

## **Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu:**

### **Ismian, 25/50/100 mg, tabletki powlekane**

#### **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Ismian przeznaczone do wiadomości publicznej**

##### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

###### **Hiperaldosteronizm (nadmierny poziom aldosteronu)**

Hiperaldosteronizm jest chorobą, w której nadnercza (małe gruczoły na szczycie nerek) uwalniają zbyt duże ilości aldosteronu do krwi. Aldosteron jest hormonem, który reguluje równowagę soli i wody w organizmie. Hiperaldosteronizm pierwotny jest spowodowany zaburzeniami nadnerczy (najczęściej są to niezłośliwe guzy), a hiperaldosteronizm wtórny może być skutkiem zaburzeń w innym miejscu organizmu, np. w genach, a także może wynikać z diety lub schorzeń takich jak choroba serca, wątroby, nerek czy wysokie ciśnienie krwi.

Dane dotyczące osób dorosłych wskazują, że hiperaldosteronizm przeważa wśród kobiet. Odpowiednie informacje nie są dostępne dla dzieci, u których pierwotny hiperaldosteronizm może stanowić większą część przypadków. Literatura dotycząca osób dorosłych pokazuje, że osoby czarnoskóre mają znacznie większe ryzyko zachorowalności i śmiertelności związanej z wysokim ciśnieniem tętniczym niż osoby rasy białej. Rokowanie w pierwotnym hiperaldosteronizmie jest dobre przy wczesnym rozpoznaniu i leczeniu. Rokowanie we wtórnym hiperaldosteronizmie zależy od przyczyny tego schorzenia.

###### **Nadciśnienie tętnicze (wysokie ciśnienie krwi)**

Ciśnienie krwi to nacisk krwi pompowanej przez serce wywierany na ściany tętnic. Nadciśnienie tętnicze jest terminem używanym do opisanego wysokiego ciśnienia krwi. Nadciśnienie tętnicze występuje u około 1 miliarda ludzi na całym świecie. Według nowego raportu opublikowanego przez Komisję Europejską, występowanie nadciśnienia różni się znacznie w poszczególnych krajach. Kraje Europy Środkowo-Wschodniej, w szczególności Bułgaria, Rumunia i Słowacja, a także obszar Morza Śródziemnego (zwłaszcza Grecja) odznaczają się najwyższym odsetkiem ( $\geq 50\%$ ) osób objętych długotrwałym leczeniem nadciśnienia, podczas gdy w Belgii, Holandii i Luksemburgu (kraje Beneluksu), nadciśnienie dotyczy  $\leq 25\%$ . Wysokie ciśnienie krwi zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia udaru, zawału serca, niewydolności serca, choroby nerek lub przedwczesnej śmierci.

###### **Zespół nerczycowy**

Zespół nerczycowy to grupa objawów, do których należą: obecność białka w moczu, niskie stężenie białka we krwi, wysoki poziom cholesterolu i obrzęki. Zespół nerczycowy jest spowodowany przez różne choroby, które powodują uszkodzenia nerek. Zespół nerczycowy może dotyczyć wszystkich grup wiekowych. U dzieci najczęściej występuje między 2 i 6 rokiem życia, nieco częściej u chłopców. Niektóre osoby mogą wymagać dializy i przeszczepu nerki. W związku z tym, że cukrzyca jest główną przyczyną zespołu nerczycowego, Indianie, Latynosi i Afroamerykanie mają wyższą częstość występowania zespołu nerczycowego, niż osoby rasy białej. Przebieg jest różny. Choroba może być ostra (krótkotrwała) lub przewlekła (długotrwała), a także może nie reagować na leczenie. Powikłania również mogą wpływać na przebieg choroby.

###### **Marskość wątroby**

Marskość wątroby to bliznowacenie wątroby i osłabienie jej czynności. Jest to ostatni etap uszkodzenia wątroby. Zakażenia wirusowe i nadmierne spożywanie alkoholu są najczęstszymi przyczynami tego uszkodzenia. Dostępne

dane sugerują, że około 0,1% populacji europejskiej cierpi na marskość. Istnieją jednak duże różnice wewnątrz Europy. Około 0,1% węgierskich mężczyzn co roku umiera z powodu marskości wątroby, w porównaniu z 0,001% greckich kobiet. Wątroba nie może wygoić się oraz powrócić do normalnego funkcjonowania, jeśli uszkodzenie jest poważne. Marskość wątroby może prowadzić do poważnych powikłań.

### **Niewydolność serca i obrzęki**

Niewydolność serca jest schorzeniem, w którym serce nie jest w stanie pompować wystarczającej ilości nasyconej tlenem krwi. Niewydolność serca jest często długotrwała (przewlekła), ale może pojawić się nagle. Osłabienie czynności serca sprawia, że płyny i krew cofają się do płuc oraz następuje gromadzenie się płynu w różnych częściach ciała (obrzęki). Może to być spowodowane przez wiele różnych chorób serca. Zapadalność i częstość występowania niewydolności serca gwałtownie wzrastają z wiekiem. Dane szacunkowe wyliczone w ciągu ostatniej dekady wskazują na częstość występowania ~ 1-2% w ogólnej populacji oraz > 10% w populacji osób w podeszłym wieku. Szacuje się, że obecnie jest 6,5 miliona pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca w Europie i 5 milionów w Stanach Zjednoczonych, a liczby te rosną z powodu starzenia się populacji światowej. Niewydolność serca może być często kontrolowana poprzez leki, zmianę trybu życia, i leczenie choroby podstawowej. W większości przypadków niewydolność serca jest przewlekłą chorobą, która nasila się z upływem czasu. U niektórych osób dochodzi do ciężkiej niewydolności serca. Na tym etapie leki, inne formy leczenia i operacja już nie pomagają. Osoby z niewydolnością serca mogą być narażone na ryzyko niebezpiecznych zaburzeń rytmu serca.

#### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Spironolakton może być stosowany w następujących przypadkach: leczenie nagromadzenia płynu w tkankach na skutek choroby serca, zwłaszcza w przypadkach, które są trudne do leczenia; podwyższone ciśnienie krwi z dietą bezsolną i lekami, które zwiększają wytwarzanie moczu (leki moczopędne), jeżeli efekt stosowania tych leków jest niewystarczający; niektóre choroby nerek, jeśli działanie leków moczopędnych jest niewystarczające lub gdy nie mogą być stosowane, ponieważ stężenie potasu we krwi jest zbyt niskie; nagromadzenie płynu w tkankach w obrębie jamy brzusznej. Spironolakton może być również stosowany w badaniach medycznych (diagnostyka), aby potwierdzić obecność zaburzeń, w których zbyt duże ilości aldosteronu są wytwarzane w nadnerczach (choroba Conna), w leczeniu przed operacją oraz u pacjentów z chorobą Conna, którzy nie są poddawani operacji lub u których operacja jest niemożliwa.

Firma Accord Healthcare nie prowadziła badań nad spironolaktonem pod względem spodziewanych korzyści z uwagi na podobieństwo do produktu referencyjnego znajdującego się obecnie na rynku.

#### **VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami leczenia**

Skuteczność spironolaktonu nie została ustalona w następujących grupach pacjentów: u dzieci i młodzieży (w wieku ≤ 18 lat) oraz u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

#### **VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących z bezpieczeństwa**

##### **Ważne zidentyfikowane ryzyka**

<b>Zagrożenia</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Zapobieganie</b>
Zwiększone stężenie potasu we krwi (hiperkaliemia)	Nie należy stosować leku Ismian, jeśli pacjent ma hiperkaliemię (podwyższone stężenie potasu we	Nie należy stosować leku Ismian, jeśli u pacjenta występuje zbyt duże stężenie

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	<p>krwi) lub inne schorzenia związane z hiperkaliemią.</p> <p>Jeśli pacjent stosuje pewne leki, np. leki moczopędne oszczędzające potas (w tym eplerenon), suplementy potasu, podwójną blokadę układu RAA w połączeniu z inhibitorem konwertazy angiotensyny(ACE) i antagonistą receptora angiotensyny (ARB) i cyklosporyną.</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność stosując Ismian:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli pacjent ma ciężkie zaburzenia czynności nerek i jest równocześnie leczony suplementami potasu, ponieważ może wystąpić bardzo duży wzrost stężenia potasu we krwi, co może spowodować nagłe nieoczekiwane zatrzymanie akcji serca (czasem ze skutkiem śmiertelnym).</li> </ul> <p>Jeśli pacjent stosuje niektóre leki moczopędne, nazywane diuretykami oszczędzającymi potas (np. amiloryd i triamteren); należy unikać jednoczesnego stosowania z Ismianem, ponieważ istnieje zwiększone ryzyko nadmiernie wysokiego stężenia potasu we krwi (hiperkaliemia).</p> <p>Możliwe działania niepożądane: Najczęstszym działaniem niepożądanym jest hiperkaliemia.</p> <p>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</p> <p>Bardzo często: zbyt duże stężenie potasu we krwi (hiperkaliemia) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, którzy przyjmują jednocześnie suplementy potasu (patrz również: "Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Ismian").</p> <p>Często: zbyt duże stężenie potasu we krwi (hiperkaliemia):</p>	<p>potasu we krwi (hiperkaliemia).</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność stosując lek Ismian, jeśli pacjent ma ciężkie zaburzenia czynności nerek i jest równocześnie leczony suplementami potasu.</p> <p>Stosowanie niektórych leków moczopędnych, nazywanych diuretykami oszczędzającymi potas (np. amiloryd i triamteren); należy unikać jednoczesnego stosowania z lekiem Ismian.</p> <p>Jeśli użycie tego leku jest konieczne przez dłuższy czas, lekarz powinien zlecić wykonywanie regularnych badań kontrolnych w celu sprawdzenia poziomu potasu i sodu we krwi.</p> <p>Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, w tym o lekach wydawanych bez recepty.</p> <p>Lekarz może chcieć zmienić dawkę leku Ismian, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki przeciwnadciśnieniowe, w tym inhibitory ACE, leki blokujące zwoje nerwowe,</li> <li>• inne leki moczopędne</li> <li>• niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), takie jak aspiryna czy ibuprofen</li> <li>• suplementy potasu</li> <li>• heparyna lub heparyna niskocząsteczkowa (leki stosowane w celu zapobiegania zakrzepom)</li> <li>• antypiryna</li> <li>• noradrenalina</li> <li>• barbiturany lub środki narkotyczne</li> <li>• leki mogące wywoływać hiperkaliemię (podwyższony poziom potasu we krwi)</li> <li>• cholestyramina</li> <li>• kortykosteroidy, ACTH</li> </ul>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	<p>(1) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek,  (2) u pacjentów leczonych inhibitorami ACE lub chlorkiem potasu,  (3) w podeszłym wieku,  (4) u pacjentów z cukrzycą.</p> <p>Zaburzenia układu nerwowego:  Rzadko: utrata zdolności do poruszania dolną połową ciała ze względu na podwyższone stężenie potasu we krwi.</p>	
<p>Istotne zidentyfikowane ryzyko:  Osłabienie czynności nerek  (niewydolność nerek)</p>	<p>Nie należy stosować spironolaktonu, jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek lub nagłe, gwałtowne pogorszenie choroby nerek, w tym przypadki, w których nerki wywarzają bardzo niewielkie ilości moczu lub następuje zatrzymanie wytwarzania moczu.</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność stosując spironolakton w podeszłym wieku: u pacjentów w podeszłym wieku zaleca się rozpoczynanie leczenia od najniższej możliwej dawki i stopniowe jej zwiększanie, aż do uzyskania pożądanego efektu. Zaleca się zachowanie ostrożności i przeprowadzanie regularnych badań lekarskich, w szczególności, gdy czynność nerek jest zaburzona.</p>	<p>Nie należy stosować spironolaktonu i należy poinformować lekarza, jeśli to ostrzeżenie dotyczy pacjenta aktualnie lub dotyczyło w przeszłości.</p> <p>Jeśli u pacjenta występuje choroba nerek, lekarz powinien zachować szczególną ostrożność podczas leczenia.</p> <p>Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, włączając</p> <p>leki wydawane bez recepty. Lekarz może zalecić zmianę dawki leku Ismian, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki przeciwnadciśnieniowe, w tym inhibitory ACE, leki blokujące zwoje nerwowe,</li> <li>• inne leki moczopędne</li> <li>• niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), takie jak aspiryna czy ibuprofen</li> <li>• suplementy potasu</li> <li>• heparyna lub heparyna niskocząsteczkowa (leki stosowane w celu zapobiegania zakrzepom)</li> <li>• antypiryna</li> <li>• noradrenalina</li> <li>• barbiturany lub środki narkotyczne</li> </ul>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• leki mogące wywoływać hiperkaliemię (podwyższony poziom potasu we krwi)</li> <li>• cholestyramina</li> <li>• kortykosteroidy, ACTH</li> </ul>
Zaburzenia hormonalne (ginekomastia, zmiana głosu, impotencja)	<p>Spironolakton może powodować impotencję i zaburzenia miesiączkowania, a ginekomastia (powiększenie gruczołów piersiowych) jest często obserwowana u mężczyzn leczonych spironolaktonem.</p> <p>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</p> <p>Bardzo często: Mężczyźni: zmniejszone libido, zaburzenia erekcji, impotencja, powiększenie gruczołów piersiowych (ginekomastia);</p> <p>Kobiety: Zaburzenia piersi, tkliwość piersi, zaburzenia miesiączkowania, obniżenie głosu (w wielu przypadkach nieodwracalne).</p>	<p>Nie należy stosować leku Ismian oraz należy poinformować lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów niepożądanych.</p> <p>W przypadku długotrwałego leczenia młodych pacjentów przy użyciu leku Ismian, lekarz powinien starannie rozważyć korzyści względem ryzyka w dłuższej perspektywie czasowej.</p>
Ciężkie reakcje skórne	<p>U pacjentów mogą wystąpić następujące ciężkie reakcje skórne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- świąd i powstawanie pęcherzy na skórze wokół ust oraz na całym ciele (zespół Stevensa-Johnsona)</li> <li>- oddzielenie się wierzchniej warstwy skóry od dolnych warstw na całym ciele (toksyczna nekroliza naskórka)</li> <li>- wysypka skórna, gorączka i obrzęk (które mogą być objawami cięższych zaburzeń, wysypka polekowa, eozynofilia i objawy ogólnoustrojowe)</li> </ul> <p>Częstość tych działań niepożądanych jest nieznana.</p>	<p>Nie należy stosować leku Ismian oraz należy poinformować lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów niepożądanych.</p>
Obniżenie liczby białych krwinek (agranulocytoza)	<p>U pacjenta mogą wystąpić rzadkie choroby krwi, np. bardzo ciężkie zaburzenia krwi (niedobór białych krwinek) z nagłą wysoką gorączką, silnym bólem gardła i owrzodzeniem jamy ustnej (agranulocytoza); zaburzenia składu krwi (niedobór płytek krwi) z towarzyszącym powstawaniem siniaków i skłonnością do krwawień (trombocytopenia).</p>	<p>Nie należy stosować leku Ismian oraz należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów niepożądanych.</p>

#### Ważne potencjalne ryzyka

Nie dotyczy.

### Ważne brakujące informacje

Ryzyka	Co wiadomo
Stosowanie w ciąży	Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania spironolaktonu u kobiet w ciąży. Badania eksperymentalne na zwierzętach wykazały wpływ na zdolność do rozrodu i rozwój potomstwa. Spironolakton może powodować impotencję i zaburzenia miesiączkowania. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

#### VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która szczegółowo informuje lekarzy, farmaceutów oraz inne osoby wykonujące zawód medyczny jak stosować lek oraz o zagrożeniach i zaleceniach mających na celu ich minimalizację. Skrócona wersja ChPL w języku niefachowym jest dostępna w postaci ulotki dołączonej do opakowania. Środki przedstawione w tym dokumencie noszą nazwę rutynowych środków zmniejszających ryzyko.

Nie ma dodatkowych działań minimalizujących ryzyko dla tego leku.

#### VI.2.6 Przewidywany plan nadzoru po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

#### VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
6.0	01.12.2015	Brak zmian w kwestiach dotyczących bezpieczeństwa.	Zgodnie z uwagami RMS z dnia 88 procedury zaktualizowano charakterystykę produktu leczniczego, ulotkę dla pacjenta oraz dokument RMP.
5.0	23.11.2015	Brak zmian w kwestiach dotyczących bezpieczeństwa.	Zgodnie z uwagami RMS z dnia 68 i 75 procedury zaktualizowano charakterystykę produktu leczniczego, ulotkę dla pacjenta oraz dokument RMP.
4.0	27.10.2015	Dodano następujące kwestie dotyczące bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"><li>• zaburzenia hormonalne (ginekomastia, zmiana głosu, impotencja)</li><li>• poważne reakcje skórne</li><li>• agranulocytoza</li></ul>	Dokument RMP został zaktualizowany zgodnie z komentarzami otrzymanymi od CMS- Niemiec w dniu 22.10.2015  Charakterystyka produktu leczniczego oraz ulotka dla pacjenta zostały zaktualizowane zgodnie z komentarzami z dnia 50 otrzymanymi od: Estonii, Hiszpanii, Irlandii, Szwecji i Wielkiej Brytanii

3.0	03.01.2015	Brak zmian w kwestiach dotyczących bezpieczeństwa.	W związku z aktualizacją charakterystyki produktu leczniczego zaktualizowano również dokument RMP.
2.0	03.01.2014	<p>Dodano następujące kwestie dotyczące bezpieczeństwa:</p> <p><i>Ważne zidentyfikowane ryzyka:</i> Niewydolność nerek</p> <p>Usunięto następujące kwestie dotyczące bezpieczeństwa:</p> <p><i>Ważne potencjalne ryzyka:</i> Ryzyko wystąpienia nowotworu wtórnego wskutek długotrwałej terapii/ stosowania dużych dawek.</p>	