównaniu z 3,38% w przypadku bólu głowy, 0,83% w porównaniu z 0,59% w przypadku zawrotów głowy oraz 0,83% w porównaniu z 1,32% w przypadku zmęczenia.

Profil bezpieczeństwa obserwowany podczas programu rozwoju klinicznego został potwierdzony na podstawie danych zebranych w trakcie obserwacji po dopuszczeniu produktu do obrotu.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży

W trakcie rozwoju klinicznego częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) były takie same jak u osób dorosłych. Informacje zebrane w tej populacji (młodzieży) w trakcie nadzoru po wprowadzaniu do obrotu potwierdziły wyniki badań klinicznych.

W 12-tygodniowym kontrolowanym badaniu klinicznym odsetek zdarzeń niepożądanych zgłoszonych u dzieci w wieku 2-11 lat otrzymujących bilastynę w dawce 10 mg z powodu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej był podobny (68,5%) do obserwowanego u pacjentów otrzymujących placebo (67,5%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłoszonymi u 291 dzieci otrzymujących bilastynę (w postaci tabletek rozpadających się w jamie ustnej) podczas badań klinicznych (#260 dzieci objętych badaniem bezpieczeństwa, 31 dzieci narażonych w badaniu farmakokinetycznym) były ból głowy, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej nosa i ból brzucha. Częstość występowania tych działań niepożądanych była podobna do obserwowanej u 249 pacjentów otrzymujących placebo.

Tabela działań niepożądanych w dzieci i młodzieży

Działania niepożądane, które uznano za co najmniej potencjalnie związane z leczeniem bilastyną i które zgłaszano jako występujące częściej niż u 0,1% dzieci (w wieku 2-11 lat)

otrzymujących bilastynę w fazie rozwoju klinicznego leku, zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Częstość występowania zdefiniowano następująco:

- 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).

W tabeli nie uwzględniono działań rzadkich, bardzo rzadkich i o nieznanej częstości występowania.

Klasyfikacja układów i narządów		Bilastyna 10 mg (n=291) [#]	Placebo (n=249)
Częstość	Działanie niepożądane		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Często	Zapalenie błony śluzowej nosa	3 (1,0%)	3 (1,2%)
Zaburzenia układu nerwowego			
Często	Ból głowy	6 (2,1%)	3 (1,2%)
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Utrata przytomności	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Zaburzenia oka			
Często	Alergiczne zapalenie spojówek	4 (1,4%)	5 (2,0%)
Niezbyt często	Podrażnienie oka	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Zaburzenia żołądka i jelit			
Często	Ból brzucha, ból w nadbrzuszu	3 (1,0%)	3 (1,2%)
Niezbyt często	Biegunka	2 (0,7%)	0 (0,0%)
	Nudności	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Obrzęk warg	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Niezbyt często	Wyprysk	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Pokrzywka	2 (0,7%)	2 (0,8%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Niezbyt często	Zmęczenie	2 (0,7%)	0 (0,0%)

[#] 260 dzieci biorących udział w badaniu klinicznym dotyczącym bezpieczeństwa, 31 dzieci biorących udział w badaniu farmakokinetycznym

Opis wybranych działań niepożądanych u dzieci i młodzieży

U dzieci otrzymujących bilastynę w dawce 10 mg lub placebo zgłaszano: ból głowy, ból brzucha, alergiczne zapalenie spojówek i zapalenie błony śluzowej nosa. Częstość ich występowania wyniosła odpowiednio 2,1% w porównaniu z 1,2% w przypadku bólu głowy, 1,0% w porównaniu z 1,2% w przypadku bólu brzucha, 1,4% w porównaniu z 2,0% w przypadku alergicznego zapalenia spojówek oraz 1,0% w porównaniu z 1,2% w przypadku zapalenia błony śluzowej nosa.

3.1.8 Kompetencje personelu

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

3.2 Status refundacyjny w Polsce

W chwili obecnej bilastyna nie jest refundowana ze środków publicznych.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla bilastyny

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Bellix® (bilastyna):

- Bellix®, 20 mg x 30 tab., kod GTIN: 05909991496630.

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Bellix® ze środków publicznych w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki w ramach refundacji aptecznej (katalogu A).

Cenę zbytu netto preparatu Bellix® przyjęto zgodnie z założeniami wnioskodawcy. W ramach analizy uwzględniono refundację preparatu Bellix® w ramach grupy limitowej 207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne. Podstawą limitu w grupie limitowej 207.1 jest preparat Jovesto, tabl. powł., 5 mg. W Tab. 5 przedstawiono oszacowanie cen i odpłatności wnioskowanej prezentacji Bellix®, w przypadku uwzględnienia refundacji w ramach grupy limitowej 207.1.

Ceny wnioskowanej prezentacji leku Bellix® oszacowano z uwzględnieniem zasad naliczania marży detalicznej, które zgodnie z nowelizacją ustawy refundacyjnej z dnia 17 sierpnia 2023 r. będą obowiązywać od dnia 01.01.2025 (w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, wnioskowane prezentacje preparatu Bellix® pojawią się na obwieszczeniu w 2025 roku).

W związku z tym, że nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, urzędowa cena jest skalkulowana zgodnie z art. 13.3 znowelizowanej Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [AEK Bellix, Ustawa refundacyjna 2011].

Tab. 5. Ceny preparatu Bellix® – refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 207.1.

Liczba DDD w opakowaniu	30
Cena zbytu netto [PLN]	
Urzędowa cena zbytu [PLN]	
Cena hurtowa brutto [PLN]	
Cena hurtowa uwzgl. limit [PLN]	
Marża detaliczna [PLN]	
Cena detaliczna [PLN]	

Wysokość limitu finansowania [PLN]	13,51
Poziom odpłatności	30%
Dopłata NFZ [PLN]	
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Katalog apteczny (katalog A)
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	207.1
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla bilastyny

Uzasadnienie grupy limitowej

Wnioskowane warunki objęcia refundacją bilastyny (Bellix®) obejmują włączenie leku do istniejącej grupy limitowej: 207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne. Włączenie leku do grupy limitowej 207.1 jest uzasadnione gdyż w ramach wyżej wspomnianej grupy limitowej są dostępne leki przeciwhistaminowe o stałej postaci farmaceutycznej (tj. tabletki), a więc:

- cetyryzyna;
- desloratadyna;
- lewocetyryzyna;
- loratadyna;
- rupatadyna.

Zgodnie z art. 15. p. 2 Ustawy Refundacyjnej, *do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne, zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:*

- 1) *tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;*
- 2) *podobnej skuteczności.* [Ustawa Refundacyjna 2011]

Mając na uwadze mechanizm działania oraz wyniki analizy klinicznej, lek Bellix® spełnia powyższe kryteria, tym samym **kwalifikuje się do wspólnej grupy limitowej z cetyryzyną, desloratadyną, lewocetyryzyną, loratadyną i rupatadyną w postaci tabletek (207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne).**

Odpowiednik, zgodnie z art. 2 pkt 13 Ustawy Refundacyjnej [Ustawa Refundacyjna 2011] to lek zawierający tę samą substancję czynną oraz mający te same wskazania i tę samą drogę

podania przy braku różnic postaci farmaceutycznej. Wnioskowany lek Bellix®, zgodnie z powyższym nie jest odpowiednikiem żadnego refundowanego obecnie leku ze względu na inną substancję czynną (bilastyna nie jest w Polsce refundowana).

Uzasadnienie kategorii odpłatności

Koszt miesięcznej terapii preparatem Bellix®, nie spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy). Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 12 września 2024 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2025 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2025 roku ustalono na 4 666 PLN. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, substancje czynne wchodzące w skład preparatu Bellix®, wymagają stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, tj. 233,30 PLN i wynosi [REDAKTOWANE]. W związku z powyższym, preparat Bellix® kwalifikuje się do odpłatności 30%.

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania bilastyny w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki. W Tab. 7. zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące innych leków przeciwhistaminowych II generacji.

Tab. 7. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii leków przeciwhistaminowych II generacji.

Nr zlecenia	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
19/2021	Rupatadyna	Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką	SRP 43/2021 Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rupaller (rupatadyna) we wskazaniach: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat), pokrzywka u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat), jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej 207.1 - Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego i wydawanie go za odpłatnością 30%. Oceniana technologia wykazuje skuteczność i bezpieczeństwo zbliżone do obecnie stosowanych leków przeciwhistaminowych II generacji.	Rekomendacja 43/2021 Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Rupaller (rupatadyna) we wskazaniach: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat), pokrzywka u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat), jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej 207.1 - Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego i wydawanie go za odpłatnością 30%.. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

223/2013	Desloratadyna	Łagodzenie objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką	SRP 238/2013 Rada Przejrzystości rekomenduje finansowanie ze środków publicznych desloratadyny (Hitaxa) we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka, w ramach wykazu leków refundowanych, z zachowaniem zasad przyjętych dla innych komparatorów z grupy limitowej 207.2, pod warunkiem ustalenia limitu ceny na poziomie limitu obowiązującego dla cetyryzyny. Na podstawie analizy ekonomicznej, nie ma podstaw do wnioskowania, aby finansowanie desloratadyny ze środków publicznych, generowało, przy przyjętych wskaźnikach, dodatkowe koszty dla płatnika publicznego lecz może to dotyczyć świadczeniobiorców, co nie znajduje uzasadnienia, wobec dostępności na rynku wielu innych preparatów przeciwhistaminowych II generacji.	Rekomendacja 159/2013 Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Hitaxa, (desloratadyna) we wskazaniach: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka w ramach wykazu leków refundowanych, z zachowaniem zasad przyjętych dla innych komparatorów z grupy limitowej 207.2. Zasadnym jest ustalenie ceny wnioskowanego produktu leczniczego na poziomie porównywalnym z obowiązującym dla cetyryzyny.
224/2013	Desloratadyna	Łagodzenie objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką	SRP 236/2013 Rada Przejrzystości rekomenduje finansowanie ze środków publicznych desloratadyny (Hitaxa) we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka, w ramach wykazu leków refundowanych, z zachowaniem zasad przyjętych dla innych komparatorów z grupy limitowej 207.1, pod warunkiem ustalenia limitu ceny na poziomie limitu obowiązującego dla cetyryzyny. Na podstawie analizy ekonomicznej, nie ma podstaw do wnioskowania, aby finansowanie desloratadyny ze środków publicznych, generowało, przy przyjętych wskaźnikach, dodatkowe koszty dla płatnika publicznego lecz może to dotyczyć świadczeniobiorców, co nie znajduje uzasadnienia, wobec dostępności na rynku wielu innych preparatów przeciwhistaminowych II generacji. SRP 237/2013	Rekomendacja 160/2013 Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Hitaxa, (desloratadyna) we wskazaniach: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka w ramach wykazu leków refundowanych, z zachowaniem zasad przyjętych dla innych komparatorów z grupy limitowej 207.1. Zasadnym jest ustalenie ceny wnioskowanego produktu leczniczego na poziomie porównywalnym z obowiązującym dla cetyryzyny.

			Rada Przejrzystości rekomenduje finansowanie ze środków publicznych desloratadyny (Hitaxa) we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka, pod warunkiem ustalenia limitu ceny na poziomie limitu obowiązującego dla cetyryzyny. Na podstawie analizy ekonomicznej, nie ma podstaw do wnioskowania, aby finansowanie desloratadyny ze środków publicznych, generowało, przy przyjętych wskaźnikach, dodatkowe koszty dla płatnika publicznego lecz może to dotyczyć świadczeniobiorców, co nie znajduje uzasadnienia, wobec dostępności na rynku wielu innych preparatów przeciwhistaminowych II generacji.	
217/2014	Loratadyna	Atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergія pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia	ORP 272/2014 Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających substancję czynną: loratadinum wyrażoną w opinii nr 316/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. we wskazaniach: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergія pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia. Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.	-
210/2014	Cetyryzyna	Atopowe zapalenie skóry; alergія pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	ORP 265/2014 Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających substancję czynną: cetirizinum, wyrażoną w opinii nr 316/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. we wskazaniach: atopowe zapalenie skóry; alergія pokarmowa - u pacjentów od 6. miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów 6 miesiąca życia.	-

			Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.	
--	--	--	--	--

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla bilastyny. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 22.11.2024 r.):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmsg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.hsrn.nihr.ac.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Rekomendacje refundacyjne dla bilastyny.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SM 2011	Leczenie objawowe alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki	Bilastyna (Ilaxten®) nie jest zalecana do stosowania w ramach NHS Scotland. Podmiot odpowiedzialny za wprowadzenie do obrotu nie złożył wniosku do SMC dotyczącego tego produktu w tym wskazaniu. W związku z tym nie możemy zalecić jego stosowania w ramach NHS Scotland.
AWMSG 2011	Leczenie objawowe alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki	Ze względu na brak wniosku od podmiotu odpowiedzialnego, bilastyna (Ilaxten®) nie może zostać zatwierdzona do stosowania w ramach NHS Wales w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2011	Leczenie objawowe alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki	Pełna ocena farmakoekonomiczna nie jest zalecana.
HAS 2016	Objawowe leczenie sezonowego i całorocznego alergicznego nieżytu nosa u dzieci i dorosłych, a także w objawowym leczeniu pokrzywki u dzieci i dorosłych	Podtrzymana pozytywna opinia o umieszczeniu na liście refundacyjnej oraz na liście leków dopuszczonych do stosowania przez społeczność i różne służby publiczne we wskazaniach i dawkach określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Opakowania: są dostosowane do warunków recepcyjnych. Stawka zwrotu: 30%

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2023].

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

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

Tab. 9. Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Stałe postacie farmaceutyczne: cetyryzyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i rupatadyna	Leki antyhistaminowe II generacji refundowane w Polsce w grupie limitowej 207.1 stosowane w identycznych wskazaniach jak wnioskowana technologia. Bilastyna jest lekiem antyhistaminowe II generacji. Wnioskowana technologia jest stałą postacią (tabl.) stąd komparatorami powinny być tylko postacie stałe.

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 24 października 2023 roku 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: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi* [Rozporządzenie MZ 2023].

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], obecnie finansowane ze środków publicznych w

Polisce są następujące leki przeciwhisaminowe II generacji w postaci stałej: cetyryzyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i rupatadyna

Określenie sposobu i poziomu finansowania

Cetyryzyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i rupatadyna w postaci stałej są objęte refundacją w ramach katalogu A1, w grupie limitowej 207.1 Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne, z poziomem odpłatności 30%.

W Tab. 10. zestawiono sposób i poziom finansowania ww. leków. [Obwieszczenie MZ]

Tab. 10. Sposób i poziom finansowania leków przeciwhistaminowych do stosowania doustnego ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Cetirizine dihydrochloride	Amertil, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990410729	6,00	9,86	9,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%
Cetirizine dihydrochloride	Amertil, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990410736	9,28	14,64	13,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%
Cetirizini dihydrochloridum	Alermed, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990910793	10,00	15,46	13,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%
Cetirizini dihydrochloridum	Allertec, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990569441	9,99	15,45	13,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%
Cetirizini dihydrochloridum	Amertil, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05907695215250	17,95	27,07	27,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%
Cetirizini dihydrochloridum	Letzen, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909990869725	6,57	10,48	9,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%
Cetirizinum	Zyrtec, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990184637	9,99	15,45	13,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%
Desloratadinum	Dasselta, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991032838	10,10	15,58	13,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%
Desloratadinum	Dasselta, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991032852	29,34	41,65	40,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%
Desloratadinum	Delortan, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990969654	8,93	14,24	13,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%
Desloratadinum	Delortan, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909990969678	25,45	37,20	37,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%
Desloratadinum	Deslodyna, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990964611	10,10	15,58	13,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991359454	7,00	12,11	12,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	08901175035427	14,38	22,98	22,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%
Desloratadinum	Desloratadine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991359478	21,55	32,73	32,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%

Desloratadinum	Dynid, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990979981	8,50	13,74	13,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%
Desloratadinum	Dynid, tabl., 5 mg	60 szt.	05902020241669	16,50	25,41	25,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%
Desloratadinum	Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2,5 mg	30 szt.	05909990981359	6,53	9,83	6,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%
Desloratadinum	Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	30 szt.	05909990981373	13,05	18,95	13,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991499785	17,00	25,98	25,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991480172	17,15	26,15	26,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909990994533	17,90	27,01	27,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991499792	25,50	37,25	37,25	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991480189	25,70	37,48	37,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%
Desloratadinum	Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909990994540	25,75	37,54	37,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%
Levocetirizine	Zyx, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05907695215014	24,35	34,10	25,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%
Levocetirizini dihydrochloridum	Alergimed, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	08595566452292	9,63	15,04	13,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	20 szt.	05909990656929	9,60	13,83	9,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990656936	12,20	17,76	12,60	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990656943	14,40	20,49	13,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991462475	28,40	40,57	40,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991192600	33,95	46,93	40,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%
Levocetirizini dihydrochloridum	Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 tabl.	05909991449186	28,70	40,91	40,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%

Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990904129	13,75	19,55	12,60	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05906414000726	18,57	27,48	25,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%
Levocetirizini dihydrochloridum	Contrahist, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05906414000733	27,85	39,63	37,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990790807	9,00	14,10	12,60	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05902020241133	18,10	26,96	25,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%
Levocetirizini dihydrochloridum	Lirra, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05902020241140	27,10	38,78	37,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%
Levocetirizini dihydrochloridum	Zyx, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990765034	13,45	19,20	12,60	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%
Levocetirizini dihydrochloridum	Zyx, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	05907695215267	27,75	39,52	37,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 6 miesiąca życia	30%
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990739233	11,02	16,62	13,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 2 roku życia	30%
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990223343	22,04	31,75	27,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 2 roku życia	30%
Loratadinum	Flonidan, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990223350	35,10	48,25	40,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 2 roku życia	30%
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990795420	11,20	16,83	13,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 2 roku życia	30%
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990670253	22,14	31,87	27,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 2 roku życia	30%
Loratadinum	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	90 szt.	05909990670260	33,30	46,18	40,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 2 roku życia	30%
Loratadinum	Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	30 szt.	05909990909049	11,50	17,18	13,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	alergia pokarmowa - u pacjentów powyżej 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów powyżej 2 roku życia	30%
Rupatadinum	Rupaller, tabl., 10 mg	100 szt.	05909991429881	23,33	35,28	35,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

4.3.1 Cetyryzyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cetyryzyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 11 podsumowano charakterystykę cetyryzyny, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Zyrtec].

Tab. 11. Charakterystyka komparatorów – cetyryzyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Zyrtec®, 10 mg x 30 tab., kod GTIN: 05909990184637
Kod ATC	R06AE07
Substancja czynna	Cetyryzyna
Zarejestrowane wskazanie	Lek jest wskazany u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych: • w łagodzeniu objawów dotyczących nosa i oczu, związanych z sezonowym i przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, • w łagodzeniu objawów przewlekłej idiopatycznej pokrzywki.
Dawkowanie	<u>Dorośli:</u> 10 mg (1 tabletka) raz na dobę. <u>Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:</u> 5 mg dwa razy na dobę (pół tabletki dwa razy na dobę). <u>Młodzież w wieku powyżej 12 lat:</u> 10 mg raz na dobę (1 tabletka). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w postaci tabletek u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ ta postać farmaceutyczna nie pozwala na odpowiednie dostosowanie dawki.
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cetyryzyna, metabolit hydroksyzyny u człowieka, jest silnym i selektywnym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H ₁ . Badania wiązania z receptorem <i>in vitro</i> nie wykazały istotnego powinowactwa do innych receptorów niż H ₁ .

Źródło: ChPL Zyrtec

4.3.1.1 Zarejestrowane wskazania

Zyrtec, 10 mg, tabletki powlekane jest wskazany u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych:

- w łagodzeniu objawów dotyczących nosa i oczu, związanych z sezonowym i przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.
- w łagodzeniu objawów przewlekłej idiopatycznej pokrzywki.

4.3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Dorośli:

10 mg (1 tabletka) raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak danych wskazujących na konieczność zmniejszenia dawki leku u osób w podeszłym wieku, jeśli czynność nerek jest u nich prawidłowa.

Zaburzenia czynności nerek

Brak danych określających stosunek skuteczności do bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ cetyryzyna jest wydalana głównie przez nerki, w przypadku braku możliwości zastosowania alternatywnego leczenia, odstępy pomiędzy poszczególnymi dawkami muszą być ustalone indywidualnie w zależności od czynności nerek.

Dawkowanie należy zmodyfikować zgodnie z poniższą tabelą.

Tab. 12 Modyfikacja dawkowania u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Grupa pacjentów	eGFR* (ml/min)	Dawka i częstość podawania
Prawidłowa czynność nerek	≥90	10 mg raz na dobę
Łagodne zaburzenia czynności nerek	60 - <90	10 mg raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek	30 - <60	5 mg raz na dobę
Ciężkie zaburzenia czynności nerek	15 - <30, pacjent nie wymagający dializy	5 mg co drugi dzień
Schyłkowa choroba nerek	<15, pacjent wymagający dializy	Stosowanie przeciwwskazane

* Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR)

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów, u których występują wyłącznie zaburzenia czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz z zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz Tab. 12).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w postaci tabletek u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ ta postać farmaceutyczna nie pozwala na odpowiednie dostosowanie dawki.

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat: 5 mg dwa razy na dobę (pół tabletki dwa razy na dobę).

Młodzież w wieku powyżej 12 lat: 10 mg raz na dobę (1 tabletka).

U dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie klirensu kreatyniny, wieku oraz masy ciała pacjenta.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać popijając szklanką płynu.

4.3.1.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, pochodne piperazyny, kod ATC: R06AE07

Mechanizm działania

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.

4.3.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (celuloza mikrokryształiczna, laktoza jednowodna, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, Opadry Y-1-7000), hydroksyzynę lub pochodne piperazyny.

Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek z szacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR) poniżej 15 ml/min.

4.3.1.5 Przedawkowanie

Objawy

Objawy obserwowane po przedawkowaniu cetyryzyny są związane głównie z działaniem na ośrodkowy układ nerwowy lub mogą wskazywać na działanie przeciwocholinergiczne.

Po przyjęciu dawki cetyryzyny co najmniej 5 razy większej od zalecanej dawki dobowej zgłaszano następujące działania niepożądane: splątanie, biegunkę, zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy, złe samopoczucie, rozszerzenie źrenic, świąd, niepokój ruchowy, sedację, senność, osłupienie, tachykardię, drżenie i zatrzymanie moczu.

Postępowanie po przedawkowaniu

Nie jest znane swoiste antidotum dla cetyryzyny.

W razie przedawkowania zaleca się leczenie objawowe lub podtrzymujące. Jeżeli od zażycia dawkileku upłynęło niewiele czasu, można rozważyć wykonanie płukania żołądka.

Cetyryzyna nie jest skutecznie usuwana metodą hemodializy

4.3.1.6 Działania niepożądane

Badania kliniczne

Podsumowanie

W badaniach klinicznych wykazano, że cetyryzyna w zalecanych dawkach wywołuje działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego o nieznacznym nasileniu, w tym senność, zmęczenie, bóle i zawroty głowy. W niektórych przypadkach obserwowano paradoksalne pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego.

Mimo iż cetyryzyna jest selektywnym antagonistą obwodowych receptorów H₁ i jest praktycznie pozbawiona aktywności cholinolitycznej, zgłaszano pojedyncze przypadki trudności w oddawaniu moczu, zaburzeń akomodacji oka i suchości błony śluzowej jamy ustnej.

Zgłaszano przypadki zaburzeń czynności wątroby ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych i ze zwiększonym stężeniem bilirubiny. W większości przypadków ustępowały one po przerwaniu przyjmowania cetyryzyny dichlorowodoru.

Zestawienie działań niepożądanych

Dostępne są ilościowe dane dotyczące bezpieczeństwa z badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, porównujących cetyryzynę z placebo oraz innymi lekami przeciwhistaminowymi stosowanymi w zalecanych dawkach (10 mg na dobę dla cetyryzyny).

W badaniach uczestniczyło ponad 3 200 pacjentów leczonych cetyryzyną. W badaniach kontrolowanych placebo, z zastosowaniem cetyryzyny w dawce 10 mg obserwowano następujące działania niepożądane, występujące z częstością 1% lub większą:

Działania niepożądane (zgodnie z terminologią działań niepożądanych wg WHO)	Cetyryzyna 10 mg (n = 3 260)	Placebo (n = 3 061)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Zmęczenie	1,63%	0,95%
Zaburzenia układu nerwowego		
Zawroty głowy	1,10%	0,98%
Ból głowy	7,42%	8,07%
Zaburzenia żołądka i jelit		
Ból brzucha	0,98%	1,08%
Suchość błony śluzowej jamy ustnej	2,09%	0,82%
Nudności	1,07%	1,14%
Zaburzenia psychiczne		
Senność	9,63%	5,00%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Zapalenie gardła	1,29%	1,34%

Mimo iż senność występowała statystycznie częściej u pacjentów stosujących cetyryzynę niż w grupie otrzymującej placebo, w większości przypadków miała ona nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Inne, obiektywne badania nie wykazały wpływu cetyryzyny w zalecanych dawkach dobowych na zwykłą, codzienną aktywność młodych, zdrowych ochotników.

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane występujące z częstością 1% lub większą u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat, stwierdzone w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, to:

Działania niepożądane (zgodnie z terminologią działań niepożądanych wg WHO)	Cetyryzyna (n = 1 656)	Placebo (n = 1 294)
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	1,0%	0,6%
Zaburzenia psychiczne		
Senność	1,8%	1,4%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Zapalenie błony śluzowej nosa	1,4%	1,1%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Zmęczenie	1,0%	0,3%

Dane pochodzące z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu

Oprócz wymienionych powyżej działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych, po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano następujące przypadki działań niepożądanych.

Działania niepożądane opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a ich częstość oszacowano na podstawie danych dostępnych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

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

Układ	Częstość	Zaburzenia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
	Bardzo rzadko	Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	Zwiększenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Pobudzenie
	Rzadko	Zachowanie agresywne, splątanie, depresja, omamy, bezsenność
	Bardzo rzadko	Tiki
	Częstość nieznana	Myśli samobójcze, koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Parestezja
	Rzadko	Drgawki
	Bardzo rzadko	Zaburzenia smaku, omdlenie, drżenie, dystonia, dyskineza
	Częstość nieznana	Amnezja, osłabienie pamięci
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko	Zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie, napad mimowolnego patrzenia w górę z rotacją gałek
Zaburzenia ucha i błędnika	Częstość nieznana	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Rzadko	Tachykardia
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Nieprawidłowa czynność wątroby (zwiększona aktywność enzymów wątrobowych)
	Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Świąd, wysypka
	Rzadko	Pokrzywka
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka polekowa
	Częstość nieznana	Ostra uogólniona osutka krostkowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Częstość nieznana	Bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, mimowolne oddawanie moczu
	Częstość nieznana	Zatrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często, Rzadko	Ostabilenie, złe samopoczucie; obrzęki
Badania diagnostyczne	Rzadko	Zwiększenie masy ciała

Opis wybranych działań niepożądanych

Zgłaszano przypadki świądu (intensywnego swędzenia) i (lub) pokrzywki po przerwaniu stosowania cetyryzyny.

4.3.1.7 Kompetencje personelu

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

4.3.2 Lewocetyryzyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące lewocetyryzyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 11 podsumowano charakterystykę lewocetyryzyny, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Zyx].

Tab. 13. Charakterystyka komparatorów – lewocetyryzyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Zyx®, 5 mg x 56 tab., kod GTIN: 05907695215014
Kod ATC	R06AE09
Substancja czynna	Lewocetyryzyna
Zarejestrowane wskazanie	Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa) i pokrzywki u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat.
Dawkowanie	<u>Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej:</u> Zalecana dawka leku wynosi 5 mg (1 tabletka powlekana) na dobę. <u>Dzieci w wieku od 6 lat do 12 lat:</u> Zalecana dawka leku wynosi 5 mg (1 tabletka powlekana) na dobę. U dzieci w wieku od 2 do 6 lat nie jest możliwe dostosowanie dawki leku w postaci tabletek powlekanych. W tej grupie wiekowej zaleca się stosowanie lewocetyryzyny w postaciach farmaceutycznych przeznaczonych dla dzieci.
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Lewocetyryzyna, (R)-enancjomer cetyryzyny, jest silnym i wybiórczym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H ₁ .

Źródło: ChPL Zyx

4.3.2.1 Zarejestrowane wskazania

Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa) i pokrzywki u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat.

4.3.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej:

Zalecana dawka leku wynosi 5 mg (1 tabletka powlekana) na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zalecane jest dostosowanie dawki (patrz poniżej „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Dzieci i młodzież:***Dzieci w wieku od 6 lat do 12 lat***

Zalecana dawka leku wynosi 5 mg (1 tabletka powlekana) na dobę.

U dzieci w wieku od 2 do 6 lat nie jest możliwe dostosowanie dawki leku w postaci tabletek powlekanych. W tej grupie wiekowej zaleca się stosowanie lewocetyryzyny w postaciach farmaceutycznych przeznaczonych dla dzieci.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Odstępy czasu pomiędzy kolejnymi dawkami muszą być dostosowane indywidualnie, w zależności od stopnia wydolności nerek. Dawkę należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą. Aby skorzystać z poniższej tabeli dawkowania, niezbędne są dane dotyczące wartości klirensu kreatyniny u danego pacjenta (Cl_{kr}) w ml/min. Wartość Cl_{kr} (ml/min) można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy (mg/dl), stosując następujący wzór:

$$\frac{[140 - \text{wiek (lata)}] \times \text{masa ciała (kg)}}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ dla kobiet})$$

Dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka i częstota podawania
Prawidłowa czynność	≥ 80	1 tabletka raz na dobę
Łagodne zaburzenia czynności	50 - 79	1 tabletka raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności	30 - 49	1 tabletka co 2 dni
Ciężkie zaburzenia czynności	< 30	1 tabletka co 3 dni
Schyłkowa niewydolność nerek - pacjenci dializowani	< 10	Stosowanie leku przeciwwskazane

U dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie wartości klirensu nerkowego oraz masy ciała. Brak szczegółowych danych dotyczących stosowania u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

U pacjentów wyłącznie z zaburzeniami czynności wątroby zmiana dawkowania nie jest konieczna.

Dostosowanie dawkowania jest zalecane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek (patrz powyżej „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Sposób podawania

Tabletkę powlekaną należy przyjmować doustnie, połykać w całości, popijając płynem.

Tabletkę można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku. Zalecane jest przyjmowanie dawki leku raz na dobę.

Czas trwania leczenia:

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy występujące rzadziej niż cztery dni w tygodniu lub utrzymujące się krócej niż cztery tygodnie w ciągu roku) należy leczyć zgodnie z przebiegiem choroby; leczenie można przerwać od razu po ustąpieniu objawów i wznowić po ponownym ich wystąpieniu. W przypadku przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (objawy występujące częściej niż cztery dni w tygodniu lub utrzymujące się dłużej niż cztery tygodnie w roku) można zalecić pacjentowi kontynuowanie leczenia w okresie ekspozycji na alergen.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania lewocetyryzyny obejmuje co najmniej 6-miesięczny okres leczenia. Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem cetyryzyny (racemat) w leczeniu przewlekłej pokrzywki i przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa obejmuje okres do 1 roku.

4.3.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, pochodne piperazyny. Kod ATC: R06AE09

Mechanizm działania

Lewocetyryzyna, (R)-enancjomer cetyryzyny, jest silnym i wybiórczym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H_1 .

Badania wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do ludzkich receptorów histaminowych H_1 ($K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$). Lewocetyryzyna ma powinowactwo dwukrotnie większe niż cetyryzyna ($K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$). Okres półtrwania dysocjacji wiązania lewocetyryzyny z receptorami H_1 wynosi $115 \pm 38 \text{ min}$. Po 4 godzinach od jednorazowego podania stwierdzono zablokowanie receptorów przez lewocetyryzynę w 90%, a po 24 godzinach w 57%.

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.

4.3.2.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, cetyryzynę, hydroksyzynę jakiegokolwiek inne pochodne piperazyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 400).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min.

4.3.2.5 Przedawkowanie

Objawy

W przypadku przedawkowania może wystąpić senność u osób dorosłych oraz początkowo pobudzenie i niepokój, zwłaszcza ruchowy, a następnie senność u dzieci.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie jest znane specyficzne antidotum dla lewocetyryzyny.

W przypadku przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe i podtrzymujące. Jeśli od przyjęcia leku upłynęło niewiele czasu, należy rozważyć płukanie żołądka. Lewocetyryzyna nie jest skutecznie usuwana za pomocą hemodializy

4.3.2.6 Działania niepożądane

Badania kliniczne

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet i mężczyzn w wieku od 12 do 71 lat, u 15,1% pacjentów w grupie przyjmującej 5 mg lewocetyryzyny, odnotowano co najmniej jedno działanie niepożądane na lek w porównaniu z 11,3% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. 91,6% tych działań niepożądanych miało nasilenie łagodne lub umiarkowane.

W badaniach klinicznych, odsetek pacjentów wycofanych z badania z powodu działań niepożądanych wynosił 1% (9/935) w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg i 1,8% (14/771) w grupie otrzymującej placebo.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem lewocetyryzyny wzięło udział 935 osób, którym podawano lek w zalecanej dawce 5 mg na dobę. U 1% lub więcej pacjentów w tej grupie występowały następujące działania niepożądane po zastosowaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg lub placebo (często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$):

Działania niepożądane (zgodnie z terminologią działań niepożądanych WHO - WHOART)	Placebo (n = 771)	Lewocetyryzyna 5 mg (n = 935)
Ból głowy	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Senność	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Suchość w jamie ustnej	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Zmęczenie	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Obserwowano też inne, niezbyt często występujące działania niepożądane (niezbyt często $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), takie jak osłabienie i ból brzucha.

Występowanie działań niepożądanych o charakterze sedatywnym, takich jak: senność, zmęczenie i osłabienie, występowało częściej po podaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg (8,1%) niż po podaniu placebo (3,1%).

Dzieci i młodzież

W dwóch badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dzieci w wieku od 6 do 11 miesięcy oraz dzieci w wieku od 1 do poniżej 6 lat, 159 pacjentom podawano lewocetyryzynę w dawce odpowiednio 1,25 mg na dobę przez 2 tygodnie oraz 1,25 mg dwa razy na dobę. Poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłaszane po podaniu lewocetyryzyny lub placebo, występujące z częstością 1% lub większą.

Klasyfikacja układów i narządów (wg terminów MedDRA)	Placebo (n = 83)	Lewocetyryzyna (n = 159)
--	------------------	--------------------------

Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	0	3 (1,9%)
Wymioty	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Zaparcia	0	2 (1,3%)
Zaburzenia układu nerwowego		
Senność	2 (2,4%)	3 (1,9%)
Zaburzenia psychiczne		
Zaburzenia snu	0	2 (1,3%)

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem dzieci w wieku od 6 do 12 lat, 243 dzieciom podawano lewocetyryzynę w dawce 5 mg na dobę przez różny okres - od krótszego niż 1 tydzień do 13 tygodni. Poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłaszane po podaniu lewocetyryzyny lub placebo, występujące z częstością 1% lub większą.

Działania niepożądane	Placebo (n = 240)	Lewocetyryzyna 5 mg (n=243)
Ból głowy	5 (2,1%)	2 (0,8%)
Senność	1 (0,4%)	7 (2,9%)

Okres po wprowadzeniu produktu do obrotu

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

- Zaburzenia układu immunologicznego:
Częstość nieznana: nadwrażliwość, w tym anafilaksja;
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:
Częstość nieznana: zwiększone łaknienie;
- Zaburzenia psychiczne:
Częstość nieznana: agresja, pobudzenie, omamy, depresja, bezsenność, myśli samobójcze, koszmary senne;
- Zaburzenia układu nerwowego:
Częstość nieznana: drgawki, parestezja, zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), omdlenia, drżenie, zaburzenia smaku;
- Zaburzenia ucha i błędnika:
Częstość nieznana: zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego);
- Zaburzenia oka:
Częstość nieznana: zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, rotacyjne ruchy gałek ocznych;
- Zaburzenia serca:
Częstość nieznana: kołatanie serca, tachykardia;

- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:
Częstość nieznana: duszność;
- Zaburzenia żołądka i jelit:
Częstość nieznana: nudności, wymioty, biegunka;
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:
Częstość nieznana: zapalenie wątroby;
- Zaburzenia nerek i dróg moczowych:
Częstość nieznana: bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu;
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy, trwała wysypka polekowa, świąd, wysypka, pokrzywka;
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:
Częstość nieznana: bóle mięśni, ból stawów;
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
Częstość nieznana: obrzęk;
- Badania diagnostyczne:
Częstość nieznana: zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zgłaszano przypadki świądu po przerwaniu stosowania lewocetyryzyny.

4.3.2.7 Kompetencje personelu

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

4.3.3 Loratadyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące loratadyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 11 podsumowano charakterystykę loratadyny, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Flonidan].

Tab. 14. Charakterystyka komparatorów – loratadyny.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Flonidan®, 10 mg x 30 tab., kod GTIN: 05909990739233 Flonidan®, 10 mg x 60 tab., kod GTIN: 05909990223343 Flonidan®, 10 mg x 90 tab., kod GTIN: 05909990223350 Flonidan®, zawiesina doustna, 1 mg/ml, 120 ml, kod GTIN: 05909990739318
Kod ATC	R06AX13

Substancja czynna	Loratadyna
Zarejestrowane wskazanie	Objawy alergicznego (sezonowego i całorocznego) zapalenia błony śluzowej nosa. Objawy przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.
Dawkowanie	<u>Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat:</u> 10 mg loratadyny (1 tabletka) raz na dobę. <u>Dzieci w wieku od 2 do 12 lat i masie ciała większej niż 30 kg:</u> 10 mg loratadyny (1 tabletka) raz na dobę. Nie jest wskazane stosowanie tabletek 10 mg u dzieci o masie ciała mniejszej niż 30 kg. U dzieci w wieku od 2 do 12 lat zaleca się podawanie produktu Flonidan w postaci zawiesiny doustnej.
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Loratadyna jest trójpierścieniowym lekiem przeciwhistaminowym, który działa częściowo wybiórczo na obwodowe receptory histaminowe H ₁ i słabo przenika do ośrodkowego układu nerwowego. Loratadyna nie wykazuje istotnego działania na receptory H ₂ , nie hamuje wychwyty noradrenaliny oraz praktycznie nie wywiera wpływu na czynność układu krążenia i aktywność układu przewodzącego serca.

Źródło: ChPL Flonidan

4.3.3.1 Zarejestrowane wskazania

Objawy alergicznego (sezonowego i całorocznego) zapalenia błony śluzowej nosa.

Objawy przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.

4.3.3.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat

10 mg loratadyny (1 tabletka) raz na dobę.

Dzieci w wieku od 2 do 12 lat i masie ciała większej niż 30 kg

10 mg loratadyny (1 tabletka) raz na dobę.

Nie jest wskazane stosowanie tabletek 10 mg u dzieci o masie ciała mniejszej niż 30 kg.

U dzieci w wieku od 2 do 12 lat zaleca się podawanie produktu Flonidan w postaci zawiesiny doustnej.

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zastosować mniejszą dawkę początkową, gdyż klirens loratadyny może być u nich zmniejszony. U dorosłych i dzieci o masie ciała większej niż 30 kg zaleca się podawanie 10 mg loratadyny (1 tabletka) co drugi dzień.

Dawkowanie u osób w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Zmiana dawkowania nie jest konieczna.

Sposób podawania

Flonidan można przyjmować niezależnie od posiłków.

Tabletki należy połykać bez rozgryzania, popijając płynem.

4.3.3.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania wewnętrznego, kod ATC: R06AX13

Mechanizm działania:

Loratadyna jest trójpierścieniowym lekiem przeciwhistaminowym, który działa częściowo wybiórczo na obwodowe receptory histaminowe H₁ i słabo przenika do ośrodkowego układu nerwowego.

U większości osób loratadyna stosowana w zalecanych dawkach nie wykazuje klinicznie istotnego ośrodkowego działania sedatywnego i przeciwcholinergicznego.

Podczas długotrwałego podawania nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian parametrów czynności życiowych, wyników badań laboratoryjnych, badań fizykalnych czy zapisu EKG.

Loratadyna nie wykazuje istotnego działania na receptory H₂, nie hamuje wychwytu noradrenaliny oraz praktycznie nie wywiera wpływu na czynność układu krążenia i aktywność układu przewodzącego serca

4.3.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (skrobia kukurydziana, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, skrobia żelowana).

4.3.3.5 Przedawkowanie

Przedawkowanie loratadyny powoduje nasilenie objawów cholinolitycznych. Obserwowano senność, tachykardię i bóle głowy. Objawy te mogą być długotrwałe. Nie istnieje specyficzna odtrutka.

W razie przedawkowania należy jak najszybciej usunąć produkt leczniczy z przewodu pokarmowego i zminimalizować jego wchłanianie. Należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące, i prowadzić je tak długo, jak to jest konieczne. Można podjąć próbę podania węgla aktywnego w postaci zawiesiny z wodą. Można rozważyć płukanie żołądka. Loratadyna nie jest usuwana z organizmu metodą hemodializy, a skuteczność dializy otrzewnowej nie jest znana. Po zakończeniu postępowania doraźnego należy w dalszym ciągu kontrolować stan pacjenta.

4.3.3.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem dorosłych i młodzieży otrzymujących loratadynę w zalecanej dawce dobowej 10 mg i we wskazaniach obejmujących alergiczne zapalenie

błony śluzowej nosa i przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną, działania niepożądane występujące częściej niż po podaniu placebo notowano u 2% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, które występowały częściej niż po podaniu placebo, były: senność (1,2%), bóle głowy (0,6%), zwiększone łaknienie (0,5%) i bezsenność (0,1%).

Wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu loratadyny do obrotu wymieniono niżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Częstości określono następująco:

- bardzo często ($\geq 1/10$)
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Układ	Częstość	Zaburzenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksja)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, nerwowość, senność
	Niezbyt często	Bezsennność
	Bardzo rzadko	Zawroty głowy, drgawki
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Tachykardia, kołatanie serca
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Nieprawidłowa czynność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	Wysypka, łysienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Zwiększony apetyt
	Bardzo rzadko	Uczucie zmęczenia
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Zwiększenie masy ciała

Dzieci

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 12 lat często notowanymi działaniami niepożądanymi, które występowały częściej niż po podaniu placebo, były bóle głowy (2,7%), nerwowość (2,3%) i uczucie zmęczenia (1%).

4.3.3.7 Kompetencje personelu

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

4.3.4 Desloratadyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące desloratadyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 11 podsumowano charakterystykę desloratadyny, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Dasselta].

Tab. 15. Charakterystyka komparatorów – desloratadyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Dasselta 5 mg tabletki powlekane Opakowanie 30 szt. GTIN: 05909991032838
Kod ATC	R06AX27
Substancja czynna	Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg desloratadyny
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Dasselta jest wskazany u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej w celu łagodzenia objawów związanych z: • alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, • pokrzywką.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Dasselta to jedna tabletka raz na dobę.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Desloratadyna jest pozbawionym działania uspokajającego, długo działającym antagonistą histaminy, wykazującym selektywną antagonistyczną aktywność w stosunku do obwodowych receptorów H1. Po podaniu doustnym desloratadyna selektywnie hamuje obwodowe receptory histaminowe H1, ponieważ nie przenika do ośrodkowego układu nerwowego.

Źródło: ChPL Dasselta

4.3.4.1 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Dasselta jest wskazany u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej w celu łagodzenia objawów związanych z:

- alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa,
- pokrzywką.

4.3.4.2 Dawkowanie i sposób podania

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i więcej)

Zalecana dawka produktu leczniczego Dasselta to jedna tabletka raz na dobę.

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy występują krócej niż 4 dni w tygodniu lub krócej niż przez 4 tygodnie) należy leczyć biorąc pod uwagę ocenę historii choroby pacjenta. Leczenie należy przerwać po ustąpieniu objawów i wznowić w momencie ich ponownego wystąpienia. W przewlekłym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa (objawy występują przez 4 lub więcej dni w tygodniu i dłużej niż 4 tygodnie) można zalecić pacjentowi kontynuowanie leczenia w okresie narażenia na alergen.

Dzieci i młodzież

Nie ma wystarczających danych dotyczących skuteczności desloratadyny u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Dasselta 5 mg, tabletki powlekane u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3.4.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego; kod ATC: R06AX27

Desloratadyna jest pozbawionym działania uspokajającego, długo działającym antagonistą histaminy, wykazującym selektywną antagonistyczną aktywność w stosunku do obwodowych receptorów H1. Po podaniu doustnym desloratadyna selektywnie hamuje obwodowe receptory histaminowe H1, ponieważ nie przenika do ośrodkowego układu nerwowego. Badania in vitro wykazały przeciwalergiczne właściwości desloratadyny. Obejmują one hamowanie uwalniania cytokin indukujących reakcję zapalną, takich jak IL-4, IL-6, IL-8 i IL-13, z ludzkich komórek tucznych i granulocytów zasadochłonnych, jak również hamowanie ekspresji adhezyjnej cząsteczki selektyny P na powierzchni komórek śródbłonna. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie zostało jeszcze potwierdzone.

4.3.4.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na loratadynę.

4.3.4.5 Przedawkowanie

Profil działań niepożądanych związanych z przedawkowaniem, obserwowany po wprowadzeniu desloratadyny do obrotu, jest podobny do obserwowanego po zastosowaniu dawek terapeutycznych, jednak nasilenie działań może być większe.

W razie przedawkowania należy rozważyć zastosowanie standardowego postępowania mającego na celu usunięcie niewchłoniętej substancji czynnej. Zaleca się leczenie objawowe i podtrzymujące. Desloratadyna nie jest wydalana podczas hemodializy. Nie wiadomo, czy jest ona wydalana podczas dializy otrzewnowej.

W badaniu klinicznym z zastosowaniem zwielokrotnionej dawki, w którym podawano do 45 mg desloratadyny (dawka 9 razy większa od dawki leczniczej), nie stwierdzono klinicznie istotnych działań.

Dzieci i młodzież

Profil działań niepożądanych związanych z przedawkowaniem, obserwowany po wprowadzeniu desloratadyny do obrotu, jest podobny do obserwowanego po zastosowaniu dawek terapeutycznych, jednak nasilenie działań może być większe.

4.3.4.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych, w zakresie badanych wskazań, w tym w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i w przewlekłej pokrzywce idiopatycznej, po podaniu desloratadyny w zalecanej dawce 5 mg na dobę, działania niepożądane wystąpiły u 3 % pacjentów więcej niż u tych, którzy otrzymywali placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, zgłaszanymi częściej niż w grupie placebo, były: uczucie zmęczenia (1,2 %), suchość w jamie ustnej (0,8 %) i bóle głowy (0,6 %).

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym, w którym brało udział 578 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat, najczęściej występującym działaniem niepożądanym był ból głowy, który zaobserwowano u 5,9 % pacjentów leczonych desloratadyną i u 6,9 % pacjentów przyjmujących placebo.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli poniżej podano częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie badań klinicznych częściej niż po podaniu placebo oraz innych działań niepożądanych zgłaszanych w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Częstości występowania 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 $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania desloratadyny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Zwiększone łaknienie
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko, Nieznana	Omamy, nietypowe zachowanie, zachowanie agresywne, obniżony nastrój
Zaburzenia układu nerwowego	Często, Bardzo rzadko	Ból głowy, zawroty głowy, senność, bezsenna, pobudzenie psychoruchowe, drgawki
Zaburzenia oka	Nieznana	Suchość oczu
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko, Nieznana	Tachykardia, kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT
Zaburzenia żołądka i jelit	Często, Bardzo rzadko	Suchość w jamie ustnej, ból brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko, Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny, zapalenie wątroby, żółtaczka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często, Bardzo rzadko Nieznana	Zmęczenie, reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, duszność, świąd, wysypka) Astenia
Badania diagnostyczne	Nieznana	Zwiększenie masy ciała

Dzieci i młodzież

Do innych działań niepożądanych zgłaszanych z nieznaną częstością u dzieci i młodzieży w okresie po wprowadzeniu desloratadyny do obrotu należały: wydłużenie odstępu QT, arytmia, bradycardia, nietypowe zachowanie i zachowanie agresywne.

W retrospektywnym obserwacyjnym badaniu bezpieczeństwa stosowania wykazano zwiększoną częstość występowania nowych przypadków napadów drgawkowych u pacjentów w wieku od 0 do 19 lat przyjmujących desloratadynę w porównaniu z okresami, kiedy nie przyjmowali oni desloratadyny. U dzieci w wieku od 0 do 4 lat skorygowany bezwzględny wzrost częstości występowania wynosił 37,5 (95% przedział ufności (ang. confidence interval, CI) 10,5-64,5) na 100 000 osobołat przy częstości występowania nowych napadów drgawkowych w populacji pacjentów nieprzyjmujących leku wynoszącej 80,3 na 100 000 osobołat. U pacjentów w wieku od 5 do 19 lat skorygowany bezwzględny wzrost częstości występowania wynosił 11,3 (95% CI 2,3-20,2) na 100 000 osobołat przy częstości występowania napadów drgawkowych w populacji pacjentów nieprzyjmujących leku wynoszącej 36,4 na 100 000 osobołat.

4.3.4.7 Kompetencje personelu

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

4.3.5 Rupatadyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące rupertadyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Rupaller. W Tab. 11 podsumowano charakterystykę rupertadyny, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Rupaller].

Tab. 16. Charakterystyka komparatorów – rupertadyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Rupaller, 10 mg, tabletki (100 szt.) GTIN: 05909991429881
--	--

Kod ATC	R06A X28
Substancja czynna	Jedna tabletka zawiera 10 mg rupatadyny (Rupatadinum) w postaci rupatadyny fumaranu
Zarejestrowane wskazanie	Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat).
Dawkowanie	Zalecana dawka wynosi 10 mg (jedna tabletka) raz na dobę, z posiłkiem lub bez posiłku
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Rupatadyna jest lekiem przeciwhistaminowym drugiej generacji, długo działającym antagonistą histaminy, o selektywnym działaniu antagonistycznym na obwodowe receptory H1. Niektóre metabolity (desloratadyna i jej hydroksylowane metabolity) zachowują działanie przeciwhistaminowe i mogą częściowo przyczyniać się do ogólnej skuteczności produktu leczniczego.

Źródło: ChPL Rupaller

4.3.5.1 Zarejestrowane wskazania

Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat).

4.3.5.2 Dawkowanie i sposób podania

Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat)

Zalecana dawka wynosi 10 mg (jedna tabletka) raz na dobę, z posiłkiem lub bez posiłku.

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas stosowania rupatadyny u osób w podeszłym wieku.

Dzieci

Produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat. U dzieci w wieku od 2 do 11 lat zaleca się stosowanie rupatadyny w postaci roztworu doustnego o stężeniu 1 mg/ml.

Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby

Ze względu na brak doświadczenia klinicznego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, obecnie nie zaleca się stosowania rupatadyny u tych pacjentów.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3.5.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, kod ATC: R06A X28.

Rupatadyna jest lekiem przeciwhistaminowym drugiej generacji, długo działającym antagonistą histaminy, o selektywnym działaniu antagonistycznym na obwodowe receptory

H1. Niektóre metabolity (desloratadyna i jej hydroksylowane metabolity) zachowują działanie przeciwhistaminowe i mogą częściowo przyczyniać się do ogólnej skuteczności produktu leczniczego. W badaniach *in vitro* wykazano, że rupatadyna w dużym stężeniu hamuje degranulację komórek tucznych, indukowaną przez bodźce immunologiczne i nieimmunologiczne, jak również hamuje uwalnianie cytokin, zwłaszcza TNF α (czynnika obumierania guza), przez ludzkie komórki tuczne i monocyty. Kliniczne znaczenie tych obserwacji wymaga dalszego potwierdzenia.

Badania kliniczne z udziałem ochotników (n=375) i pacjentów (n=2650) z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną nie wykazały znaczącego wpływu rupatadyny podawanej w dawkach od 2 mg do 100 mg na zapis elektrokardiograficzny.

Przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną badano jako kliniczny model zmian pokrzywkowych, ze względu na podobną patofizjologię leżącą u podłoża tych stanów, niezależnie od ich etiologii, a także ze względu na możliwość łatwiejszej kwalifikacji prospektywnej przewlekłe chorych pacjentów. Ze względu na to, że uwalnianie histaminy jest czynnikiem, który powoduje wystąpienie wszystkich chorób pokrzywkowych, można oczekiwać, że rupatadyna będzie skuteczna w łagodzeniu objawów innych zmian pokrzywkowych, nie tylko przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, zgodnie z klinicznymi zaleceniami.

4.3.5.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

4.3.5.5 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. Podczas badania klinicznego dotyczącego bezpieczeństwa stosowania, rupatadyna podawana w dawce 100 mg na dobę przez 6 dni była dobrze tolerowana. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym była senność. W razie przypadkowego zażycia bardzo dużych dawek należy zastosować leczenie objawowe wraz z wymaganymi działaniami wspomagającymi.

4.3.5.6 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych rupatadyna w tabletkach w dawce 10 mg była stosowana u ponad 2025 pacjentów (dorosłych i młodzieży), z których 120 stosowało rupatadynę przez co najmniej rok.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, w kontrolowanych badaniach klinicznych, były: senność (9,5%), bóle głowy (6,9%) i zmęczenie (3,2%).

Większość działań niepożądanych obserwowanych podczas badań klinicznych było łagodnych do umiarkowanych i zazwyczaj nie wymagały one przerwania leczenia.

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

Częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów leczonych rupatadyną w tabletkach w dawce 10 mg w trakcie badań klinicznych i zgłoszeń spontanicznych była następująca:

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
 - Niezbyt często: zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa
- Zaburzenia układu immunologicznego
 - Rzadko: reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka)*
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
 - Niezbyt często: zwiększenie łaknienia
- Zaburzenia układu nerwowego
 - Często: senność, ból głowy, zawroty głowy
 - Niezbyt często: zaburzenia zdolności skupiania uwagi
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
 - Niezbyt często: krwawienia z nosa, suchość błony śluzowej nosa, kaszel, suchość w gardle, bóle jamy ustnej i gardła
- Zaburzenia żołądka i jelit
 - Często: suchość w jamie ustnej
 - Niezbyt często: nudności, bóle w nadbrzuszu, biegunka, niestrawność, wymioty, bóle brzucha, zaparcia
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
 - Niezbyt często: wysypka
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości
 - Niezbyt często: bóle pleców, bóle stawów, bóle mięśni
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
 - Często: zmęczenie, astenia
 - Niezbyt często: zwiększone pragnienie, złe samopoczucie, gorączka, drażliwość
- Badania diagnostyczne
 - Niezbyt często: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, zwiększenie masy ciała
- Zaburzenia serca

- Rzadko: tachykardia i kołatanie serca (przypadki tachykardii, kołatania serca i reakcji nadwrażliwości zgłaszano po wprowadzeniu do obrotu rupatadyny 10 mg w postaci tabletek).

4.3.5.7 Kompetencje personelu

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

5 Efekty zdrowotne

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

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

Leki przeciwhistaminowe II generacji, do których należy bilastyna, są stosowane w leczeniu objawowym pokrzywki i ANN. Stąd główne punkty końcowe uwzględnione w analizie powinny dotyczyć oceny zmiany nasilenia objawów. W przypadku pokrzywki do głównych objawów należy występowanie bąbli pokrzywkowych z towarzyszącym świądem lub pieczeniem skóry. Z kolei w ANN do głównych objawów należą napady kichania, świąd nosa, wyciek surowiczym oraz uczuciem blokady nosa. Stąd w analizie klinicznej skupiono się na punktach końcowych pozwalających ocenić w sposób ogólny lub specyficzny ww. wymienione objawy. Z kolei w ocenie bezpieczeństwa leków przeciwhistaminowych, kluczowym powikłaniem terapii lekami przeciwhistaminowymi jest senność i sedacja, stąd w ocenie bezpieczeństwa, obok ogólnych działań niepożądanych największą uwagę zwrócono właśnie na te objawy.

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

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

Tab. 17. Wagi punktów końcowych wg GRADE.

Punkt końcowy	Waga punktu słownie	Waga punktu numerycznie
Pokrzywka		
Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS)	Krytyczna	8
Zmiana w zakresie skali liczby bąbli	Krytyczna	7
Zmiana w zakresie skali intensywności rumienia	Krytyczna	7
Zmiana w zakresie nasilenia świądu	Krytyczna	7
Sedacja/senność	Krytyczna	7

Punkt końcowy	Waga punktu słownie	Waga punktu numerycznie
Jakiegokolwiek AE	Wysoka	6
ANN		
Zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS)	Krytyczna	8
Zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS)	Krytyczna	8
Sedacja/senność	Krytyczna	7
Jakiegokolwiek AE	Wysoka	6

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*) bezpośrednio porównujące bilastynę z lekami refundowanymi w grupie 207.1 lub, w przypadku braku ww. doniesień - badania obserwacyjne. Uwzględniano także opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwoje badaczy) oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie bilastyny w analizowanej populacji pacjentów.

7 Podsumowanie

Cel analizy oceny technologii medycznej będzie jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania bilastyny (Bellix®) w leczeniu objawowym alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki, a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet NFZ związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) przedstawiono w Tab. 18 i Tab. 19.

Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej) z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowym i całorocznym)
Interwencja (I)	Bilastyna (Bellix®)
Komparatory (C)	Substancje czynne z grupy 207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne, tj. cetyryzyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i rupatadyna
Efekty zdrowotne (O)	W zakresie skuteczności: - zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS); - zmiana wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS); W zakresie bezpieczeństwa: - sedacja/senność; - zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku – badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: - przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: - jakikolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Tab. 19. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS - pokrzywka.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej) z pokrzywką
Interwencja (I)	Bilastyna (Bellix®)
Komparatory (C)	Substancje czynne z grupy 207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne, tj. cetyryzyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i rupatadyna
Efekty zdrowotne (O)	W zakresie skuteczności: zmiana wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS);

Kryterium	Charakterystyka
	• zmiana w zakresie skali liczby bąbli; • zmiana w zakresie skali intensywności rumienia; • zmiana w zakresie nasilenia świądu; W zakresie bezpieczeństwa: • sedacja/senność; • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku – badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: • jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm MACVIA w zależności od nasilenia objawów u pacjentów wcześniej nieleczonych (dorośli i nastolatki).....	22
Rys. 2. Algorytm MACVIA w zależności od nasilenia objawów u pacjentów wcześniej leczonych (dorośli i nastolatki).	22
Rys. 3. Algorytm postępowania w alergicznym i nie-alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa.....	24

Spis tabel

Tab. 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej - pokrzywka.	14
Tab. 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej - alergiczny nieżyt nosa.	18
Tab. 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	29
Tab. 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	30
Tab. 5. Ceny preparatu Bellix® – refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 207.1.	36
Tab. 6. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.....	37
Tab. 7. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii leków przeciwhistaminowych II generacji.	38
Tab. 8. Rekomendacje refundacyjne dla bilastyny.	41
Tab. 9. Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem.	43
Tab. 10. Sposób i poziom finansowania <nazwa międzynarodowa> ze środków publicznych (NFZ).	46
Tab. 11. Charakterystyka komparatorów – cetyryzyna.	49
Tab. 12. Modyfikacja dawkowania u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.	50
Tab. 13. Charakterystyka komparatorów – lewocetyryzyna.....	54
Tab. 14. Charakterystyka komparatorów – loratadyny.	59
Tab. 15. Charakterystyka komparatorów – desloratadyna.....	63
Tab. 16. Charakterystyka komparatorów – rupatadyna.	66
Tab. 17. Wagi punktów końcowych wg GRADE.	71
Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS - alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek.	74
Tab. 19. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS - pokrzywka.	74

Bibliografia

- AAAAI 2020** Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ, Dinakar C, Ellis AK, Finegold I, Golden DBK, Greenhawt MJ, Hagan JB, Horner CC, Khan DA, Lang DM, Larenas-Linnemann DES, Lieberman JA, Meltzer EO, Oppenheimer JJ, Rank MA, Shaker MS, Shaw JL, Steven GC, Stukus DR, Wang J; Chief Editor(s):; Dykewicz MS, Wallace DV; Joint Task Force on Practice Parameters:: Dinakar C, Ellis AK, Golden DBK, Greenhawt MJ, Horner CC, Khan DA, Lang DM, Lieberman JA, Oppenheimer JJ, Rank MA, Shaker MS, Stukus DR, Wang J; Workgroup Contributors:: Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ, Finegold I, Hagan JB, Larenas-Linnemann DES, Meltzer EO, Shaw JL, Steven GC. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Oct;146(4):721-767.
- AAAAI/ACAAI 2014** Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, Sheikh J, Weldon D, Zuraw B, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CR, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA, Wallace D. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 May;133(5):1270-7.
- AAO 2015** eidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, Dawson DE, Dykewicz MS, Hackell JM, Han JK, Ishman SL, Krouse HJ, Malekzadeh S, Mims JW, Omole FS, Reddy WD, Wallace DV, Walsh SA, Warren BE, Wilson MN, Nnacheta LC; Guideline Otolaryngology Development Group. AAO-HNSF. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Feb;152(1 Suppl):S1-43.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>.
- ARIA 2016** Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, Brignardello-Petersen R, Canonica GW, Casale T, Chavannes NH, Correia de Sousa J, Cruz AA, Cuello-Garcia CA, Demoly P, Dykewicz M, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Florez ID, Fokkens W, Fonseca J, Hellings PW, Klimek L, Kowalski S, Kuna P, Laisaar KT, Larenas-Linnemann DE, Lødrup Carlsen KC, Manning PJ, Meltzer E, Mullol J, Muraro A, O'Hehir R, Ohta K, Panzner P, Papadopoulos N, Park HS, Passalacqua G, Pawankar R, Price D, Riva JJ, Roldán Y, Ryan D, Sadeghirad B, Samolinski B, Schmid-Grendelmeier P, Sheikh A, Togias A, Valero A, Valiulis A, Valovirta E, Ventresca M, Wallace D, Wasserman S, Wickman M, Wiercioch W, Yepes-Núñez JJ, Zhang L, Zhang Y, Zidarn M, Zuberbier T, Schünemann HJ. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Oct;140(4):950-958.
- ARIA 2019** Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, Klimek L, Pfaar O, Wallace D, Ansotegui I, Agache I, Bedbrook A, Bergmann KC, Bewick M, Bonniaud P, Bosnic-Anticevich S, Bossé I, Bouchard J, Boulet LP, Brozek J, Brusselle G, Calderon MA, Canonica WG, Caraballo L, Cardona V, Casale T, Cecchi L, Chu DK, Costa EM, Cruz AA, Czarlewski W, D'Amato G, Devillier P, Dykewicz M, Ebisawa M, Fauquert JL, Fokkens WJ, Fonseca JA, Fontaine JF, Gemiciglu B, van Wijk RG, Haahtela T, Halken S, Ierodiakonou D, Iinuma T, Ivancevich JC, Jutel M, Kaidashev I, Khaitov M, Kalayci O, Kleine Tebbe J, Kowalski ML, Kuna P, Kvedariene V, La Grutta S, Larenas-Linnemann D, Lau S, Laune D, Le L, Lieberman P, Lodrup Carlsen KC, Lourenço O, Marien G, Carreiro-Martins P, Melén E, Menditto E, Neffen H, Mercier G, Mosques R, Mullol J, Muraro A, Namazova L, Novellino E, O'Hehir R, Okamoto Y, Ohta K, Park HS, Panzner P, Passalacqua G, Pham-Thi N, Price D, Roberts G, Roche N, Rolland C, Rosario N, Ryan D,

	Samolinski B, Sanchez-Borges M, Scadding GK, Shamji MH, Sheikh A, Bom AT, Toppila-Salmi S, Tsiligianni I, Valentin-Rostan M, Valiulis A, Valovirta E, Ventura MT, Walker S, Wasserman S, Yorgancioglu A, Zuberbier T; Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2020 Jan;145(1):70-80.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049. Epub 2019 Oct 15. Erratum in: <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2022 Jun;149(6):2180.
ASCIA 2020	Allergic Rhinitis Clinical Update. 2020. https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ar/ASCIA_HP_Clinical_Update_Allergic_Rhinitis_2024.pdf [dostęp: 21.03.2025]
AWMSG 2011	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/bilastine-ilaxten/ [dostęp: 22.11.2024]
BSACI 2015	Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT; British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. <i>Clin Exp Allergy</i> . 2015 Mar;45(3):547-65.
BSACI 2017	Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, Mirakian R, Buckley RJ, Dixon T, Durham SR, Farooque S, Jones N, Leech S, Nasser SM, Powell R, Roberts G, Rotiroti G, Simpson A, Smith H, Clark AT. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). <i>Clin Exp Allergy</i> . 2017 Jul;47(7):856-889.
ChPL Bellix	Charakterystyka produktu leczniczego Bellix https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 22.11.2024]
ChPL Dasselta	Charakterystyka produktu leczniczego Dasselta https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/dasselta-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Flonidan	Charakterystyka produktu leczniczego Flonidan https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public
ChPL Rupaller	Charakterystyka produktu leczniczego Rupaller https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public
ChPL Zyrtec	Charakterystyka produktu leczniczego Zyrtec https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 22.11.2024]
ChPL Zyx	Charakterystyka produktu leczniczego Zyx https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 22.11.2024]
EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI 2022	Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, Ballmer-Weber B, Bangert C, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brockow K, Brzoza Z, Chong Neto HJ, Church MK, Criado PR, Danilycheva IV, Dressler C, Ensina LF, Fonacier L, Gaskins M, Gáspár K, Gelincik A, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalves M, Grattan C, Grosber M, Hamelmann E, Hébert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Kessel A, Kocatürk E, Kulthanan K, Larenas-Linnemann D, Lauerma A, Leslie TA, Magerl M, Makris M, Meshkova RY, Metz M, Micallef D, Mortz CG, Nast A, Oude-Elberink H, Pawankar R, Pigatto PD, Ratti Sisa H, Rojo Gutiérrez MI, Saini SS, Schmid-Grendelmeier P, Sekerel BE, Siebenhaar F, Siiskonen H, Soria A, Staubach-Renz P, Stingeni L, Sussman G, Szegedi A, Thomsen SF, Vadasz Z, Vestergaard C, Wedi B, Zhao Z, Maurer M. The international EAACI/GA ² LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. <i>Allergy</i> . 2022 Mar;77(3):734-766.
HAS 2016	Haute Autorité de Santé https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984017/en/bilaska-bilastine [dostęp: 22.11.2024]

ICAR 2023	Wise SK, Damask C, Roland LT, Ebert C, Levy JM, Lin S, Luong A, Rodriguez K, Sedaghat AR, Toskala E, Villwock J, Abdullah B, Akdis C, Alt JA, Ansotegui IJ, Azar A, Baroody F, Benninger MS, Bernstein J, Brook C, Campbell R, Casale T, Chaaban MR, Chew FT, Chambliss J, Cianferoni A, Custovic A, Davis EM, DelGaudio JM, Ellis AK, Flanagan C, Fokkens WJ, Franzese C, Greenhawt M, Gill A, Halderman A, Hohlfeld JM, Incorvaia C, Joe SA, Joshi S, Kuruvilla ME, Kim J, Klein AM, Krouse HJ, Kuan EC, Lang D, Larenas-Linnemann D, Laury AM, Lechner M, Lee SE, Lee VS, Loftus P, Marcus S, Marzouk H, Mattos J, McCoul E, Melen E, Mims JW, Mullol J, Nayak JV, Oppenheimer J, Orlandi RR, Phillips K, Platt M, Ramanathan M Jr, Raymond M, Rhee CS, Reitsma S, Ryan M, Sastre J, Schlosser RJ, Schuman TA, Shaker MS, Sheikh A, Smith KA, Soyka MB, Takashima M, Tang M, Tantilipikorn P, Taw MB, Tversky J, Tyler MA, Veling MC, Wallace D, Wang Y, White A, Zhang L. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. <i>Int Forum Allergy Rhinol.</i> 2023 Apr;13(4):293-859.
ISA 2020	Nettis E, Foti C, Ambrifi M, Baiardini I, Bianchi L, Borghi A, Caminati M, Canonica GW, Casciaro M, Colli L, Colombo G, Corazza M, Cristaudo A, De Feo G, De Pita' O, Di Gioacchino M, Di Leo E, Fassio F, Gangemi S, Gatta A, Hansel K, Heffler E, Incorvaia C, Napolitano M, Patruno C, Peveri S, Pigatto PD, Quecchia C, Radice A, Ramirez GA, Romita P, Rongioletti F, Rossi O, Savi E, Senna G, Triggiani M, Zucca M, Maggi E, Stingeni L. Urticaria: recommendations from the Italian Society of Allergology, Asthma and Clinical Immunology and the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology. <i>Clin Mol Allergy.</i> 2020 May 6;18:8.
KLR 2012	ZASADY POSTĘPOWANIA W ALERGICZNYM NIEŻYCIE NOSA. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Łódź 2012.
MP	https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.17.3 .
NCPE 2011	National Centre for Pharmacoeconomics , Ireland https://www.ncpe.ie/bilastine-drynol/ [dostęp: 22.11.2024]
Nowicki 2020	Urticaria. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society and the Polish Society of Allergology. <i>Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny.</i> 2020;107(1):1-14. doi:10.5114/dr.2020.93966.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.
ORP 265/2014	Opinia Rady Przejrzystości https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/210/ORP/U_33_544_140915_opinia_265_cetirizinum_off_label.pdf [dostęp: 22.11.2024]
ORP 272/2014	Opinia Rady Przejrzystości https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/217/ORP/U_33_551_140915_opinia_272_loratadinum_off_label_skorygowana.pdf [dostęp: 22.11.2024]
PTA 2013	Krzych-Fałta E, Samoliński B. Polskie standardy leczenia alergicznego nieżytu nosa. <i>Lekarz POZ.</i> 2016;2(1):58-60.
PTA/PTD 2020	Urticaria. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society and the Polish Society of Allergology. <i>Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny.</i> 2020;107(1):1-14.
Rekomendacja 159/2013	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/223/REK/RP_159_2013_Hitaxa.pdf [dostęp: 22.11.2024]

Rekomendacja 160/2013	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/224/REK/RP_160_2013_Hitaxa.pdf [dostęp: 22.11.2024]
Rekomendacja 43/2021	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/019/REK/2021_04_06_BP_Rekomendacja_nr_43_2021_Rupaller_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 22.11.2024]
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
SM 2011	Scottish Medicines Consortium https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bilastine-ilaxten-nonsubmission-73011/ [dostęp: 22.11.2024]
SRP 236/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/224/SRP/U_34_532_131112_stanowisko_236_Hitaxa_EAN_5909990981359_tabletki_2.5mg.pdf [dostęp: 22.11.2024]
SRP 238/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/223/SRP/U_34_534_131112_stanowisko_238_Hitaxa_EAN_5909990981458_roztwor_doustny.pdf [dostęp: 22.11.2024]
SRP 43/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/019/SRP/U_15_98_06042021_s_43_Rupaller_rupatadinum.pdf [dostęp: 22.11.2024]
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)

