

VI.2 Podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Montelukast LEK-AM, 10 mg, tabletki powlekane

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Badania epidemiologiczne, prowadzone zarówno u dzieci, jak i u dorosłych wykazały, że astma oskrzelowa jest obecnie jedną z najczęstszych chorób przewlekłych. Niestety, nadal jest zbyt rzadko rozpoznawana, a tym samym źle leczona. Często astma jest mylnie rozpoznawana jako zapalenie oskrzeli, co powoduje nieprawidłowe, nieskuteczne leczenie antybiotykami.

Astma oskrzelowa stanowi obecnie jeden z ważniejszych problemów współczesnej medycyny. Należy do szerokiej grupy chorób alergicznych. Dane epidemiologiczne wykazują, że odsetek populacji cierpiącej z powodu astmy niepokojąco wzrasta. Szacuje się, że na astmę choruje 4–15% Europejczyków, a tendencje wzrostowe wciąż się utrzymują.

Wzrost zapadalności na astmę oskrzelową zmienił jej znaczenie w hierarchii społecznych potrzeb zdrowotnych. Obecnie astma oskrzelowa w wielu krajach postrzegana jest jako poważny problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny:

- 1) Astma dotyczy bowiem znacznej części społeczeństwa, a dynamika wzrostu zapadalności jest wciąż wysoka;
- 2) Astma, choć rzadko jest przyczyną śmierci, to w znacznym stopniu upośledza jakość życia, a jej przewlekły charakter i uciążliwość objawów wpływają na życie rodzinne, aktywność społeczną i zawodową chorych – są przyczyną spadku wydajności pracy, częstej absencji chorobowej i dość częstej w przypadku ciężkiej astmy oskrzelowej hospitalizacji;
- 3) Koszty bezpośrednie i pośrednie związane z leczeniem dużej grupy chorych, zwielokrotnione przez przewlekły charakter procesu chorobowego są wysokie i stanowią znaczną część dochodów budżetowych [1].

Przewlekła astma jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do trwałego upośledzenia czynności układu oddechowego [2]. Napadowa duszność i męczący kaszel, które charakteryzują astmę, w znacznym stopniu upośledzają jakość życia chorych. Ze wszystkich chorób alergicznych astma jest najczęstszą przyczyną absencji chorobowej, hospitalizacji, inwalidztwa i zgonów [1]. Dane szacunkowe mówią o 155 mln ludzi na całym świecie chorujących na astmę oskrzelową [3]. Koszty leczenia pacjenta z astmą wynoszą średnio 520–1 300 USD na rok [1] i w głównej mierze zależą od stopnia ciężkości choroby. W Stanach Zjednoczonych na leczenie astmy przeznaczona się 6 bilionów USD rocznie [4], w Niemczech 5 bilionów DM (3 biliony USD) [5], w Wielkiej Brytanii 1 bilion funtów (1,6 biliona USD) [6], w Finlandii 2,5 biliona FIM (0,6 biliona USD) [7]. Choć najliczniejszą grupę chorych stanowią astmatycy z łagodną postacią choroby, a najmniej liczną – chorzy, u których przebieg astmy jest ciężki, trudno poddający się terapii, to koszty związane z leczeniem tej ostatniej grupy są najwyższe. Z raportu Fińskiego Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej wynika, że roczny koszt leczenia chorego z ciężką astmą jest w Finlandii 13 razy wyższy niż pacjenta z astmą łagodną, a roczne wydatki związane z leczeniem 20% chorych, u których rozpoznano astmę ciężką stanowią aż 60% wszystkich kosztów ponoszonych przez państwo na diagnostykę i leczenie astmy [7]. Najdroższe jest leczenie szpitalne. W Stanach Zjednoczonych aż 51,2% wydatków na leczenie astmy stanowią koszty związane z hospitalizacją, 10,5 % koszty związane z pomocą doraźną, 18,4 % koszty związane z leczeniem ambulatoryjnym, a 19,9 % to dotacje do leków [8]. W kalkulacjach tych nie brano pod uwagę kosztów pośrednich, związanych z absencją chorobową, świadczeniami rentowymi czy przedwczesnymi zgonami.

Z badań przeprowadzonych przez J. Bousquet i wsp. wynika, że we Francji aż 66–86% chorych na astmę oskrzelową jest niewłaściwie leczonych. Aż 62–84% pacjentów z ciężką astmą nie otrzymuje żadnych leków przeciwzapalnych [9]. Chorzy ci są szczególnie narażeni na nawracające ciężkie

zaostrzenia astmy, często wymagające leczenia szpitalnego. W tej grupie pacjentów obserwuje się wysoką absencję chorobową w pracy i w szkole, a ryzyko zgonu jest u tych chorych najwyższe. Szacunkowe dane dotyczące całkowitych kosztów leczenia astmy w krajach Unii Europejskiej i krajach stowarzyszonych mówią o ponad 20 bilionach ECU, z czego 6,5 bilionów ECU to koszty bezpośrednie (2,1 biliona ECU – hospitalizacje; 2,7 – leczenie ambulatoryjne; 1,7 – immuno- i farmakoterapia), a aż 13,9 bilionów to koszty pośrednie [1].

Piśmiennictwo:

1. European Allergy White Paper. Allergic diseases as a public health problem in Europe. Ed. D. Van Moerbeke, 1997, Brussels, The UCB Institute of Allergy.
2. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up of ventilation in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1194-200.
3. Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature* 1999; 402 (supp): B5-B11.
4. Smith DH, Malone DC, Lawson KA, Okamoto LJ, Battista C, Saunders WB. A national estimate of the economic costs of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 787-93.
5. Nowak D, Volmer T, Wettengel R. Bronchial asthma-a cost of illness analysis. *Pneumologie* 1996; 50: 364-71.
6. National Asthma Campaign. Asthma Agenda. National Asthma Campaign, London 1998.
7. Report of a Working Group. Asthma Program in Finland 1994-2004. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1-24.
8. Lozano P, Sullivan SD, Smith HD, Weiss KB. The economic burden of asthma in US children: Estimates from the National Medical Expenditure Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 957-63.
9. Bousquet J, Knani J, Henry Ch, Liard R, Richard A, Michel FB, Neukirch F. Undertreatment in nonselected population of adult patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 514-21

VI.2.2 Omówienie korzyści wynikających z leczenia

Montelukast w sposób wybiórczy i silny wiąże się z cysteinylowymi receptorami leukotrienów (CysLT₁), występującymi w drogach oddechowych u ludzi. Dzięki temu hamuje działanie cysteinylowych leukotrienów (LTC₄, LTD₄, LTE₄) – 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 niedoborów 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, 10 mg jest wskazany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów 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. U pacjentów z astmą oskrzelową, Montelukast LEK-AM stosowany w leczeniu astmy łagodzi jednocześnie objawy sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

Montelukast LEK-AM, 10 mg jest również wskazany w zapobieganiu astmie, w której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.

Efekt leczniczy występuje już po podaniu pierwszej dawki i utrzymuje się przez pełne 24 godziny. Odstawienie leku po 12 tygodniach stosowania nie wywołuje efektu „odbicia”.

Dobierając optymalny zestaw leków do leczenia astmy należy pamiętać, jakie są najważniejsze cele tego leczenia:

- 1) całkowite ustąpienie lub maksymalne opanowanie objawów astmy,
- 2) przywrócenie prawidłowej czynności płuc,
- 3) zapobieganie zaostrzeniom choroby,
- 4) zapobieganie pogarszaniu czynności płuc i rozwojowi utrwalonych zmian obturacyjnych,
- 5) osiągnięcie powyższych celów przy pomocy jak najmniejszej ilości leków podawanych 1 lub 2 razy dziennie,
- 6) utrzymanie dobowej zmienności PEF poniżej 20 proc.,
- 7) nieograniczona aktywność życiowa,
- 8) unikanie lub maksymalne ograniczenie objawów niepożądanych spowodowanych stosowanymi lekami.

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 pacjentów z astmą przewlekłą 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 nietolerancją niektórych cukrów	Tabletki produktu leczniczego Montelukast LEK-AM, 10 mg zawierają laktozę.	Lek jest przeznaczony dla pacjentów dorosłych, którzy są świadomi tego zagrożenia, o którym powinni poinformować lekarza przed przepisaniem leku. 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. W podobny sposób mogą działać inne leki, także ziołowe lub dostępne bez recepty	Pacjenci powinni poinformować lekarza o stosowaniu montelukastu. Lekarz w razie konieczności uwzględni tę interakcję w dawkowaniu.

Reakcje nadwrażliwości, anafilaktyczne, wysypka, pokrzywka, świąd, obrzęk naczyńnioruchowy	Objawy te stwierdzono u pacjentów w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu montelukastu do leczenia. Niektóre z nich, np. wysypka występowały równie często u pacjentów otrzymujących montelukast, jak i <i>placebo</i> .	Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub obrzęk naczyńnioruchowy, 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.
Zapalenie wątroby i inne rodzaje uszkodzenia wątroby, zwiększona aktywność AIAT, AspAT w surowicy	Zaburzenia stwierdzano bardzo rzadko w badaniach klinicznych. Nie jest znany powód ich powstawania i sposób zapobiegania.	Należy poinformować lekarza o dolegliwościach w jamie brzusznej. Lekarz zaleci kontrolne badania czynności wątroby i w razie potrzeby zaleci odpowiednie postępowanie.
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	Objawy te w badaniach klinicznych występowały rzadko lub bardzo rzadko. Nie wiadomo, czy były związane z leczeniem montelukastem, chorobą lub innymi czynnikami.	Należy zwracać uwagę na niepokojące zmiany zachowania i w razie ich wystąpienia poradzić się psychologa.
Użycie w leczeniu ostrych napadów astmy.	Nie należy stosować leku do leczenia ostrych napadów astmy, ponieważ lek w postaci doustnej będzie nieskuteczny.	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.
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	Należy zwrócić uwagę na takie objawy jak: wysypka, świąd, zaburzenia czucia skóry i poinformować lekarza o ich wystąpieniu. W razie konieczności

	jest związane z stosowaniem montelukastu.	lekarz zleci odpowiednie badania i zmianę sposobu leczenia.
Odstawienie stosowanych glikokortykosteroidów przez pacjentów przyjmujących montelukast	Nie ma danych potwierdzających, że w przypadku jednoczesnego stosowania montelukastu można zmniejszyć dawkę glikokortykosteroidów przyjmowanych doustnie	Montelukastem nie należy nagle zastępować glikokortykosteroidów przyjmowanych doustnie lub wziewnie.
Stosowanie w okresie ciąży	Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój zarodka. Ilość danych dotycząca przyjmowania leku przez kobiety w ciąży jest ograniczona.	Należy poinformować lekarza o ciąży, który zaleci przyjmowanie go w tym okresie, gdy uzna to za bezwzględnie konieczne.
Stosowanie w okresie karmienia piersią	W badaniach na szczurach wykazano, że montelukast przenika do mleka. Nie wiadomo, czy montelukast przenika do mleka kobiecego.	Montelukast mogą przyjmować kobiety w ciąży jedynie wówczas, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

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 określone są jako zwykłe sposoby (środki) zmniejszenia ryzyka związanego ze stosowaniem leku. Stosowanie leku Montelukast LEK-AM, 10 mg, tabletki powlekane 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, 10 mg, tabletki powlekane.

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, 10 mg, tabletki powlekane.