



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji

Cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: BOR.434.22.2016

Data ukończenia: wrzesień 2016

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czerwonym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AZS	Atopowe Zapalenie Skóry
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
LPH	Leki przeciwhistaminowe
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

Spis treści

1. Informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Technologia oceniania	9
2.1.1. Informacje podstawowe	9
2.1.2. Wskazania zarejestrowane	12
2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
2.2. Problem zdrowotny	15
2.2.1. Alergie pokarmowe	15
2.2.2. Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy	17
2.2.3. Atopowe zapalenie skóry	19
2.3. Technologie alternatywne	20
2.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
3. Analiza kliniczna	28
3.1. Metodologia analizy klinicznej	28
3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	30
3.2.1. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa	32
3.2.2. Opinie eksperckie	38
4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	44
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	51
5. Kluczowe informacje i wnioski	51
6. Źródła	56
7. Załączniki	58
7.1. Strategie wyszukiwania Agencji	58
7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia	61

1. Informacje o zleceniu

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

2016-04-01

PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) zawierające substancję czynne: cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna:

Substancja czynna	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
Cetirizinum	- atopowe zapalenie skóry; - alergia pokarmowa – u pacjentów od 6 miesiąca życia; - reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesiąca życia
Levocetirizini dihydrochloridum	- atopowe zapalenie skóry; - alergia pokarmowa – u pacjentów od 6 miesiąca życia; - reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesiąca życia
Loratadinum	- atopowe zapalenie skóry – u pacjentów od 2 roku życia; - alergia pokarmowa – u pacjentów od 2 roku życia; - reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 2 roku życia

Typ zlecenia: na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Oceniana technologia medyczna:

Zestawienie produktów leczniczych zawierających cetyryzynę, lewocetyryzynę, loratadynę – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka, zawartość opakowania, kod EAN
Cetyryzyna	Alermed, tabl. powł., 10 mg, 30 szt., 5909990910793
	Allertec, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990569441
	Allertec, syrop, 5 mg/5 ml, 1 but.po 100 ml, 5909990851119
	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml, 10 ml w but. z kropłomierzem, 5909991103811
	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml, 20 ml w but. z kropłomierzem, 5909991103835
	Amertil, tabl. powł., 10 mg, 20 szt., 5909990410729
	Amertil, tabl. powł., 10 mg, 30 szt., 5909990410736
	Cetigran, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl. (4 blist. po 7 szt.), 5909990044559
	Cetirizine Genoptim, tabl. powł., 10 mg, 30 szt., 5909990969739
	Letizen, tabl. powł., 10 mg, 20 szt., 5909990869725
	Zyrtec, tabl. powł., 10 mg, 30 szt. (3 blist. po 10 szt.), 5909990184637

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka, zawartość opakowania, kod EAN
	Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml, 20 ml, 5909990184736
	Zyrtec, roztwór do stosowania doustnego, 1 mg/ml, 75 ml, 5909990781515
Lewocetyryzyna	Ahist, tabl., 5 mg, 28 szt., 5909991036065
	Cezera, tabl. powl., 5 mg, 20 szt. (2 blist. po 10 szt.), 5909990656929
	Cezera, tabl. powl., 5 mg, 28 szt., 5909990656936
	Cezera, tabl. powl., 5 mg, 30 szt. (3 blist. po 10 szt.), 5909990656943
	Cezera, tabl. powl., 5 mg, 90 tabl., 5909991192600
	Contrahist, tabl. powl., 5 mg, 56 szt., 5906414000726
	Contrahist, tabl. powl., 5 mg, 84 szt., 5906414000733
	Contrahist, roztwór doustny, 0,5 mg/ml, 1 but. po 200 ml, 5909990904099
	Contrahist, tabl. powl., 5 mg, 28 szt., 5909990904129
	Lecetax, tabl. powl., 5 mg, 28 szt., 5909990997640
	Levocado, roztwór doustny, 0,5 mg/ml, 1 but. po 200 ml, 5909991238995
	Levocetirizine Genoptim, tabl. powl., 5 mg, 28 szt., 5909991099862
	Lirra, tabl. powl., 5 mg, 56 tabl., 5902020241133
	Lirra, tabl. powl., 5 mg, 84 tabl., 5902020241140
	Nossin, tabl. powl., 5 mg, 28 szt., 5909991060589
	Votrezin, tabl. powl., 5 mg, 28 szt., 5909990961269
	Xyzal, tabl. powl., 5 mg, 7 szt. (1 blist. po 7 szt.), 5909990918041
	Xyzal, tabl. powl., 5 mg, 28 szt. (4 blist. po 7 szt.), 5909990918072
	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0,5 mg/ml, 1 szt. (1 but. po 200 ml), 5909990619627
	Zenaro, tabl. powl., 5 mg, 28 szt., 5909990781720
Zyx, tabl. powl., 5 mg, 56 szt., 5907695215014	
Zyx, tabl. powl., 5 mg, 28 szt., 5909990765034	
Loratadyna	Aleric Lora, tabl., 10 mg, 30 szt., 5909990880836
	Aleric Lora, tabl., 10 mg, 60 tabl., 5909990944361
	Flonidan, tabl., 10 mg, 60 szt. (6 blist. po 10 szt.), 5909990223343
	Flonidan, tabl., 10 mg, 90 szt. (9 blist. po 10 szt.), 5909990223350
	Flonidan, tabl., 10 mg, 30 szt. (3 blist. po 10 szt.), 5909990739233
	Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml, 120 ml, 5909990739318
	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg, 60 szt. (6 blist. po 10 szt.), 5909990670253
	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg, 90 szt. (9 blist. po 10 szt.), 5909990670260
	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg, 30 szt. (3 blist. po 10 szt.), 5909990795420
	Loratan, syrop, 5 mg/5 ml, 125 ml, 5909990839018
	Loratan, kaps. miękkie, 10 mg, 30 szt. (2 blist. po 15 szt.), 5909990909049

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Substancja czynna	Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny
Cetyryzyna	Alermed	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o., ul. Ostrzykowizna 14A, 05-170 Zakroczym
	Allertec	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A., ul. Karolkowa 22/24, 01-207 Warszawa
	Amertil	BIOFARM Sp. z o.o., ul. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznań
	CetAlergin	ICN Polfa Rzeszów S.A., ul. Przemysłowa 2, 35-959 Rzeszów
	Cetigran	AXXON Sp. z o.o., ul. Puławska 314, 02-819 Warszawa
	Cetirizine Genoptim	SYNOPTIS PHARMA SP. Z O.O. Polska, ul. Krakowiaków 65, 02-255 Warszawa
	Letizen	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
	Zyrtec	VEDIM Sp. z o.o., ul. Kruczkowskiego 8, 00-380 Warszawa
Lewocetyryzyna	Ahist	Generics [UK] Ltd, Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Wielka Brytania
	Cezera	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
	Contrahist	Adamed Sp. z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czosnów, Polska
	Lecetax	Axxon Sp. z o.o., ul. Puławska 314, 02-819 Warszawa
	Nossin	Apotex Europe B.V., Darwinweg 20, 2333 CR Leiden, Holandia
	Votrezin	Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Austria
	Xyzal	VEDIM Sp. z o.o., ul. Kruczkowskiego 8, 00-380 Warszawa
Zenaro	Zentiva k.s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska	

Substancja czynna	Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny
	Zyx	BIOFARM Sp. z o.o., ul. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznań
Loratadyna	Aleric Lora	US Pharmacia Sp. z o.o., ul. Ziębicka 40, 50-507 Wrocław
	Flonidan	Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Austria
	Loratadyna Galena	Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy GALENA", ul. Krucza 62, 50-984 Wrocław
	Loratan	„Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej Hasco-Lek” S.A., 51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242 E

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z uwzględnieniem:

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

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnych: cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych:

- cetyryzyna:
 - atopowe zapalenie skóry;
 - alergia pokarmowa – u pacjentów od 6 miesiąca życia;
 - reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesiąca życia;
- lewocetyryzyna:
 - atopowe zapalenie skóry;
 - alergia pokarmowa – u pacjentów od 6 miesiąca życia;
 - reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesiąca życia;
- loratadyna:
 - atopowe zapalenie skóry – u pacjentów od 2 roku życia;
 - alergia pokarmowa – u pacjentów od 2 roku życia;
 - reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 2 roku życia.

Dodatkowe informacje:

Cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna w ocenianych wskazaniach były już przedmiotem oceny Agencji: raport nr: AOTM-OT-434-26/2013: Cetyryzyna i Loratadyna we wskazaniach: alergie pokarmowe, reakcje anafilaktyczne (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) – od 6. miesiąca życia, atopowe zapalenie skóry; Lewocetyryzyna we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry, Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Warszawa, 22 listopada 2013 r.

Powyższe opracowania stanowią niezbędne załączniki do niniejszego opracowania. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania AOTM-RK-434-26/2013.

Wystąpiono z prośbą o przygotowanie opinii eksperckich do konsultantów krajowych i wojewódzkich. Do opracowania analitycznego włączono 3 opinie eksperckie otrzymane w przedmiotowej sprawie.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przedstawienie danych dotyczących kosztów refundacji produktów leczniczych zawierających substancje, czynne cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna. W dniu 2 września 2016 r. otrzymano odpowiedź w przedmiotowej sprawie.

2.1. Technologia oceniania

2.1.1. Informacje podstawowe

Cetyryzyna

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe o działaniu ogólnym; pochodne piperazyny. Kod ATC: R06A E07.

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

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

Badania u zdrowych ochotników wykazały, że cetyryzyna w dawkach 5 i 10 mg silnie hamuje reakcję prowadzącą do powstawania bąbli pokrzywkowych i zaczerwienienia, wywołaną śródskórnym podaniem histaminy w bardzo dużych stężeniach, ale nie ustalono związku tego działania ze skutecznością.

W trwającym 35 dni badaniu, przeprowadzonym u dzieci w wieku od 5 do 12 lat, nie stwierdzono tolerancji na przeciwhistaminowe działanie cetyryzyny (hamowanie powstawania bąbli pokrzywkowych i zaczerwienienia). Po przerwaniu leczenia cetyryzyną podawaną wielokrotnie, skóra odzyskuje normalną reaktywność na histaminę w ciągu 3 dni.

W sześciotygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem 186 pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz współistniejącą, łagodną lub umiarkowaną astmą, cetyryzyna stosowana w dawce 10 mg raz na dobę łagodziła objawy zapalenia błony śluzowej nosa i nie wpływała na czynność płuc. Badanie to potwierdza bezpieczeństwo stosowania cetyryzyny u pacjentów z alergią i z łagodną lub umiarkowaną astmą.

W badaniu kontrolowanym placebo cetyryzyna podawana w dużej dawce dobowej wynoszącej 60 mg przez siedem dni nie powodowała statystycznie znamiennego wydłużenia odstępu QT.

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

Pokarm nie zmniejsza stopnia wchłaniania cetyryzyny, lecz zmniejsza szybkość wchłaniania cetyryzyny. W przypadku podawania cetyryzyny w postaci roztworu, kapsulek i tabletek, biodostępność jest podobna.

Szczególne grupy pacjentów

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

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

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

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

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

(ChPL Alermed, ChPL Allertec, ChPL Amertil, ChPL CetAlergin, ChPL Cetigran, ChPL Letizen, ChPL Zyrtec)

Lewocetyryzyna

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, pochodne piperazyny. Kod ATC: R06A E09.

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

Badania dotyczące wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do receptorów H1 u ludzi ($K_i = 3,2$ nmol/l). Lewocetyryzyna ma dwukrotnie większe powinowactwo niż cetyryzyna ($K_i = 6,3$ nmol/l). Okres półtrwania procesu odłączania lewocetyryzyny od receptorów H1 wynosi 115 ± 38 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. Właściwości farmakodynamiczne lewocetyryzyny oceniano w randomizowanych badaniach przeprowadzonych z grupą kontrolną: W badaniu porównującym wpływ stosowania lewocetyryzyny w dawce 5 mg, desloratadyny w dawce 5 mg i placebo na pohistaminowy bąbel i rumień, leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne hamowanie powstawania bąbla i rumienia – działanie to było najsilniejsze w ciągu pierwszych 12 godzin i utrzymywało się przez 24 godziny, ($p < 0,001$) w porównaniu z placebo i desloratadyną.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, w modelu z użyciem komory prowokacyjnej początek działania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w łagodzeniu objawów wywołanych ekspozycją na pyłki obserwowano po 1 godzinie od przyjęcia leku.

Badania in vitro (komory Boydena i linie komórkowe) wykazały, że lewocetyryzyna hamuje indukowaną przez eotaksynę przezśródbłonkową migrację eozynofiliów przez komórki skóry i płuc. W eksperymentalnym badaniu farmakodynamicznym in vivo (technika okienek skórnych) u 14 dorosłych pacjentów, w porównaniu z placebo, wykazano trzy główne działania hamujące lewocetyryzyny w dawce 5 mg w ciągu pierwszych 6 godzin reakcji wywołanej pyłkami: hamowanie uwalniania VCAM-1, zmianę przepuszczalności naczyń i zmniejszenie napływu eozynofiliów.

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

W trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym z udziałem 551 dorosłych pacjentów (w tym 276 pacjentów leczonych lewocetyryzyną) z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (objawy występowały przez 4 dni w tygodniu, przez co najmniej 4 kolejne tygodnie) i uczulonych na roztocza kurzu domowego i pyłki traw wykazano, że lewocetyryzyna w dawce 5 mg była klinicznie i statystycznie istotnie bardziej skuteczna niż placebo w łagodzeniu objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa ocenianych w skali TSS (punktowy wskaźnik nasilenia objawów klinicznych, ang. total symptom score – TSS) przez cały czas trwania badania; nie występowało zjawisko tachyfilaksji. Przez cały czas trwania badania lewocetyryzyna istotnie poprawiała jakość życia pacjentów.

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

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

- badanie kliniczne, w którym 29 dzieci w wieku od 2 do 6 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa leczono lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg podawaną dwa razy na dobę przez 4 tygodnie
- badanie kliniczne, w którym 114 dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną leczono lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg podawaną dwa razy na dobę przez 2 tygodnie
- badanie kliniczne, w którym 45 dzieci w wieku od 6 do 11 miesięcy z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną leczono lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg podawaną raz na dobę przez 2 tygodnie
- długoterminowe (18-miesięczne) badanie kliniczne z udziałem 255 pacjentów z chorobą atopową leczonych lewocetyryzyną, będących w wieku od 12 do 24 miesięcy w momencie włączenia do badania.

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

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo, w którym uczestniczyło 166 pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, 85 pacjentów przyjmowało placebo, a 81 lewocetyryzynę w dawce 5 mg raz na dobę przez 6 tygodni. Leczenie lewocetyryzyną w porównaniu z placebo powodowało istotne zmniejszenie nasilenia świądu w pierwszym tygodniu oraz w całym okresie leczenia. Stosowanie lewocetyryzyny, w porównaniu z placebo, powodowało także większą poprawę zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów, ocenianej na podstawie wskaźnika jakości życia w chorobach dermatologicznych (ang. Dermatology Life Quality Index).

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne: wpływ na reakcje skórne wywołane przez histaminę nie jest związany ze stężeniem leku w osoczu.

W zapisach EKG nie wykazano znaczącego wpływu lewocetyryzyny na odstęp QT.

Farmakokinetyka lewocetyryzyny ma przebieg liniowy i jest niezależna od dawki i czasu, oraz wykazuje małą zmienność osobniczą. Profil farmakokinetyczny w przypadku podania samego enancjomeru jest taki sam, jak w przypadku podania cetyryzyny. Podczas procesu wchłaniania i eliminacji nie dochodzi do odwrócenia chiralności.

Dzieci i młodzież:

Dane z badania oceniającego farmakokinetykę u dzieci, w którym 14 dzieciom w wieku od 6 do 11 lat, o masie ciała od 20 do 40 kg podawano doustnie lewocetyryzynę w pojedynczej dawce 5 mg, wykazały w porównaniu krzyżowym, że wartości C_{max} i AUC były około 2-krotnie większe niż u zdrowych dorosłych ochotników. Średnie stężenie maksymalne (C_{max}) wynosiło 450 ng/ml i było osiągnięte średnio po 1,2 godziny; znormalizowany względem masy ciała klirens całkowity był o 30% większy, a okres półtrwania eliminacji był o 24% krótszy u dzieci niż u osób dorosłych. Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Przeprowadzono retrospektywną analizę farmakokinetyczną w populacji 324 pacjentów (181 dzieci w wieku od 1 do 5 lat, 18 dzieci w wieku od 6 do 11 lat i 124 dorosłych w wieku od 18 do 55 lat), którzy otrzymywali lewocetyryzynę w dawce pojedynczej lub w dawkach wielokrotnych od 1,25 mg do 30 mg. Uzyskane z tej analizy dane wskazują, że przewidywane stężenie w osoczu po podaniu dawki 1,25 mg raz na dobę dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 5 lat jest podobne do stężenia w osoczu osób dorosłych otrzymujących dawkę 5 mg raz na dobę.

Zaburzenia czynności wątroby:

Nie badano farmakokinetyki lewocetyryzyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby (wątrobowokomórkowymi, cholestatycznymi lub z żółciową marskością

wątroby), którym podawano 10 lub 20 mg cetyryzyny (racematu) w dawce pojedynczej, obserwowano wydłużenie okresu półtrwania o 50% przy jednoczesnym zmniejszeniu klirensu o 40% w porównaniu ze zdrowymi osobami (ChPL Cezera, ChPL Contrahist, ChPL Xyzal, ChPL Zenaro, ChPL Zyx).

Loratadyna

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego. Kod ATC: R06 AX 13.

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

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

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

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

Po podaniu doustnym loratadyna dobrze i szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i w dużym stopniu podlega intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia, głównie z udziałem CYP3A4 i CYP2D6. Główny metabolit, desloratadyna, jest czynny farmakologicznie i w dużym stopniu jest odpowiedzialny za działanie kliniczne. Maksymalne stężenie loratadyny i desloratadyny w osoczu występuje odpowiednio po 1–1,5 h i 1,5–3,7 h od podania.

Loratadyna w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (97–99%), natomiast jej czynny metabolit w umiarkowanym stopniu (73–76%).

Średni okres półtrwania wynosi 8,4 h (w zakresie od 3 do 20 h) dla loratadyny i 28 h (w zakresie od 8,8 do 92 h) dla czynnego metabolitu.

Okolo 40% podanej dawki wydalane jest z moczem, a 42% z kałem w ciągu 10 dni, głównie w postaci sprzężonych metabolitów. Okolo 27% podanej dawki wydalana się z moczem w ciągu pierwszych 24 h. Mniej niż 1% substancji czynnej wydalane jest w postaci niezmienionej loratadyny i jej czynnego metabolitu.

Biodostępność loratadyny i jej czynnego metabolitu jest proporcjonalna do dawki. Profil farmakokinetyczny loratadyny i jej czynnego metabolitu jest podobny w grupie zdrowych, dorosłych ochotników i w grupie zdrowych ochotników w podeszłym wieku.

Równoczesne przyjmowanie produktu z pokarmem może spowodować nieznaczne opóźnienie wchłaniania loratadyny, bez wpływu na działanie kliniczne.

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

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

(ChPL Aleric Lora, ChPL Flonidan, ChPL Loratadyna Galena, ChPL Loratan).

2.1.2. Wskazania zarejestrowane

Cetyryzyna

Dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej produktów leczniczych zawierających substancję czynną cetyryzyna dotyczy następujących wskazań:

- przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa,
- sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (katar sienny),

- alergicznego zapalenia spojówek (dotyczy preparatów Alermed, Alerzina, Amefar, CetAlergin Ten, Cetyryzyna–EGIS),
- przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.

Wielkość DDD dla cetyryzyny określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 10 mg.

Loratadyna

Dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej produktów leczniczych zawierających substancję czynną loratadyna dotyczy następujących wskazań:

- przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa,
- sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (katar sienny),
- przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.

Wielkość DDD dla loratadyny określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 10 mg.

Lewocetyryzyna

Dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej produktów leczniczych zawierających substancję czynną lewocetyryzyna dotyczy następujących wskazań:

- przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa,
- sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (katar sienny),
- przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.

Wielkość DDD dla lewocetyryzyny określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 5 mg.

2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Poniżej zestawiono opinie Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania przedmiotowych leków we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Tabela 1. Wcześniejsze opinie wiążące się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia/ stanowisko Rady Przejrzystości Opinia/rekomendacja Prezesa Agencji
Opinia Rady Przejrzystości nr 265/2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną cetirizinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	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; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesiąca życia. Uzasadnienie: Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.
Opinia Rady Przejrzystości nr 271/2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną levocetirizini dihydrochloridum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających substancję czynną: levocetirizinum dihydrochloridum wyrażoną w opinii nr 316/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. we wskazaniach: atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesiąca życia. Uzasadnienie: Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie
Opinia Rady Przejrzystości nr 272/2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną loratadinum w	Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających substancję czynną: levocetirizinum dihydrochloridum wyrażoną w opinii nr 316/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. we wskazaniach: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergia pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia.

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia/ stanowisko Rady Przejrzystości Opinia/rekomendacja Prezesa Agencji																																								
zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	Uzasadnienie: Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.																																								
Opinia Rady Przejrzystości nr 316/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: cetirizinum, loratadinum i levocetirizini dihydrochloridum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	Rada uznaje za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne cetirizinum, loratadinum i levocetirizini dihydrochloridum w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Zdaniem Rady należy ograniczyć finansowanie preparatów loratadyny do populacji pacjentów powyżej 2 roku życia. Uzasadnienie: Dostępne doniesienia naukowe, opinia i doświadczenie ekspertów klinicznych, oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że substancje czynne cetirizinum, loratadinum i levocetirizini dihydrochloridum mogą być użyteczne w łagodzeniu objawów alergii pokarmowej, reakcji anafilaktycznych (obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki) oraz atopowego zapalenia skóry. Biorąc pod uwagę brak badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów zawierających loratadynę u dzieci poniżej 2 roku życia, należy rozważyć zaprzestanie ich finansowania ze środków publicznych dla tej grupy pacjentów.																																								
Opinia Rady Przejrzystości nr 219/2012 z dnia 1 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w dermatologii, reumatologii i pediatrii w chorobach określonych w załączniku do pisma o sygnaturze MZ-PLA-460-13121-36/JOR/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w ChPL	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją następujących technologii:</p> <table border="1" data-bbox="496 696 1476 2027"> <thead> <tr> <th data-bbox="496 696 1254 777">Nazwa leku; postać jednostka dawki, wielkość opakowania zewnętrznego; EAN</th> <th data-bbox="1254 696 1476 777">Zakres wnioskowanych wskazań pozarejestacyjnych</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Alermed (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 20 tabl.; 5909991075224</td><td rowspan="20">atopowe zapalenie skóry; alergie pokarmowe, reakcje anafilaktyczne (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) - od 6 miesiąca życia</td></tr> <tr><td>Alermed (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 30 tabl.; 5909990910793</td></tr> <tr><td>Allertec (Cetirizinum); syrop 5mg/5 ml 1 but.a 100 ml; 5909990851119</td></tr> <tr><td>Allertec (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 30 tabl.; 5909990569441</td></tr> <tr><td>Allertec (Cetirizinum); krople doustne, roztwór 10mg/ml 10 ml w but. z kropłomierzem; 5909991103811</td></tr> <tr><td>Allertec (Cetirizinum); krople doustne, roztwór 10mg/ml 20 ml w but. z kropłomierzem; 5909991103835</td></tr> <tr><td>Amertil (Ce irizinum); roztwór doustny 1mg/ml 200 ml (but.); 5909990215393</td></tr> <tr><td>Amertil (Ce irizinum); tabl. powł. 10mg 20 tabl.; 5909990410729</td></tr> <tr><td>Amertil (Ce irizinum); tabl. powł. 10mg 30 tabl.; 5909990410736</td></tr> <tr><td>CetAlergin (Cetirizinum); syrop 1mg/ml 75 ml; 5909990857012</td></tr> <tr><td>CetAlergin (Cetirizinum); syrop 1mg/ml 150 ml; 5909990857029</td></tr> <tr><td>CetAlergin (Cetirizinum); krople 10mg/ml 10 ml; 5909990857111</td></tr> <tr><td>CetAlergin (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 20 tabl.; 5909990872626</td></tr> <tr><td>Ce igran (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 28 tabl.; 5909990044559</td></tr> <tr><td>Letizen (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 20 tabl.; 5909990869725</td></tr> <tr><td>Zyrtec (Cetirizinum); roztwór do stosowania doustnego 1mg/ml 75 ml; 5909990781515</td></tr> <tr><td>Zyrtec (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 20 tabl.; 5909990184620</td></tr> <tr><td>Zyrtec (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 30 tabl.; 5909990184637</td></tr> <tr><td>Zyrtec (Cetirizinum); krople doustne 10mg/ml 10 ml; 5909990184712</td></tr> <tr><td>Zyrtec (Cetirizinum); krople doustne 10mg/ml 20 ml; 5909990184736</td></tr> <tr><td>Cezera (Levocetirizini dihydrochloridum); tabl. powł. 5mg 20 tabl.; 5909990656929</td><td rowspan="8">atopowe zapalenie skóry</td></tr> <tr><td>Cezera (Levocetirizini dihydrochloridum); tabl. powł. 5mg 30 tabl.; 5909990656943</td></tr> <tr><td>Contrahist (Levocetirizini dihydrochloridum); roztwór doustny 0,5mg/ml 200 ml; 5909990904099</td></tr> <tr><td>Contrahist (Levocetirizini dihydrochloridum); tabl. powł. 5mg 28 tabl.; 5909990904129</td></tr> <tr><td>Xyzal (Levoce irizini dihydrochloridum); tabl. powł. 5mg 7 tabl.; 5909990918041</td></tr> <tr><td>Xyzal (Levoce irizini dihydrochloridum); tabl. powł. 5mg 28 tabl.; 5909990918072</td></tr> <tr><td>Xyzal 0,5 (Levocetirizini dihydrochloridum); roztwór do stosowania doustnego 0,5mg/ml 200 ml (but); 5909990619627</td></tr> <tr><td>Zenaro (Levoce irizini dihydrochloridum); tabl. powł. 5mg 28 tabl.; 5909990781720</td></tr> <tr><td>Zyx (Levocetirizini dihydrochloridum); tabl. powł. 5mg 28 tabl.; 5909990765034</td><td rowspan="6">atopowe zapalenie skóry; alergie pokarmowe, reakcje anafilaktyczne (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) - od 6 miesiąca życia</td></tr> <tr><td>Aleric (Loratadinum); tabl. 10mg 30 tabl.; 5909990880836</td></tr> <tr><td>Claritine (Loratadinum); syrop 1mg/ml 120 ml; 5909990355419</td></tr> <tr><td>Claritine (Loratadinum); tabl. 10mg 30 tabl.; 5909990121526</td></tr> <tr><td>Flonidan (Loratadinum); zawiesina doustna 1mg/ml 120 ml; 5909990739318</td></tr> <tr><td>Flonidan (Loratadinum); tabl. 10mg 60 tabl.; 5909990223343</td></tr> <tr><td>Flonidan (Loratadinum); tabl. 10mg 90 tabl.; 5909990223350</td></tr> </tbody> </table>	Nazwa leku; postać jednostka dawki, wielkość opakowania zewnętrznego; EAN	Zakres wnioskowanych wskazań pozarejestacyjnych	Alermed (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 20 tabl.; 5909991075224	atopowe zapalenie skóry; alergie pokarmowe, reakcje anafilaktyczne (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) - od 6 miesiąca życia	Alermed (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 30 tabl.; 5909990910793	Allertec (Cetirizinum); syrop 5mg/5 ml 1 but.a 100 ml; 5909990851119	Allertec (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 30 tabl.; 5909990569441	Allertec (Cetirizinum); krople doustne, roztwór 10mg/ml 10 ml w but. z kropłomierzem; 5909991103811	Allertec (Cetirizinum); krople doustne, roztwór 10mg/ml 20 ml w but. z kropłomierzem; 5909991103835	Amertil (Ce irizinum); roztwór doustny 1mg/ml 200 ml (but.); 5909990215393	Amertil (Ce irizinum); tabl. powł. 10mg 20 tabl.; 5909990410729	Amertil (Ce irizinum); tabl. powł. 10mg 30 tabl.; 5909990410736	CetAlergin (Cetirizinum); syrop 1mg/ml 75 ml; 5909990857012	CetAlergin (Cetirizinum); syrop 1mg/ml 150 ml; 5909990857029	CetAlergin (Cetirizinum); krople 10mg/ml 10 ml; 5909990857111	CetAlergin (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 20 tabl.; 5909990872626	Ce igran (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 28 tabl.; 5909990044559	Letizen (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 20 tabl.; 5909990869725	Zyrtec (Cetirizinum); roztwór do stosowania doustnego 1mg/ml 75 ml; 5909990781515	Zyrtec (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 20 tabl.; 5909990184620	Zyrtec (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 30 tabl.; 5909990184637	Zyrtec (Cetirizinum); krople doustne 10mg/ml 10 ml; 5909990184712	Zyrtec (Cetirizinum); krople doustne 10mg/ml 20 ml; 5909990184736	Cezera (Levocetirizini dihydrochloridum); tabl. powł. 5mg 20 tabl.; 5909990656929	atopowe zapalenie skóry	Cezera (Levocetirizini dihydrochloridum); tabl. powł. 5mg 30 tabl.; 5909990656943	Contrahist (Levocetirizini dihydrochloridum); roztwór doustny 0,5mg/ml 200 ml; 5909990904099	Contrahist (Levocetirizini dihydrochloridum); tabl. powł. 5mg 28 tabl.; 5909990904129	Xyzal (Levoce irizini dihydrochloridum); tabl. powł. 5mg 7 tabl.; 5909990918041	Xyzal (Levoce irizini dihydrochloridum); tabl. powł. 5mg 28 tabl.; 5909990918072	Xyzal 0,5 (Levocetirizini dihydrochloridum); roztwór do stosowania doustnego 0,5mg/ml 200 ml (but); 5909990619627	Zenaro (Levoce irizini dihydrochloridum); tabl. powł. 5mg 28 tabl.; 5909990781720	Zyx (Levocetirizini dihydrochloridum); tabl. powł. 5mg 28 tabl.; 5909990765034	atopowe zapalenie skóry; alergie pokarmowe, reakcje anafilaktyczne (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) - od 6 miesiąca życia	Aleric (Loratadinum); tabl. 10mg 30 tabl.; 5909990880836	Claritine (Loratadinum); syrop 1mg/ml 120 ml; 5909990355419	Claritine (Loratadinum); tabl. 10mg 30 tabl.; 5909990121526	Flonidan (Loratadinum); zawiesina doustna 1mg/ml 120 ml; 5909990739318	Flonidan (Loratadinum); tabl. 10mg 60 tabl.; 5909990223343	Flonidan (Loratadinum); tabl. 10mg 90 tabl.; 5909990223350
Nazwa leku; postać jednostka dawki, wielkość opakowania zewnętrznego; EAN	Zakres wnioskowanych wskazań pozarejestacyjnych																																								
Alermed (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 20 tabl.; 5909991075224	atopowe zapalenie skóry; alergie pokarmowe, reakcje anafilaktyczne (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) - od 6 miesiąca życia																																								
Alermed (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 30 tabl.; 5909990910793																																									
Allertec (Cetirizinum); syrop 5mg/5 ml 1 but.a 100 ml; 5909990851119																																									
Allertec (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 30 tabl.; 5909990569441																																									
Allertec (Cetirizinum); krople doustne, roztwór 10mg/ml 10 ml w but. z kropłomierzem; 5909991103811																																									
Allertec (Cetirizinum); krople doustne, roztwór 10mg/ml 20 ml w but. z kropłomierzem; 5909991103835																																									
Amertil (Ce irizinum); roztwór doustny 1mg/ml 200 ml (but.); 5909990215393																																									
Amertil (Ce irizinum); tabl. powł. 10mg 20 tabl.; 5909990410729																																									
Amertil (Ce irizinum); tabl. powł. 10mg 30 tabl.; 5909990410736																																									
CetAlergin (Cetirizinum); syrop 1mg/ml 75 ml; 5909990857012																																									
CetAlergin (Cetirizinum); syrop 1mg/ml 150 ml; 5909990857029																																									
CetAlergin (Cetirizinum); krople 10mg/ml 10 ml; 5909990857111																																									
CetAlergin (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 20 tabl.; 5909990872626																																									
Ce igran (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 28 tabl.; 5909990044559																																									
Letizen (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 20 tabl.; 5909990869725																																									
Zyrtec (Cetirizinum); roztwór do stosowania doustnego 1mg/ml 75 ml; 5909990781515																																									
Zyrtec (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 20 tabl.; 5909990184620																																									
Zyrtec (Cetirizinum); tabl. powł. 10mg 30 tabl.; 5909990184637																																									
Zyrtec (Cetirizinum); krople doustne 10mg/ml 10 ml; 5909990184712																																									
Zyrtec (Cetirizinum); krople doustne 10mg/ml 20 ml; 5909990184736																																									
Cezera (Levocetirizini dihydrochloridum); tabl. powł. 5mg 20 tabl.; 5909990656929	atopowe zapalenie skóry																																								
Cezera (Levocetirizini dihydrochloridum); tabl. powł. 5mg 30 tabl.; 5909990656943																																									
Contrahist (Levocetirizini dihydrochloridum); roztwór doustny 0,5mg/ml 200 ml; 5909990904099																																									
Contrahist (Levocetirizini dihydrochloridum); tabl. powł. 5mg 28 tabl.; 5909990904129																																									
Xyzal (Levoce irizini dihydrochloridum); tabl. powł. 5mg 7 tabl.; 5909990918041																																									
Xyzal (Levoce irizini dihydrochloridum); tabl. powł. 5mg 28 tabl.; 5909990918072																																									
Xyzal 0,5 (Levocetirizini dihydrochloridum); roztwór do stosowania doustnego 0,5mg/ml 200 ml (but); 5909990619627																																									
Zenaro (Levoce irizini dihydrochloridum); tabl. powł. 5mg 28 tabl.; 5909990781720																																									
Zyx (Levocetirizini dihydrochloridum); tabl. powł. 5mg 28 tabl.; 5909990765034	atopowe zapalenie skóry; alergie pokarmowe, reakcje anafilaktyczne (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) - od 6 miesiąca życia																																								
Aleric (Loratadinum); tabl. 10mg 30 tabl.; 5909990880836																																									
Claritine (Loratadinum); syrop 1mg/ml 120 ml; 5909990355419																																									
Claritine (Loratadinum); tabl. 10mg 30 tabl.; 5909990121526																																									
Flonidan (Loratadinum); zawiesina doustna 1mg/ml 120 ml; 5909990739318																																									
Flonidan (Loratadinum); tabl. 10mg 60 tabl.; 5909990223343																																									
Flonidan (Loratadinum); tabl. 10mg 90 tabl.; 5909990223350																																									

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia/ stanowisko Rady Przejrzystości Opinia/rekomendacja Prezesa Agencji	
	Flonidan (Loratadinum); tabl. 10mg 30 tabl.; 5909990739233	
	Loratadyna Galena (Loratadinum); tabl. 10mg 60 tabl.; 5909990670253	
	Loratadyna Galena (Loratadinum); tabl. 10mg 90 tabl.; 5909990670260	
	Loratadyna Galena (Loratadinum); tabl. 10mg 30 tabl.; 5909990795420	
	Loratan (Loratadinum); kaps. miękkie 10mg 30 kaps.; 5909990909049	
	Loratan (Loratadinum); syrop 5mg/5ml 125 ml (but); 5909990839018	
	Uzasadnienie: Zdaniem Rady długotrwała praktyka kliniczna oraz istniejące dowody naukowe uzasadnia stosowanie tych leków.	
Stanowisko nr 10/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r. w sprawie finansowania dichlorowodoru lewocetyryzyny (Xyzal®) w leczeniu sezonowego alergicznego nieżyty nosa, całorocznego alergicznego nieżyty nosa i przewlekłej idiopatycznej pokrzywki	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych dichlorowodoru lewocetyryzyny (Xyzal®) w leczeniu sezonowego alergicznego nieżyty nosa i przewlekłej idiopatycznej pokrzywki, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem ustalenia limitu ceny na poziomie limitu obowiązującego dla cetyryzyny. Dostępne wyniki badań, na podstawie porównania pośredniego, wskazują na równoważność efektywności klinicznej i bezpieczeństwa lewocetyryzyny i cetyryzyny. Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio oba preparaty. Lewocetyryzyna występuje w obecnie dostępnych, racemicznych preparatach cetyryzyny i jest aktywną postacią leku. Stosowanie czystego enancjomeru nie zmienia więc mechanizmu działania. Analiza bezpieczeństwa nie wykazała znamienych różnic pomiędzy preparatami racemicznymi a lewocetyryzyną. Analiza ekonomiczna wykazała, że leczenie preparatem Xyzal® byłoby terapią droższą od obecnie stosowanych cetyryzyny i loratadyny. Różnica ta nie znajduje uzasadnienia w zwiększonej efektywności klinicznej lub lepszym profilu bezpieczeństwa. Wobec tego lewocetyryzyna powinna być dostępna na takich samych zasadach, jak inne leki przeciwhistaminowe II generacji.	

2.2. Problem zdrowotny

Klasyfikacja

- ICD-10: K52.2 Uczuleniowe i związane z działaniem pokarmu zapalenie żołądkowo-jelitowe i jelita grubego
- L27.2 Zapalenie skóry wywołane spożytą żywnością
- T78.0 Wstrząs anafilaktyczny wskutek reakcji na pożywienie
- T78.1 Inna reakcja na pożywienie, niesklasyfikowana gdzie indziej
- T78.3 Obrzęk naczynionerwowy
- T78.31 Pokrzywka olbrzymia
- T78.32 Obrzęk Quinckego
- L20 Atopowe zapalenie skóry

2.2.1. Alergie pokarmowe

Definicja i klasyfikacja

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

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

Zgodnie z propozycją klasyfikacji chorób alergicznych przedstawioną przez Europejską Akademię Alergologii Klinicznej (EAACI) termin „alergia pokarmowa” należy zarezerwować dla reakcji stymulowanej spożytym pokarmem, w której mechanizm immunologiczny jest udokumentowany lub wysoce prawdopodobny. Wszystkie pozostałe reakcje określa się mianem „niealergicznej nadwrażliwości pokarmowej” (Bartuzi 2011).

Epidemiologia

Częstość występowania alergii pokarmowej na świecie wykazuje tendencję wzrostową. W przybliżeniu około 20% populacji modyfikuje swoją dietę ze względu na spostrzegane niepożądane reakcje po określonych pokarmach. Dokładna częstość występowania alergii na pokarmy w populacji dzieci i dorosłych nie jest jednak dostatecznie poznana. Dostępne są dane oparte na badaniach niewielkich populacji, a rozrzut wyników jest znaczny.

W badaniu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) wykazano, że uczulenie na pokarmy w Polsce dotyczy 4–9% populacji. W populacji łódzkiej w badaniu ankietowym dolegliwości po spożyciu pokarmów podawało 28,9% respondentów w wieku 20–54 lat. Podobnie duży odsetek objawów – 25% – stwierdzono w badaniu szwedzkim (1397 osób w wieku 20–44 lat). Natomiast we Francji zgłaszalność niepożądanych objawów po spożyciu pokarmów wśród 44 000 respondentów <61. roku życia wynosiła tylko 3,5%. Badanie populacyjne dorosłych w wieku 20–44 lat z 15 krajów przeprowadzone w ramach badania ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) wskazuje na rozbieżność zgłaszanej przez respondentów nadwrażliwości pokarmowej między poszczególnymi krajami od 4% w Hiszpanii do 18% w Szwecji i 19% w Australii. Średnio w populacji 17 280 dorosłych biorącej udział w programie ECRHS 19% pytanych zgłaszało „chorobę lub problemy” spowodowane spożywaniem konkretnych pokarmów, a 12,2% prawie zawsze odczuwała te objawy po spożyciu pokarmów.

Z dwóch europejskich populacyjnych badań ankietowych wynika, że alergia i nadwrażliwość niealergiczna na pokarmy stanowią problem 1,4–2,4% populacji Wielkiej Brytanii i Holandii. Częstość alergii na białka mleka krowiego, najczęstszej postaci alergii u niemowląt i małych dzieci, ocenia się na 1,9–4,4%. W Polsce alergia na białka mleka krowiego występuje u 2,7% niemowląt karmionych sztucznie i u 1,8% karmionych naturalnie. Szacuje się, że około 85% dzieci zaczyna tolerować białka mleka krowiego w wieku 3–5 lat.

Szacuje się, że alergia pokarmowa u dorosłych obejmuje średnio 1–4% populacji (Bartuzi 2011).

Patomechanizm

Ryzyko rozwoju nadwrażliwości alergicznej na pokarm uwarunkowane jest wieloma czynnikami. Zalicza się do nich między innymi predyspozycję genetyczną. Badania nad rozwojem alergii pokarmowej wskazują też na mechanizmy epigenetyczne, które są spowodowane innymi przyczynami niż mutacje.

W patomechanizmach decydujących o wystąpieniu alergii na pokarmy główną rolę odgrywa układ odpornościowy jelit. Głównym elementem tego układu jest tkanka limfatyczna jelit (gut associated lymphoid tissue – GALT). GALT jest główną częścią składową układu odpornościowego błon śluzowych (mucosa associated lymphoid tissue – MALT) (Bartuzi 2011).

Aspekty kliniczne

W alergii pokarmowej, szczególnie u osób dorosłych, występują dolegliwości ze strony różnych narządów i układów: w obrębie skóry, przewodu pokarmowego (zespół alergii jamy ustnej – OAS, nawracające aftowe zapalenie jamy ustnej, eozynofilowe zapalenie przełyku, choroba refleksowa z przyczyn alergicznych, ostra alergiczna reakcja błony śluzowej żołądka, przewlekłe zapalenie żołądka, ostre i przewlekłe zaburzenia jelitowe, celiakia), układu oddechowego, ośrodkowego układu nerwowego (OUN), stawów i układu sercowo-naczyniowego. U części chorych rozwija się także wstrząs anafilaktyczny.

Należy także wspomnieć o nietypowych, rzadko występujących objawach nadwrażliwości alergicznej na pokarm, takich jak zaburzenia koncentracji, niepokój ruchowy, zaburzenia snu, świąd odbytu, chrypka, nawracające aftowe zapalenie jamy ustnej, objawy ze strony układu moczowego (częstomocz, moczenie nocne, izolowany krwinkomocz) i układu krwiotwórczego (niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość). Czas wystąpienia objawów klinicznych po spożyciu uczulającego pokarmu jest bardzo różny i najczęściej pozostaje w ścisłym związku czasowym z typem reakcji alergicznej (Bartuzi 2011).

Leczenie

Leczeniem z wyboru nadwrażliwości pokarmowej jest dieta eliminacyjna. Polega ona na czasowym (rzadziej stałym) usunięciu z pożywienia chorej osoby szkodliwego lub źle tolerowanego pokarmu (składnika pokarmowego), z jednoczasowym wprowadzeniem w to miejsce zastępczych składników o równoważnych wartościach odżywczych. Istnieje 5 wariantów: 1) dieta z eliminacją udowodnionego szkodliwego pokarmu, 2) konwencjonalna dieta eliminacyjna, 3) dieta rotacyjna, 4) dieta elementarna, 5) dieta specjalna.

Główny cel leczenia stanów nadwrażliwości pokarmowej to usunięcie szkodliwego pokarmu z diety chorego, czyli zlikwidowanie przyczyny choroby. Inne cele sprowadzają się do: wyciszenia reakcji alergicznej i immunologicznej zarówno lokalnej (w obrębie przewodu pokarmowego), jak i reakcji ogólnoustrojowej, zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia reakcji pseudoalergicznego zależnych od natury biologicznej spożywanego pokarmu, np. zawartości amin biogennych, regeneracji błony śluzowej poprzez uszczelnienie

bariery śluzówkowej dla trofoalergenów oraz poprawy czynności absorpcyjno-trawiennej przewodu pokarmowego, przywracania tolerancji na pierwotnie szkodliwy pokarm, co jest równoznaczne z wyzdrowieniem lub „wyrośnięciem z alergii” w miarę wzrastania dziecka i wraz z upływem czasu leczenia dietą (Bartuzi 2011).

2.2.2. Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy

Definicja i klasyfikacja

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

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

Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy mają wspólny patomechanizm, a różnice morfologiczne wynikają z miejsca uwalniania mediatorów procesu zapalnego. Mediatory uwolnione w warstwach podnaskórkowych powodują pojawienie się bąbli oraz rumienia, a uwolnione głęboko w skórze właściwej, tkance podskórnej lub błonie podśluzowej skutkują wystąpieniem obrzęku naczynioruchowego (naczyniowego). Postać rumieniowo-bąblową i postać obrzękową stwierdza się w 50% przypadków choroby, u 40% pacjentów występuje tylko pokrzywka, a u 10% jedynie obrzęk naczyniowy.

Wg klasyfikacji EAAI/GA2LEN/EDF/WAO pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy dzielimy na:

1) pokrzywkę spontaniczną

- ostrą – czas trwania objawów < 6 tyg.
- przewlekłą – czas trwania objawów > 6 tyg.

2) pokrzywkę fizykalną

- pokrzywkę z zimna – czynnik wywołujący: zimno
- pokrzywkę opóźnioną z ucisku – czynnik wywołujący: pionowy ucisk, objawy z 3–12 h opóźnieniem
- pokrzywkę ciepłą – czynnik wywołujący: zlokalizowany bodziec cieplny
- pokrzywkę świetlną – czynnik wywołujący: promieniowanie świetlne
- dermatografizm pokrzywkowy (urticaria factitia) – czynnik wywołujący: ucisk połączony z przesuwaniem przedmiotów na skórze (bąble po 1–5 min.)
- pokrzywkę wibracyjną/obrzęk naczynioruchowy – czynnik wywołujący: wibracje

3) inne typy pokrzywki

- pokrzywkę wodną – czynnik wywołujący: woda
- pokrzywkę cholinergiczną – czynnik wywołujący: wzrost temperatury wewnętrznej ciała
- pokrzywkę kontaktową – czynnik wywołujący: kontakt skóry z określonymi substancjami
- pokrzywkę indukowaną wysiłkiem/anafilaksję – czynnik wywołujący: wysiłek fizyczny.

W piśmiennictwie medycznym można znaleźć rzadkie zespoły chorobowe, w przebiegu których pojawiają się również bąble pokrzywkowe i/lub obrzęk naczynioruchowy. Przykłady tych zespołów to: zespół Muckle'a i Wellsa, zespół Schnitzlera, zespół Gleicha, zespół Wellsa.

Podział patogenetyczny pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego opiera się na ogólnych wytycznych dotyczących nazewnictwa i podziału reakcji z nadwrażliwości. Zgodnie z nim pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy można podzielić na: alergiczne (IgE-zależne i IgE-niezależne) oraz niealergiczne, w których wykluczono udział mechanizmu immunologicznego. Problem polega na częstej zbieżności mechanizmów w poszczególnych odmianach pokrzywki, w których może występować mechanizm immunologiczny, nawet IgE-zależny, łącznie z mechanizmem nieimmunologicznym, jak ma to miejsce np. w pokrzywce z zimna. Odmiany

pokrzywki powstające na skutek reakcji mieszanej immunologicznej i nieimmunologicznej proponuje się nazywać zespołem pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego (Panaszek 2011).

Etiopatogeneza

Pokrzywka i obrzęk naczyniowy może występować, jako kliniczna manifestacja różnych zaburzeń immunologicznych oraz zapalnych; może także przyjmować postać idiopatyczną. Każdą odmianę pokrzywki i obrzęku naczyniowego może wywołać bezpośrednio typ reakcji immunologicznej zależnej od antygeny, który uwolni aktywne mediatory z komórek tucznych i bazofilów. Ponadto w każdej postaci choroby może się pojawić czynnik fizyczny, chemiczny lub inny, który spowoduje bezpośrednią degranulację komórki tucznej albo pośrednią degranulację związaną ze zmianami układu dopełniacza (anafilatoksyny), ścieżek przemian kwasu arachidonowego (eikozanoidy), aktywności układu fibrynolitycznego (plazmina) oraz układu krzepnięcia (czynnik Hagemana). Wzajemny proces pobudzania się układu dopełniacza, kinin i układu fibrynolitycznego na zasadzie licznych sprzężeń zwrotnych powoduje samonapędzający się mechanizm „błędnego koła”.

Różnorodne czynniki wywołujące zmiany bąblowo-obrzękowe łączą się z odpowiednimi odmianami pokrzywki. Ogólnie podkreśla się znaczenie alergenów (pokarmy, leki, pyłki roślin, lateks) w pokrzywce alergicznej, środków uwalniających histaminę (leki zwiotczające mięśnie, opioidy, czynniki fizyczne) w pokrzywce niealergicznej, chorobę systemową lub infekcję w pokrzywce objawowej i autoprzeciwiactwa dla IgE albo podjednostki α receptora Fc ϵ RI w pokrzywce autoimmunologicznej (Panaszek 2011).

Aspekty kliniczne

Każda postać pokrzywki i obrzęku naczyniowego bez względu na kryteria klasyfikacyjne może mieć przebieg ostry, przewlekły lub nawracający. Jest to podział arbitralny, zgodnie z którym choroba jest ostra, jeżeli występuje sporadycznie albo okres utrzymywania się zmian nie przekracza 6 tygodni. Czasami wyróżnia się także postać nawracającą, którą rozpoznaje się na podstawie zmian utrzymujących się ponad 6 tygodni, z dłuższymi okresami wolnymi od objawów. Pokrzywkę przewlekłą i obrzęk naczynioruchowy rozpoznaje się w przypadku występowania bąbli pokrzywkowych lub obrzęków w czasie dłuższym niż 6 tygodni i pojawiających się przynajmniej 2 razy w tygodniu.

Bąble pokrzywkowe powstają wskutek obrzęku górnej części warstwy siatkowatej oraz warstwy brodawkowatej skóry. Są to wykwity lekko wystające nad jej poziom, ostro odgraniczone od otoczenia oraz dość twarde; zwykle różowe lub jasnoczerwone (*urtica rubra*). Niekiedy spotyka się bąble anemicznie blade (*urtica porcellanea*), związane z uciskiem drobnych naczyń przez miejscowy obrzęk tkankowy, najczęściej pochodzenia histaminowego. Wielkość bąbli pokrzywkowych jest bardzo różna – wynosi od kilku milimetrów (*urticaria folliculica*) do kilku centymetrów (*urticaria gigantea*). Masywny wysięk w obrębie Bąbla oraz jego pocieranie mogą się przyczynić do powstania pęcherzyka (*urtica bullosa*). Bardzo rzadko spotyka się wysięk krwotoczny do bąbla (*urtica haemorrhagica*) albo jego przebarwienie (*urtica pigmentosa*). Intensywny świąd skóry występuje zwykle przed pojawieniem się bąbli pokrzywkowych oraz w czasie ich pojawiania się, a jego natężenie maleje po uformowaniu się zmian. Świąd z reguły jest bardziej dokuczliwy w godzinach wieczornych.

Obrzęk naczynioruchowy charakteryzuje się nagłym obrzmieniem skóry, tkanki podskórnej lub błon śluzowych o średnicy kilku centymetrów, które ustępuje w czasie 24–72 godzin bez pozostawienia śladu. Obrzęk może wystąpić w jednym miejscu albo pojawia się w wielu miejscach, nie powodując bólu, świądu i zaczerwienienia. Najczęściej występuje na skórze twarzy (głównie okolica warg i powiek) oraz na kończynach i tułowi, a także w okolicy narządów płciowych. Zajęcie błon śluzowych z obrzękiem głośni lub krtani to sytuacja zagrażająca życiu, a obrzęk błony śluzowej przewodu pokarmowego może wywołać objawy niedrożności, gwałtowny ból w jamie brzusznej, nudności, wymioty albo biegunkę.

Objawy ogólne i systemowe mogą towarzyszyć pokrzywce i obrzękowi naczyniowemu. W wielu odmianach pokrzywki, w których dominującym mediatorem jest histamina, może wystąpić wstrząs anafilaktyczny, jak w przypadku pokrzywki alergicznej czy w pokrzywkach fizykalnych (wywołanych) po zadziałaniu bodźca na dużą powierzchnię skóry. Czasami występują bóle głowy czy bóle stawów, a chrypka bywa zapowiedzią obrzęku krtani. Ponadto w każdej odmianie pokrzywki mogą się zdarzyć omdlenia i napady duszności bronchospastycznej, a także wzrost ciepłoty ciała (*nettle fever*) (Panaszek 2011).

Diagnostyka

Obecnie zwykle zaleca się ograniczenie panelu wykonywanych badań diagnostycznych do badań niezbędnych w danym przypadku. Diagnostyka pokrzywek i obrzęku naczynioruchowego opiera się na wywiadzie chorobowym, badaniu przedmiotowym, które powinno uwzględniać ocenę dermatografizmu (*urticaria factitia*), oraz na podstawowych badaniach dodatkowych, służących głównie do wykluczenia ciężkich ogólnoustrojowych chorób, których objawem bywa pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy. Bardziej zaawansowane badania

wykonywane w celu wykrycia ewentualnej przyczyny choroby, np. próby prowokacyjne z alergenami i inne badania laboratoryjne są głównie zalecane w pokrzywce przewlekłej spontanicznej (Panaszek 2011).

Rokowanie

Rokowanie w ostrej pokrzywce i obrzęku naczyniowym jest dobre, a objawy zwykle ustępują w okresie od kilku godzin do kilku dni. Jeżeli czynnik wywołujący udało się ustalić i można go wykluczyć, objawy zwykle nie nawracają. Mniej korzystne są perspektywy w przypadku przewlekłej idiopatycznej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego. Zwykle objawy ustępują u około 50% pacjentów w ciągu jednego roku (Panaszek 2011).

Leczenie

Leczenie ostrej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego opiera się na podawaniu leków przeciwhistaminowych i w razie potrzeby glikokortykosteroidów (GKS). Jeżeli objawy są silnie zaznaczone, zwykle leki podaje się dożylnie, a następnie kontynuuje leczenie preparatami doustnymi. Jeżeli współistnieją objawy wstrząsu anafilaktycznego, stosuje się typowe leczenie (adrenalina, podawanie płynów i.v., leki przeciwhistaminowe II generacji, GKS, leki przeciwhistaminowe I generacji). W przypadku obrzęku naczynioruchowego gardła lub krtani powodującego utrudnienia oddychania można podjąć próbę podania adrenaliny w nebulizacji, choć należy się przygotować do wykonania koniktomii lub tracheotomii.

Według obowiązujących wytycznych leczenie pokrzywki przewlekłej przebiega kilkustopniowo. Terapię rozpoczyna się od podania leków przeciwhistaminowych II generacji. Jeżeli efekt nie jest zadowalający, po 2 tygodniach zaleca się zwiększanie dawki leków przeciwhistaminowych II generacji do uzyskania czterokrotnej standardowej dawki. Jeśli nadal nie ma efektu, po 1–4 tygodni do leczenia dodaje się lek antyleukotrienowy lub zmienia stosowany lek przeciwhistaminowy na inny z tej samej grupy. Gdy po dalszych 1–4 tygodni nie obserwuje się poprawy, dodaje się kolejne leki: cyklosporynę, bloker H2, dapson, omalizumab.

W przypadku zaostrzeń dodaje się 3–7-dniowe cykle systemowych GKS (sGKS) (Panaszek 2011).

2.2.3. Atopowe zapalenie skóry

Epidemiologia

Atopowe zapalenie skóry (AZS) najczęściej ma początek w wieku dziecięcym. Częstość występowania choroby w populacji pediatrycznej ocenia się na 10-30%, natomiast u pacjentów dorosłych na 1–3%. U wielu pacjentów stwierdzono dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób z kręgu atopii. U około 30% dzieci z AZS objawy utrzymują się do wieku dorosłego. Najczęściej u tych chorych dodatkowo występują objawy innych chorób z kręgu atopii. U pozostałej grupy dzieci AZS wycofuje się całkowicie bądź utrzymuje się w znacznie łagodniejszej formie.

Mimo, iż większość przypadków AZS rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie, istnieje niewielka grupa pacjentów, około 10%, u których pierwsze objawy pojawiają się w wieku dorosłym. Przypadki te określa się późnym AZS (Salomon 2011).

Etiopatogeneza

Patogeneza atopowego zapalenia skóry jest złożona, a rozwój i stopień nasilenia choroby stanowi wypadkową działania różnych czynników środowiskowych, immunologicznych, nieimmunologicznych oraz genetycznych. Najistotniejsze zjawiska obserwowane w atopowym zapaleniu skóry to skłonność do rozwoju IgE-zależnej alergizacji na popularne alergeny pokarmowe i powietrzno pochodne, nierównowaga pomiędzy limfocytami pomocniczymi linii Th1 i Th2 oraz uwarunkowany genetycznie defekt bariery naskórkowej. Alergia w atopowym zapaleniu skóry rozwija się zarówno w I, jak i w IV mechanizmie reakcji immunologicznej. Na przebieg choroby ma wpływ także ułatwiona kolonizacja skóry przez patogeny bakteryjne i grzybicze, zwłaszcza gronkowca złocistego. Podkreśla się również istotną rolę układu nerwowego w patogenezie atopowego zapalenia skóry (Salomon 2011).

Aspekty kliniczne

Charakterystycznymi cechami klinicznymi atopowego zapalenia skóry są świąd oraz zmiany wypryskowe o typowej lokalizacji. Bardzo często towarzyszącym objawem jest również suchość skóry (Salomon 2011).

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania atopowego zapalenia skóry wciąż pozostaje obraz kliniczny. Obecnie najczęściej stosowanymi kryteriami diagnostycznymi są kryteria według Hanifina i Rajki. Obejmują one 4 kryteria większe (przewlekły, nawrotowy przebieg choroby, wywiad atopowy u chorego i/lub członków rodziny, typowe

umieszczenie zmian skórnych, świąd skóry) oraz szereg mniejszych (wczesny początek zmian, podwyższone IgE (atopia), nietolerancja wełny, nietolerancja pokarmu, dodatnie wyniki skórnych testów punktowych, nawracające zakażenia skóry, nawrotowe zapalenie spojówek, keratosis pilaris (ichthyosis), xerosis, wyprysk rąk (stóp), wyprysk sutków, cheilitis, podkreślenie mieszków włosowych, łupież biały, biały dermatografizm, świąd skóry po spoceniu, przebarwienie skóry wokół oczu, zaostrenie po stresie, stożek rogówki (keratokonus), zaćma, objaw Dennie-Morgana (fałd oczny), przedni fałd szyjny, rumień twarzy). Do rozpoznania AZS wystarcza stwierdzenie 3 większych kryteriów i 3 mniejszych. Diagnostyka laboratoryjna atopowego zapalenia skóry skupia się przede wszystkim na wykrywaniu nieprawidłowości zjawisk immunologicznych. Wykonuje się oznaczenie całkowitego stężenia IgE w surowicy, punktowe testy skórne, oznaczenie stężenia swoistych IgE, atopowe testy płatkowe (Salomon 2011).

Leczenie

W leczeniu atopowego zapalenia skóry właściwa pielęgnacja skóry ma równie istotne znaczenie jak leczenie farmakologiczne. Konieczna jest codzienna aplikacja emolientów. Leczenie miejscowe polega na stosowaniu preparatów steroidowych lub inhibitorów kalcyneuryny. Miejscowe glikokortykosteroidy obarczone są ryzykiem wystąpienia licznych objawów niepożądanych, a zatem terapia powinna być prowadzona bardzo rozważnie. Inhibitory kalcyneuryny polecane są przede wszystkim u dzieci; zalecane jest ich stosowanie w miejsca o zwiększonej absorpcji, na przykład fałdy skórne. Ponadto u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry stosuje się różne formy fototerapii oraz leczenie ogólne lekami przeciwhistaminowymi. W ciężkich przypadkach stosuje się leczenie immunomodulacyjne i cytostatyczne. W profilaktyce podkreśla się przede wszystkim rolę prawidłowej pielęgnacji skóry. Ważne jest także unikanie czynników drażniących oraz unikanie alergenów o udowodnionym potencjale prowokującym zaostrenie (Salomon 2011).

2.3. Technologie alternatywne

Wśród leków dostępnych i stosowanych w ocenianych wskazaniach, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych oraz informacjami z zaleceń i odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej znajdują się:

- alergie pokarmowe: dieta eliminacyjna; inne doustne leki przeciwhistaminowe; glikokortykosteroidy, przy czym w większości zaleceń i w opiniach ekspertów pierwszą linią leczenia w tym przypadku jest dieta eliminacyjna, a dopiero jako leczenie wspomagające/II linii, podaje się leki przeciwhistaminowe i glikokortykosteroidy;
- reakcje anafilaktyczne objawiające się pokrzywką lub obrzękiem: kortykosteroidy (dożylne, doustne), leki przeciwhistaminowe (antagoniści receptora H1 i H2); w przypadku ciężkich objawów wstrząsu anafilaktycznego - podanie adrenaliny;
- atopowe zapalenie skóry: glikokortykosteroidy stosowane miejscowo, inhibitory kalcyneuryny, emolienty; inne leki przeciwhistaminowe (antagoniści receptora H1 i H2). Wytyczne Polskiego Towarzystwa Alergologicznego wymieniają następujące leki przeciwhistaminowe: fenistil, hydroksyzyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna, desloratadyna, feksofenadyna, bilastyna, rupatadyna.

Oceniane interwencje, cetyryzyna, lewocetyryzyna oraz loratadyna stanowią komparatory względem siebie (leki przeciwhistaminowe blokujące receptory H2).

W ramach grup limitowych: 207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne oraz 207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne finansowane są produkty lecznicze zawierające następujące substancje czynne: cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna, desloratadyna.

Tabela 2. Technologie alternatywne wskazane w opiniach eksperckich.

Subst. czynna	Wskazanie	Prof. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. Zbigniew Bartuzi Prezydent Polskiego Towarzystwa Alergologicznego
cetyryzyna	atopowe zapalenie skóry	Leczenie jest kompleksowe i spersonalizowane. Można rozważyć zamianę leków antyhistaminowych między sobą (np. cetyryzyna v.s loratadyna)	Miejskowe preparaty kortykosteroidowe – leki te stanowią podstawę leczenia AZS, są lekami bardzo skutecznymi w łagodzeniu objawów choroby Miejskowe inhibitory kalcyneuryny – leki te stanowią alternatywę dla miejscowych preparatów kortykosteroidowych Cyklosporyna A – lek skuteczny, ale z uwagi na profil bezpieczeństwa, zarezerwowany tylko dla najcięższych postaci AZS	Według mojej opinii własnej każdy z leków ma pewne cechy, które są indywidualnie [...] do pacjenta.
	alergia pokarmowa – u pacjentów od 6 miesięcy życia;	Od 6mies. wskazanie tylko dla cetyryzyny	Dieta eliminacyjna – skuteczna, o ile możliwe jest całkowite wyeliminowanie alergenu z diety	
	reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesięcy życia		Kortykosteroidy dożylnie – leki skuteczne, stanowią leczenie pierwszego rzutu	
lewocetyryzyna	atopowe zapalenie skóry	Dezloratadyna	Miejskowe preparaty kortykosteroidowe – leki te stanowią podstawę leczenia AZS, są lekami bardzo skutecznymi w łagodzeniu objawów choroby Miejskowe inhibitory kalcyneuryny – leki te stanowią alternatywę dla miejscowych preparatów kortykosteroidowych Cyklosporyna A – lek skuteczny, ale z uwagi na profil bezpieczeństwa, zarezerwowany tylko dla najcięższych postaci AZS	Alternatywą są inne leki histaminowe o podobnym profilu działania.
	alergia pokarmowa – u pacjentów od 6 miesięcy życia	Dezloratadyna od 2.roku życia	Dieta eliminacyjna – skuteczna, o ile możliwe jest całkowite wyeliminowanie alergenu z diety	
	reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesięcy życia		Kortykosteroidy dożylnie – leki skuteczne, stanowią leczenie pierwszego rzutu	
loratadyna	atopowe zapalenie skóry – u pacjentów od 2 roku życia	Leczenie jest kompleksowe i spersonalizowane. Można rozważyć zamianę leków antyhistaminowych między sobą (np. cetyryzyna v.s loratadyna). Loratadyna od 2.roku życia	Miejskowe preparaty kortykosteroidowe – leki te stanowią podstawę leczenia AZS, są lekami bardzo skutecznymi w łagodzeniu objawów choroby Miejskowe inhibitory kalcyneuryny – leki te stanowią alternatywę dla miejscowych preparatów kortykosteroidowych Cyklosporyna A – lek skuteczny, ale z uwagi na profil bezpieczeństwa, zarezerwowany tylko dla najcięższych postaci AZS	Alternatywą są inne leki histaminowe o podobnym profilu działania.
	alergia pokarmowa – u pacjentów od 2 roku życia		Dieta eliminacyjna – skuteczna, o ile możliwe jest całkowite wyeliminowanie alergenu z diety	
	reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 2 roku życia		Kortykosteroidy dożylnie – leki skuteczne, stanowią leczenie pierwszego rzutu	

2.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 17.07.–11.08.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych opublikowanych od 2013 r. dotyczących leczenia:

- atopowego zapalenia skóry (JDA 2016, PTA/PTD 2016, AAD 2014, EDF 2014),
- alergii pokarmowych (JTFPP 2014a, EAACI 2014a)
- reakcji anafilaktycznych objawiających się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego (reakcje anafilaktyczne: ASCIA 2016a, ASCIA 2016b, EAACI 2014b, WAO 2015, WAO 2013; pokrzywka: ASCIA 2015, ISD 2015, EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2014, JTFPP 2014b; pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy BSACI 2015).

Atopowe zapalenie skóry. Wytyczne JDA 2016, PTA/PTD 2016 i AAD 2014 wskazują na możliwość stosowania leków przeciwhistaminowych w przypadku występowania świądu u pacjentów z AZS. Jedyne wytyczne EDF 2014 wskazują na brak wystarczających dowodów, które uzasadniałyby stosowanie leków przeciwhistaminowych (LPH) w leczeniu świądu w AZS.

Alergie pokarmowe. Odnalezione wytyczne dwóch towarzystw nie są zgodne co do stosowania LPH w leczeniu alergii pokarmowych. Wytyczne JTFPP 2014a nie rekomendują stosowania LPH, natomiast w przypadku wystąpienia ostrych objawów alergii pokarmowej zagrażającej życiu zalecają adrenalinę jako jedyny lek ratujący życie pacjenta. Wytyczne EAACI 2014a dopuszczają stosowanie LPH H1 u dzieci i dorosłych, u których wystąpiła ostra, niezagrażająca życiu, alergii pokarmowa, natomiast odradzają stosowanie LPH w profilaktyce.

Reakcje anafilaktyczne (anafilaksja). Odnalezione wytyczne trzech towarzystw dotyczące leczenia reakcji anafilaktycznych (ASCIA 2016a, ASCIA 2016b, EAACI 2014b, WAO 2015, WAO 2013). Wytyczne ASCIA 2016a i 2016b nie zalecają stosowania doustnych LPH wywołujących sedację oraz wskazują, że LPH nie odgrywają znaczącej roli w leczeniu oraz zapobieganiu objawom oddechowym oraz sercowo-naczyniowym charakterystycznych dla anafilaksji. Natomiast wytyczne EAACI 2014b dopuszczają stosowanie doustnych LPH (H1 i H2) w celu łagodzenia skórnych objawów anafilaktycznych (pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy). Wytyczne WAO (2015 i 2013) wskazują, że lekiem pierwszego wyboru jest epinefryna, ponieważ jest to jedyny lek, który zmniejsza prawdopodobieństwo hospitalizacji i zgonu. Natomiast LPH H1 mogą być stosowane w drugiej lub nawet trzeciej linii leczenia. W leczeniu anafilaksji leki z grupy LPH H1 oraz ich dawkowanie są stosowane wg zasad dla leczenia pokrzywki (WAO 2013).

Pokrzywka. Odnalezione wytyczne czterech towarzystw (ASCIA 2015, ISD 2015, EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2014, JTFPP 2014b) rekomendują stosowanie LPH H1 w leczeniu pokrzywki (postaci: ostra, przewlekła) u dorosłych i dzieci. Ponadto wytyczne JTFPP 2014b umiejscawiają stosowanie LPH w leczeniu obrzęku naczynioruchowego. Wszystkie wytyczne są zgodne, że LPH H1 II generacji są uważane za leki skuteczne i bezpieczne i powinny być one stosowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu pokrzywki. Wytyczne wskazują także na możliwość podnoszenia stosowanej dawki standardowej do 4 razy. Wytyczne EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2014 zalecają podawanie doustnych LPH w sposób ciągły, a nie doraźny.

Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy. Odnalezione wytyczne BSACI 2015, dotyczące leczenia przewlekłej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego u dzieci i dorosłych. Wytyczne zalecają stosowanie LPH H1 II generacji u pacjentów dorosłych, u których wystąpiła przewlekła idiopatyczna pokrzywka, przy czym po opanowaniu objawów leczenie powinno trwać 3–6 miesięcy, a w przypadku pacjentów, u których dodatkowo wystąpił obrzęk naczynioruchowy – przez 6–12 miesięcy. Wytyczne zalecają stosowanie LPH H1 II generacji u pacjentów pediatrycznych, jednakże wybór leków może być ograniczony ze względu na dopuszczalny wiek stosowania (cetyryzyna: od 1 r.ż., loratadyna i lewocetyryzyna: od 2 r.ż.). Wytyczne zwracają uwagę na odmienny metabolizm cetyryzyny u dzieci i dorosłych. LPH H1 I generacji nie są zalecane u pacjentów pediatrycznych i dorosłych ze względu na występowanie sedacji oraz obniżonej sprawności psychomotorycznej po ich podaniu.

Tabela 3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne w zakresie ocenianych wskazań.

Źródło, cel wytycznych i metodyka	Treść wytycznych
Atopowe zapalenie skóry (AZS)	
JDA 2016 Japanese Dermatological Association, Japonia Wytyczne dotyczące leczenia AZS Wytyczne opracowano na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu ekspertów	Wytyczne odnoszą się ogólnie do podawania leków przeciwhistaminowych (LPH) w leczeniu AZS: - LPH mogą przyczynić się do zredukowania świądu u pacjentów z AZS. LPH rekomendowane są jako środki wspomagające leczenie do użycia razem ze stosowanymi miejscowo środkami przeciwzapalnymi i nawilżającymi. [siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: B] - u kobiet w ciąży i karmiących piersią należy zachować ostrożność przy podawaniu LPH. Jednakże LPH, u których wykazano bezpieczeństwo stosowania, mogą być podawane w tej grupie pacjentów, jeżeli istnieje korzyść terapeutyczna. [poziom dowodów: B] Objasnienia: siła rekomendacji: 1 – silna rekomendacja: korzyść wynikająca z zalecanego leczenia jest znacząca i może przewyższać ryzyko związane z zastosowanym leczeniem. Poziom dowodów: B – niski: badania, które potwierdzają wyniki, ale wyniki te nie są wystarczające lub które mogą znacząco

Źródło, cel wytycznych i metodyka	Treść wytycznych
	ulec zmianie w przyszłych badaniach.
<p>PTA/PTD 2016 Polskie Towarzystwo Alergologiczne / Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, Polska Wytyczne dotyczące leczenia AZS Stanowisko ekspertów Sekcji Dermatologicznej PTA i Sekcji Alergologicznej PTD</p>	<p>Leki przeciwhistaminowe mogą być stosowane w II linii leczenia AZS: - spośród LPH H1 I generacji zalecana jest jedynie hydroksyzyna; - w odniesieniu do LPH H1 II generacji cetyryzyna i lewocetyryzyna odznaczają się bezpieczeństwem stosowania potwierdzonym w badaniach; - istnieją ograniczone dowody na skuteczność działania przeciwświądowego LPH I i II generacji w AZS i niewystarczające dowody, aby powszechnie stosować te leki w leczeniu świądu u pacjentów z AZS; - <u>wiek, w którym dopuszczone jest stosowanie cetyryzyny, lewocetyryzyny oraz loratadyny wynosi 2 lata.</u></p> <p>W wytycznych nie przedstawiono siły rekomendacji ani poziomu dowodów.</p>
<p>AAD 2014 American Academy of Dermatology, USA Wytyczne dotyczące leczenia AZS za pomocą fototerapii i leków ogólnoustrojowych Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p>Wytyczne nie wymieniają bezpośrednio cetyryzyny, lewocetyryzyny i loratadyny w leczeniu pacjentów z AZS. Wytyczne wymieniają LPH jako jedną z wielu lekowych terapii ogólnoustrojowych stosowanych w leczeniu AZS. Wskazują na: - brak wystarczających dowodów, aby zalecić stosowanie ogólnoustrojowych LPH w leczeniu AZS. - krótkotrwałe, przerywane stosowanie ogólnoustrojowych LPH o właściwościach uspokajających może być korzystne w przypadku wystąpienia zaburzeń snu w następstwie świądu, ale nie powinny być one zastępowane LPH stosowanymi miejscowo w leczeniu AZS. [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: III]. - LPH pozbawione działania uspokajającego nie są zalecane do rutynowego leczenia AZS w przypadku braku pokrzywki i innych stanów atopowych, takie jak nieżyt nosa i spojówek. [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: II].</p> <p>Objaśnienia: siła rekomendacji: A – rekomendacja wydana na podstawie spójnych dowodów dobrej jakości ukierunkowanych na pacjenta; C – rekomendacje wydane na podstawie konsensusu, opinii, analiz przypadków lub dowód ukierunkowanych na chorobę. Poziom dowód: II – ograniczonej jakości dowody ukierunkowane na pacjenta; III – inne dowody, w tym wytyczne wydane na podstawie konsensusu, opinie eksperckie, opisy przypadków lub dowody ukierunkowane na chorobę (np. dowody z pomiarów pośrednich, fizjologiczne lub surogatowe punkty końcowe, które mogą lub nie odzwierciedlają poprawy wyników pacjenta).</p>
<p>EDF 2014 European Dermatology Forum, Europa Wytyczne dotyczące leczenia AZS Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p>Wytyczne wskazują, że brak jest wystarczających dowodów uzasadniających stosowania LPH H1 I i II generacji w leczeniu świądu w AZS [poziom dowód: 1a, siła rekomendacji: A]</p> <p>Objaśnienia: poziom dowodów: 1a – metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT; 1b – pojedyncze badania RCT. Siła rekomendacji: A – poziom dowodów 1a i 1b.</p>
Alergie pokarmowe	
<p>JTFPP 2014a Joint Task Force on Practice Parameters (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology), USA Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia alergii pokarmowych (aktualizacja wytycznych z 2006 r.) Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p>Wytyczne nie wymieniają cetyryzyny, lewocetyryzyny i loratadyny w leczeniu alergii pokarmowych. W przypadkach wystąpienia ostrych objawów alergii pokarmowej zagrażającej życiu podanie epinefryny jest jedynym skutecznym leczeniem ratującym życie pacjenta. <i>Rekomendacja nr 60:</i> W przypadku występowania eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit preferowane jest podanie doustnych kortykosteroidów [siła rekomendacji: słaba; C]</p> <p>Objaśnienia: poziom dowodów: Ia – metaanaliza z badań RCT; Ib – przynajmniej 1 badanie RCT; IIa – przynajmniej 1 nierandomizowane badanie z grupą kontrolną; IIb – przynajmniej 1 inne badanie kwazieksperymentalne, III – nieeksperymentalne badania opisowe, np. badania porównawcze. Siła rekomendacji: C – rekomendacja oparta bezpośrednio na dowodach z badań III poziomu lub ekstrapolacja wyników z badań z poziomów I lub II</p>
<p>EAACI 2014a European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Europa Wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia alergii pokarmowych Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania cetyryzyny, lewocetyryzyny i loratadyny w leczeniu alergii pokarmowych. W przypadku wystąpienia ostrych reakcji w alergii pokarmowej wytyczne wskazują na możliwości stosowania LPH H1: - istnieją dowody wskazujące na skuteczność LPH u dzieci i dorosłych, u których wystąpiła ostre, niezagrażające życiu reakcje alergiczne pokarmowe [poziom dowód: III, siła rekomendacji: C] - profilaktyczne stosowanie LPH nie jest zalecane [poziom dowód: V, siła rekomendacji: D]</p> <p>Objaśnienia: Poziom dowód: II – nierandomizowane badania z dwiema grupami (np. badania kohortowe, kliniczno-kontrolne); III – nierandomizowane badania z jedną grupą (np. pre-test i post-test);</p>

Źródło, cel wytycznych i metodyka	Treść wytycznych
systematycznego literatury oraz konsensusu eksperckiego	IV – badania opisowe, które zawierają analizę punktów końcowych (single-subject design, serie przypadków); V – opisy przypadków lub opinia eksperta, która zawiera przegląd piśmiennictwa, wspólne oświadczenie. Siła rekomendacji: C – poziom IV badań lub ekstrapolacja wyników z badań poziomów II lub III; D – poziom V dowodów albo niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie.
Reakcje anafilaktyczne	
ASCIA 2016a, ASCIA 2016b Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, Australia Wytyczne dotyczące leczenia ostrej anafilaksji Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu eksperckiego	<u>Wytyczne nie podają informacji, co do stosowania cetyryzyny, lewocetyryzyny i loratadyny.</u> Wytyczne wskazują ogólne zalecenia do stosowania LPH w leczeniu ostrej anafilaksji: - LPH nie odgrywają znaczącej roli w leczeniu oraz zapobieganiu objawom oddechowym oraz sercowo-naczyniowym, które występują w anafilaksji. - nie zaleca się stosowania doustnych LPH wywołujących sedację, ponieważ zdarzenia niepożądane, takie jak senność lub apatia, mogą być zbliżone do niektórych objawów anafilaksji. W wytycznych nie przedstawiono siły rekomendacji ani poziomu dowodów.
WAO 2015 World Allergy Organization, Świat Wytyczne dotyczące leczenia anafilaksji (aktualizacja badań z lat 2014 – I poł. 2015) Zalecenia opracowane na podstawie przeglądu literatury i badań stanowiące całość z wytycznymi WAO 2011 oraz aktualizacjami z lat 2012 i 2013.	Lekiem pierwszego wyboru jest epinefryna, ponieważ jest to jedyny lek, który zmniejsza prawdopodobieństwo hospitalizacji i zgonu. Lekami drugiej lub nawet trzeciej linii leczenia są LPH H1, LPH H2 i glikokortykosteroidy. Leki te nie są lekami ratującymi życie i nie powinny być stosowane w pierwszej linii leczenia ani w monoterapii. Nie przedstawiono siły rekomendacji ani poziomu dowodów.
EAACI 2014b European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Europa Wytyczne dotyczące leczenia anafilaksji Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu eksperckiego	Zarządzanie kryzysowe w leczeniu anafilaksji: - w III linii leczenia – doustne LPH H1 i H2 mogą łagodzić skórne objawy anafilaksji [poziom dowodów: I, siła rekomendacji: B] - tylko w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej z objawami obrzęku naczynio-ruchowego lub pokrzywki można podawać doustne LPH. Profilaktyka: - Rutynowe stosowanie profilaktycznej układowej premedykacji z LPH H1 i/lub H2 albo glikokortykosteroidami nie jest rekomendowane do stosowania u niewyselekcjonowanych pacjentów poddawanych zabiegom z podaniem środków kontrastowych, ponieważ leki te nie zapobiegają zagrażającym życiu reakcjom anafilaktycznym [siła rekomendacji: A]. Poniżej przedstawiono schemat postępowania w początkowym leczeniu anafilaksji.
Objasnienia: poziom dowodów: I – przeglądy systematyczne, metaanalizy, RCT; II – nierandomizowane badania z dwiema grupami (np. badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolne); III – nierandomizowane badania z jedną grupą (np. pre-test i post-test). Siła rekomendacji: A – spójne	

Źródło, cel wytycznych i metodyka	Treść wytycznych
	badania z I poziomu; B – spójne badania z II lub III poziomu albo ekstrapolacja wyników z I poziomu badań.
<p>WAO 2013 World Allergy Organization, Świat Wytyczne dotyczące leczenia anafilaksji (aktualizacja badań z lat 2012 – 2013) Zalecenia opracowane na podstawie przeglądu literatury i badań stanowiące całość z wytycznymi WAO 2011 oraz aktualizacją z 2012 r.</p>	<p>LPH H1 nie są lekami z wyboru w pierwszej linii leczenia anafilaksji, ponieważ nie zmniejszają zagrażających życiu objawów oddechowych oraz szoku, chociaż zmniejszają pokrzywkę i świąd. W leczeniu anafilaksji leki z grupy LPH H1 oraz ich dawkowanie są stosowane wg zasad dla leczenia pokrzywki. Podanie dożylnie LPH H1 może wywołać niedociśnienie. Nie przedstawiono siły rekomendacji ani poziomu dowodów.</p>
Pokrzywka	
<p>ASCIA 2015 Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, Australia Wytyczne dotyczące leczenia chronicznej idiopatycznej pokrzywki. Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p>Wytyczne ogólnie omawiają stosowanie leków przeciwhistaminowych (LPH H1 I i II generacji, LPH H2) jako jedne z terapii lekowych w leczeniu przewlekłej idiopatycznej pokrzywki. W zakresie stosowania LPH H1 II generacji <u>u pacjentów dorosłych oraz pediatrycznych</u>: - w I linii leczenia z możliwością zwiększenia dawki standardowej do 4 razy. - w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie, należy kontynuować podawanie leku. - przy nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie, należy przedłużyć podawanie leków podając dawkę zwiększoną przynajmniej 1–2 razy. W zakresie stosowania LPH H1 II generacji <u>u kobiet w ciąży lub karmiących</u>: - w I linii leczenia leki z tej grupy powinny być dobierane w zależności od kategorii leku. - istnieje możliwość zwiększania dawki standardowej do 4 razy. - brak dowodów popierających konieczność dawki w ciąży i laktacji. - stosowanie poza zalecaną dawkę leży w gestii lekarza prowadzącego. - w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie, należy kontynuować podawanie leku. - przy nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie, należy przedłużyć podawanie leków podając dawkę zwiększoną przynajmniej 1–2 razy.</p>
<p>ISD 2015 Iranian Society of Dermatology, Iran Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pokrzywki Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p>Wytyczne opisują zasady stosowania LPH H1 II generacji, a także przedstawiają charakterystykę cetyryzyny, lewocetyryzyny oraz loratadyny. Stosowanie LPH H1 II generacji u dorosłych: - podanie w I linii leczenia w przypadku pacjentów z przewlekłą i ostrą pokrzywką - w przypadku pacjentów z przewlekłą pokrzywką leczenie może być kontynuowane w zależności od trwania objawów: II linia leczenia – podniesienie dawki do 4 razy. III linia leczenia – dodanie i/lub zmiana leku z tej grupy bądź dodanie LPH H1 I generacji. Stosowanie LPH H1 II generacji u dzieci: - cetyryzyna i loratadyna są dozwolone do stosowania u dzieci > 2 r.ż. - lewocetyryzyna może być stosowana u dzieci > 6 r.ż. - podawanie cetyryzyny 2 razy dziennie w dawce 0,25 mg/kg m.c. dzieciom w wieku 1–2 lat jest bezpieczne i nieszkodliwe. W wytycznych nie określono siły rekomendacji ani poziomu dowodów.</p>
<p>EAACI/GA²LEN/EDF/WAO 2014 European Academy of Allergy and Clinical Immunology / Global Allergy and asthma European Network / European Dermatology Forum / World Allergy Organization, Europa Wytyczne dotyczące klasyfikacji, diagnostyki i leczenia pokrzywki – rewizja i aktualizacja wytycznych z 2013 r. Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p>Rekomendacje odnoszące się ogólnie do LPH: - nowoczesne LPH H1 II generacji powinny być bardziej preferowane w leczeniu pokrzywki niż LPH H1 I generacji [silna rekomendacja / dowody wysokiej jakości] - nowoczesne LPH H1 II generacji powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu pokrzywki [silna rekomendacja / dowody wysokiej jakości] - próba zwielokrotnienia dawki (do 4 razy) LPH H1 w drugiej linii leczenia pokrzywki [brak oceny siły rekomendacji oraz poziomu dowodów] - nowoczesne LPH H1 (w podaniu doustnym) zaleca się stosować w sposób ciągły w najmniejszej skutecznej dawce, a nie jako lek na żądanie [silna rekomendacja / dowody wysokiej jakości] - podniesienie dawki (do 4 razy) LPH H1 II generacji, które nie powodują sedacji [silna rekomendacja / dowody wysokiej jakości] jest bardziej preferowane niż jednoczesne łączne podawanie różnych LPH H1 [silna rekomendacja / dowody niskiej jakości] - dawkowanie LPH H1 II generacji można zwiększyć do 4 razy [silna rekomendacja / dowody wysokiej jakości], ale nie więcej. Schemat stosowania współczesnych LPH H1 II generacji w leczeniu pokrzywki przedstawiono na poniższym rysunku.</p>

Źródło, cel wytycznych i metodyka	Treść wytycznych
	<div style="text-align: center;"> <p>First line: Modern second generation antihistamines</p> <p>↓ <i>If symptoms persist after 2 weeks</i></p> <p>Second line: Increase dosage up to fourfold of modern second generation antihistamines</p> <p>↓ <i>If symptoms persist after 1-4 further weeks</i></p> <p>Third line: Add on to second line*: Omalizumab or Ciclosporin A or Montelukast Short course (max 10 days) of corticosteroids may also be used at all times if exacerbations demand this</p> </div> <p>Objaśnienia: „silna rekomendacja / wysoki poziom dowodów” – spójne dowody z dobrze przeprowadzonych badań RCT lub wyjątkowo silne dowody z nieobciążonych błędem systematycznym badań obserwacyjnych; rekomendacje mogą być zastosowane u większości pacjentów w większości przypadków; mało prawdopodobne, aby dalsze badania podważyły zaufanie co do oszacowania skuteczności. „silna rekomendacja / dowody niskiej jakości” – dowody na podstawie: co najmniej 1 klinicznie istotnego punktu końcowego z badań RCT z ograniczeniami metodologicznymi, badania obserwacyjne lub dowody pośrednie; rekomendacja może ulec zmianie, gdy zostaną odnalezione dowody wyższej jakości; dalsze badania, jeżeli będą wykonywane, mogą mieć istotny wpływ na zaufanie do oszacowanej skuteczności i mogą skutkować zmianą statusu rekomendacji.</p>
<p>JTFPP 2014b Joint Task Force on Practice Parameters (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology), USA Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej pokrzywki (aktualizacja wytycznych z 2006 r.) Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p>Wytyczne ogólnie wskazują na stosowanie LPH H1 w leczeniu przewlekłej pokrzywki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rekomendacja 76 – LPH H1 są skuteczne u większości pacjentów z przewlekłą pokrzywką, ale mogą nie być wystarczająco skuteczne, aby uzyskać pełną kontrolę objawów [siła rekomendacji: C]. - rekomendacja 77 – LPH H1 II generacji są lekami skutecznymi i bezpiecznymi w leczeniu pacjentów z przewlekłą pokrzywką i powinny być stosowane w 1. linii leczenia [siła rekomendacji: A]. - rekomendacja 78 – wyższe dawki LPH H1 II generacji mogą być bardziej skuteczne, ale wyniki badań są ograniczone i sprzeczne dla poszczególnych substancji czynnych [siła rekomendacji: B]. - rekomendacja 79 – LPH H1 I generacji są równie skuteczne w leczeniu przewlekłej pokrzywki co LPH H1 II generacji, jednakże sedacja oraz upośledzenie funkcji poznawczych i psychomotorycznych są większe w przypadku leków I generacji, szczególnie przy krótkotrwałym ich stosowaniu [siła rekomendacji: A]. Należy rozważyć podanie LPH H1 I generacji pacjentom, u których nie osiągnięto kontroli objawów przy użyciu LPH H1 II generacji [siła rekomendacji: D]. <p>Poniżej przedstawiono schemat leczenia przewlekłej pokrzywki oraz obrzęku naczynioruchowego.</p>

Źródło, cel wytycznych i metodyka	Treść wytycznych
	<div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p>STEP 4 Add an alternative agent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Omalizumab or cyclosporine • Other anti-inflammatory agents, immunosuppressants, or biologics </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p>STEP 3 Dose advancement of potent antihistamine (e.g. hydroxyzine or doxepin) as tolerated</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p>STEP 2 One or more of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose advancement of 2nd generation antihistamine used in Step 1 • Add another second generation antihistamine • Add H₂- antagonist • Add leukotriene receptor antagonist • Add 1st generation antihistamine to be taken at bedtime </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p>STEP 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monotherapy with second generation antihistamine • Avoidance of triggers (e.g., NSAIDs) and relevant physical factors if physical urticaria/angioedema syndrome is present. </div> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <ul style="list-style-type: none"> • Begin treatment at step appropriate for patient's level of severity and previous treatment history • At each level of the step-approach, medication(s) should be assessed for patient tolerance and efficacy • "Step-down" in treatment is appropriate at any step, once consistent control of urticaria/angioedema is achieved </div> <p>Objaśnienia:</p> <p>Siła rekomendacji: A – bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii I; B – bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii II lub ekstrapolacja rekomendacji z dowodów kategorii I; C – bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii III lub ekstrapolacja rekomendacji z dowodów kategorii I lub II; D – bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii IV lub ekstrapolacja rekomendacji z dowodów kategorii I, II lub III. Poziom dowód: Ia – metaanalizy randomizowanych badań klinicznych; Ib – co najmniej 1 badanie z grupą kontrolną z randomizacją; IIa – co najmniej 1 badanie z grupą kontrolną bez randomizacji kontrolowanego; IIb – co najmniej 1 inne badanie kwasi-eksperymentalne; III – badania nieeksperymentalne, opisowe, np. badania komparatywne.</p>
Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy	
<p>BSACI 2015 British Society for Allergy and Clinical Immunology, Wielka Brytania</p> <p>Wytyczne dotyczące leczenia przewlekłej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego u dzieci i dorosłych</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p>Podsumowanie rekomendacji w zakresie stosowania LPH H1 w leczeniu przewlekłej pokrzywki oraz obrzęku naczynioruchowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie farmakologiczne powinno się rozpocząć od standardowych dawek LPH H1 nie powodujących sedacji [siła rekomendacji: A] - schemat leczenia może być modyfikowany zależnie od odpowiedzi na leczenie oraz od występowania zdarzeń niepożądanych. - wyższe niż standardowe dawki LPH H1 są rekomendowane w celu kontrolowania pokrzywki lub obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu [siła rekomendacji: B]. Preferowane jest podwyższenie dawki konkretnego LPH H1 podawanego w monoterapii niż łączne podawanie wielu LPH H1. - jeżeli zachodzi konieczność podania LPH H1 <u>kobietom w ciąży</u>, zalecane są najmniejsze skuteczne dawki chlorfenaminy, cetyryzyny lub loratadyny [siła rekomendacji: C] - jeżeli zachodzi konieczność podania LPH H1 <u>kobietom karmiącym piersią</u>, zalecane jest podanie cetyryzyny lub loratadyny w najmniejszych skutecznych dawkach. Chlorfenamina nie jest zalecana do stosowania u kobiet karmiących piersią. [siła rekomendacji: C] <p>Stosowanie LPH H1 u pacjentów dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kontrolę objawów przewlekłej idiopatycznej pokrzywki uzyskuje się przez stosowanie LPH H1. LPH H1 II generacji są powszechnie przepisywane oraz generalnie dobrze tolerowane i w minimalnym stopniu wywołują objawy sedacji u pacjentów. Po uzyskaniu kontroli objawów zalecane jest prowadzenie dalszego leczenia przez 3–6 miesięcy. U pacjentów z długą historią występowania pokrzywki z obrzękiem naczynioruchowym leczenie trwa od 6 do 12 miesięcy. U pacjentów, u których objawy występują rzadko leczenie prowadzi się doraźnie lub nawet w formie profilaktyki. - LPH H1 stanowią jedną z opcji terapeutycznych w standardowym postępowaniu terapeutycznym u pacjentów z przewlekłą pokrzywką. Przewlekłe stosowanie LPH H1 I generacji nie jest zalecane ze względu na występowanie sedacji oraz obniżonej sprawności psychomotorycznej. LPH H1 II generacji charakteryzują się znacznie zmniejszonym występowaniem ww. zdarzeń niepożądanych. W przypadku

Źródło, cel wytycznych i metodyka	Treść wytycznych
	<p>konieczności podnoszenia dawki, należy to robić stopniowo.</p> <p>Stosowanie LPH H1 u pacjentów pediatrycznych [siła rekomendacji: B]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zaleca się stosowanie LPH H1 II generacji u dzieci z przewlekłą pokrzywką; - w celu odpowiedniej kontroli objawów rekomendowana dawka może zostać podniesiona do 4 razy. - przy braku odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu LPH w wysokich dawkach należy przeprowadzić ponowną diagnostykę, np. w kierunku zapalenia naczyń - przewlekłej pokrzywka może wystąpić już w 2 roku życia, co może ograniczyć wybór LPH: cetyryzyna i desloratadyna są przeznaczone do stosowania u dzieci od 1 r.ż., loratadyna i lewocetyryzyna – od 2 r.ż. - desloratadyna, lewocetyryzyna, loratadyna oraz cetyryzyna są dostępne w postaci syropu. - metabolizm cetyryzyny jest inny u dzieci niż u dorosłych i dlatego lek ten powinien być podawany 2 razy dziennie. <p>Ogólny schemat postępowania u pacjentów dorosłych i pediatrycznych z przewlekłą pokrzywką przedstawiono poniżej.</p> <div data-bbox="496 645 1136 1048" style="text-align: center;"> <p>The diagram illustrates a four-step approach to managing allergic rhinitis. The vertical axis represents the process of identifying triggers and educating patients to avoid them. The steps are: 1) Standard dose non-sedating H1 antihistamine; 2) Higher dose of H1-antihistamine up to four times recommended dose or add in second antihistamine; 3) Consider a second line agent, anti-leukotriene or, if angioedema is present, use tranexamic acid; 4) Consider an immunomodulant (e.g. omalizumab, cyclosporine).</p> </div> <p>Objaśnienia.</p> <p>Poziom dowodów: 1++ – wysokiej jakości meta-analizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o bardzo niskim poziomie błędów systematycznych; 1+ – dobrze przeprowadzone meta-analizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim poziomie błędów systematycznych; 2++ – wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych lub badań; wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim stopniu ryzyka wystąpienia czynników zakłócających lub błędów systematycznego oraz wykazujące wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia związku przyczynowo-skutkowego; 2+ – dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku wystąpienia czynników zakłócających lub błędów systematycznego oraz wykazujące umiarkowane prawdopodobieństwo wystąpienia związku przyczynowo-skutkowego. Siła rekomendacji: A – przynajmniej 1 metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT oceniane na 1++, których wyniki mogą być bezpośrednio zastosowane w populacji docelowej lub dowody składające się głównie z badań ocenionych na 1+, mogące być bezpośrednio zastosowane w populacji docelowej, oraz wykazujące spójność wyników; B – dowody na podstawie badań ocenianych na 2++, których wyniki mogą być bezpośrednio zastosowane w populacji docelowej oraz wykazujące całkowitą spójność wyników, lub ekstrapolowane wyniki z badań ocenianych na 1++ lub 1+; C – dowody oparte o badania ocenione na 2+, których wyniki mogą być bezpośrednio zastosowane w populacji docelowej oraz prezentujące całkowitą spójność wyników; lub ekstrapolacja wyników z badań ocenianych na 2++.</p>

3. Analiza kliniczna

3.1. Metodologia analizy klinicznej

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (11.07.2016), ograniczając wyszukiwanie do 2013 r. Publikacje wydane przed 2013 roku zostały objęte przeglądem literatury wykonanym w ramach opracowania Agencji: cetyryzyna i loratadyna we wskazaniach: alergie pokarmowe, reakcje anafilaktyczne (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego) – od 6. miesiąca życia, atopowe zapalenie skóry; lewocetyryzyna we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry, nr AOTM-OT-434-26/2013, Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, Warszawa, 22 listopada 2013 r.

Obecne wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

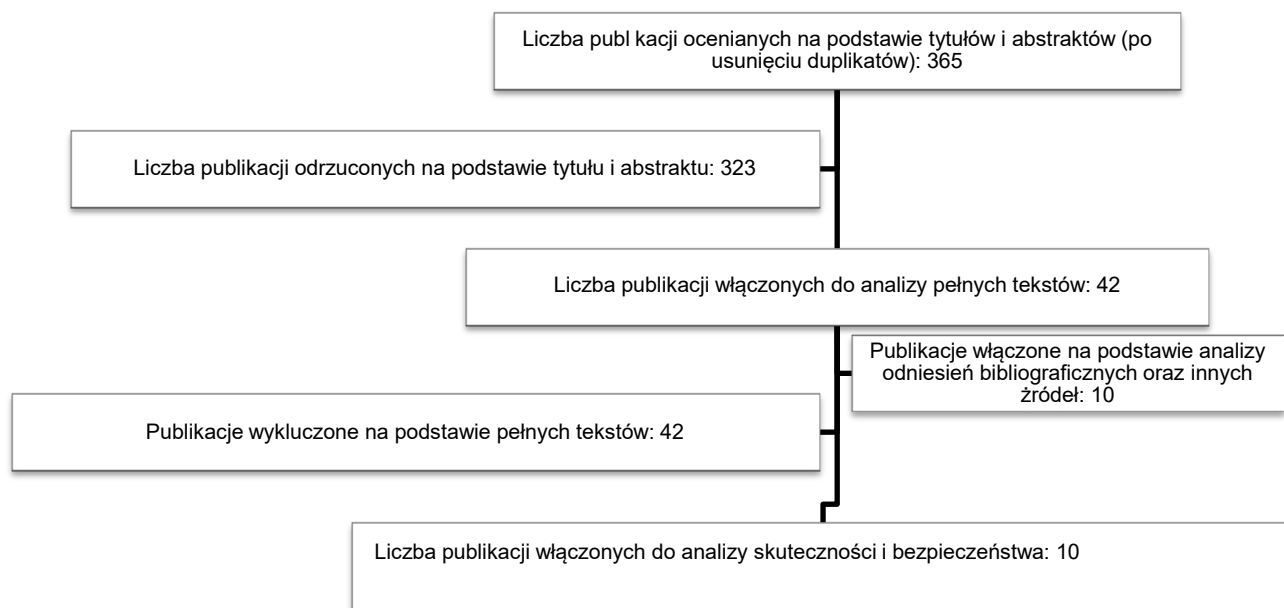
Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne.

Pierwszy etap doboru badań obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Tabela 4. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : cetyryzyna, lewocetyryzyna - atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa – u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesiąca życia; loratadyna - atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa – u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 2 roku życia.	-
<u>Interwencja</u> : cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna	-
<u>Komparator</u> : dowolny refundowany	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania</u> : - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono przeglądów systematycznych literatury, włączano by badania komparatywne z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączano by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
<u>Punkty końcowe</u> : Włączono badania, w których analizowano następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Kwerendy i wyniki przeszukiwania oraz wykaz publikacji wykluczonych wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszego raportu (rozdz. 7). Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA.**3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 8 publikacji odnalezionych w ramach aktualizacji wyszukiwania w następujących wskazaniach:

Reakcja anafilaktyczna

- 2 przeglądy systematyczne w zakresie identyfikacji i oceny metod leczenia stosowanych w leczeniu anafilaksji (Rubin 2014, Dhani 2014);
- 1 przegląd w zakresie identyfikacji skutecznych metod leczenia obrzęku idiopatycznego (Schroba 2015);
- 3 opisy przypadków odnoszące się zastosowania cetyryzyny w leczeniu reakcji anafilaktycznej objawiającej się obrzękiem (Mahendran 2016, Gajbhiye 2015, Bodo 2014).

Alergia pokarmowa

- 1 przegląd systematyczny w zakresie identyfikacji i oceny metod leczenia stosowanych w leczeniu alergii pokarmowej (De Silva 2014).

Egzema

- 1 przegląd systematyczny w zakresie identyfikacji i oceny metod leczenia stosowanych w leczeniu egzemy (Apfelbacher 2013).

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono 2 przeglądy systematyczne dotyczące oceny korelacji między ekspozycją na leki przeciwhistaminowe w okresie prenatalnym a występowaniem wad wrodzonych u noworodków (Etwel 2014, Gilboa 2014).

Tabela 5. Zestawienie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczących ocenianych wskazań.

Przegląd/Metodyka przeglądu	Opis
Reakcja anafilaktyczna	
Rubin 2014 Źródło finan.: Alberta Innovates-Health Solutions (AIHS), Canadian Institutes of Health Research Cel przeglądu: identyfikacja i ocena metod leczenia stosowanych w leczeniu anafilaksji z, ocena doboru punktów końcowych stosowanych w badaniach RCT dotyczących leczenia anafilaksji u	Wyniki: Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Nie odnaleziono badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cetyryzyny, lewocetyryzyny lub loratadyny. Wnioski autorów: Alarmujący jest brak badań RCT oceniających metody leczenia stosowane w anafilaksji u dzieci. Istnieje konieczność przeprowadzenia wysokiej jakości badań w celu oceny efektywności leczenia anafilaksji u dzieci.

Przegląd/Metodyka przeglądu	Opis
<p>dzieci.</p> <p>Populacja: pacjenci pediatryczni, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna</p> <p>Interwencja: dowolne stosowane w leczeniu ostrej reakcji anafilaktycznej</p> <p>Komparatory: dowolny</p> <p>Punkty końcowe: dowolne</p> <p>Metodyka: włączano badania RCT</p> <p>Synteza wyników: opisowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: publikacje do 31 grudnia 2012 r.</p>	
<p>Dhami 2014</p> <p>Źródła finan.: European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI</p> <p>Cel przeglądu: ocena metod leczenia stosowanych w leczeniu anafilaksji</p> <p>Populacja: pacjenci (dzieci i dorośli), u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna</p> <p>Interwencja: dowolna</p> <p>Komparatory: brak</p> <p>Punkty końcowe: brak informacji</p> <p>Metodyka: włączano przeglądy systematyczne, badania RCT, badania quasi RCT, badania z grupą kontrolną, badania z grupą kontrolną typu przed-po, badania typu interrupted time series, analiza opisowa (ze względu na brak wystarczających danych do przeprowadzenia metaanalizy)</p> <p>Synteza wyników: opisowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: publikacje do września 2012 r.</p>	<p>Wyniki: poniżej przedstawiono wyniki dla leków przeciwhistaminowych</p> <p><u>Leczenie objawów ostrych</u></p> <p>Odnaleziono dwa przeglądy systematyczne dotyczące stosowania antagonistów H1 w leczeniu anafilaksji, w ramach których nie odnaleziono badań RCT lub quasi RCT spełniających kryteria włączenia do przeglądu (Shiekh 2012, Sheikh 2007).</p> <p>Odnaleziono 2 badania RCT (o niskim udziale pacjentów z anafilaksją) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania antagonistów H1 oraz H2, wskazujące na: przewagę monoterapii blokerami H1 w leczeniu pokrzywki, brak przewagi w zakresie leczenia obrzęku (Lin 2000); lepszą kontrolę objawów świądu po zastosowaniu antagonistów receptora H1 niż H2, nie notowano przewagi leczenia złożonego (Runge 1992).</p> <p><u>Terapia długoterminowa</u></p> <p>Nie odnaleziono badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cetyryzyny, lewocetyryzyny lub loratadyny w terapii długoterminowej.</p>
Alergia pokarmowa	
<p>De Silva 2014</p> <p>Źródło finan.: European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI</p> <p>Cel przeglądu: identyfikacja i ocena metod leczenia stosowanych w leczeniu alergii pokarmowej</p> <p>Populacja: dzieci i dorośli, u których zdiagnozowano występowanie alergii pokarmowej</p> <p>Interwencja: dowolna</p> <p>Komparatory: brak</p> <p>Punkty końcowe: brak informacji</p> <p>Metodyka: publikacja stanowi opis 2 przypadków leczenia obrzęku oraz przegląd wcześniej opublikowanych opisów w tym zakresie,</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: publikacje do 30 września 2012 r.</p>	<p>Wyniki: poniżej przedstawiono wyniki dla leków przeciwhistaminowych</p> <p><u>Leczenie ostrych objawów</u></p> <p>W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 badania RCT oraz 2 badania nierandomizowane, wskazujące na możliwość wystąpienia korzyści zdrowotnych po zastosowaniu antagonistów receptora H1 szczególnie w leczeniu złożonym z innymi lekami (Lin 2000, Pacor 1992, Ciprandi 1987, Ciprandi 1987, Bindslev-Jensen 1991). Wyniki w zakresie bezpieczeństwa stosowania blokerów H1 w leczeniu alergii pokarmowej nie były poprawnie raportowane.</p> <p><u>Terapia długoterminowa</u></p> <p>W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie RCT wskazujące na możliwą skuteczność blokerów receptora H1 w leczeniu profilaktycznym (Boner 1986).</p>
Egzema	
<p>Apfelbacher 2013 (przegląd grupy Cochrane)</p> <p>Źródło finan.: niezależne</p> <p>Cel przeglądu: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H1 w leczeniu egzemy</p> <p>Populacja: dzieci i dorośli, u których</p>	<p>Wyniki: Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Nie odnaleziono badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cetyryzyny, lewocetyryzyny lub loratadyny w leczeniu egzemy.</p> <p>Wnioski autorów: obecnie brak jest wysokiej jakości badań na poparcie skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania w monoterapii doustnych leków przeciwhistaminowych H1 w leczeniu egzemy. Ze względu na jednoczesne stosowanie terapii towarzyszących ocena indywidualnej skuteczności leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H1 nie była możliwa.</p>

Przegląd/Metodyka przeglądu	Opis
<p>wystąpiła egzema</p> <p>Interwencja: doustne leki przeciwhistaminowe - antagonisty receptora H1 (w monoterapii)</p> <p>Komparatory: placebo, aktywny komparator</p> <p>Punkty końcowe (pierwszorzędowe): ocena redukcji subiektywnie postrzeganego odczucia swędzenia, określonej za pomocą zwalidowanej skali; ogólna poprawa w zakresie kontroli egzemy określana jako różnica na podstawie skali do oceny nasilenia egzemy (np. SCORAD, Severity scoring of atopic dermatitis)</p> <p>Metodyka: włączano badania RCT</p> <p>Synteza wyników: opisowa (ze względu na wyniki przeglądu)</p> <p>Data wyszukiwania: 13 marca 2012</p>	

Tabela 6. Podsumowanie niesystematycznego przeglądu opisów przypadków – Schroba 2015 zakresu leczenia obrzęku idiopatycznego.

Przegląd/Metodyka przeglądu	Opis
Obrzęk idiopatyczny	
<p>Schroba 2015</p> <p>Źródła finan.: brak</p> <p>Cel przeglądu: identyfikacja skutecznych metod leczenia obrzęku idiopatycznego</p> <p>Populacja: pacjenci, u których wystąpił obrzęk idiopatyczny</p> <p>Interwencja: dowolna</p> <p>Komparatory: brak</p> <p>Punkty końcowe: nie określono</p> <p>Metodyka: <u>niesystematyczny przegląd literatury</u>, włączano opisy przypadków/serii przypadków</p> <p>Synteza wyników: opisowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: brak informacji</p>	<p>Wyniki: do przeglądu włączono 20 publikacji (201 pacjentów w wieku 5-77 lat). U ponad 50% pacjentów występowała opuchlizna twarzy i gardła. Obrzęk występował co najmniej 3 razy do roku.</p> <p>Wszyscy analizowani pacjenci przeszli leczenie lekami antyhistaminowymi (stosowanymi głównie jako pierwsza linia leczenia). 60% pacjentów stosowało dodatkowe leczenie z zastosowaniem m.in. kortykosteroidów i epinefryny). Nie obserwowano redukcji lub remisji objawów.</p> <p>Skuteczność w leczeniu ostrych epizodów obserwowano po zastosowaniu ikatybantu (4 pacjentów), ekalantylu (3 pacjentów), inhibitorów esterazy C1 (2 pacjentów), omalizumabu (5 pacjentów), rytuksymabu (1 pacjent); w profilaktyce inhibitorów esterazy C1 (1 pacjent). Kwas traneksamowy stanowił najczęściej stosowaną, wykazującą skuteczność metodę leczenia (154/189 pacjentów). Wskaźnik skuteczności wynosił ok. 80% (leczenie ostrych epizodów oraz profilaktyka).</p>

Tabela 7. Zestawienie odnalezionych opisów przypadków dotyczących zastosowania cetyryzyny w leczeniu reakcji anafilaktycznej objawiającej się obrzękiem.

Publikacja	Podsumowanie
Mahendran 2016	Podczas leczenia stomatologicznego z zastosowaniem cementu kompozytowego, u 23-letniej pacjentki wystąpiła reakcja alergiczna objawiająca się obrzękiem górnej wargi. Kontrolę objawów osiągnięto po zastosowaniu prednizolonu w dawce 10mg i cetyryzyny w dawce 10 mg (doustnie), raz na dobę przez 3 dni.
Gajbhiye 2015	Opis leczenia reakcji anafilaktycznej wywołanej wysiłkiem fizycznym. U 26-letniego pacjenta, po 30 min. od rozpoczęcia ćwiczeń wystąpił świąd, uczucie ciepła, rumień, pokrzywka oraz obrzęk powiek. Po rozpoczęciu leczenia z zastosowaniem cetyryzyny (10mg doustnie, dwa razy na dobę) obserwowano znaczącą poprawę. Dodatkowo włączając do terapii montelukast (10mg raz dziennie) osiągnięto całkowite ustąpienie objawów oraz stabilizację w zakresie występowania reakcji anafilaktycznej podczas ćwiczeń fizycznych.
Boodoo 2014.	U 35 letniej kobiety wystąpiły trudności w przelękaniu, obrzęk ust oraz dolnych partii twarzy w sześć godzin po zażyciu perindoprilu (inhibitora konwertazy angiotensyny). Lek przyjmowany był w dawce 10mg raz na dobę w terapii nadciśnienia. Po przebadaniu pacjentki stwierdzono podwyższone ciśnienie i puls oraz zwiększoną częstość oddechów. Zdiagnozowano obrzęk wywołany zastosowaniem perindoprilu. Pacjentowi podano hydrokortyzon dożylnie i tlen 4L/min i następnie cetyryzynę 10mg doustnie oraz prednizolon 10mg przez 5 dni. Odnotowano pełne ustąpienie objawów w ciągu 5 dni.

3.2.1. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono dwa przeglądy systematyczne (Etwel 2014, Gilboa 2014) dotyczące oceny korelacji między ekspozycją na leki przeciwhistaminowe w okresie prenatalnym

a występowaniem wad wrodzonych u noworodków. Podsumowanie wyników przeglądu przedstawia poniższa tabela.

Tabela 8. Podsumowanie wyników przeglądu Etwel 2014 oraz Gilboa 2014.

Przegląd/Metodyka przeglądu	Opis																																																					
<p>Etwel 2014 Źródło finan.: brak informacji Cel przeglądu: ocena wpływu cetyryzyny stosowanej okresie prenatalnym na bezpieczeństwo płodu Populacja: pacjenci przyjmujący cetyryzynę Interwencja: cetyryzyna Komparatory: - Punkty końcowe: - Metodyka: publikacja stanowi opis badania pierwotnego (obserwacyjne, prospektywne, kohortowe) oraz przegląd systematyczny z metaanalizą, wyniki bieżącego badania zostały włączone do metaanalizy wyników; włączano badania kohortowe dotyczące cetyryzyny i hydroksyzyny Synteza wyników: ilościowa i jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: publikacje do grudnia 2012 r. oraz bieżące badanie</p>	<p>Wyniki: w wyniku przeglądu odnaleziono 10 badań spełniających kryteria włączenia, w tym: 4 dotyczące cetyryzyny (Etwel 2014 – bieżące badanie, Weber-Schoendorfer 2008; Kallen 2002; Paulus 2004), 4 hydroksyzyny oraz 2 cetyryzyny i hydroksyzyny. Metaanaliza wyników (1 293 pacjentów przyjmujących cetyryzynę podczas ciąży vs 404 743 pacjentów nie stosujących leczenia - grupa kontrolna) wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania wad rozwojowych między ocenianymi grupami (OR=1,26, 95%CI:0,93 – 1,69, p=0,984). Szczegóły przedstawia poniższy wykres.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study name</th> <th rowspan="2">Drug exposure</th> <th colspan="3">Odds ratio and 95% CI</th> <th colspan="2">Events / Total</th> <th rowspan="2">Relative weight</th> </tr> <tr> <th>Odds ratio</th> <th>Lower limit</th> <th>Upper limit</th> <th>Exposed</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kallen (2002)</td> <td>Cetirizine</td> <td>1.25</td> <td>0.90</td> <td>1.75</td> <td>36 / 917</td> <td>12723 / 402628</td> <td>79.97</td> </tr> <tr> <td>Paulus et al. (2004)</td> <td>Cetirizine</td> <td>1.43</td> <td>0.59</td> <td>3.49</td> <td>7 / 123</td> <td>19 / 470</td> <td>11.24</td> </tr> <tr> <td>Weber & Schaefer (2008)</td> <td>Cetirizine</td> <td>1.08</td> <td>0.32</td> <td>3.61</td> <td>3 / 177</td> <td>24 / 1521</td> <td>6.08</td> </tr> <tr> <td>Etwel et al. (current)</td> <td>Cetirizine</td> <td>1.14</td> <td>0.19</td> <td>6.95</td> <td>2 / 76</td> <td>3 / 129</td> <td>2.71</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>1.26</td> <td>0.93</td> <td>1.69</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Test for heterogeneity: P-value = 0.984 Test for overall effect: Z = 1.498 (P = 0.134)</p> <p>Wykres 1. Ocena występowania wad rozwojowych u dzieci matek stosujących cetyryzynę vs. grupa kontrolna.</p>	Study name	Drug exposure	Odds ratio and 95% CI			Events / Total		Relative weight	Odds ratio	Lower limit	Upper limit	Exposed	Control	Kallen (2002)	Cetirizine	1.25	0.90	1.75	36 / 917	12723 / 402628	79.97	Paulus et al. (2004)	Cetirizine	1.43	0.59	3.49	7 / 123	19 / 470	11.24	Weber & Schaefer (2008)	Cetirizine	1.08	0.32	3.61	3 / 177	24 / 1521	6.08	Etwel et al. (current)	Cetirizine	1.14	0.19	6.95	2 / 76	3 / 129	2.71			1.26	0.93	1.69			
Study name	Drug exposure			Odds ratio and 95% CI			Events / Total			Relative weight																																												
		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	Exposed	Control																																																
Kallen (2002)	Cetirizine	1.25	0.90	1.75	36 / 917	12723 / 402628	79.97																																															
Paulus et al. (2004)	Cetirizine	1.43	0.59	3.49	7 / 123	19 / 470	11.24																																															
Weber & Schaefer (2008)	Cetirizine	1.08	0.32	3.61	3 / 177	24 / 1521	6.08																																															
Etwel et al. (current)	Cetirizine	1.14	0.19	6.95	2 / 76	3 / 129	2.71																																															
		1.26	0.93	1.69																																																		
<p>Gilboa 2014 Źródło finan.: brak informacji Cel przeglądu: ocena korelacji między ekspozycją na leki przeciwhistaminowe w okresie prenatalnym a występowaniem wad wrodzonych Populacja: pacjenci przyjmujący leki przeciwhistaminowe podczas trwania ciąży Interwencja: leki przeciwhistaminowe – antagonisty receptora H1 lub H2 Komparatory: - Punkty końcowe: - Metodyka: włączano badania pierwotne (dostarczające oryginalne wyniki) opublikowane w języku angielskim Synteza wyników: opisowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: publikacje do lutego 2014 r.</p>	<p>Wyniki: poniżej przedstawiono wyniki dla antagonistów receptora H1 Wyniki z badań kohortowych Cetyryzyna: do przeglądu włączono 2 badania oceniające związek między przyjmowaniem cetyryzyny w trakcie trwania ciąży a występowaniem wad wrodzonych u noworodków: - nie notowano wystąpienia wad wrodzonych zarówno u noworodków w grupie 33 matek leczonych cetyryzyną w pierwszym trymestrze ciąży jak i w grupie kontrolnej (Einarson 1997); - nie notowano znamienych różnic w ocenie występowania wad u noworodków w grupie matek leczonych cetyryzyną (3/177) vs. grupa matek nie leczonych cetyryzyną 24/1521, OR=1,07; CI95%: 0,21-3,59 (Weber-Schoendorfer 2008). Loratadyna: do przeglądu włączono 4 badania kohortowe (Källén 2001, Källén2006, Diav-Citrin 2003, Moretti 2003). W pierwszym odnotowano i.s. częstsze występowanie spodziewactwa w grupie noworodków z ekspozycją na loratadynę, 5,4/1000 vs 1/1000 w latach 1995-2001 (OR=2,27; 95% CI: 1,33-3,87). Niemniej kontynuacja powyższego badania wskazała znaczące obniżenie częstości występowania spodziewactwa w latach 2002-2004 do 1,04/1000 oraz na błędy statystyczne występujące w poprzedniej publikacji. Skumulowana analiza dwóch badań wskazała znaczące obniżenie korelacji (RR= 1.61; 95% CI:1,04-2,34).W pozostałych badaniach nie odnotowano znaczących różnic między częstością występowania wad wrodzonych u noworodków z ekspozycją na loratadynę w przebiegu ciąży vs. grupa kontrolna.</p>																																																					

Dane na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych

Charakterystyki Produktu Leczniczego dla cetyryzyny

Większość działań niepożądanych występujących podczas stosowania cetyryzyny ma łagodny i przemijający charakter. Niekiedy może wystąpić senność, zmęczenie, pobudzenie, bóle i zawroty głowy, suchość w ustach,

lekkie zaburzenia ze strony układu pokarmowego, nieprawidłowa czynność wątroby ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych i zwiększonym stężeniem bilirubiny we krwi, zapalenie błony śluzowej nosa.

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

(ChPL Allertec, ChPL Amertil, ChPL CetAlergin, ChPL Cetigran, ChPL Letizen, ChPL Zyrtec)

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 pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego.

Mimo, że 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 leku.

a) Badania kliniczne

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania cetyryzyny dostępne są z badań klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, porównujących cetyryzynę z placebo oraz innymi lekami przeciwhistaminowymi stosowanymi w zalecanych dawkach (10 mg cetyryzyny na dobę), w których 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.

Tabela 9. Działania niepożądane cetyryzyny

Działania niepożądane	Cetyryzyna 10 mg (n = 3260)	Placebo (n = 3061)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Zmęczenie	1,63%	0,95%
Zaburzenia układu nerwowego Zawroty głowy Ból głowy	1,10% 7,42%	0,98% 8,07%
Zaburzenia żołądka i jelit Ból brzucha Suchość błony śluzowej jamy ustnej Nudności	0,98% 2,09% 1,07%	1,08% 0,82% 1,14%
Zaburzenia psychiczne Senność	9,63%	5,00%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Zapalenie gardła	1,29%	1,34%

Mimo że 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 aktywność młodych, zdrowych ochotników.

Działania niepożądane występujące z częstością 1% lub większą u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat, pochodzące z badań klinicznych lub farmakoklinicznych kontrolowanych placebo.

Tabela 10. Działania niepożądane cetyryzyny

Działania niepożądane	Cetyryzyna (n = 1656)	Placebo (n = 1294)
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%

b) Dane pochodzące z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu

Oprócz wymienionych powyżej działań niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych, obserwowano następujące działania niepożądane po wprowadzeniu leku do obrotu.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych określono następująco: często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (>1/1000 do <1/100), rzadko (>10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), lub częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Bardzo rzadko: trombocytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego: Rzadko: reakcje nadwrażliwości; Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny.

Zaburzenia psychiczne: Niezbyt często: pobudzenie; Rzadko: zachowanie agresywne, splątanie, depresja, omamy, bezsenność; Bardzo rzadko: tiki.

Zaburzenia układu nerwowego: Niezbyt często: parestezja; Rzadko: drgawki; Bardzo rzadko: zaburzenia smaku, dyskineza, dystonia, omdlenie, drżenie; Częstość nieznana: amnezja, zaburzenia pamięci.

Zaburzenia oka: Bardzo rzadko: zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie, rotacja gałek ocznych.

Zaburzenia serca: Rzadko: tachykardia.

Zaburzenia żołądka i jelit: Niezbyt często: biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Rzadko: nieprawidłowa czynność wątroby (zwiększona aktywność aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej, γ -glutamylotransferazy i zwiększone stężenie bilirubiny).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Niezbyt często: świąd, wysypka; Rzadko: pokrzywka; Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wysypka polekowa.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Bardzo rzadko: bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, mimowolne oddawanie moczu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Niezbyt często: osłabienie, złe samopoczucie; Rzadko: obrzęki.

Badania diagnostyczne: Rzadko: zwiększenie masy ciała.

Charakterystyki Produktu Leczniczego dla loratadyny (Aleric, Claritine, Flonidan, Loratadyna Galena, Loratan)

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 12 lat obserwowano następujące działania niepożądane, w porównaniu z placebo: ból głowy (2,7%), nerwowość (2,3%) i zmęczenie (1%).

W badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów i młodzieży, w zakresie wskazań obejmujących alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną, po podaniu zalecanej dawki 10 mg na dobę, u 2% pacjentów obserwowano działania niepożądane. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą:

- zaburzenia układu nerwowego: senność (1,2%), ból głowy (0,6%), i bezsenność (0,1%),
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zwiększenie apetytu (0,5%).

Inne działania niepożądane obserwowane bardzo rzadko w okresie po wprowadzeniu preparatu do obrotu to:

- zaburzenia układu immunologicznego: reakcja anafilaktyczna
- zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy
- zaburzenia serca: tachykardia, kołatanie serca
- zaburzenia żołądka i jelit: nudności, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: nieprawidłowa czynność wątroby
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, łysienie
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie.

Charakterystyki Produktu Leczniczego dla lewocetyryzyny (Cezera, Contrahist, Zenaro, Zyx)

W badaniach terapeutycznych z udziałem kobiet i mężczyzn w wieku od 12 do 71 lat, u 15,1% pacjentów z grupy przyjmującej 5 mg lewocetyryzyny odnotowano wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego w porównaniu do 11,3% w grupie przyjmującej placebo. 91,6% tych działań niepożądanych leku miało nasilenie łagodne do umiarkowanego.

W badaniach terapeutycznych odsetek pacjentów wycofanych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych wynosił 1,0% (9/935) w grupie przyjmującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg oraz 1,8% (14/771) w grupie otrzymującej placebo.

W klinicznych badaniach terapeutycznych z lewocetyryzyną wzięło udział 935 osób, którym podawano lek w zalecanej dawce dobowej 5 mg. W tej grupie następujące działania niepożądane występowały po zastosowaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg lub placebo u 1% lub więcej pacjentów (często: >1/100, <1/10).

Tabela 11. Działania niepożądane lewocetyryzyny

Działania niepożądane (zgodnie z terminologią działań niepożądanych WHO, ang. WHOART)	Placebo (n = 771)	Lewocetyryzyna 5 mg (n = 935)
Bóle 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 >1/1000, <1/100), takie jak: astenia i ból brzucha.

Przypadki niepożądanego działania sedatywnego leku, takie jak: senność, zmęczenie i astenia występowały częściej (8,1%) podczas stosowania lewocetyryzyny w dawce 5 mg niż podczas stosowania placebo (3,1%).

Oprócz wymienionych powyżej działań niepożądanych, zgłaszanych podczas badań klinicznych, donoszono o bardzo rzadkich przypadkach następujących działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu leku do obrotu:

- Zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość, w tym anafilaksja
- Zaburzenia psychiczne: agresja, pobudzenie
- Zaburzenia układu nerwowego: drgawki
- Zaburzenia oka: zaburzenia widzenia
- Zaburzenia serca: kołatanie serca
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność
- Zaburzenia żołądka i jelit: nudności
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenie wątroby
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk naczynioruchowy, utrwalona wysypka polekowa, świąd, wysypka, pokrzywka.
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości: ból mięśni
- Badania diagnostyczne: zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

Xyzal

Badania kliniczne:

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

W badaniach klinicznych odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania z powodu zdarzeń 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 uczestniczyło 935 osób, którym podawano produkt leczniczy w zalecanej dawce 5 mg na dobę. W tej grupie zgłaszano następujące działania niepożądane występujące z częstością 1% lub większą (często: $\geq 1/100$ do <1/10) po zastosowaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg lub placebo.

Tabela 12. Działania niepożądane lewocetyryzyny (Xyzal)

Działania niepożądane (zgodnie z terminologią działań niepożądanych WHO, ang. WHOART)	Placebo (n = 771)	Lewocetyryzyna 5 mg (n = 935)
Bóle 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 także działania niepożądane występujące niezbyt często (niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), takie jak osłabienie lub bóle brzucha.

Przypadki sedatywnych działań niepożądanych, takich jak: senność, zmęczenie i osłabienie, występowały 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.

Tabela 13. Działania niepożądane lewocetyryzyny (Xyzal) w grupie dzieci i młodzieży

Klasyfikacja układów i narządów z uwzględnieniem terminów zalecanych przez 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.

Tabela 14. Działania niepożądane lewocetyryzyny (Xyzal) w grupie dzieci i młodzieży

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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość 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

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

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

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, trwałe wyprysk polekowy, świąd, wysypka, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Częstość nieznana: bóle mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Częstość nieznana: obrzęk

Badania diagnostyczne: Częstość nieznana: zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby.

3.2.2. Opinie eksperckie

Do opracowania włączono 3 opinie eksperckie dotyczące finansowania cetyryzyny, lewocetyryzyny i loratadyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych. Eksperti wyrazili pozytywne stanowisko względem finansowania cetyryzyny, lewocetyryzyny oraz laroatydyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych, z wyjątkiem Pani Konsultant Krajowej w dziedzinie alergologii, która w opinii dotyczącej lewocetyryzyny wskazuje, iż nie powinno być finansowana ze środków publicznych u pacjentów poniżej 6. roku życia, a wskazanie dla preparatów, zawierających lewocetyryzynę powinno obejmować pacjentów od 6. roku życia.

Zestawienie otrzymanych opinii przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15. Argumenty za i przeciw finansowaniu substancji czynnych: cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych przedstawione w opiniach eksperckich.


Subst. czynna	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Prof. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	
Argumenty za finansowaniem				
cetyryzyna	atopowe zapalenie skóry	Tak: Leki przeciwhistaminowe (blokery receptora H1) są podstawowymi lekami, które znalazły zastosowanie w terapii chorób alergicznych, głównie alergicznego nieżytu nosa i pokrzywki, ale także atopowego zapalenia skóry. W CHPL nie ma ujętego AZS jako wskazania do podawania cetyryzyny, ale praktyka lekarska wskazuje, że wielu sytuacjach leczenie cetyryzyną jest pomocne w terapii. Należy zawsze mieć na uwadze, że leczenie alergii jest złożone, najczęściej połączone z zastosowaniem wielu technologii medycznych, a ponadto ma charakter indywidualny. Leczenie lekiem przeciwhistaminowym II generacji powinno być dostępne.	Lek powoduje znaczące złagodzenie świądu u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, może przyczyniać się także do szybszego ustępowania zmian skórnych	Tak- skuteczny lek stosowany z efektem w leczeniu chorób atopowych, w tym AZS. Blokuje reakcje rumieniowe, hamuje świąd.
	alergia pokarmowa – u pacjentów od 6 miesięcy życia;	Tak: Aktualnie dysponujemy dowodami naukowymi, potwierdzonymi praktyką kliniczną, wskazującymi na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cetyryzyny u dzieci od 6.m życia.	Lek może znacząco łagodzić, a nawet całkowicie zapobiegać objawom alergii pokarmowej	Tak – zmniejsza popokarmowe reakcje alergiczne, zwłaszcza dotyczące skóry
	reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesięcy życia	Tak: Leki przeciwhistaminowe znalazły zastosowanie w zapobieganiu i terapii reakcjom anafilaktycznych. Należy zawsze mieć na uwadze, że leczenie tego typu alergii jest złożone, najczęściej wielolekowe, a ponadto zasadnicze znaczenie przypisuje się możliwości zabezpieczenia pacjenta w epinefrynę. Należy więc finansować tę technologię w taki sposób, aby lekarz wspólnie z pacjentem lub jego rodziną mógł dopasować odpowiednią terapię. Dotyczy to możliwości podania cetyryzyny u pacjentom od 6m życia.	Lek może znacząco łagodzić, a nawet całkowicie zapobiegać objawom reakcji anafilaktycznej	Tak- zmniejsza częstość pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego Quinckego
lewocetyryzyna	atopowe zapalenie skóry;	Brak jest wystarczających dowodów naukowych na przewagę lewocetyryzyny nad cetyryzyną w tym wskazaniu. Może jednak zaistnieć sytuacja kliniczna, w której podanie lewocetyryzyny – leku przeciwhistaminowego III generacji okaże się konieczne.	Lek powoduje znaczące złagodzenie świądu u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, może przyczyniać się także do szybszego ustępowania zmian skórnych	Lek przeciwhistaminowy II generacji, blokuje obwodowe receptory histaminowe, zapobiega świądowi, reakcjom rumieniowym.
	alergia pokarmowa – u pacjentów od 6 miesięcy życia;	Brak jest wystarczających dowodów naukowych na przewagę lewocetyryzyny nad cetyryzyną w tym wskazaniu. Wskazanie dla preparatów, zawierających lewocetyryzynę <u>powinno obejmować pacjentów od 6. roku życia.</u>	Lek może znacząco łagodzić, a nawet całkowicie zapobiegać objawom alergii pokarmowej	j.w.
	reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesięcy życia	Brak mocnych dowodów na temat efektywności klinicznej i bezpieczeństwa u dzieci poniżej 6. roku życia. Finansowana powinna być terapia <u>u pacjentów >6.roku życia</u>	Lek może znacząco łagodzić, a nawet całkowicie zapobiegać objawom reakcji anafilaktycznej	j.w.
loratadyna	atopowe zapalenie skóry – u pacjentów od 2 roku życia	Tak	Lek powoduje znaczące złagodzenie świądu u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, może przyczyniać się także do szybszego ustępowania zmian skórnych	Lek przeciwhistaminowy nowoczesny, blokuje obwodowe receptory histaminowe


Subst. czynna	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Prof. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	
	alergia pokarmowa – u pacjentów od 2 roku życia	Tak: Leki przeciwhistaminowe są podstawowymi lekami, które znalazły zastosowanie w terapii chorób alergicznych, w tym atopowego zapalenia skóry, alergii pokarmowej, reakcji anafilaktycznych. Należy zawsze mieć na uwadze, że leczenie alergii jest złożone, najczęściej wielolekowe, a ponadto ma charakter indywidualny. Należy więc finansować te technologie w taki sposób, aby lekarz wspólnie z pacjentem lub jego rodziną mógł dopasować odpowiednią terapię. Lek jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów powyżej 2. Roku życia i masie ciała powyżej 30kg.	Lek może znacząco łagodzić, a nawet całkowicie zapobiegać objawom alergii pokarmowej	j.w.
	reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 2 roku życia	Tak Jak wyżej	Lek może znacząco łagodzić, a nawet całkowicie zapobiegać objawom reakcji anafilaktycznej	j.w.
Argumenty przeciwko finansowaniu				
cetyryzyna	atopowe zapalenie skóry	brak	Nie stwierdzam	-
	alergia pokarmowa – u pacjentów od 6 miesiąca życia;	brak	Nie stwierdzam	-
	reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesiąca życia	brak	Nie stwierdzam	-
lewocetyryzyna	atopowe zapalenie skóry	Tylko u pacjentów powyżej 6. Roku życia	Nie stwierdzam	-
	alergia pokarmowa – u pacjentów od 6 miesiąca życia;	Tylko u pacjentów powyżej 6. Roku życia	Nie stwierdzam	-
	reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesiąca życia	Tylko u pacjentów powyżej 6. Roku życia	Nie stwierdzam	-
loratadyna	atopowe zapalenie skóry – u pacjentów od 2 roku życia	brak	Nie stwierdzam	-
	alergia pokarmowa – u pacjentów od 2 roku życia	brak	Nie stwierdzam	-
	reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 2 roku życia	brak	Nie stwierdzam	-

Tabela 16. Stanowisko własne w kwestii finansowania substancji czynnych: cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych przedstawione otrzymanych opiniach.

Subst. czynna	Wskazanie	Prof. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	
cetyryzyna	atopowe zapalenie skóry	Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest chorobą przewlekłą, którego prawidłowe leczenie może prowadzić do kontroli choroby, ale raczej nie do wyleczenia. Leczenie AZS jest kompleksowe, a leki przeciwhistaminowe znalazły zastosowanie głównie w terapii świądu, towarzyszącego chorobie. Nie brakuje głosów w świecie medycznym, wskazujących na brak dowodów naukowych na efektywność leków przeciwhistaminowych w AZS. Najdłuższe doświadczenia (ocena efektywności i bezpieczeństwa) w stosowaniu H1-blokerów wynikają są związane z podawaniem cetyryzyny, a dotyczy to grupy pacjentów od 6m życia. W mojej ocenie finansowanie tych technologii u dzieci powyżej 6m życia powinno być ukierunkowane głównie na te leki, które zawierają w składzie cetyryzynę..	W pełni popieram wniosek o finansowaniu leku ze środków publicznych w tym wskazaniu	Tak
	alergia pokarmowa – u pacjentów od 6 miesiąca życia;	Postępowanie w alergii pokarmowej jest także złożone. Po pierwsze należy poznać alergen, wywołujący chorobę, a następnie nakreślić plan postępowanie, szczególnie w reakcjach zagrażających życiu, jakim jest wstrząs anafilaktyczny. Leki przeciwhistaminowe stosuje się wspomagająco. W mojej ocenie powinno być finansowane cetyryzyny dla pacjentów od 6.m życia. Decyzja o stosowaniu leku u małych dzieci powinno być zarezerwowane dla specjalistów w dziedzinie alergologii.	W pełni popieram wniosek o finansowaniu leku ze środków publicznych w tym wskazaniu	Tak
	reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesiąca życia	Podobnie jak w alergii pokarmowej. Należy finansować ze środków publicznych cetyryzynę od 6 m. życia, ale pod kontrolą alergologiczną.	W pełni popieram wniosek o finansowaniu leku ze środków publicznych w tym wskazaniu	Tak
lewocetyryzyna	atopowe zapalenie skóry;	Nie powinno być finansowane ze środków publicznych u pacjentów poniżej 6. roku życia. Z drugiej strony lekarz powinien mieć możliwość indywidualnego podejścia do pacjenta i w razie konieczności zamienić lek na lewocetyryzynę. Praktyka kliniczna nie powinna mieć zbyt ścisłego związku z zapisami CHPL.	W pełni popieram wniosek o finansowaniu leku ze środków publicznych w tym wskazaniu	Tak
	alergia pokarmowa – u pacjentów od 6 miesiąca życia;	Jak wyżej	W pełni popieram wniosek o finansowaniu leku ze środków publicznych w tym wskazaniu	Tak
	reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesiąca życia	Jak wyżej	W pełni popieram wniosek o finansowaniu leku ze środków publicznych w tym wskazaniu	Tak
loratadyna	atopowe zapalenie skóry – u pacjentów od 2 roku życia;	Działania niepożądane (głównie senność i suchość jamy ustnej) determinują konieczność zmiany jednego H1-blokera na inny (cetyryzyna v.s loratadyna). Należy zapewnić dostępność wszystkich leków z tej grupy.	W pełni popieram wniosek o finansowaniu leku ze środków publicznych w tym wskazaniu	Tak
	alergia pokarmowa – u pacjentów od 2 roku życia;	Jak wyżej	W pełni popieram wniosek o finansowaniu leku ze środków publicznych w tym wskazaniu	Tak
	reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 2 roku życia	Jak wyżej	W pełni popieram wniosek o finansowaniu leku ze środków publicznych w tym wskazaniu	Tak

Tabela 17. Opinie polskich ekspertów dotyczące skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania substancji czynnych: cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Subst. czynna	Wskazanie	Prof. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	
cetyryzyna	atopowe zapalenie skóry	<p>Są prace, na przykład te wymienione poniżej, wskazujące na brak dowodów naukowych na skuteczność leczenia antyhistaminami w AZS. Praktyka kliniczna wskazuje jednak na stosowanie tych leków, głównie celem zmniejszenia świądu.</p> <p>1. Diepgen TL, Early Treatment of the Atopic Child Study G. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> 2002;13:278-86.</p> <p>2. Sher LG, Chang J, Patel IB, Ba krishnan R, Fleischer AB, Jr. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. <i>Acta Derm Venereol</i> 2012;92:455-61.</p> <p>3. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. <i>Arch Dermatol</i> 1999;135:1522-5.</p> <p>4. Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, Mattila T, Turjanmaa K, Varjonen E, et al. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. <i>Annals of allergy</i> 1993;70:127-33.</p> <p>5. Apfelbacher iwsp.: Effects of antihistamines on eczema. <i>Cochrane Rev.</i>, 2013</p>	<p><u>Skuteczność:</u> Lek powoduje znaczące złagodzenie świądu u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, może przyczynić się także do szybszego ustępowania zmian skórnych</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Stosowanie leku w tym wskazaniu uważam za bezpieczne, lek należy do grupy leków przeciwhistaminowych drugiej generacji, nie przechodzi przez barierę krew-mózg, nie powoduje senności, nie ogranicza zdolności psychomotorycznych.</p>	<p><u>Skuteczność:</u> na podstawie doświadczeń własnych i literatury lek skuteczny w AZS</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> lek bezpieczny (na podstawie opinii własnej)</p>

Subst. czynna	Wskazanie	Prof. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	
	alergia pokarmowa – u pacjentów od 6 miesięcy życia;	<p>W zasadzie alergię pokarmową i reakcje anafilaktyczne, objawiające się pokrzywką obrzękiem Quinckego należy rozpatrywać łącznie. Najważniejszym aspektem jest zabezpieczenie pacjenta przed kolejnym wstrząsem i tu podstawowe znaczenie ma epinefryna. Pacjent (lub osoba opiekująca się) powinien być zaopatrzone w plan postępowania. Leki przeciwhistaminowe mają znaczenie wspomagające, ale w wielu pozycjach piśmiennictwa oraz w praktyce klinicznej obserwuje głównie zmniejszanie bąbli pokrzywkowych i świądu, ale już na przykład wystąpienie objawów ze strony układu oddechowego wymaga podania innych leków. Nie ma również jednoznacznego stanowiska w sprawie potencjalnej możliwości „zaciemnienia” miejscowej reakcji anafilaktycznej jamy ustnej („oral syndrom”) przy przewlekłym podawaniu leków przeciwhistaminowych.</p> <p>1.Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. J Allergy Clin Immunol 2011; 128:1139.</p> <p>2.Lin RY, Curry A, Pesola GR, et al. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. Ann Emerg Med 2000; 36:462.</p> <p>3.Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FE, Sheikh A. H2-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock: a systematic review. Ann Allergy Asthma Immunol 2014; 112:126.</p> <p>4.Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Hu N. Histamine H2-receptor antagonists for urticaria. Cochrane Database Syst Rev 2012; CD008596.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Działania niepożądane cetyryzyny (niezależnie od wskazania) : Senność – 14%; Zmęczenie-6%; Suchość w ustach -5%; Zap. Gardła -2%; Zawroty głowy -2%. Środki ostrożności obejmują: depresję, przyjmowanie a kochole, leki sedatywne, nietolerancję galaktozy oraz niewydolność nerek (dawkowanie w zależności od klirensu kreatyniny), karmieni piersią. Zdarzają się przypadki wystąpienia objawów psychotycznych.</p>	<p><u>Skuteczność:</u> lek może znacząco łagodzić, a nawet całkowicie zapobiegać objawom alergii pokarmowej</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Stosowanie leku w tym wskazaniu uważam za bezpieczne, lek należy do grupy leków przeciwhistaminowych drugiej generacji, nie przechodzi przez barierę krew-mózg, nie powoduje senności, nie ogranicza zdolności psychomotorycznych</p>	<p><u>Skuteczność:</u> na podstawie doświadczeń własnych i literatury lek skuteczny w alergiach pokarmowych.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> lek bezpieczny (na podstawie opinii własnej)</p>
	reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczyńoruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesięcy życia	<p><u>Skuteczność i bezpieczeństwo:</u> jak wyżej</p>	<p><u>Skuteczność i bezpieczeństwo:</u> jak wyżej</p>	<p><u>Skuteczność:</u> pokrzywka i obrzęk – skuteczny</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> lek bezpieczny (na podstawie opinii własnej)</p>
lewocetyryzyna	atopowe zapalenie skóry	<p>Brak wystarczająco mocnych dowodów naukowych (EBM) w tym wskazaniu.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Działania niepożądane levocetyryzyny (niezależnie od wskazania): senność – 2-6%; zmęczenie-1-4%; suchość w ustach -2-3%; zap. gardła -2%; biegunki-10%</p> <p>U dzieci dodatkowo: krwawienia z nosa i zapalenia ucha środkowego</p> <p>Środki ostrożności obejmują: depresję, przyjmowanie alkoholu, leki sedatywne, nietolerancję galaktozy oraz niewydolność nerek (dawkowanie w zależności od klirensu kreatyniny), karmieni piersią</p>	<p><u>Skuteczność:</u> lek powoduje znaczące złagodzenie świądu u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, może przyczynić się także do szybszego ustępowania zmian skórnych</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> stosowanie leku w tym wskazaniu uważam za bezpieczne, lek należy do grupy leków przeciwhistaminowych drugiej generacji, nie przechodzi przez barierę krew-mózg, nie powoduje senności, nie ogranicza zdolności psychomotorycznych</p>	<p><u>Skuteczność:</u> skuteczny klinicznie</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> lek bezpieczny (na podstawie opinii własnej)</p>

Substancja	Wskazanie	Prof. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	
	alergia pokarmowa – u pacjentów od 6 miesięcy życia;	Brak dowodów naukowych o przewadze lewocetyryzyny nad cetyryzyną i loratadyną w tym wskazaniu <u>Bezpieczeństwo</u> : j.w.	<u>Skuteczność</u> : Lek może znacząco łagodzić, a nawet całkowicie zapobiegać objawom alergii pokarmowej <u>Bezpieczeństwo</u> : jak wyżej	<u>Skuteczność i bezpieczeństwo</u> : jak wyżej
	reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesięcy życia	Nie ma dowodów naukowych na większe korzyści lewocetyryzyny niż cetyryzyny. Aktualnie lewocetyryzyna jest stosowana od 6. roku życia <u>Bezpieczeństwo</u> : j.w.	<u>Skuteczność i bezpieczeństwo</u> : jak wyżej	<u>Skuteczność i bezpieczeństwo</u> : jak wyżej
loratadyna	atopowe zapalenie skóry – u pacjentów od 2 roku życia	<u>Skuteczność</u> : podobnie jak dla cetyryzyny <u>Bezpieczeństwo</u> : Działania niepożądane loratadyny (niezależnie od wskazania): senność; zmęczenie; suchość w ustach; zap. Gardła; zawroty głowy Środki ostrożności obejmują: depresję, przyjmowanie alkoholu, leki sedatywne, karmieni piersią, niewydolność wątroby	<u>Skuteczność</u> : lek powoduje znaczące złagodzenie świądu u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, może przyczynić się także do szybszego ustępowania zmian skórnych <u>Bezpieczeństwo</u> : stosowanie leku w tym wskazaniu uważam za bezpieczne, lek należy do grupy leków przeciwhistaminowych drugiej generacji, nie przechodzi przez barierę krew-mózg, nie powoduje senności, nie ogranicza zdolności psychomotorycznych	<u>Skuteczność</u> : skuteczny klinicznie <u>Bezpieczeństwo</u> : lek bezpieczny (na podstawie opinii własnej)
	alergia pokarmowa – u pacjentów od 2 roku życia	<u>Skuteczność</u> : podobnie jak dla cetyryzyny <u>Bezpieczeństwo</u> : j.w.	<u>Skuteczność</u> : lek może znacząco łagodzić, a nawet całkowicie zapobiegać objawom alergii pokarmowej <u>Bezpieczeństwo</u> : stosowanie leku w tym wskazaniu uważam za bezpieczne, lek należy do grupy leków przeciwhistaminowych drugiej generacji, nie przechodzi przez barierę krew-mózg, nie powoduje senności, nie ogranicza zdolności psychomotorycznych	<u>Skuteczność i bezpieczeństwo</u> : jak wyżej
	reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 2 roku życia	<u>Skuteczność</u> : podobnie jak dla cetyryzyny <u>Bezpieczeństwo</u> : j.w.	<u>Skuteczność i bezpieczeństwo</u> : jak wyżej	<u>Skuteczność i bezpieczeństwo</u> : jak wyżej

4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższej tabeli przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych finansowanych w ramach refundacji aptecznej, zawierających cetyryzynę, lewocetyryzynę i loratadynę na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2016 r. Produkty te finansowane są w ramach dwóch grup limitowych: 207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne oraz 207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – płynne postacie farmaceutyczne.

abela 18. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających cetyryzynę, lewocetyryzynę i loratadynę na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2016 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Cetirizynium	Alarmed, tabl. powł., 10 mg, 30 szt., 5909990910793	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,80	11,34	15,10	13,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	5,38
	Allertec, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990569441	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,80	11,34	15,10	13,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	5,38
	Allertec, syrop, 5 mg/5 ml, 1 but.po 100 ml, 5909990851119	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	9,99	10,49	13,04	8,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	6,78
	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml, 10 ml w but. z kropłomierzem, 5909991103811	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	6,80	7,14	9,69	8,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	3,43
	Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml, 20 ml w but. z kropłomierzem, 5909991103835	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	11,99	12,59	16,82	16,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	5,05
	Amertil, tabl. powł., 10 mg, 20 szt., 5909990410729	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	6,48	6,80	9,56	9,25	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	3,09
	Amertil, tabl. powł., 10 mg, 30 szt., 5909990410736	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,15	10,66	14,42	13,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	4,70
	Cetigran, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990044559	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	9,50	9,98	13,59	12,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	4,53
	Cetirizine Genoptim,	207.1, Leki	9,91	10,41	14,17	13,88	We wszystkich	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa -	30%	4,45

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
	tabl. powł., 10 mg, 30 szt., 5909990969739	przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne					zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia		
	Letizen, tabl. powł., 10 mg, 20 szt., 5909990869725	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	7,19	7,55	10,31	9,25	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	3,84
	Zyrtec, tabl. powł., 10 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990184637	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	14,48	15,20	18,96	13,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	9,24
	Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml, 20 ml, 5909990184736	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	13,00	13,65	17,88	17,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	5,36
	Zyrtec, roztwór do stosowania doustnego, 1 mg/ml, 75 ml, 5909990781515	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	8,91	9,36	11,40	6,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	6,70
Levocetirizini dihydrochloridum	Ahist, tabl., 5 mg, 28 szt., 5909991036065	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	11,88	12,47	16,08	12,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	7,02
	Cezera, tabl. powł., 5 mg, 20 szt. (2 blist.po 10 szt.), 5909990656929	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,96	13,61	16,37	9,25	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	9,90
	Cezera, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990656936	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	15,72	16,51	20,12	12,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	11,06
	Cezera, tabl. powł., 5 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990656943	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	16,69	17,52	21,28	13,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	11,56

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
	Cezera, tabl. powl., 5 mg, 90 tabl., 5909991192600	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	39,85	41,84	49,42	41,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	20,28
	Contrahist, tabl. powl., 5 mg, 56 szt., 5906414000726	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	20,07	21,07	26,73	25,90	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	8,60
	Contrahist, tabl. powl., 5 mg, 84 szt., 5906414000733	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	30,10	31,61	38,85	38,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	11,66
	Contrahist, roztwór doustny, 0,5 mg/ml, 1 but.po 200 ml, 5909990904099	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	18,14	19,05	23,28	17,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	10,76
	Contrahist, tabl. powl., 5 mg, 28 szt., 5909990904129	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	15,12	15,88	19,49	12,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	10,43
	Lecetax, tabl. powl., 5 mg, 28 szt., 5909990997640	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,23	12,84	16,45	12,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	7,39
	Levocedo, roztwór doustny, 0,5 mg/ml, 1 but.po 200 ml, 5909991238995	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	17,28	18,14	22,37	17,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	9,85
	Levocetirizine Genoptim, tabl. powl., 5 mg, 28 szt., 5909991099862	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	9,97	10,47	14,08	12,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	5,02
	Lirra, tabl. powl., 5 mg, 56 tabl., 5902020241133	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	24,84	26,08	31,74	25,90	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania		30%	13,61

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
							decyzji			
	Lirra, tabl. powł., 5 mg, 84 tabl., 5902020241140	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	37,26	39,12	46,36	38,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	19,17
	Nossin, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909991060589	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	12,96	13,61	17,22	12,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	8,16
	Votrezin, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990961269	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	10,04	10,54	14,15	12,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	5,09
	Xyzal, tabl. powł., 5 mg, 7 szt. (1 blist.po 7 szt.), 5909990918041	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	7,45	7,82	8,87	3,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	6,60
	Xyzal, tabl. powł., 5 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909990918072	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	24,29	25,50	29,11	12,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	20,05
	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0,5 mg/ml, 1 szt. (1 but.po 200 ml), 5909990619627	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne	23,39	24,56	28,79	17,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	16,27
	Zenaro, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990781720	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	16,31	17,13	20,74	12,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	11,68
	Zyx, tabl. powł., 5 mg, 56 szt., 5907695215014	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	30,78	32,32	37,98	25,90	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia	30%	19,85
	Zyx, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990765034	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe	15,64	16,42	20,03	12,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na	atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub	30%	10,97

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
		postacie farmaceutyczne					dzień wydania decyzji	obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia		
Loratadinum	Aleric Lora, tabl., 10 mg, 30 szt., 5909990880836	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	13,14	13,80	17,56	13,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergia pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia	30%	7,84
	Aleric Lora, tabl., 10 mg, 60 tabl., 5909990944361	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	24,52	25,75	31,64	27,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergia pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia	30%	12,22
	Flonidan, tabl., 10 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.), 5909990223343	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	24,73	25,97	31,86	27,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergia pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia	30%	12,44
	Flonidan, tabl., 10 mg, 90 szt. (9 blist.po 10 szt.), 5909990223350	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	39,42	41,39	48,97	41,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergia pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia	30%	19,83
	Flonidan, tabl., 10 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990739233	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	13,12	13,78	17,54	13,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergia pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia	30%	7,82
	Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml, 120 ml, 5909990739318	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	9,40	9,87	12,83	10,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergia pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia	30%	5,32
	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.), 5909990670253	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	24,30	25,52	31,41	27,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergia pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia	30%	11,99

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg, 90 szt. (9 blist.po 10 szt.), 5909990670260	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	36,45	38,27	45,86	41,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergia pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia	30%	16,72
	Loratadyna Galena, tabl., 10 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990795420	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,20	12,81	16,57	13,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergia pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia	30%	6,85
	Loratan, syrop, 5 mg/5 ml, 125 ml, 5909990839018	207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	8,93	9,38	12,45	11,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergia pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia	30%	4,62
	Loratan, kaps. miękkie, 10 mg, 30 szt. (2 blist.po 15 szt.), 5909990909049	207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,88	13,52	17,28	13,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergia pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia	30%	7,56

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

Otrzymano dane NFZ (pismo znak: DGL.036.75.2016 W.22945.MB z dnia 01.09.2016 r.) dotyczące wydatków na finansowanie ocenianych technologii ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach określonych następującymi kodami ICD:10: L20 – Atopowe zapalenie skóry, T78.2 Wstrząs anafilaktyczny, T78.4 Alergia, nieokreślona. Koszty refundacji ocenianych produktów leczniczych zawierających substancje czynne cetyryzyna, lewocetyryzyna w latach 2014–2016 zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Koszty refundacji ocenianych substancji czynnych w latach 2014–2016 (z podziałem na lata) we wskazaniach określonych następującymi kodami ICD:10: L20 – Atopowe zapalenie skóry; T78.2 Wstrząs anafilaktyczny; T78.4 Alergia, nieokreślona).

Substancja	2014		2015		2016	
	Liczba unikalnych nr PESEL	Wartość refundacji	Liczba unikalnych nr PESEL	Wartość refundacji	Liczba unikalnych nr PESEL	Wartość refundacji
Cetyryzyna						
L20 z rozszerzeniami	101 175	3 145 151,10	92 460	2 984 926,92	60 304	1 670 472,44
T78.2 pow. 6 mies	495	14 874,63	612	19 301,33	379	10 287,99
T78.4 pow. 6 mies.	14 650	427 678,89	13 503	405 085,54	10 053	248 127,44
Lewocetyryzyna						
L20 z rozszerzeniami	78 693	3 046 391,33	80 524	3 364 282,93	62 302	2 191 504,85
T78.2 pow. 6 mies	253	8763,82	297	10 158,88	228	7 217,25
T78.4 pow. 6 mies.	11 932	385 665,08	12 639	435 446,13	11 254	333 416,61
Loratadyna						
L20 pow. 2 lat	1 246	18 601,76	910	13 642,78	477	6 456,44
T78.2 pow. 2 lat	172	7 193,79	185	8 288,1	114	5 951,74
T78.4 pow. 2 lat	5 424	199 890,44	4 746	183 542,31	3 406	110 435,45

5. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnych: cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych:

- cetyryzyna:
 - atopowe zapalenie skóry;
 - alergia pokarmowa – u pacjentów od 6 miesiąca życia;
 - reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesiąca życia;
- lewocetyryzyna:
 - atopowe zapalenie skóry;
 - alergia pokarmowa – u pacjentów od 6 miesiąca życia;

- reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 6 miesiąca życia;
- loratadyna:
 - atopowe zapalenie skóry – u pacjentów od 2 roku życia;
 - alergia pokarmowa – u pacjentów od 2 roku życia;
 - reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów od 2 roku życia.

Problem zdrowotny

Alergie pokarmowe

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

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

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

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

Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy

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

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

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

Atopowe zapalenie skóry

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

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

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

Oceniana technologia medyczna

Cetyryzyna

Cetyryzyna, metabolit hydroksyzyny u człowieka, jest silnym i selektywnym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H1. Badania wiązania z receptorem in vitro nie wykazały istotnego powinowactwa do innych receptorów niż H1. Dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej produktów leczniczych zawierających substancję czynną cetyryzyna dotyczy następujących wskazań:

- przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa,
- sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (katar sienny),
- przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.

Wielkość DDD dla cetyryzyny określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 10 mg.

Lewocetyryzyna

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

Dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej produktów leczniczych zawierających substancję czynną lewocetyryzyna dotyczy następujących wskazań:

- przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa,
- sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (katar sienny),
- przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.

Wielkość DDD dla lewocetyryzyny określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 5 mg.

Loratadyna

Loratadyna jest lekiem przeciwhistaminowym o selektywnym antagonistycznym działaniu na obwodowe receptory histaminowe H1. Dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej produktów leczniczych zawierających substancję czynną loratadyna dotyczy następujących wskazań:

- przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa,
- sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (katar sienny),
- alergicznego zapalenia spojówek,
- przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.

Wielkość DDD dla loratadyny określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 10 mg.

Alternatywne technologie medyczne

Wśród leków dostępnych i stosowanych w ocenianych wskazaniach, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych oraz informacjami z zaleceń i odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej znajdują się:

- alergii pokarmowe: dieta eliminacyjna; inne doustne leki przeciwhistaminowe; glikokortykosteroidy, przy czym w większości zaleceń pierwszą linią leczenia w tym przypadku jest dieta eliminacyjna, a dopiero jako leczenie wspomagające/II linii, podaje się leki przeciwhistaminowe i glikokortykosteroidy;
- reakcje anafilaktyczne objawiające się pokrzywką lub obrzękiem: kortykosteroidy (dożylne, doustne), leki przeciwhistaminowe (antagoniści receptora H1 i H2); w przypadku ciężkich objawów wstrząsu anafilaktycznego - podanie adrenaliny;
- atopowe zapalenie skóry: glikokortykosteroidy stosowane miejscowo, inhibitory kalcyneuryny, emolienty; inne leki przeciwhistaminowe (antagoniści receptora H1 i H2). Wytyczne Polskiego Towarzystwa Alergologicznego wymieniają następujące leki przeciwhistaminowe: fenistil, hydroksyzyna, ceryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna, desloratadyna, feksofenadyna, bilastyna, rupatadyna.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 8 publikacji odnalezionych w ramach aktualizacji wyszukiwania w następujących wskazaniach:

Reakcja anafilaktyczna

- 2 przeglądy systematyczne w zakresie identyfikacji i oceny metod leczenia stosowanych w anafilaksji (Rubin 2014, Dhami 2014);
- 1 przegląd w zakresie identyfikacji skutecznych metod leczenia obrzęku idiopatycznego (Schroba 2015);
- 3 opisy przypadków odnoszące się zastosowania cetyryzyny w leczeniu reakcji anafilaktycznej objawiającej się obrzękiem (Mahendran 2016, Gajbhiye 2015, Boodo 2014).

Alergia pokarmowa

- 1 przegląd systematyczny w zakresie identyfikacji i oceny metod leczenia stosowanych w leczeniu alergii pokarmowej (De Silva 2014).

Egzema

- 1 przegląd systematyczny w zakresie identyfikacji i oceny metod leczenia stosowanych w leczeniu egzemy (Apfelbacher 2013).

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono 2 przeglądy systematyczne dotyczące oceny korelacji między ekspozycją na leki przeciwhistaminowe w okresie prenatalnym a występowaniem wad wrodzonych u noworodków (Etwel 2014, Gilboa 2014).

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych:

Rubin 2014: nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Nie odnaleziono badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cetyryzyny, lewocetyryzyny lub loratadyny w leczeniu anafilaksji u dzieci.

Dhami 2014

Leczenie objawów ostrych: odnaleziono dwa przeglądy systematyczne dotyczące stosowania antagonistów H1 w leczeniu anafilaksji, w ramach których nie odnaleziono badań RCT lub quasi RCT spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Odnaleziono 2 badania RCT (o niskim udziale pacjentów z anafilaksją) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania antagonistów H1 oraz H2, wskazujące na: przewagę monoterapii blokerami H1 w leczeniu pokrzywki, brak przewagi w zakresie leczenia obrzęku ; lepszą kontrolę objawów świądu po zastosowaniu antagonistów receptora H1 niż H2, nie notowano przewagi leczenia złożonego.

Terapia długoterminowa: nie odnaleziono badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cetyryzyny, lewocetyryzyny lub loratadyny w terapii długoterminowej.

De Silva 2014

Leczenie ostrych objawów: w wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 badania RCT oraz 2 badania nierandomizowane, wskazujące na możliwość wystąpienia korzyści zdrowotnych po zastosowaniu antagonistów receptora H1 szczególnie w leczeniu złożonym z innymi lekami. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa stosowania blokerów H1 w leczeniu alergii pokarmowej nie były poprawnie raportowane.

Terapia długoterminowa: W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie RCT wskazujące na możliwą skuteczność blokerów receptora H1 w leczeniu profilaktycznym.

Apfelbacher 2013: nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Nie odnaleziono badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cetyryzyny, lewocetyryzyny lub loratadyny w leczeniu egzemy.

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Atopowe zapalenie skóry. Wytyczne JDA 2016, PTA/PTD 2016 i AAD 2014 wskazują na możliwość stosowania leków przeciwhistaminowych w przypadku występowania świądu u pacjentów z AZS. Jedynie wytyczne EDF 2014 wskazują na brak wystarczających dowodów, które uzasadniałyby stosowanie LPH w leczeniu świądu w AZS.

Alergie pokarmowe. Odnalezione wytyczne dwóch towarzystw nie są zgodne co do stosowania LPH w leczeniu alergii pokarmowych. Wytyczne JTFPP 2014a nie rekomendują stosowania LPH, natomiast w przypadku wystąpienia ostrych objawów alergii pokarmowej zagrażającej życiu zalecają epinefrynę jako jedyny lek ratujący

życie pacjenta. Wytyczne EAACI 2014a dopuszczają stosowanie LPH H1 u dzieci i dorosłych, u których wystąpiła ostra, niezagrażająca życiu, alergia pokarmowa, natomiast odradzają stosowanie LPH w profilaktyce.

Reakcje anafilaktyczne (anafilaksja). Odnaleziono wytyczne trzech towarzystw dotyczące leczenia reakcji anafilaktycznych (ASCI 2016a, ASCI 2016b, EAACI 2014b, WAO 2015, WAO 2013). Wytyczne ASCI 2016a i 2016b nie zalecają stosowania doustnych LPH wywołujących sedację oraz wskazują, że LPH nie odgrywają znaczącej roli w leczeniu oraz zapobieganiu objawom oddechowym oraz sercowo-naczyniowym charakterystycznych dla anafilaksji. Natomiast wytyczne EAACI 2014b dopuszczają stosowanie doustnych LPH (H1 i H2) w celu łagodzenia skórnych objawów anafilaktycznych (pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy). Wytyczne WAO (2015 i 2013) wskazują, że lekiem pierwszego wyboru jest epinefryna, ponieważ jest to jedyny lek, który zmniejsza prawdopodobieństwo hospitalizacji i zgonu. Natomiast LPH H1 mogą być stosowane w drugiej lub nawet trzeciej linii leczenia. W leczeniu anafilaksji leki z grupy LPH H1 oraz ich dawkowanie są stosowane wg zasad dla leczenia pokrzywki (WAO 2013).

Pokrzywka. Odnaleziono wytyczne czterech towarzystw (ASCI 2015, ISD 2015, EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2014, JTFPP 2014b) rekomendują stosowanie LPH H1 w leczeniu pokrzywki (postaci: ostra, przewlekła) u dorosłych i dzieci. Ponadto wytyczne JTFPP 2014b umiejscawiają stosowanie LPH w leczeniu obrzęku naczynio-ruchowego. Wszystkie wytyczne są zgodne, że LPH H1 II generacji są uważane za leki skuteczne i bezpieczne i powinny być one stosowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu pokrzywki. Wytyczne wskazują także na możliwość podnoszenia stosowanej dawki standardowej do 4 razy. Wytyczne EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2014 zalecają podawanie doustnych LPH w sposób ciągły, a nie doraźny.

Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy. Odnaleziono wytyczne BSACI 2015, dotyczące leczenia przewlekłej pokrzywki i obrzęku naczynio-ruchowego u dzieci i dorosłych. Wytyczne zalecają stosowanie LPH H1 II generacji u pacjentów dorosłych, u których wystąpiła przewlekła idiopatyczna pokrzywka, przy czym po opanowaniu objawów leczenie powinno trwać 3–6 miesięcy, a w przypadku pacjentów, u których dodatkowo wystąpił obrzęk naczynio-ruchowy – przez 6–12 miesięcy. Wytyczne zalecają stosowanie LPH H1 II generacji u pacjentów pediatrycznych, jednakże wybór leków może być ograniczony ze względu na dopuszczalny wiek stosowania (cetyryzyna: od 1 r.ż., loratadyna i lewocetyryzyna: od 2 r.ż.). Wytyczne zwracają uwagę na odmienny metabolizm cetyryzyny u dzieci i dorosłych. LPH H1 I generacji nie są zalecane u pacjentów pediatrycznych i dorosłych ze względu na występowanie sedacji oraz obniżonej sprawności psychomotorycznej po ich podaniu.

6. Źródła

- AAD 2014** Sidbury R., Davis DM, Cohen DE, et al., 2014. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J AM ACAD DERMATOL*, Volume 71, No. 2, pp. 327–349
- Apfelbacher 2013** Apfelbacher CJ, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Jupiter A, Mattered U, Weisshaar E. Oral H1 antihistamines as monotherapy for eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD007770
- ASCIA 2015** Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, 2015. ASCIA Guidelines – Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) 2015. [dostęp: 29-07-2016 r.; www.allergy.org.au]
- ASCIA 2016a** Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, 2016a. ASCIA Guidelines – Acute management of anaphylaxis 2016. [dostęp: 21-07-2016 r.; www.allergy.org.au]
- ASCIA 2016b** Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, 2016b. ASCIA Guidelines – Advanced acute management of anaphylaxis 2016. [dostęp: 29-07-2016 r.; www.allergy.org.au]
- Bartuzi 2011** Bartuzi Z. Kliniczne zespoły alergii pokarmowej [w:] Fal A.M. (red.). *Alergia, choroby alergiczne, astma. Tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2011
- Bindslev-Jensen 1991** Bindslev-Jensen C, V bits A, Stahl Skov P, Weeke B. Oral allergy syndrome: the effect of astemizole. *Allergy* 1991;46:610–613.
- Boodoo 2014** Boodoo, S. 2014. Angiotensin-converting enzyme (ACE) induced angioedema: A case report. *International Journal of Toxicological and Pharmacological Research* 6:121-122
- BSACI 2015** R. J. Powell, S. C. Leech, S. Till, P. A. J. Huber, S. M. Nasser and A. T. Clark, *Clinical & Experimental Allergy*, 2015 (45) 547–565.
- Ciprandi 1987** Ciprandi G, Scordamaglia A, Ruffoni S, Pizzorno G, Ferrini O, Canonica GW. Terfenadine (single or associated) treatment of adverse reactions to foods. *Allergol Immunopathol* 1987;15:201–203.
- Ciprandi 1987** Ciprandi G, Scordamaglia A, Bagnasco M, Canonica GW. Pharmacologic treatment of adverse reactions to foods: comparison of different protocols. *Ann Allergy*, 1987;58:341–343.
- De Silva 2014** de Silva D, Geromi M, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Cardona V, Dubois AE, Ha ken S, Host A, Poulsen LK, Van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ, Agache I, She kh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy*. 2014 Feb;69(2):159-67. doi: 10.1111/all.12314. Epub 2013 Nov 12.
- Dhami 2014** Dhami S, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Worm M, Bilò MB, Cardona V, Dubois AE, Dunn Galvin A, Eigenmann P, Fernandez-Rivas M, Halcken S, Lack G, Niggemann B, Rueff F, Santos AF, Vlieg-Boerstra B, Zolkipli ZQ, Sheikh A; Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy*. 2014 Feb;69(2):168-75. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group.
- Diav-Citrin 2003** Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovich A, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111:1239–1243.
- EAACI 2014a** Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al., on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group, 2014. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69: 1008–1025.
- EAACI 2014b** Muraro A, Roberts G, Worm M, et al., on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69: 1026–1045.
- EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2014** Zuberier T, Aberer W, ASero R, et al., 2014. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; DOI: 10.1111/all.12313.
- EDF 2014** Ring J, Alomar A, Bieber T, et al., 2014. Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis). [dostęp: 18-07-2016 r.; <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous>]
- Einarson 1997** Einarson A, Bailey B, Jung G, et al. Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997; 78:183–186.
- Etwel 2014** Etwel F, Djokanovic N, Moretti M.E., Boskovic R, Martinovic J, Koren G, The fetal safety of cetirizine: An observational cohort study and meta-analysis, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, July 2014; 34: 392–399
- Fal 2011** Fal A.M. (red.). *Alergia, choroby alergiczne, astma. Tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2011
- Gajbhiye 2015** Gajbhiye S, Agrawal RP, Atal S, Tiwari V, Phadnis P. Exercise-induced anaphylaxis and antileukotriene montelukast. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*. 2015;6(3):163-165.
- Gilboa 2014** Gilboa SM, Ailes EC, Rai RP, Anderson JA, Honein MA. Antihistamines and Birth Defects: A Systematic Review of the Literature. *Expert opinion on drug safety*. 2014;13(12):1667-1698. doi:10.1517/14740338.2014.970164.
- ISD 2015** Firooz A, Hallaji Z, Khatami A, et al., 2015. Management of urticarial: Iranian Society of Dermatology clinical practice guideline. *Iranian Journal of Dermatology*, 2015; 18: 18–96
- JDA 2016** Saeki H, Nakahara T, Tanaka A, et al., 2016. Committee for Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis of Japanese Dermatological Association, 2016. *Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis* 2016. *Journal of Dermatology* 2016; xx:1–29; doi: 10.1111/1346-8138.13392
- JTFPP 2014a** Sampson HA, Aceves S, Bock SA, 2014. Food allergy: A practice parameter update – 2014. *J Allergy Clin*

- Immunol, vol. 134, No. 5, pp. 1016-1025.e32
- JTFPP 2014b** Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, 2014. The diagnosis and management of acute and chronic urticarial: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*, vol. 133, No. 5, pp. 1270-1277.e66
- Lin 2000** Lin RY, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, Bakalchuk L et al. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antihistamines. *Ann Emerg Med* 2000;36:462–468.
- Mahendran 2016** Mahendran K, Padmini G, Murugesan R, Sri Kumar A. Acute allergic angioedema of upper lip. *Journal of Conservative Dentistry : JCD*. 2016;19(3):285-288.
- Moretti 2003** Moretti ME, Caprara D, Coutinho CJ, et al. Fetal safety of loratadine use in the first trimester of pregnancy: a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111:479–483.
- Pacor 1992** Pacor ML, Peroli P, Favari F, Lunardi C. Controlled study of oxatomide versus disodium chromoglycate for treating adverse reactions to food. *Drugs Exp Clin Res*, 1992;18:119–123.
- Panaszek 2011** Panaszek B., Pawłowicz R. Pokrzywki i obrzęk naczynioruchowy [w:] Fal A.M. (red.). *Alergia, choroby alergiczne, astma*. Tom II. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2011
- PTA/PTD 2016** Nowicki R, Trzeciak M, Witkowska A, et al., 2016. Atopowe zapalenie skóry – aktualne wytyczne terapeutyczne. Stanowisko ekspertów Sekcji Dermatologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 3 (2016), pp. 18–28
- Rubin 2014** Rubin T, Clayton J, Adams D, Jou H, Vohra S. Systematic review of outcome measures in trials of pediatric anaphylaxis treatment. *BMC Pediatrics*. 2014;14:158.
- Runge 1992** Runge J, Martinez JC, Caravati E, Williamson S, Hartsell S. Histamine antihistamines in the treatment of acute allergic reactions. *Ann Emerg Med* 1992;21:237–242.
- Salomon 2011** Salomon J., Szepietowski J. Atopowe zapalenie skóry [w:] Fal A.M. (red.). *Alergia, choroby alergiczne, astma*. Tom II. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2011
- Schroba 2015** Shroba J, Hanson J, Portnoy J, Current treatment options for idiopathic angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Nov;115(5):429-33. doi: 10.1016/j.anai.2015.07.023. Epub 2015 Sep 1.
- Sheikh 2007** Sheikh A, Ten Broek V, Brown GA, Simons FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2007;62:830–837.
- Sheikh 2012** Sheikh A, Ten BV, Brown GA, Simons FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD006160.
- WAO 2013** Estelle F, Simons a Ledit R, Arduzzo RF, et al., 2013. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 Update of the Evidence Base. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:193–204
- WAO 2015** Estelle F, Simons R, Ebisawa M, et al. 2015. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organization Journal* (2015) 8:32
- Weber-Schoendorfer 2008** Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol*. 2008; 26:19–23.

7. Załączniki

7.1. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE 15.07.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	Search (((loratadine) OR levocetirizine) OR cetirizine) AND ((((((Anaphylaxis) OR Anaphylactic) OR "Anaphylaxis"[Mesh])) OR ((((((Giant) AND ((Urticarias) OR Urticaria))) OR (((Angioneurotic) OR ((Quincke's) OR Quinckes) OR Quincke))) AND ((Edemas) OR Edema))) OR Angioedemas) OR Angioedema) OR "Angioedema"[Mesh])) OR (((((Food) AND (((Hypersensitivities) OR Hypersensitivity) OR Allergy) OR Allergies))) OR Food Hypersensitivity) OR "Food Hypersensitivity"[Mesh])) OR (((("Dermatitis, Atopic"[Mesh]) OR Dermatitis Atopic) OR ((Atopic) AND (((Dermatitides) OR Dermatitis) OR Neurodermatitides) OR Neurodermatitis) OR Eczema))) OR (((Neurodermatitides) OR Neurodermatitis) AND Disseminated)) OR ((Eczema) AND Infantile))) Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2016/12/31	34
2	Search (((loratadine) OR levocetirizine) OR cetirizine) AND ((((((Anaphylaxis) OR Anaphylactic) OR "Anaphylaxis"[Mesh])) OR ((((((Giant) AND ((Urticarias) OR Urticaria))) OR (((Angioneurotic) OR ((Quincke's) OR Quinckes) OR Quincke))) AND ((Edemas) OR Edema))) OR Angioedemas) OR Angioedema) OR "Angioedema"[Mesh])) OR (((((Food) AND (((Hypersensitivities) OR Hypersensitivity) OR Allergy) OR Allergies))) OR Food Hypersensitivity) OR "Food Hypersensitivity"[Mesh])) OR (((("Dermatitis, Atopic"[Mesh]) OR Dermatitis Atopic) OR ((Atopic) AND (((Dermatitides) OR Dermatitis) OR Neurodermatitides) OR Neurodermatitis) OR Eczema))) OR (((Neurodermatitides) OR Neurodermatitis) AND Disseminated)) OR ((Eczema) AND Infantile)))	250
3	Search ((loratadine) OR levocetirizine) OR cetirizine	2781
4	Search ((((((Anaphylaxis) OR Anaphylactic) OR "Anaphylaxis"[Mesh])) OR ((((((Giant) AND ((Urticarias) OR Urticaria))) OR (((Angioneurotic) OR ((Quincke's) OR Quinckes) OR Quincke))) AND ((Edemas) OR Edema))) OR Angioedemas) OR Angioedema) OR "Angioedema"[Mesh])) OR (((((Food) AND (((Hypersensitivities) OR Hypersensitivity) OR Allergy) OR Allergies))) OR Food Hypersensitivity) OR "Food Hypersensitivity"[Mesh])) OR (((("Dermatitis, Atopic"[Mesh]) OR Dermatitis Atopic) OR ((Atopic) AND (((Dermatitides) OR Dermatitis) OR Neurodermatitides) OR Neurodermatitis) OR Eczema))) OR (((Neurodermatitides) OR Neurodermatitis) AND Disseminated)) OR ((Eczema) AND Infantile)))	81465
5	Search (((("Dermatitis, Atopic"[Mesh]) OR Dermatitis Atopic) OR ((Atopic) AND (((Dermatitides) OR Dermatitis) OR Neurodermatitides) OR Neurodermatitis) OR Eczema))) OR (((Neurodermatitides) OR Neurodermatitis) AND Disseminated)) OR ((Eczema) AND Infantile)	23474
6	Search (Eczema) AND Infantile	329
7	Search Infantile	37472
8	Search (((Neurodermatitides) OR Neurodermatitis) AND Disseminated)	45
9	Search (Neurodermatitides) OR Neurodermatitis	1670
10	Search Disseminated	55861
11	Search (Atopic) AND (((((Dermatitides) OR Dermatitis) OR Neurodermatitides) OR Neurodermatitis) OR Eczema)	23362
12	Search Atopic	34600
13	Search (((((Dermatitides) OR Dermatitis) OR Neurodermatitides) OR Neurodermatitis) OR Eczema)	110637
14	Search Eczema	18398
15	Search Neurodermatitis	1670
16	Search Neurodermatitides	1670
17	Search Dermatitis	107103
18	Search Dermatitides	107155
19	Search Dermatitis Atopic	22042
20	Search (((((Food) AND (((Hypersensitivities) OR Hypersensitivity) OR Allergy) OR Allergies))) OR Food Hypersensitivity) OR "Food Hypersensitivity"[Mesh]	30435
21	Search (Food) AND (((Hypersensitivities) OR Hypersensitivity) OR Allergy) OR Allergies)	29520
22	Search Food	913884
23	Search (((Hypersensitivities) OR Hypersensitivity) OR Allergy) OR Allergies	414439
24	Search Allergies	334749
25	Search Allergy	411335
26	Search Hypersensitivity	330656
27	Search Hypersensitivities	330793

ID	Kwerenda	Trafienia
28	Search Food Hypersensitivity	19934
29	Search ((((((Giant) AND ((Urticarias) OR Urticaria))) OR (((Angioneurotic) OR (((Quincke's) OR Quinckes) OR Quincke))) AND ((Edemas) OR Edema))) OR Angioedemas) OR Angioedema) OR "Angioedema"[Mesh]	7145
30	Search (Giant) AND ((Urticarias) OR Urticaria)	60
31	Search (Urticarias) OR Urticaria	19892
32	Search Giant	77880
33	Search Urticarias	19892
34	Search Urticaria	19877
35	Search (((Angioneurotic) OR (((Quincke's) OR Quinckes) OR Quincke))) AND ((Edemas) OR Edema)	1098
36	Search (Edemas) OR Edema	145486
37	Search Edemas	131061
38	Search Edema	145206
39	Search (Angioneurotic) OR (((Quincke's) OR Quinckes) OR Quincke)	1430
40	Search Angioneurotic	920
41	Search ((Quincke's) OR Quinckes) OR Quincke	563
42	Search Quincke's	218
43	Search Quinckes	2
44	Search Quincke	352
45	Search Angioedemas	6915
46	Search Angioedema	6914
47	Search ((Anaphylaxis) OR Anaphylactic) OR "Anaphylaxis"[Mesh]	29372
48	Search Anaphylaxis	26494
49	Search Anaphylactic	9677
50	Search "Dermatitis, Atopic"[Mesh]	16228
51	Search "Food Hypersensitivity"[Mesh]	16530
52	Search "Anaphylaxis"[Mesh]	18973
53	Search "Angioedema"[Mesh]	5094
54	Search loratadine	1395
55	Search levocetirizine	343
56	Search cetirizine	1641

EMBASE 15.07.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp cetirizine/	6478
2	exp levocetirizine/	1409
3	exp loratadine/	5243
4	exp angioneurotic edema/	14456
5	exp anaphylaxis/	30631
6	exp food allergy/	24165
7	exp atopic dermatitis/	29334
8	Anaphylactic.af.	11809
9	Anaphylaxis.af.	34317
10	5 or 8 or 9	38583
11	Angioedema.af.	8007
12	Angioedemas.af.	105
13	Quincke.af.	545
14	Quinckes.af.	140
15	Quincke's.af.	140
16	13 or 14 or 15	655

ID	Kwerenda	Trafienia
17	Angioneurotic.af.	14536
18	16 or 17	15040
19	Edema.af.	220943
20	Edemas.af.	706
21	19 or 20	221108
22	18 and 21	14545
23	Urticaria.af.	32421
24	Urticarias.af.	199
25	Giant.af.	67514
26	23 or 24	32426
27	25 and 26	86
28	4 or 11 or 12 or 22 or 27	15613
29	Food Hypersensitivity.af.	1391
30	Hypersensitivities.af.	534
31	Hypersensitivity.af.	106953
32	Allergy.af.	219977
33	Allergies.af.	17963
34	30 or 31 or 32 or 33	301093
35	Food.af.	726161
36	34 and 35	34875
37	6 or 36	37310
38	Dermatitis Atopic.af.	535
39	Dermatitides.af.	121
40	Dermatitis.af.	85314
41	Neurodermatitides.af.	0
42	Neurodermatitis.af.	1641
43	Eczema.af.	27208
44	39 or 40 or 41 or 42 or 43	99555
45	Atopic.af.	48288
46	44 and 45	34456
47	Disseminated.af.	58601
48	41 or 42	1641
49	47 and 48	18
50	Infantile.af.	35966
51	43 and 50	275
52	7 or 38 or 46 or 49 or 51	34540
53	10 or 28 or 37 or 52	107819
54	1 or 2 or 3	10091
55	53 and 54	1699
56	limit 55 to yr="2013 -Current"	344

Cochrane 15.07.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	cetirizine or levocetirizine or loratadine (Word variations have been searched)	1570
#2	MeSH descriptor: [Angioedema] explode all trees	118
#3	MeSH descriptor: [Anaphylaxis] explode all trees	172
#4	MeSH descriptor: [Food Hypersensitivity] explode all trees	656
#5	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees	1111
#6	Anaphylactic or Anaphylaxis (Word variations have been searched)	1256

ID	Kwerenda	Trafienia
#7	#5 or #6	2359
#8	Angioedema or Angioedemas (Word variations have been searched)	387
#9	Quincke or Quinckes or Quincke's or Angioneurotic (Word variations have been searched)	418
#10	Edema or Edemas (Word variations have been searched)	9322
#11	#9 and #10	241
#12	Urticaria or Urticarias (Word variations have been searched)	2038
#13	Giant (Word variations have been searched)	438
#14	#12 and #13	3
#15	#2 or #8 or #11 or #14	510
#16	Food Hypersensitivity (Word variations have been searched)	1111
#17	Hypersensitivities or Hypersensitivity or Allergy or Allergies (Word variations have been searched)	19640
#18	Food (Word variations have been searched)	26672
#19	#17 and #18	1845
#20	#4 or #16 or #19	1918
#21	Dermatitis Atopic (Word variations have been searched)	2338
#22	Dermatitides or Dermatitis or Neurodermatitides or Eczema or Neurodermatitis (Word variations have been searched)	6164
#23	Atopic (Word variations have been searched)	3852
#24	#22 and #23	2591
#25	Neurodermatitides or Neurodermatitis (Word variations have been searched)	119
#26	Disseminated (Word variations have been searched)	2260
#27	#25 and #26	5
#28	Eczema and Infantile (Word variations have been searched)	57
#29	#5 or #21 or #24 or #27 or #28	2609
#30	#7 or #15 or #20 or #29	5656
#31	#1 and #30 Publication Year from 2013 to 2016 (Word variations have been searched)	25

7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Babalola O, Strober BE, Treatment of atopic dermatitis in pregnancy, Dermatol Ther. 2013; Jul-Aug;26(4):293-301.	Ekspercki artykuł przeglądowy. Brak opisu metodyki publikacji.
Belloni Fortina, A. & Fontana, Update on Antihistamine, Treatment for Chronic Urticaria in Children, E. Curr Treat Options Allergy (2014) 1: 287.	Brak wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przedmiotowych substancji czynnych w analizowanych wskazaniach. Publikacja dotyczy leczenia pokrzywki przewlekłej (wskazanie rejestracyjne).
Boodoo S., Angiotensin-converting enzyme (ACE) induced angioedema: A case report. International Journal of Toxicological and Pharmacological Research 2014; 6:121-122.	Odnaleziono dowody wyższej jakości.
Costa D.J., P.Marteau, Amouyal M., Poulsen L.K., Hamelmann E., Cazaubiel M., Housez B., Efficacy and safety of the probiotic Lactobacillus paracasei LP-33 in allergic rhinitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (GA2LEN Study). Eur. J. Clin. Nutr. 2014; 68:602-607.	Brak wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przedmiotowych substancji czynnych w analizowanych wskazaniach. Publikacja dotyczy leczenia alergicznego nieżyty nosa.
Dakhale G.N., Shinde A.T., Mahatme M.S., Hiware S.K., Mishra D.B., Mukhi J.I., and Salve A.M. Clinical effectiveness and safety of cetirizine versus rupatadine in chronic spontaneous urticaria: a randomized, double-blind, 6-week trial. International journal of dermatology 2014; 53:643-649.	Brak wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przedmiotowych substancji czynnych w analizowanych wskazaniach. Publikacja dotyczy leczenia przewlekłej pokrzywki (wskazanie rejestracyjne). Rupatadyna nie jest obecnie refundowana na terenie Polski.
Ferrer M, Management of urticaria: Not too complicated, not too simple. Clinical and Experimental Allergy 2015; 45:731-743.	Brak wyników skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianych substancji czynnych w analizowanych wskazaniach. Publikacja dotyczy leczenia przewlekłej pokrzywki (wskazanie rejestracyjne).
Fitzsimons R, van der Poel L-A, Thornhill W, et al. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2014;0:1-10.	Brak opisu metodyki publikacji, ekspercki artykuł przeglądowy.
Garcia, A.E., Carreon J.G., Ramirez E., Toledo M., Parra S.E., Tapia	Publikacja dostępna w postaci posteru konferencyjnego.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
M.P., Carmen-Jimenez M.M., Randomized clinical trial to evaluate oral dialyzable leukocyte extracts as immunomodulator treatment in atopic dermatitis. World Allergy Organization 2014; journal 7.	
Green R. J., Pentz A, Atopic dermatitis - prevention and education of patients, Current Allergy & Clinical Immunology 2014 June Vol 27 No.2	Ekspercki artykuł przeglądowy.
Greenberger P.A., Lieberman P. Idiopathic Anaphylaxis 2014, Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2 (3) , pp. 243-247.	Ekspercki artykuł przeglądowy.
Gupta R.S., Childhood food allergies: Current diagnosis, treatment, and management strategies. Mayo Clinic Proceedings 2013; 88:512-526.	Brak opisu metodyki publikacji, ekspercki artykuł przeglądowy.
Lang D.M. Evidence-based diagnosis and treatment of chronic urticaria/angioedema. Allergy and Asthma Proceedings 2014: 35:10-16	Brak opisu metodyki publikacji. Publikacja dotyczy leczenia przewlekłej pokrzywki (wskazanie rejestracyjne).
Lawlor F., Urticaria and Angioedema in Pregnancy and Lactation. Immunology and Allergy Clinics of North America 2014; 34:149-156.	Brak opisu metodyki publikacji, ekspercki artykuł przeglądowy.
Lee X.H., L.X. Ong, J.Y. Cheong, R. Sultana, R.Rao, H.H. Lim, X.M. Ding, W.Y.Loh, M.Punan, W.C. Chiang. A stepwise approach in the management of chronic spontaneous urticaria in children. Asia Pac. Allergy 2016; 6:16-28	Brak wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianych substancji czynnych w analizowanych wskazaniach. Badanie dotyczy leczenia przewlekłej pokrzywki (wskazanie rejestracyjne).
Lisann L. Successful prevention of extremely frequent and severe food anaphylaxis in three children by combined traditional Chinese medicine therapy. Allergy, Asthma & Clinical Immunology (2014) 10:66	Brak wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianych substancji czynnych w analizowanych wskazaniach./ Odnaleziono dowody wyższej jakości.
Morais-Almeida M., Off-label prescribing for allergic diseases in pre-school children. Allergologia et immunopathologia 2014; 42:342-347.	Brak wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przedmiotowych substancji czynnych w analizowanych wskazaniach.
Moran, T. P., Vickery, B. P., & Burks, A. W. (2013). Oral and sublingual immunotherapy for food allergy: Current progress and future directions. Current Opinion in Immunology, 25(6), 781-787.	Brak wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przedmiotowych substancji czynnych w analizowanych wskazaniach.
Neverman L, Weinberger M, Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014 Jul-Aug;2(4):434-8.	Brak wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przedmiotowych substancji czynnych w analizowanych wskazaniach. Publikacja dotyczy leczenia pokrzywki przewlekłej (wskazanie rejestracyjne).
Noh G, Lee J.H., Specific Oral Tolerance Induction Using IFN- γ in 2 Cases of Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis 2013. Case Rep. Med. 2013:259692.	Brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianych substancji czynnych w analizowanych wskazaniach. Publikacja dotyczy leczenia przewlekłej pokrzywki (wskazanie rejestracyjne).
Olasinska-Wisniewska A., Cardiovascular safety of antihistamines. Postepy Dermatologii i Alergologii 2014; 31:182-186.	Brak opisu metodyki publikacji, ekspercki artykuł przeglądowy.
Rasmussen ER1, Mey K, Bygum A. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema--a dangerous new epidemic. Acta Derm Venereol. 2014 May;94(3):260-4.	Brak wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przedmiotowych substancji czynnych w analizowanych wskazaniach.
Rorie, A, W.S. Goldner, E. Lyden, and J.A. Poole, Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2014; 112:376-382	Brak wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianych substancji czynnych w analizowanych wskazaniach. Badanie dotyczy leczenia przewlekłej pokrzywki (wskazanie rejestracyjne).
Trendelenburg, V., Beyer, K. & Blumchen, K. Efficacy and Safety Balance of Oral and Sublingual Immunotherapy in Food, Allergy Curr Treat Options Allergy (2014) 1: 117	Brak opisu metodyki publikacji, ekspercki artykuł przeglądowy.
Vestergaard C, Chronic spontaneous urticaria: latest developments in aetiology, diagnosis and therapy. Therapeutic Advances in Chronic Disease 2015; 6:304-313.	Publikacja dotyczy leczenia przewlekłej pokrzywki (wskazanie rejestracyjne). Ekspercki artykuł przeglądowy.
Wieder S, Treatment of Severely Recalcitrant Chronic Spontaneous Urticaria: A Discussion of Relevant Issues. American Journal of Clinical Dermatology. 2014 16:19-26.	Publikacja dotyczy leczenia przewlekłej pokrzywki (wskazanie rejestracyjne). Ekspercki artykuł przeglądowy.
Wollenberg A, Feichtner K, Atopic dermatitis and skin allergies – update and outlook, Allergy 68 (2013) 1509–1519	Brak opisu metodyki publikacji, ekspercki artykuł przeglądowy.
Wong B, A novel form of recurrent angioedema. Journal of Allergy and Clinical Immunology Conference: 2015 AB199	Publikacja dostępna w postaci abstraktu konferencyjnego.
Fitzsimons R, et al. Antihistamine use in children Arch Dis Child Educ Pract Ed 2014;0:1–10	Brak opisu metodologii przeglądu.
de Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Cardona V, Dubois AEJ, Poulsen LK, Van Ree R, Vlieg-Boerstra B, Agache I, Grimshaw K, O'Mahony L, Venter C, Arshad SH and Sheikh A on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. Allergy 2014; 69:	Brak wyników oceny cetyryzyny, lewocetyryzyny, loratadyny we wnioskowanych wskazaniach

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
581–589	
Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, Dubois AEJ, Halken S, Hoffmann-Sommergruber K, Poulsen LK, Roberts G, Van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ & Sheikh, A on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2014; 69: 62–75.	Brak wyników oceny cetyryzyny, lewocetyryzyny, loratadyny we wnioskowanych wskazaniach. Przegląd dotyczy danych epidemiologicznych.
Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, Roberts G, Worm M, Bil_o MB, Cardona V, Dubois AEJ, Dunn Galvin A, Eigenmann P, Fernandez-Rivas M, Ha ken S, Lack G, Niggemann B, Santos AF, Vlieg-Boerstra BJ, Zo kipli ZQ & Sheikh A on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. Allergy 2013; 68: 1353–1361	Brak wyników oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania cetyryzyny, lewocetyryzyny, loratadyny we wnioskowanych wskazaniach. Przegląd dotyczy danych epidemiologicznych.
Tsakok T, Du Toit G, Flohr C. Pediatric urticaria. Immunol Allergy Clin North Am. 2014Feb;34(1):117-39.	Niesystematyczny przegląd literatury. Brak opisu metodologii.
Leslie TA, Greaves MW, Yosipovitch G. Current topical and systemic therapies for itch. Handb Exp Pharmacol. 2015;226:337-56.	Brak wyników oceny cetyryzyny, lewocetyryzyny, loratadyny we wnioskowanych wskazaniach.
Sharma M, Bennett C, Cohen SN, Carter B. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 11. Art. No.: CD006137.	Brak wyników oceny cetyryzyny, lewocetyryzyny, loratadyny we wnioskowanych wskazaniach. Przegląd dotyczy wskazania rejestracyjnego.
Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FE, Sheikh A. H2-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock: a systematic review. Ann Allergy Asthma Immunol 2014; 112:126.	Brak wyników oceny cetyryzyny, lewocetyryzyny i loratadyny. Przegląd dotyczy leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H2.
Chippes BE. Update in pediatric anaphylaxis: a systematic review. Clin Pediatr (Phila). 2013 May;52(5):451-61.	Brak wyników oceny cetyryzyny, lewocetyryzyny i loratadyny.
Ciccarelli A, Calabrò C, Imperatore C, Scala g, "Prick by Prick Induced Anaphylaxis in a Patient with Peanuts and Lupine Allergy: Awareness of Risks and Role of Component Resolved Diagnosis," Case Reports in Medicine, vol. 2014, Article ID 892394, 3 pages, 2014	Brak oceny skuteczności cetyryzyny w ramach zastosowanego leczenia. Opis przypadku ukierunkowany na opis reakcji alergicznej występującej po wykonaniu testu punktowego.
Greenberger, Paul A. et al. Idiopathic Anaphylaxis, The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice , Volume 2 , Issue 3 , 243 - 250	Niesystematyczny przegląd literatury. Brak opisu metodologii przeglądu.
Ayars AG, Altman MC Pharmacologic Therapies in Pulmonology and Allergy Med Clin North Am. 2016 Jul;100(4):851-68, Epub 2016 Apr 20.	Niesystematyczny przegląd literatury. Brak opisu metodologii.
Parker, A.L. 2015. Fixed food eruption caused by peanut and cashew: A case report and review of the literature. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 3:119-122	Brak oceny skuteczności loratadyny w ramach zastosowanego leczenia. Opis przypadku ukierunkowany na opis wyn ków wykonanych testów alergicznych.
Gupta RS, Dyer AA, Jain N, Greenhawt MJ. Childhood food allergies: current diagnosis, treatment, and management strategies. Mayo Clin Proc. 2013 May;88(5):512-26.	Niesystematyczny przegląd literatury. Brak opisu metodologii.
Romants k O, Bruschetini M, Tosca MA, Zappettini S, Della Casa Alberighi O, Calevo MG. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue	Niesystematyczny przegląd literatury. Brak opisu metodologii.