

VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu Spironol, 50 mg, tabletki

VI.2.1 Przegląd epidemiologii choroby

Wskazania do zastosowania produktu leczniczego Spironol, 50 mg, tabletki obejmują: zastoinową niewydolność serca, marskość wątroby z wodobrzuszem i obrzękiem, wodobrzusze w przebiegu nowotworu złośliwego, zespół nerczycowy, diagnostykę i leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu. Spironol, 50 mg, tabletki jest również wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jako lek dodatkowy u pacjentów niereagujących dostatecznie na inne leki przeciwnadciśnieniowe.

Zastoinowa niewydolność serca jest stanem, w którym serce nie jest w stanie pompować krwi w tempie dostosowanym do potrzeb metabolizmu tkanki, może się to odbywać jedynie w przypadku zwiększonego ciśnieniem napełniania lewej komory. Częstość występowania niewydolności serca wynosi 0,4-2% w populacji europejskiej, co odpowiada 6,5-10 mln Europejczyków, podczas gdy w Europie Zachodniej, częstość jest jeszcze wyższa. Wodobrzusze jest uważane za jedno z głównych powikłań związanych z marskością wątroby, a jego obecność jest potwierdzona u 50% pacjentów w ciągu 10 lat obserwacji. Wodobrzusze w przebiegu nowotworu złośliwego jest objawem występowania nowotworów otrzewnowych związanych z tym zjawiskiem. Wodobrzusze w przebiegu nowotworu złośliwego stanowi około 10% wszystkich przypadków wodobrzusza. Zespół nerczycowy to stan charakteryzujący się grupą współistniejących objawów, takich jak: białkomocz (co najmniej 3,5 g / dzień), hipoalbuminemia, hiperlipidemia i obrzęki. Zespół nerczycowy występuje z częstością 3 przypadków rocznie na 100000 osób dorosłych i w 2-7 przypadków na 100000 dzieci. Spironol, 50 mg, tabletki może być również stosowany w diagnostyce i leczeniu pierwotnego hiperaldosteronizmu. Hiperaldosteronizm to stan w którym występuje wysoki poziom aldosteronu i niski poziom reniny wynikający z syntezy i uwalniania aldosteronu. Realna częstość występowania pierwotnego hiperaldosteronizmu jest nieznana, jest to jednak dość częsta przyczyna nadciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze to najbardziej rozpowszechniona choroba układu krążenia, która charakteryzuje się stale lub okresowo podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi. Choroba ta dotyczy obecnie około 9,5 miliona dorosłych Polaków i około miliarda osób dorosłych na całym świecie.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Spironolakton, substancja czynna produktu leczniczego Spironol 50 mg (zawiera 50 mg spironolaktonu w jednej tabletkie, podmiot odpowiedzialny Gedeon Richter Polska Sp. z o. o.) jest produktem leczniczym o ponad 60-letniej historii stosowania. Jego właściwości farmakologiczne są dobrze znane - spironolakton, jako kompetytywny antagonistą aldosteronu, powoduje zwiększenie wydalania wody i sodu z jednoczesnym zmniejszeniem wydalania potasu.

Od 1950 roku, spironolakton stosowano w leczeniu szerokiego zakresu chorób charakteryzujących się zatrzymywaniem płynów. Początkowo, spironolakton stosowano jako oszczędzający potas lek moczopędny oraz w diagnostyce i leczeniu hiperaldosteronizmu pierwotnego. Badania kliniczne potwierdziły również jego skuteczność w eliminacji wodobrzusza i obrzęków związanych zarówno z marskością wątroby jak i z nowotworami w okolicy jamy brzusznej. Co więcej, wykazano, że spironolakton może poprawiać białkomocz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Dane z dużego badania RALES jednoznacznie ilustrują znaczne zmniejszenie śmiertelności u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca poddawanych terapii spironolaktonem. Ponadto, liczne badania kliniczne potwierdziły skuteczność spironolaktonu w leczeniu wspomagającym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym którzy nie reagowali dostatecznie na inne leki przeciwnadciśnieniowe.

Profil bezpieczeństwa oraz skuteczność kliniczna spironolaktonu są dobrze opisane. Najbardziej typowe działania niepożądane są związane z aktywnością farmakologiczną substancji czynnej. Oszczędzające potas działanie spironolaktonu może czasami powodować hiperkaliemię, a występowanie tego zjawiska jest silnie związane z dawką i jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi. Ponieważ ciężka hiperkaliemia może prowadzić do śmierci, staranne monitorowanie stężenia potasu w surowicy i funkcji nerek jest zalecane u pacjentów poddawanych terapii spironolaktonem, zwłaszcza u pacjentów, którzy przyjmują inne leki o właściwościach oszczędzających potas, takimi jak inhibitory ACE, ARB itp. Należy również zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku i osób z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ ryzyko wystąpienia hiperkaliemii zwiększa się w tych populacjach. Ze względu na strukturalne podobieństwo do hormonów płciowych, spironolakton może powodować ginekomastię i impotencję u mężczyzn oraz ból sutka i zaburzenia miesiączkowania u kobiet. Efekty te są związane z dawką i ustępują po odstawieniu spironolaktonu. Właściwości spironolaktonu mające wpływ na profil bezpieczeństwa są dobrze znane. Informacje o produkcie zawierają listę przeciwwskazań i środków ostrożności oraz możliwe interakcje.

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

Od czasu wprowadzenia czyli od 1950 roku, spironolakton wykazał nie tylko doskonałą skuteczność, ale również pozytywny profil bezpieczeństwa. Jego działania niepożądane są dobrze znane i nie stanowią dużego niebezpieczeństwa, jeśli terapia jest prowadzona zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Ponadto potencjalne interakcje ze stosowanymi jednocześnie produktami leczniczymi są szczegółowo opisane i można im zapobiec.

VI.2.4 Podsumowanie zagadnień dotyczących bezpieczeństwa

Istotne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Aktualna wiedza	Możliwość zapobiegania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zgłaszano występowanie złego samopoczucia w trakcie stosowania spironolaktonu.	Wszystkie istotne zidentyfikowane ryzyka zostały opisane w ulotce dla pacjenta oraz w charakterystyce produktu leczniczego.
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Zgłaszano przypadki łagodnych nowotworów piersi w związku ze stosowaniem spironolaktonu	Wszystkie istotne zidentyfikowane ryzyka zostały opisane w ulotce dla pacjenta oraz w charakterystyce produktu leczniczego.
Zaburzenia żołądka i jelit	Zgłaszano wystąpienie zaburzeń układu pokarmowego i nudności w trakcie stosowania spironolaktonu	Wszystkie istotne zidentyfikowane ryzyka zostały opisane w ulotce dla pacjenta oraz w charakterystyce produktu leczniczego.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zgłaszano występowanie leukopenii (w tym agranulocytozy) i trombocytopenii w trakcie stosowania spironolaktonu	Wszystkie istotne zidentyfikowane ryzyka zostały opisane w ulotce dla pacjenta oraz w charakterystyce produktu leczniczego.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności wątroby w trakcie stosowania spironolaktonu	Wszystkie istotne zidentyfikowane ryzyka zostały opisane w ulotce dla pacjenta oraz w charakterystyce produktu leczniczego.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zgłaszano występowanie zaburzeń elektrolitowych i hiperkaliemii w trakcie stosowania spironolaktonu	Wszystkie istotne zidentyfikowane ryzyka zostały opisane w ulotce dla pacjenta oraz w charakterystyce produktu leczniczego.
Zaburzenia mięśniowo-	Zgłaszano występowanie kurczy mięśni	Wszystkie istotne zidentyfikowane

szkieletowe i tkanki łącznej	nóg w trakcie stosowania spironolaktonu	ryzyka zostały opisane w ulotce dla pacjenta oraz w charakterystyce produktu leczniczego.
Zaburzenia układu nerwowego	Zgłaszano występowanie zawrotów głowy w trakcie stosowania spironolaktonu	Wszystkie istotne zidentyfikowane ryzyka zostały opisane w ulotce dla pacjenta oraz w charakterystyce produktu leczniczego.
Zaburzenia psychiczne	Zgłaszano występowanie zmian w libido i splątanie w trakcie stosowania spironolaktonu	Wszystkie istotne zidentyfikowane ryzyka zostały opisane w ulotce dla pacjenta oraz w charakterystyce produktu leczniczego.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zgłaszano występowanie zaburzeń miesiączkowania i ból piersi w trakcie stosowania spironolaktonu	Wszystkie istotne zidentyfikowane ryzyka zostały opisane w ulotce dla pacjenta oraz w charakterystyce produktu leczniczego.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN), wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), łysienia, nadmiernego owłosienia, świądu, wysypki oraz pokrzywki w trakcie stosowania spironolaktonu	Wszystkie istotne zidentyfikowane ryzyka zostały opisane w ulotce dla pacjenta oraz w charakterystyce produktu leczniczego.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zgłaszano wystąpienie ostrej niewydolności nerek w trakcie stosowania spironolaktonu.	Wszystkie istotne zidentyfikowane ryzyka zostały opisane w ulotce dla pacjenta oraz w charakterystyce produktu leczniczego.
Senność i zawroty głowy	U niektórych pacjentów zgłaszano występowanie senności i zawrotów głowy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu ustalenia odpowiedzi na rozpoczęte leczenie.	Wszystkie istotne zidentyfikowane ryzyka zostały opisane w ulotce dla pacjenta oraz w charakterystyce produktu leczniczego.
Karmienie piersią	Metabolity spironolaktonu zostały wykryte w mleku kobiecym. Jeżeli stosowanie produktu leczniczego Spironol 50 uważa się za konieczne, należy zastosować alternatywną metodę karmienia dziecka.	Wszystkie istotne zidentyfikowane ryzyka zostały opisane w ulotce dla pacjenta oraz w charakterystyce produktu leczniczego.
Ginekomastia	Może rozwinąć się ginekomastia związana ze stosowaniem spironolaktonu. Rozwój ginekomastii wydaje się być związany zarówno z dawką, jak również z długością leczenia i zwykle jest odwracalny po odstawieniu produktu leczniczego. W rzadkich przypadkach niewielkie powiększenie piersi może się utrzymywać.	Wszystkie istotne zidentyfikowane ryzyka zostały opisane w ulotce dla pacjenta oraz w charakterystyce produktu leczniczego.
Hiperkaliemia	Nie należy stosować produktu leczniczego Spironol jednocześnie z innymi lekami moczopędnymi	Wszystkie istotne zidentyfikowane ryzyka zostały opisane w ulotce dla pacjenta oraz w charakterystyce

	oszczędzającymi potas oraz nie należy rutynowo podawać suplementów potasu, ponieważ może wystąpić hiperkaliemia.	produktu leczniczego.
--	--	-----------------------

Istotne potencjalne ryzyka

Ryzyko	Aktualna wiedza
Ciąża	Spironolakton lub jego metabolity mogą przenikać przez barierę łożyskową. U szczurów zaobserwowano feminizację męskich płodów związaną ze stosowaniem spironolaktonu. Stosowanie produktu leczniczego Spironol 50 u kobiet w ciąży wymaga przeprowadzenia starannej analizy bilansu spodziewanych korzyści wobec możliwych zagrożeń dla kobiety i dla płodu.
Przedawkowanie	Objawy ostrego przedawkowania mogą być następujące: senność, splątanie, nudności, wymioty, zawroty głowy lub biegunka. Może wystąpić hiponatremia lub hiperkaliemia, ale jest mało prawdopodobne, że objawy te są związane z ostrym przedawkowaniem. Objawy hiperkaliemii mogą być następujące: parestezja, osłabienie, porażenie wiotkie lub kurcze mięśni, a ponadto mogą być klinicznie trudne do odróżnienia od hipokaliemii. Najwcześniejszym specyficznym objawem przedmiotowym zaburzeń stężenia potasu są zmiany z zapisie elektrokardiograficznym. Nie jest znana specyficzna odtrutka. Można spodziewać się poprawy po odstawieniu produktu leczniczego. Wskazane może być ogólne leczenie podtrzymujące, w tym wymiana płynów i elektrolitów. W leczeniu hiperkaliemii należy zmniejszyć podaż potasu, podać leki moczopędne zwiększające wydalanie potasu, glukozę we wlewie dożylnym oraz insulinę lub doustnie żywice jonowymiennie.

Ważne brakujące informacje

Ryzyko	Aktualna wiedza
Działanie rakotwórcze	Wykazano, że spironolakton podawany w dużych dawkach i przed długi okres czasu powodował powstawanie guzów u szczurów. Znaczenie tych wyników w odniesieniu do stosowania klinicznego nie jest pewne. Jednakże długotrwałe stosowanie spironolaktonu u młodych pacjentów wymaga starannego rozważenia korzyści i możliwych zagrożeń z tym związanych.

VI.2.5 Podsumowanie dotyczące dodatkowych środków ograniczających ryzyko

W odniesieniu do produktu leczniczego Spironol, 50 mg, tabletki mają zastosowanie rutynowe działania w kierunku minimalizacji ryzyka. Polegają na dostarczaniu odpowiednich informacji dla pacjentów oraz pracowników opieki zdrowotnej poprzez druki informacyjne produktu (ulotka dla pacjenta i charakterystyka produktu leczniczego).

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu

Po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu firma Gedeon Richter Polska Sp. z o.o. będzie uważnie śledzić wszystkie zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa za pomocą narzędzi dostępnych w systemie rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem

Jest to pierwszy Plan Zarządzania Ryzykiem.