

VI.2 Podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Montelukast LEK-AM, 5 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Astma jest jedną z najczęstszych chorób układu oddechowego. W Polsce na astmę choruje około 5–10% dzieci. Oznacza to, że jedno dziecko na 10–20 choruje na astmę. Częstość występowania choroby zależy od miejsca zamieszkania. Nieco częściej chorują dzieci mieszkające w mieście niż na wsi. Według najnowszych danych, pochodzących z bardzo dużego, ogólnopolskiego badania ECAP, częstość występowania astmy (rozpoznanej wcześniej przez lekarza) w grupie dzieci w wieku 6–7 lat, mieszkających w miastach wynosiła 4,4%, a wśród dzieci mieszkających na wsi–3,9%. Natomiast w grupie dzieci w wieku 13–14 lat różnica ta jest jeszcze większa (6,5% dzieci mieszkających w mieście i 3,7% – na wsi). Należy jednak podkreślić, że prezentowane wyżej dane są oparte na kwestionariuszu: rodzice dzieci odpowiadali na pytania m.in. o to, czy u ich dziecka rozpoznano astmę. Autorzy badania podkreślają, że wiele przypadków astmy u dzieci pozostaje nierozpoznanych. Częstość astmy ocenianej na podstawie badania lekarskiego u dzieci uczestniczących w innym badaniu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce, prowadzonym przez Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z inicjatywy Ministra Zdrowia wyniosła aż 11%.

VI.2.2 Omówienie korzyści wynikających z leczenia

Astma oskrzelowa najczęściej występuje u dzieci w wieku szkolnym, chociaż u wielu pacjentów rozpoczyna się już w okresie wczesnego dzieciństwa. Leczenie małych dzieci jest trudne, między innymi ze względu na problemy z podawaniem leków wziewnych, wąskim zakresem terapeutycznym stosowanych leków (np. teofiliny, β -mimetyków, kortykosteroidów) oraz występowaniem zjawiska tachyfilaksji (zmniejszenie siły działania leku i w konsekwencji jego skuteczności w czasie długotrwałego leczenia). Od kilku lat w leczeniu przewlekłej astmy oskrzelowej stosuje się leki z grupy antagonistów receptorów leukotrienowych, takie jak montelukast lub zafirlukast.

Montelukast w sposób wybiórczy i silny wiąże się z cysteinylowymi receptorami leukotrienów ($CysLT_1$), występującymi w drogach oddechowych u ludzi. Dzięki temu hamuje działanie cysteinylowych leukotrienów (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) – silnie działających eikozanoidów uwalnianych z komórek tucznych i granulocytów kwasochłonnych. Są one odpowiedzialne m.in. za skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zmianę przepuszczalności naczyń i uzupełnianie niedoboru komórek kwasochłonnych. W ten sposób montelukast łagodzi objawy zapalne astmy oskrzelowej. Leki antyleukotrienowe oprócz właściwości przeciwzapalnych działają także rozkurczowo na mięśnie gładkie oskrzeli.

Produkt leczniczy Montelukast LEK-AM, 5 mg jest wskazany pomocniczo w leczeniu astmy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat z astmą przewlekłą łagodną lub umiarkowaną, u których leczenie za pomocą wziewnych kortykosteroidów i „doraźnie” stosowanych krótko działających β -agonistów nie zapewni odpowiedniej klinicznej kontroli objawów astmy. Lek może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u dzieci w wieku od 6 lat do 14 lat z astmą przewlekłą łagodną, u których w ostatnim czasie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych glikokortykosteroidów i które nie potrafią stosować glikokortykosteroidów wziewnych. Montelukast LEK-AM 5 mg jest również wskazany w zapobieganiu astmie u dzieci w wieku od 6 do 14 lat i starszych, w której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.

Montelukast LEK-AM, 5 mg produkowany jest w postaci tabletek do żucia, które można przyjmować jeden raz na dobę.

Odsetek dni bez objawów astmy oskrzelowej był z namiennie większy w grupie dzieci leczonych montelukastem w porównaniu z chorymi otrzymującymi *placebo* (odpowiednio: 34% wobec 28%;

natomiast odsetek dni, w których dziecko przyjmowało krótko działające β -mimetyki, był znamienne mniejszy (odpowiednio: 49% *wobec* 55%;) Montelukast w porównaniu z placebo znamienne zmniejszał ryzyko wystąpienia zaostrzenia astmy, wymagającego leczenia działającymi ogólnoustrojowo kortykosteroidami. W ocenie rodziców poprawa jakości życia dziecka była podobna w obu badanych grupach.

VI.2.3 Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia

Na podstawie obecnie dostępnych danych nie ma wątpliwości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania montelukastu we wspomagającym leczeniu astmy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat z astmą przewlekłą łagodną lub umiarkowaną, u których leczenie za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów i „doraźnie” stosowanych krótko działających β -agonistów nie zapewnia odpowiedniej klinicznej kontroli objawów astmy. Montelukast wprowadzono do lecznictwa w 1998 roku i od tego czasu odpowiednie organizacje kontrolują bezpieczeństwo jego stosowania. Aktualnie, organy kontroli leków (Europejska Agencja Leków- EMA, krajowe agencje kontroli leków) nie zaleciły przeprowadzania dodatkowych badań, których celem byłoby wyjaśnienie wątpliwości dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia montelukastem.

VI.2.4. Podsumowanie zagadnień dotyczących bezpieczeństwa stosowania Ważne zidentyfikowane zagrożenia

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
Pacjenci z fenylketonurią	Tabletki produktu leczniczego Montelukast LEK-AM, 5 mg zawierają aspartam, z którego powstaje fenylalanina.	Prowadzone są badania przesiewowe wszystkich noworodków w kierunku występowania tej wady enzymatycznej. Dzieci z fenylketonurią nie powinny przyjmować montelukastu, ani innych substancji zawierających fenylalaninę. Informacja o tym zagrożeniu znajduje się w Ulotce dla pacjenta.
Interakcje z lekami wpływającymi na aktywność izoenzymu CYP3A4	Niektóre leki np. ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital pobudzają aktywność enzymów metabolizujących montelukast, co powoduje zmniejszenie stężenia montelukastu i ryzyko jego mniejszej skuteczności.	Opiekunowie dziecka powinni poinformować lekarza o stosowaniu przez pacjenta montelukastu. Lekarz w razie konieczności uwzględni tę interakcję w dawkowaniu.
Reakcje nadwrażliwości, anafilaktyczne, wysypka, pokrzywka, świąd, obrzęk naczynioruchowy	Objawy te stwierdzono u pacjentów w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu montelukastu do lecznictwa. Niektóre z nich, np. wysypka występowały równie często u pacjentów otrzymujących montelukast, jak i <i>placebo</i> .	Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub obrzęk naczynioruchowy, powodujące między innymi duszność, obrzęk warg, języka, należy jak najszybciej zgłosić się do lekarza. Reakcje te leczy się w taki sam sposób, niezależnie od przyczyny wywołującej.

<p>Zapalenie wątroby i inne rodzaje uszkodzenia wątroby, zwiększona aktywność AIAT, AspAT w surowicy</p>	<p>Zaburzenia stwierdzano bardzo rzadko w badaniach klinicznych. Nie jest znany powód ich powstawania i sposób zapobiegania.</p>	<p>Należy poinformować lekarza o dolegliwościach w jamie brzusznej. Lekarz zaleci kontrolne badania czynności wątroby i w razie potrzeby zaleci odpowiednie postępowanie.</p>
<p>Zaburzenia zachowania: niepokój, pobudzenie, w tym zachowania agresywne lub wrogie nastawienie, depresja, zaburzenia psychiczne, omamy, dezorientacja, myśli i zachowania samobójcze, drażliwość, drżenie, zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci</p>	<p>Objawy te w badaniach klinicznych występowały rzadko lub bardzo rzadko. Nie wiadomo, czy były związane z leczeniem montelukastem, chorobą lub innymi czynnikami.</p>	<p>Należy zwracać uwagę na niepokojące zmiany zachowania dziecka i w razie ich wystąpienia poradzić się psychologa.</p>
<p>Użycie w leczeniu ostrych napadów astmy.</p>	<p>Nie należy stosować leku do leczenia ostrych napadów astmy, ponieważ lek w postaci doustnej będzie nieskuteczny.</p>	<p>W leczeniu ostrego ataku astmy doraźnie należy zastosować lek w postaci wziewnej, zawierający krótko i szybko działającego β-agonistę receptorów adrenergicznych. Należy mieć szybki dostęp do takiego leku. Lekarz przepisujący Montelukast LEK -AM może także przepisać leku w postaci wziewnej do leczenia ostrych napadów astmy.</p>
<p>Stosowanie w monoterapii /jako jedyny lek/ u pacjentów z umiarkowaną przewlekłą astmą</p>	<p>Montelukast LEK-AM nie jest zalecany do stosowania jako jedyny lek dla tych chorych.</p>	<p>W astmie przewlekłej łagodnej można stosować montelukast w monoterapii tylko, gdy nie występowały ciężkie napady astmy wymagające leczenia doustnymi glikokortykosteroidami. Astma łagodna charakteryzuje się występowaniem objawów rzadziej niż raz na dobę, ale częściej niż raz tygodniu i objawów nocnych częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż raz na tydzień.</p>
<p>Stosowanie montelukastu w monoterapii w zapobieganiu skurczowi oskrzeli wywołanemu wysiłkiem fizycznym u pacjentów z astmą przewlekłą mimo niezadowalającej odpowiedzi na ten sposób leczenia</p>	<p>U niektórych dzieci w wieku 2-5 lat duszność związana z wysiłkiem fizycznym może być głównym objawem astmy przewlekłej, którą należy leczyć glikokortykosteroidami wziewnymi.</p>	<p>Stan pacjenta i skuteczność leczenia montelukastem należy ocenić po 2-4 tygodniach leczenia. Na podstawie badania po tym czasie lekarz stwierdzi, czy zmiana terapii jest konieczna. Konieczne jest kontrolne badanie przez lekarza.</p>

Odstawienie montelukastu u pacjentów z rozpoznaną astmą, u których nie występują objawy astmy	Niektórzy pacjenci skutecznie leczeni montelukastem przerywają leczenie, ponieważ objawy choroby nie występują.	Ustąpienie objawów choroby w czasie leczenia montelukastem nie oznacza, że choroba nie występuje. Jest dowodem skutecznego leczenia. W takiej sytuacji nie należy przerywać leczenia.
Nacieki eozynofilowe w naczyniach krwionośnych, niekiedy z objawami ich zapalenia	Zaburzenie występujące rzadko u pacjentów przyjmujących leki przeciwastmatyczne, nie tylko montelukast. Nie wiadomo, czy występowanie tego zaburzenia jest związane z stosowaniem montelukastu.	Należy zwrócić uwagę na takie objawy jak: wysypka, świąd, zaburzenia czucia skóry i poinformować lekarza o ich wystąpieniu. W razie konieczności lekarz zleci odpowiednie badania i zmianę sposobu leczenia.

VI.2.5. Podsumowanie działań dotyczących minimalizacji ryzyka

Właściwości każdego produktu leczniczego opisane są w zaakceptowanym przez odpowiednie władze dokumencie noszącym nazwę Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL), która zawiera m.in. informacje dotyczące wskazań, sposobu stosowania, zagrożeń, zaleceń zmniejszających ryzyko związane ze stosowaniem leku, które są przeznaczone dla fachowego personelu ochrony zdrowia. Na podstawie treści ChPL przygotowana jest, dołączona do każdego opakowania leku, kolejna informacja - Ulotka dla pacjenta. Oba dokumenty zawierają informacje i zalecenia, których wykorzystanie i stosowanie zmniejsza ryzyko stosowania produktu leczniczego. Informacje te i zalecenia określane są jako zwykłe sposoby (środki) zmniejszenia ryzyka związanego ze stosowaniem leku. Stosowanie leku Montelukast LEK-AM, 5 mg, tabletki do rozgryzania i żucia nie jest związane z dodatkowymi, swoistymi zagrożeniami, dlatego nie dotyczą go specjalne warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania. Wystarczające są zwykłe sposoby zmniejszenia ryzyka wymienione w ChPL i Ulotce dla pacjenta.

VI.2.6. Planowane działania dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Nie ma trwających i nie są planowane badania dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Montelukast LEK-AM, 5 mg, tabletki do rozgryzania i żucia.

6.2.7. Podsumowanie zmian wprowadzonych do Planu Zarządzania Ryzykiem

Nie dotyczy, ponieważ jest to pierwsza wersja Planu Zarządzania Ryzykiem produktu leczniczego Montelukast LEK-AM, 5 mg, tabletki do rozgryzania i żucia.