

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Plenadren 5 mg tabletten met gereguleerde afgifte  
Plenadren 20 mg tabletten met gereguleerde afgifte

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### Plenadren 5 mg tabletten met gereguleerde afgifte

Elke tablet met gereguleerde afgifte (MR-tablet) bevat 5 mg hydrocortison.

### Plenadren 20 mg tabletten met gereguleerde afgifte

Elke tablet met gereguleerde afgifte (MR-tablet) bevat 20 mg hydrocortison.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet met gereguleerde afgifte.

### Plenadren 5 mg tabletten met gereguleerde afgifte

De tabletten zijn rond (diameter 8 mm), bolvormig en roze.

### Plenadren 20 mg tabletten met gereguleerde afgifte

De tabletten zijn rond (diameter 8 mm), bolvormig en wit.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie (bijnierschorshypofunctie) bij volwassenen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

Plenadren wordt gegeven als onderhoudstherapie. Orale vervangingsdoses moeten naargelang de klinische respons van de patiënt worden afgestemd. Een gebruikelijke onderhoudsdosering is 20-30 mg per dag, eenmaal daags in de ochtend. Bij patiënten die nog enige eigen cortisolproductie hebben kan een lagere dosis voldoende zijn. De hoogste onderzochte onderhoudsdosis is 40 mg. De laagst mogelijke onderhoudsdosis moet worden gebruikt. In omstandigheden waarin het lichaam wordt blootgesteld aan overmatige lichamelijke en/of geestelijke stress kunnen patiënten een aanvullende vervanging met hydrocortisontabletten met directe afgifte nodig hebben, vooral in de middag/avond. Zie ook de rubriek 'Gebruik bij bijkomende ziekte', waar andere manieren worden beschreven om de dosis hydrocortison tijdelijk te verhogen.

#### *Van een conventionele orale glucocorticoïdbehandeling overgaan op Plenadren*

Wanneer patiënten overgaan van een driemaal daags gegeven conventionele orale hydrocortisonvervangingsstherapie op Plenadren, kan er een identieke totale dagdosis worden gegeven. Als gevolg van een geringere biologische beschikbaarheid van de dagelijkse dosis Plenadren, vergeleken met die van conventionele hydrocortisontabletten die drie keer per dag worden gegeven (zie rubriek 5.2), moet de klinische respons worden gecontroleerd en kan een nadere afstemming van de dosis nodig zijn. Het laten overgaan van patiënten van hydrocortisontabletten, tweemaal per dag gegeven, cortisonacetaat of synthetische glucocorticoïden op Plenadren is niet onderzocht, maar in deze gevallen wordt

aanbevolen om over te gaan op een dagelijkse hydrocortisonequivalente dosis Plenadren; een specifieke dosisaanpassing kan noodzakelijk zijn.

#### *Gebruik bij bijkomende ziekte*

Wanneer er sprake is van bijkomende ziekte moet men goed letten op symptomen van acute bijnierschorsinsufficiëntie die zich kan ontwikkelen.

In ernstige omstandigheden moet de dosis onmiddellijk worden verhoogd en moet de orale toediening van hydrocortison worden vervangen door parenterale, bij voorkeur intraveneuze behandeling. Intraveneuze toediening van hydrocortison wordt gepast geacht tijdens voorbijgaande ziekteperiodes. Hieronder vallen ernstige infecties, in het bijzonder gastro-enteritis die gepaard gaat met braken en/of diarree, hoge koorts ongeacht de oorzaak, of zware lichamelijke stress, zoals ernstige ongelukken of operatieve ingrepen onder volledige narcose (zie rubriek 4.4).

In minder ernstige omstandigheden waarbij intraveneuze toediening van hydrocortison niet nodig is, bijvoorbeeld milde infecties, koorts ongeacht de oorzaak en stressvolle omstandigheden zoals kleine chirurgische procedures, moet de normale orale dagelijkse vervangingsdosis tijdelijk worden verhoogd; de totale dagelijkse dosis dient te worden verhoogd door de onderhoudsdosis twee- of driemaal per dag toe te dienen met tussenpozen van  $8 \pm 2$  uur (een verhoging van het aantal toedieningen, niet een verhoging van de ochtenddosis). Dit regime is gedocumenteerd bij meer dan 300 bijkomende ziekteperiodes binnen het klinische onderzoeksprogramma. De behandelende arts kan besluiten hydrocortison-tabletten met directe afgifte te geven in plaats van Plenadren, of dergelijke tabletten aan de behandeling toe te voegen. Het verhogen van de dosis hydrocortison op één enkel toedieningsmoment zorgt voor een minder dan evenredige verhoging van de totale plasmablootstelling van cortisol (zie rubriek 5.2). Zodra de bijkomende ziekteperiode voorbij is, kunnen de patiënten terugkeren naar de normale onderhoudsdosis.

#### Bijzondere populaties

##### *Ouderen*

In het geval van een leeftijd-gerelateerd laag lichaamsgewicht wordt aanbevolen de klinische respons te monitoren en kan een bijstelling van de dosis naar een lagere dosis nodig zijn (zie rubriek 5.2).

##### *Nierfunctiestoornis*

Bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden bijgesteld. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis wordt aanbevolen de klinische respons in beeld te houden en kan een bijstelling van de dosis nodig zijn (zie rubriek 5.2).

##### *Leverfunctiestoornis*

Bij lichte tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden bijgesteld. In geval van een ernstige leverfunctiestoornis neemt de functionele levermassa af en zo ook het vermogen om hydrocortison te metaboliseren. Daarom wordt aanbevolen de klinische respons in beeld te houden en kan er een bijstelling van de dosis nodig zijn (zie rubriek 5.2).

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Plenadren bij kinderen/adolescenten onder de 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Patiënten moeten de instructie krijgen om na het ontwaken Plenadren met een glas water in te nemen. Dit dient ten minste 30 minuten voor de inname van voedsel te geschieden, bij voorkeur rechtop en tussen 6.00 en 8.00 uur 's morgens. De tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt en mag niet in stukken worden gedeeld, gekauwd of verpulverd. Indien meer dan één toediening per dag is voorgeschreven, moet de ochtenddosis volgens de instructies worden gegeven, latere doses kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Acute bijnierschorsinsufficiëntie

Acute bijnierschorsinsufficiëntie kan ontstaan bij patiënten die bekend zijn met bijnierschorsinsufficiëntie bij wie de dagelijkse dosering niet volstaat of die zich in omstandigheden met een verhoogde behoefte aan cortisol bevinden. Er zijn voorvallen gemeld bij patiënten die met Plenadren werden behandeld. Bij patiënten met acute bijnierschorsinsufficiëntie kan een bijniercrisis ontstaan. Daarom dienen patiënten ingelicht te worden over de verschijnselen en symptomen van acute bijnierschorsinsufficiëntie en bijniercrisis en moeten zij onmiddellijk medische hulp inroepen.

Bij een bijniercrisis moet parenterale, bij voorkeur intraveneuze toediening van hydrocortison in hoge doses, samen met natriumchlorideoplossing voor infusie (9 mg/ml, 0,9%) worden toegepast volgens de huidige behandelingsrichtlijnen.

#### Bijkomende infecties

Bij voorbijgaande ziekten zoals geringe infecties, koorts ongeacht de oorzaak, stressvolle omstandigheden zoals kleine chirurgische procedures, moet de dagelijkse vervangingsdosis tijdelijk worden verhoogd (zie rubriek 4.2, 'Gebruik bij bijkomende ziekte'). De patiënt moet zorgvuldig worden geïnformeerd hoe hij/zij in deze omstandigheden moet handelen, en moet ook worden geadviseerd onmiddellijk medische hulp te zoeken als zich een acute verslechtering voordoet; vooral in het geval van gastro-enteritis, braken en/of diarree die leiden tot zowel vocht- en zoutverlies als tot ontoereikende absorptie van oraal hydrocortison.

Bij patiënten bij wie de bijnierschorsinsufficiëntie samenvalt met retrovirale infectie, zoals hiv, moet de dosis zorgvuldig worden aangepast als gevolg van mogelijke interacties met antiretrovirale geneesmiddelen en een verhoogde hydrocortisondosis als gevolg van de infectie.

Uit wetenschappelijke verslagen is niet gebleken dat hydrocortison immunosuppressieve effecten zou hebben bij doses die zijn gebruikt voor vervangingstherapie bij patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie. Daarom is er geen reden om aan te nemen dat vervangingsdoses van hydrocortison een systemische infectie of de gevolgen van zo'n infectie zullen verergeren. Evenmin is er reden aan te nemen dat de hydrocortisondoses die worden gebruikt voor vervangingstherapie de respons op vaccins verminderen en het risico op gegeneraliseerde infectie met levende vaccins verhogen.

#### Maaglediging en motiliteitsstoornissen

Tabletten met gereguleerde afgifte (MR-tabletten) worden niet aanbevolen bij patiënten met een verhoogde maag-darmmotiliteit, i.e. chronische diarree, vanwege het risico op een verminderde cortisolblootstelling. Er zijn geen gegevens van patiënten met een bevestigde langzame maaglediging of een verminderde-motiliteitziekte/stoornis. Bij patiënten met deze aandoeningen moet de klinische respons worden gevolgd.

#### Het gebruiken van hogere doses hydrocortison dan normaal

Hoge (suprafysiologische) doses hydrocortison kunnen een verhoging van de bloeddruk, zout- en waterretentie en een verhoogde uitscheiding van kalium veroorzaken. Behandeling voor lange tijd met hogere dan fysiologische doses hydrocortison kan leiden tot klinische kenmerken die lijken op die van het syndroom van Cushing: toegenomen adipositas, obesitas in de buik, hypertensie en diabetes. Zo'n behandeling voor lange tijd kan leiden tot een verhoogd risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Ouderdom en een lage BMI zijn bekende risicofactoren voor veel voorkomende bijwerkingen van farmacologische doses glucocorticoïden, zoals osteoporose, dun worden van de huid, diabetes mellitus, hypertensie en een verhoogde gevoeligheid voor infecties.

Alle glucocorticoïden verhogen de calciumuitscheiding en verlagen de snelheid van botremodellering. Er is gevonden dat patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie die voor lange tijd een vervangingstherapie met glucocorticoïden kregen, een verminderde botmineraaldichtheid hadden.

Langdurig gebruik van hoge doses glucocorticoïden kan posterieure subcapsulaire cataracten en glaucoom met mogelijke beschadiging van de oogzenuwen veroorzaken. Zulke effecten zijn niet gerapporteerd bij patiënten die vervangingstherapie met glucocorticoïden kregen in doses die worden voorgeschreven bij bijnierschorsinsufficiëntie.

Psychische bijwerkingen kunnen voorkomen bij gebruik van systemische glucocorticoïden. Dit kan optreden aan het begin van de behandeling en tijdens periodes van dosisaanpassing. De risico's kunnen groter zijn wanneer hoge doses worden gegeven. De meeste bijwerkingen verdwijnen vanzelf na verlaging van de dosis, hoewel specifieke behandeling nodig kan zijn.

Feochromocytoomcrisis, wat dodelijk kan zijn, is gemeld na toediening van systemische corticosteroiden. Corticosteroiden mogen enkel worden toegediend bij patiënten bij wie feochromocytoom wordt vermoed of is bevestigd na een passende baten/risico-evaluatie.

#### Schildklierfunctie

Patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie moeten in beeld worden gehouden ten aanzien van een mogelijke verstoring van de schildklierfunctie, omdat zowel hypo- als hyperthyreoïdie de blootstelling aan toegediend hydrocortison merkbaar kan beïnvloeden.

De behandeling van primaire bijnierschorsinsufficiëntie rechtvaardigt vaak de toevoeging van een mineralocorticoïde.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De hierna vermelde interacties van hydrocortison zijn gerapporteerd na therapeutische doses glucocorticoïden.

Krachtige CYP 3A4-induceerders zoals fenytoïne, rifabutine, carbamazepine, barbituraten, rifampicine, sint-janskruid, en minder krachtige induceerders zoals de antiretrovirale geneesmiddelen efavirenz en nevirapine kunnen de metabolische klaring van cortisol versterken, de terminale halfwaardetijd verlagen en zo de in de bloedcirculatie aanwezige cortisolniveaus verlagen en de cortisolfluctuaties versterken (als gevolg van de kortere terminale halfwaardetijd). Hierdoor kan het nodig zijn de hydrocortisondosis bij te stellen.

Krachtige CYP 3A4-remmers zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, erytromycine, telitromycine, claritromycine, ritonavir en grapefruitsap kunnen het metabolisme van hydrocortison remmen, en op die manier de bloedspiegels verhogen. Bij een langdurige profylactische behandeling met een van de antibiotica moet een bijstelling van de hydrocortisondosis worden overwogen.

Het effect van corticosteroiden kan gedurende 3-4 dagen verminderd zijn na behandeling met mifepriston.

Bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die de maaglediging en -motiliteit beïnvloeden, moet de klinische respons in beeld worden gehouden, zie rubriek 4.4.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Plenadren kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Er zijn geen aanwijzingen dat vervangingstherapie met hydrocortison bij zwangere vrouwen met bijnierschorsinsufficiëntie geassocieerd is met nadelige gevolgen voor de moeder en/of de foetus. Een onbehandelde bijnierschorsinsufficiëntie tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een slecht resultaat voor zowel

de moeder als de foetus. Het is daarom belangrijk om de behandeling tijdens de zwangerschap voort te zetten.

Onderzoeken naar de voortplanting bij dieren hebben aangetoond dat glucocorticoïden foetale afwijkingen en reproductietoxiciteit kunnen veroorzaken, zie rubriek 5.3.

De dosis hydrocortison moet tijdens de zwangerschap zorgvuldig worden gecontroleerd bij vrouwen met bijnierschorsinsufficiëntie. Het is raadzaam de dosis in overeenstemming te brengen met de individuele klinische respons.

#### Borstvoeding

Hydrocortison wordt uitgescheiden in de moedermelk. Plenadren kan tijdens borstvoeding worden gebruikt. De doses hydrocortison die worden gebruikt voor vervangingstherapie hebben waarschijnlijk geen klinisch significante invloed op het kind. Zuigelingen van moeders die hoge doses systemische glucocorticoïden gedurende langere perioden innemen, lopen het risico op een onderdrukking van de bijnierschorsfunctie.

#### Vruchtbaarheid

Er is aangetoond dat patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie minder zwangerschappen hebben. Dit is hoogstwaarschijnlijk het gevolg van de onderliggende ziekte, maar er zijn geen aanwijzingen dat hydrocortison in vervangingstherapiedoses van invloed is op de vruchtbaarheid.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Plenadren heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid en perioden van kortdurende draaiduizeligheid zijn gerapporteerd.

Onbehandelde en slecht behandelde bijnierschorsinsufficiëntie kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Hydrocortison wordt gegeven als een vervangingstherapie met als doel de normale cortisolniveaus te herstellen. Het profiel van bijwerkingen bij de behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie is daarom niet vergelijkbaar met dat bij andere aandoeningen waarbij veel hogere doses orale of parenterale glucocorticoïden nodig zijn.

Uit een onderzoek van 12 weken bleek dat de frequentie en het type bijwerkingen van Plenadren dat eenmaal per dag als MR-tablet werd gegeven, en van driemaal daags hydrocortison-tabletten in het algemeen vergelijkbaar waren. Bij ongeveer één op de vijf patiënten was er een aanvankelijke toename in de frequentie van bijwerkingen; dit werd waargenomen tot acht weken na de overgang van conventionele hydrocortison-tabletten, drie keer per dag, op MR-tabletten die éénmaal per dag werden gegeven. Deze bijwerkingen (buikpijn, diarree, misselijkheid en vermoeidheid) zijn echter licht of matig, van voorbijgaande aard, van korte duur, maar het kan noodzakelijk zijn de dosis bij te stellen of bijkomende geneesmiddelen te gebruiken, zie rubriek 4.2. Vermoeidheid is gerapporteerd als zeer vaak voorkomend.

#### Tabel met bijwerkingen

Een totaal van 80 patiënten (173 patiëntjaren aan gegevens) is in klinische onderzoeken behandeld met gereguleerde afgifte van hydrocortison. Bijwerkingen uit deze onderzoeken en postmarketingervaring worden hieronder genoemd. De gegevens worden als volgt per systeem/orgaanklasse en frequentie weergegeven:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).



## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Corticosteroïden voor systemisch gebruik, glucocorticoïden, ATC-code: H02AB09

#### Farmacodynamische effecten

Hydrocortison is een glucocorticoïde en de synthetische vorm van endogeen geproduceerd cortisol. Glucocorticoïden zijn belangrijke steroïden voor het intermediaire metabolisme, de immuunfunctie, het skeletspierstelsel en bindweefsel, en de hersenen. Cortisol is de belangrijkste glucocorticoïde die door de bijnierschors wordt afgescheiden.

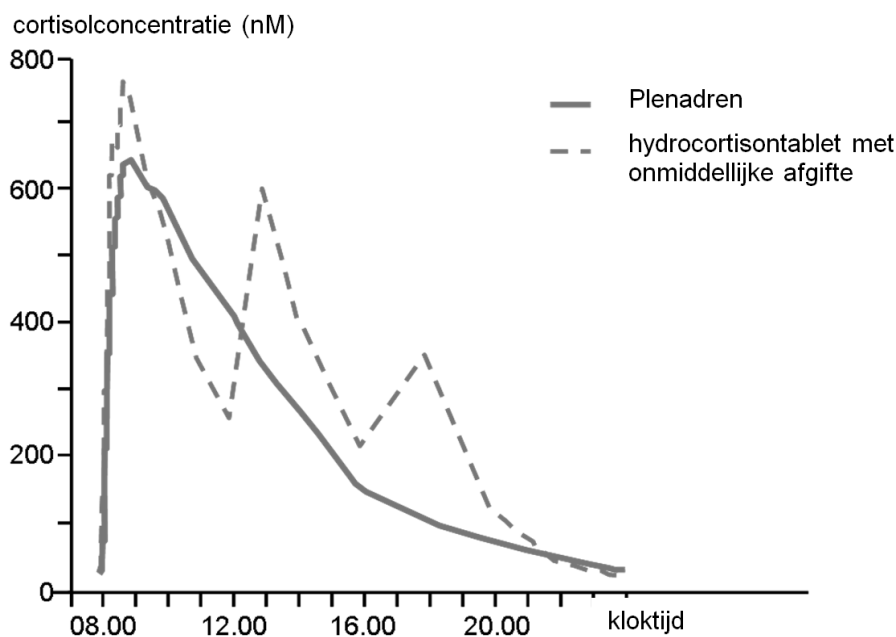
Van nature voorkomende glucocorticoïden (hydrocortison en cortisol), die ook zoutretentie-eigenschappen hebben, worden gebruikt als vervangingstherapie bij bijnierschorsinsufficiëntie. Ze worden ook gebruikt wegens hun krachtige ontstekingsremmende effecten bij aandoeningen van vele orgaansystemen. Glucocorticoïden veroorzaken krachtige en gevarieerde metabolische effecten. Bovendien veranderen ze de immuunreacties van het lichaam op uiteenlopende prikkels.

#### Klinische werkzaamheid

Het cruciale onderzoek was een gerandomiseerd, 12 weken durend crossover-multicenteronderzoek in twee perioden bij 64 patiënten met primaire bijnierschorsinsufficiëntie. Elf van hen hadden bijkomende diabetes mellitus en elf hadden hypertensie. In het onderzoek werden tabletten met gereguleerde afgifte die eenmaal per dag werden gegeven, vergeleken met conventionele tabletten die drie keer per dag werden gegeven in dezelfde dagelijkse dosis hydrocortison (20 tot 40 mg).

Vergeleken met conventionele tabletten driemaal daags, resulteerden de MR-tabletten eenmaal daags in een verhoogde cortisolblootstelling tijdens de eerste vier uur na de inname in de ochtend, maar in een verminderde blootstelling in de late middag/avond en over de hele periode van 24 uur (Figuur 1).

Figuur 1. Waargenomen gemiddelde serumcortisolconcentratie versus kloktijd na enkelvoudige en meervoudige toediening bij patiënten met primaire bijnierschorsinsufficiëntie (n=62) na orale toediening van eenmaal daags gegeven Plenadren en driemaal daags gegeven hydrocortison.





## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening wordt hydrocortison snel en goed opgenomen uit het maagdarmkanaal. Gerapporteerd is dat de absorptie meer dan 95% bedraagt voor een orale dosis van 20 mg (tabletten). Hydrocortison is een werkzame stof uit klasse II volgens het biofarmaceutische classificatiesysteem (BCS). Het heeft een hoge doorlaatbaarheid voor de darm en een lage snelheid van oplossen, vooral bij hogere doses. De tablet met geregleerde afgifte heeft een coating aan de buitenkant die zorgt voor een directe afgifte van het geneesmiddel en een kern voor verlengde afgifte. Het gedeelte voor directe afgifte verschaft een snel begin van de absorptie en het gedeelte voor de verlengde afgifte verschaft een uitgestrekerd plasmaprofiel van cortisol. De biologische beschikbaarheid ( $AUC_{0-24h}$ ) is 20% lager met de tablet met geregleerde afgifte in vergelijking met dezelfde dagelijkse dosis hydrocortison die drie keer per dag als conventionele tablet wordt ingenomen. Wanneer de orale dosis wordt verhoogd, neemt de totale plasmablootstelling van cortisol minder dan evenredig toe. De blootstelling nam drievoudig toe wanneer de dosis hydrocortison als tablet met geregleerde afgifte toenam van 5 mg tot 20 mg.

De absorptiesnelheid van hydrocortison werd verminderd na voedselopname, wat leidde tot een vertraging in het bereiken van de maximale concentratie in plasma, veranderend van gemiddeld minder dan 1 uur tot meer dan 2,5 uur. Aan de andere kant was de mate van absorptie en de biologische beschikbaarheid bij benadering 30% hoger voor de tablet van 20 mg na voedselopname, vergeleken bij nuchtere maag, en er was geen gebrek in de absorptie of dumping van de dosis.

### Distributie

In plasma is cortisol gebonden aan corticosteroïd-bindend globuline (CBG, ook transcortine genoemd) en albumine. De binding bedraagt ongeveer 90%.

### Eliminatie

Er is gerapporteerd dat de terminale halfwaardetijd ongeveer 1,5 uur is na intraveneuze en orale toediening van hydrocortisontabletten. De terminale halfwaardetijd van cortisol na toediening van Plenadren was ongeveer 3 uur en de afgifte van het preparaat was geregleerd. Deze terminale halfwaardetijd is vergelijkbaar met de farmacokinetiek van endogeen cortisol dat ook wordt geregleerd door afscheiding.

Hydrocortison (cortisol) is een lipofiel middel dat volledig wordt geëlimineerd via het metabolisme. Daarbij is de klaring laag en zijn dienovereenkomstig de extractieverhoudingen voor de darm en de lever laag.

Hydrocortison wordt volledig geëlimineerd via metabolisme met behulp van 11 $\beta$ HSD type 1- en type 2-enzymen en CYP 3A4 in de lever en in perifere weefsels. CYP 3A4 is betrokken bij de klaring van cortisol door middel van de vorming van 6 $\beta$ -hydroxycortisol, dat wordt uitgescheiden in de urine. Aangenomen wordt dat het transport van cortisol over membranen voornamelijk geschiedt door passieve diffusie, en daarom zijn de klaring door de nieren en via de gal te verwaarlozen.

### Bijzondere populaties

#### *Nierfunctiestoornis*

Een kleine hoeveelheid cortisol wordt onveranderd in de urine uitgescheiden (<0,5% van de dagelijkse productie). Dat betekent dat cortisol volledig wordt geëlimineerd door metabolisme. Aangezien een ernstige nierfunctiestoornis invloed kan hebben op geneesmiddelen die volledig via metabolisme worden geëlimineerd, kan een bijstelling van de dosis noodzakelijk zijn.

#### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Gegevens in de literatuur voor hydrocortison wijzen er echter op dat geen bijstelling van de dosis nodig is bij lichte tot matige leverfunctiestoornis. In het geval van een ernstige leverfunctiestoornis neemt de functionele

levermassa af en zo ook het vermogen om hydrocortison te metaboliseren. Hierdoor kan aanpassing van de dosis noodzakelijk zijn.

#### *Pediatrische patiënten*

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor kinderen of adolescenten.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Dierexperimenten hebben aangetoond dat prenatale blootstelling aan zeer hoge doses glucocorticoiden misvormingen (gespleten verhemelte, skeletmisvormingen) kan induceren. Dieronderzoeken hebben ook aangetoond dat prenatale blootstelling aan hoge doses glucocorticoiden (maar lager dan teratogene doses) geassocieerd kan zijn met een verhoogd risico op intra-uteriene groeivertraging, cardiovasculaire ziekte op volwassen leeftijd en permanente veranderingen in de dichtheid van glucocorticoidreceptoren, de omzetsnelheid van neurotransmitters en het gedrag.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Hypromellose  
Microkristallijne cellulose  
Voorgegelatineerd zetmeel (maïs)  
Colloïdaal, watervrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

#### Tabletcoating

##### *Plenadren 5 mg tabletten met vertraagde afgifte*

Macrogol (3350)  
Polyvinylalcohol  
Talk  
Titaandioxide (E171)  
IJzeroxiderood (E172)  
IJzeroxidegeel (E 172)  
IJzeroxidezwart (E172)

##### *Plenadren 20 mg tabletten met gereguleerde afgifte*

Macrogol (3350)  
Polyvinylalcohol  
Talk  
Titaandioxide (E171)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

HDPE-flessen met PP-schroefdeksel die 50 tabletten met gereguleerde afgifte bevatten.

Doos die 1 fles met 50 tabletten met gereguleerde afgifte bevat.

Doos die 2 flessen met 50 tabletten met gereguleerde afgifte bevat (100 tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Ierland  
medinfoEMEA@takeda.com

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Plenadren 5 mg tabletten met gereguleerde afgifte

EU/1/11/715/001

EU/1/11/715/003

Plenadren 20 mg tabletten met gereguleerde afgifte

EU/1/11/715/002

EU/1/11/715/006

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 november 2011

Datum van laatste verlenging: 8 augustus 2016

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Ierland

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
Ierland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Plenadren 5 mg tabletten met gereguleerde afgifte  
hydrocortison

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 5 mg hydrocortison.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tablet met gereguleerde afgifte

50 tabletten met gereguleerde afgifte.  
100 tabletten met gereguleerde afgifte (2 x 50).

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Slik de tabletten in hun geheel in. De tabletten niet in stukken delen, verpulveren of kauwen.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/715/001 50 tabletten met gereguleerde afgifte  
EU/1/11/715/003 100 (2 x 50) tabletten met gereguleerde afgifte

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Plenadren 5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Plenadren 5 mg tabletten met gereguleerde afgifte  
hydrocortison  
Oraal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiters.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Charge

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

50 tabletten met gereguleerde afgifte

**6. OVERIGE**

Takeda

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Plenadren 20 mg tabletten met gereguleerde afgifte  
hydrocortison

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 20 mg hydrocortison.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tablet met gereguleerde afgifte

50 tabletten met gereguleerde afgifte

100 tabletten met gereguleerde afgifte (2 x 50)

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Slik de tabletten in hun geheel in. De tabletten niet in stukken delen, verpulveren of kauwen.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/715/002 50 tabletten met gereguleerde afgifte  
EU/1/11/715/006 100 (2 x 50) tabletten met gereguleerde afgifte

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Plenadren 20 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Plenadren 20 mg tabletten met gereguleerde afgifte  
hydrocortison  
Oraal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiters.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Charge

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

50 tabletten met gereguleerde afgifte

**6. OVERIGE**

Takeda

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Plenadren 5 mg tabletten met gereguleerde afgifte Plenadren 20 mg tabletten met gereguleerde afgifte hydrocortison**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Plenadren en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Plenadren en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Plenadren bevat de stof hydrocortison (soms cortisol genoemd). Hydrocortison is een glucocorticoïd. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die corticosteroiden worden genoemd. Glucocorticoïden komen van nature in het lichaam voor, en helpen om uw algemene gezondheid en welzijn in stand te houden.

Plenadren wordt bij volwassenen gebruikt om een aandoening te behandelen die bekendstaat als bijnierschorsinsufficiëntie, of cortisoldeficiëntie. Bijnierschorsinsufficiëntie doet zich voor wanneer uw bijniere(n) (die net boven de nieren liggen) niet voldoende van het hormoon cortisol produceren. Patiënten die gedurende lange tijd (chronisch) lijden aan bijnierschorsinsufficiëntie hebben een vervangingstherapie nodig om te kunnen overleven.

Plenadren vervangt het natuurlijke cortisol dat ontbreekt bij bijnierschorsinsufficiëntie. Het geneesmiddel levert gedurende de hele dag hydrocortison aan uw lichaam. Het cortisolniveau in uw bloed neemt snel toe tot een maximumniveau, ongeveer 1 uur nadat u de tablet in de ochtend heeft ingenomen, en neemt vervolgens in de loop van de dag geleidelijk aan af. Laat in de avond en 's nachts, wanneer de niveaus laag horen te zijn, is er geen of bijna geen cortisol meer in het bloed aanwezig.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

- Wanneer u een aandoening heeft waardoor u dit geneesmiddel niet kunt innemen of wanneer het geneesmiddel niet goed uit uw maag wordt opgenomen. Dit kan gebeuren wanneer u maagproblemen heeft met braken en/of diarree. In deze omstandigheden moet u onmiddellijk

- medische hulp zoeken zodat u behandeld kunt worden met injecties van hydrocortison en extra vocht;
- als u korte tijd of tijdelijk ziek bent zoals een infectie, koorts, of wanneer u in omstandigheden verkeert die zeer veel lichamelijke stress veroorzaken, zoals een chirurgische ingreep: uw dosis hydrocortison moet tijdelijk worden verhoogd. Raadpleeg meteen uw arts over hoe u in deze omstandigheden moet handelen. Als u een chirurgische ingreep moet ondergaan, laat dan voor de ingreep uw arts/tandarts weten dat u dit geneesmiddel gebruikt;
  - als uw algemene gezondheid om een andere reden achteruitgaat, ondanks dat u uw geneesmiddel volgens voorschrift gebruikt, zoek dan onmiddellijk medische hulp;
  - als u een zeldzame tumor van de bijnier (feochromocytoom) heeft;
  - als uw schildklier niet normaal werkt. Neem contact op met uw arts omdat uw dosis Plenadren misschien bijgesteld moet worden.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Plenadren wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar aangezien het bij deze patiënten niet is onderzocht.

### **Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

Neemt u naast Plenadren nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Wanneer u voor lange tijd wordt behandeld met geneesmiddelen tegen infecties (antibiotica), moet de dosis Plenadren misschien worden bijgesteld door uw arts. Als u Plenadren gebruikt met mifepriston, een behandeling die wordt gebruikt om een zwangerschap te beëindigen, kan het effect van Plenadren worden verminderd.

U moet ook contact opnemen met uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, omdat de dosis Plenadren misschien moet worden veranderd:

- Fenytoïne, carbamazepine en barbituraten – gebruikt voor de behandeling van epilepsie.
- Rifampicine of rifabutine – gebruikt voor de behandeling van tuberculose.
- Ritonavir, efavirenz en nevirapine – gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie.
- Sint-janskruid – gebruikt voor de behandeling van depressie en andere aandoeningen.
- Ketoconazol, itraconazol, posaconazol en voriconazol – gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties.
- Erytromycine, telitromycine en claritromycine – gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Neem dit geneesmiddel niet in met grapefruitsap omdat het sap onverenigbaar is met de werking van dit geneesmiddel.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is belangrijk dat u de behandeling met Plenadren tijdens de zwangerschap voortzet. Het is niet waarschijnlijk dat behandeling bij zwangere vrouwen met bijnierschorsinsufficiëntie nadelige uitwerkingen op de moeder en/of de baby zal hebben. U moet contact opnemen met uw arts als u zwanger wordt, omdat de dosis Plenadren misschien moet worden bijgesteld.

U kunt tijdens de Plenadren-behandeling borstvoeding blijven geven. Hydrocortison wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet waarschijnlijk dat de doses hydrocortison die worden gebruikt voor vervangingstherapie enig effect op het kind zullen hebben. Praat echter met uw arts als u van plan bent om uw baby borstvoeding te geven.



Bij vrouwen met bijnierschorsinsufficiëntie of cortisoldeficiëntie kan de vruchtbaarheid verminderd zijn. Er zijn geen aanwijzingen dat dit middel een effect op de vruchtbaarheid heeft bij doseringen die voor vervangingstherapie worden gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit middel kan een kleine invloed hebben op uw rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Er is melding gemaakt van extreme moeheid en perioden van kortdurende draaiduizeligheid. Slecht behandelde of onbehandelde bijnierschorsinsufficiëntie vermindert uw vermogen zich te concentreren en zal invloed hebben op uw rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Het is daarom belangrijk om dit geneesmiddel volgens de instructies van uw arts te gebruiken wanneer u een auto bestuurt of machines gebruikt. Als u dergelijke klachten heeft, bestuur dan geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines totdat u de kwestie met uw arts heeft besproken.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. De dosis is op u afgestemd en wordt beslist door uw arts.

- Wanneer u in de ochtend wakker wordt, neem dan de Plenadren-tabletten in hun geheel met een glas water in. Dit moet u minstens 30 minuten vóór het ontbijt doen, bij voorkeur tussen 6.00 en 8.00 uur 's ochtends.
- Blijf daarbij bij voorkeur rechtop.
- De tabletten mogen niet in stukken worden gedeeld, verpulverd of gekauwd. Deze tabletten leveren gedurende de hele dag hydrocortison aan uw lichaam. Als ze worden gedeeld, verpulverd of gekauwd kan dit er voor zorgen dat de hydrocortisondosis in de tablet niet de hele dag beslaat, wat wel de bedoeling is.

### **Wanneer zijn aanvullende doses Plenadren nodig?**

Bij tijdelijke of kortdurende ziekten, zoals infectie, koorts, of bij lichamelijke stress zoals een chirurgische ingreep zult u meer hydrocortison nodig hebben omdat het lichaam niet de extra hoeveelheid cortisol kan produceren die in deze omstandigheden nodig is. De dosis moet daarom tijdelijk worden verhoogd en uw arts kan u adviseren om andere hydrocortison-tabletten te gebruiken in plaats van, of naast Plenadren. Bespreek dit met uw arts en volg de instructies op over hoe u moet handelen in deze omstandigheden.

De dagelijkse dosis Plenadren moet misschien worden verdubbeld of verdrievoudigd bij mildere aandoeningen zoals een lichte infectie of stress. U moet de tweede dosis van dit middel dan 6 tot 10 uur na de ochtenddosis innemen. Als het niet voldoende is om de dagelijkse dosis te verdubbelen, moet u 6 tot 10 uur na de tweede dosis een derde dosis innemen (tussenpozen van 6-10 uur tussen doses). Wanneer u genezen bent, keer dan terug naar uw normale onderhoudsdosis van dit middel.

De volgende verschijnselen en symptomen kunnen erop wijzen dat u aanvullende doses Plenadren of andere vormen van hydrocortison nodig heeft: vermoeidheid, gewichtsverlies, ongemak in de buik, licht gevoel in het hoofd wanneer u opstaat uit zittende positie of duizeligheid wanneer u rechtop staat, donkere verkleuring van uw huid, vooral huidplooiën en blootgestelde huid. Raadpleeg meteen uw arts voor advies als u een of meer van deze verschijnselen opmerkt.

**Roep echter onmiddellijk medische hulp in** als u een of meer van de volgende verschijnselen opmerkt: ernstige zwakte, flauwvallen, buikpijn, misselijkheid, braken, rugpijn, verwardheid, verminderd bewustzijn, delirium (zeer verwarde toestand).

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Wanneer u gedurende meer dan een paar dagen een te hoge dosis van dit middel heeft gebruikt, kan dat schadelijk zijn voor uw gezondheid. Uw bloeddruk kan hoger worden, uw gewicht kan toenemen en uw bloedsuikergehalte kan te hoog worden. Een verhoogde dosis is af en toe nodig om het lichaam verhoogde stress zoals koorts te kunnen laten bestrijden. Als extra doses vaak en regelmatig nodig zijn, dient u contact op te nemen met uw arts om uw onderhoudsdosis opnieuw te berekenen.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u vergeten bent uw tablet in de ochtend in te nemen, neem deze dan zo snel mogelijk in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u verschijnselen of symptomen ondervindt die in de rubriek “Wanneer zijn aanvullende doses Plenadren nodig?” worden vermeld, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stoppen met het innemen van Plenadren kan levensbedreigend zijn. Het is daarom belangrijk om dit middel te blijven innemen zoals uw arts dat heeft voorgeschreven. Stop niet met het innemen ervan zonder uw arts te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u uw behandeling wijzigt waarbij u overgaat van andere hydrocortisontabletten op Plenadren, dan kunt u gedurende de eerste weken last krijgen van bijwerkingen: maagpijn, een misselijk gevoel en moeheid. Ze zullen normaal gesproken in de loop van de tijd verdwijnen; als dat niet het geval is, neem dan contact op met uw arts.

Bijwerkingen van dit middel:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- duizeligheid
- hoofdpijn
- diarree
- moeheid

Vaak (kan 1 tot 10 personen treffen):

- maagpijn/maagzuur, misselijkheid
- pijn in de gewrichten
- huiduitslag
- jeuk

Er zijn nog meer bijwerkingen gerapporteerd voor andere hydrocortisongeneesmiddelen. Deze geneesmiddelen worden ook gegeven voor andere indicaties dan vervangingstherapie voor bijnierschorsinsufficiëntie, vaak in hogere doses. De frequenties van deze mogelijke bijwerkingen zijn niet bekend (aan de hand van de beschikbare gegevens kan de frequentie niet worden bepaald). Praat met uw arts als u last heeft van een van deze bijwerkingen:

- grotere gevoeligheid voor infectie;

- diabetes of problemen met bloedsuikerniveaus (aangetoond bij bloedonderzoek);
- zout- en waterretentie wat leidt tot zwelling en een verhoogde bloeddruk (aangetoond bij medisch onderzoek) en een laag kaliumniveau in het bloed;
- stemmingswisselingen zoals gevoelens van te grote opgewondenheid of het contact met de werkelijkheid te verliezen;
- moeite met slapen;
- verhoogde druk in het oog (glaucoom), vertroebeling van de ooglens (cataract);
- maagzuur, verergering van een bestaande maagzweer;
- verzwakking van de botten – dit kan botbreuken veroorzaken;
- huidstriemen, blauwe plekken, acne-achtige uitslag, overmatige groei van gezichtshaar, langzame wondgenezing.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van de fles en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is hydrocortison.  
Plenadren 5 mg: elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 5 mg hydrocortison.  
Plenadren 20 mg: elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 20 mg hydrocortison.
- De andere stoffen in dit middel zijn: hypromellose (E464), microkristallijne cellulose (E460), voorgegelatineerd zetmeel (maïs), colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551) en magnesiumstearaat. Het coatingsysteem bestaat uit een mengsel van macrogol (3350), polyvinylalcohol, talk (E553b) en titaanoxide (E171). De tabletten van 5 mg bevatten ook ijzeroxidierood (E172), ijzeroxidegeel (E172) en ijzeroxidezwart (E172).

### **Hoe ziet Plenadren eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

De tabletten met gereguleerde afgifte zijn rond (diameter 8 mm) en bolvormig.  
De tabletten van 5 mg zijn roze. De tabletten van 20 mg zijn wit.

Plenadren wordt geleverd in flessen met een schroefdeksel die 50 tabletten bevatten.

Verpakkingsgrootten:

Doos die één fles van 50 tabletten met gereguleerde afgifte bevat.

Doos die 2 flessen van 50 tabletten met gereguleerde afgifte (100 tabletten) bevat.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in uw land in de handel gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Ierland

**Fabrikant**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Ierland

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

**България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

**Malta**

Takeda HELLAS S.A.  
Tel: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A.  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tél: + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

Takeda Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .**

### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.