

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Plenadren 5 mg tabletter med modifierad frisättning
Plenadren 20 mg tabletter med modifierad frisättning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Plenadren 5 mg tabletter med modifierad frisättning
Varje tablett med modifierad frisättning innehåller 5 mg hydrokortison.

Plenadren 20 mg tabletter med modifierad frisättning
Varje tablett med modifierad frisättning innehåller 20 mg hydrokortison

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett med modifierad frisättning.

Plenadren 5 mg tabletter med modifierad frisättning
Tabletterna är runda (diameter 8 mm), konvexa och rosa.

Plenadren 20 mg tabletter med modifierad frisättning
Tabletterna är runda (diameter 8 mm), konvexa och vita.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av binjurebarksvikt hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Plenadren ges som underhållsbehandling. Orala doser för ersättningsbehandling måste anpassas individuellt efter det kliniska svaret. En vanlig underhållsdos är 20–30 mg per dag, en gång dagligen på morgonen. Hos patienter med viss återstående endogen kortisolproduktion kan en lägre dos räcka. 40 mg är den högsta underhållsdos som studerats. Den lägsta möjliga underhållsdosen ska användas. I situationer där kroppen är utsatt för stor fysisk och/eller psykisk stress kan patienter behöva ytterligare ersättningsbehandling med hydrokortison-tabletter med omedelbar frisättning, särskilt på eftermiddagen/kvällen. Se även avsnittet ”Användning vid tillfällig annan sjukdom”, där andra metoder för tillfällig ökning av hydrokortison-dosen beskrivs.

Byte från konventionell oral glukokortikoidbehandling till Plenadren

När patienter får byta från konventionell oral ersättningsbehandling med hydrokortison tre gånger dagligen till Plenadren, kan en identiskt total dygnsdos ges. Eftersom dygnsdosen av Plenadren har en lägre biotillgänglighet än konventionella hydrokortison-tabletter som ges tre gånger dagligen (se avsnitt 5.2), måste det kliniska svaret övervakas och ytterligare individuell anpassning av dosen kan behövas. Byte till Plenadren från behandling med hydrokortison-tabletter som ges två gånger dagligen, kortisonacetat och syntetiska glukokortikoider, har inte studerats. En hydrokortison-ekvivalent dygnsdos av Plenadren rekommenderas i dessa fall; ytterligare individuell anpassning av dosen kan behövas.

Användning vid tillfällig annan sjukdom

Vid tillfällig annan sjukdom är det viktigt att vara medveten om att det finns risk för att akut binjurebarksvikt utvecklas.

I svåra fall kan en direkt dosökning krävas, och oral administrering av hydrokortison måste ersättas med parenteral, företrädesvis intravenös behandling. Intravenös administrering av hydrokortison är motiverat vid övergående sjukdomsepisoder som svåra infektioner, särskilt gastroenterit i samband med kräkning eller diarré, hög feber oavsett orsak eller påtaglig fysisk stress, t.ex. svåra olyckor och kirurgi under narkos. Se avsnitt 4.4.

I mindre svåra fall, när intravenös administrering av hydrokortison inte krävs, t.ex. vid lindriga infektioner, feber oavsett orsak och i stressande situationer som mindre kirurgiska ingrepp ska den normala orala dagliga ersättningsdosen ökas tillfälligt. Den totala dagliga dosen ska ökas genom att underhållsdosen ges två eller tre gånger dagligen med 8 ± 2 timmars intervall (ökat antal administreringar, inte en ökning av morgondosen). Denna dosregim har dokumenterats vid över 300 episoder av tillfällig annan sjukdom inom det kliniska studieprogrammet. Den behandlande läkaren kan välja att ordinera hydrokortison-tabletter med omedelbar frisättning i stället för Plenadren eller som tillägg till behandling. En ökning av hydrokortison-dosen vid ett doseringstillfälle ökar den totala plasmaexponeringen av kortisol mindre än proportionellt, se avsnitt 5.2. När episoden av tillfällig annan sjukdom är över kan patienten återgå till den normala underhållsdosen.

Speciella populationer

Äldre

Vid åldersrelaterad låg kroppsvikt rekommenderas övervakning av det kliniska svaret, och dosjustering till en lägre dos kan behövas. Se avsnitt 5.2.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrig till måttlig nedsättning av njurfunktionen. Hos patienter med svår nedsättning av njurfunktionen rekommenderas övervakning av det kliniska svaret och dosjustering kan behövas. Se avsnitt 5.2.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrig till måttlig nedsättning av leverfunktionen. Vid svår nedsättning av leverfunktionen minskar den funktionella levermassan och därmed kapaciteten att metabolisera hydrokortison. Därför rekommenderas övervakning av det kliniska svaret och dosjustering kan behövas. Se avsnitt 5.2.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Plenadren för barn under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Patienterna ska anvisas att ta Plenadren oralt med ett glas vatten vid uppvaknandet minst 30 minuter före måltid, helst i upprätt ställning och mellan kl. 6.00 och 8.00 på morgonen. Tabletterna ska sväljas hela och inte delas, tuggas eller krossas. Om mer än en daglig administrering behövs ska morgondosen tas enligt anvisning, men ytterligare doser senare under dagen kan tas både med och utan samtidigt intag av mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Akut binjurebarksvikt

Akut binjurebarksvikt kan utvecklas hos patienter med känd binjurebarksvikt som får otillräckliga dagliga doser eller i situationer med ökat kortisolbehov. Det har rapporterats händelser hos patienter som behandlas med Plenadren. Binjurekris kan utvecklas hos patienter med akut binjurebarksvikt. Patienterna ska därför informeras om tecken och symtom på akut binjurebarksvikt och binjurekris och uppmanas att omedelbart uppsöka läkarvård.

Under binjurekris ska höga doser av hydrokortison ges parenteralt, företrädesvis intravenöst, tillsammans med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning enligt aktuella behandlingsriktlinjer.

Samtidiga infektioner

Under övergående sjukdom såsom mindre infektion, feber oavsett orsak eller stressande situationer såsom mindre kirurgiska åtgärder ska den dagliga ersättningsdosen ökas tillfälligt (se avsnitt 4.2, ”Användning vid tillfällig annan sjukdom”). Patienten måste få tydliga anvisningar om hur han eller hon ska agera i sådana situationer och också instrueras att direkt söka vård om en akut försämring inträffar. Detta gäller särskilt vid gastroenterit, kräkning och/eller diarré som leder till vätske- och saltbrist samt till otillräckligt upptag av hydrokortison som tas oralt.

Patienter med binjurebarksvikt och samtidig retroviral infektion, t.ex. med HIV, behöver en noggrann dosjustering på grund av den potentiella interaktionen med antiretrovirala läkemedel och ökad hydrokortisondos vid infektion.

Forskningsrapporter ger inget stöd för någon immunhämmande effekt av hydrokortison vid de doser som har använts för ersättningsbehandling av patienter med binjurebarksvikt. Det finns därför ingen anledning att tro att ersättningsdoser av hydrokortison skulle förvärra systemiska infektioner eller utfallet av sådana infektioner. Det finns heller ingen anledning att anta att de hydrokortisondoserna som används för ersättningsbehandling vid binjurebarksvikt kan ge sämre effekt av vaccination eller öka risken för spridd infektion vid vaccination med levande vacciner.

Sjukdomar som påverkar tömningen av magsäcken och motiliteten i mag-tarmkanalen

Tabletter med modifierad frisättning rekommenderas inte för patienter med ökad motilitet i magtarmkanalen, dvs. kronisk diarré, på grund av risken för nedsatt kortisolexponering. Inga data finns tillgängliga för patienter med bekräftade sjukdomar/tillstånd som ger långsam tömning av magsäcken eller minskad motilitet i mag- tarmkanalen. Det kliniska svaret ska övervakas hos patienter med sådana sjukdomar/tillstånd.

Användning av högre hydrokortisondoserna än normalt

Höga (suprafysiologiska) doser av hydrokortison kan orsaka förhöjt blodtryck, salt- och vätskeretention och ökad utsöndring av kalium. Långtidsbehandling med högre än fysiologiska doser av hydrokortison kan leda till kliniska symtom som liknar dem vid Cushings syndrom, med ökad fetma, bukfetma, hypertoni och diabetes, och kan därmed leda till ökad risk för hjärt-kärlsjukdom och mortalitet.

Hög ålder och lågt BMI är kända riskfaktorer för vanliga biverkningar av farmakologiska doser av glukokortikoider såsom osteoporos, hudatrofi, diabetes mellitus, hypertoni och ökad infektionskänslighet.

Alla glukokortikoider ökar kalciumutsöndringen och minskar benomsättningen. Patienter med binjurebarksvikt som får långvarig ersättningsbehandling med glukokortikoider har visats ha minskad bentäthet.

Långvarigt bruk av glukokortikoider kan ge bakre subkapsulär katarakt och glaukom med möjlig skada på synnerverna. Sådana effekter har inte rapporterats hos patienter som får ersättningsbehandling med glukokortikoider i de doser som används vid binjurebarksvikt.

Systemiska glukokortikoider kan ge psykiska biverkningar. Detta kan inträffa i början av behandlingen och i samband med dosjusteringar. Risken kan vara högre om högre doser ges. De flesta biverkningar går tillbaka efter dosminskning, men särskild behandling kan behövas.

Sköldkörtelfunktion

Patienter med binjurebarksvikt ska övervakas med avseende på sköldkörteldysfunktion eftersom både hypotyreoidism och hypertyreoidism kan påverka exponeringen av administrerat hydrokortison påtagligt.

Behandling av primär binjurebarksvikt motiverar ofta tillägg av en mineralkortikoid.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

De hydrokortisoninteraktioner som listas nedan har rapporterats efter terapeutiska doser av glukokortikoider.

Potenta CYP3A4-inducerare såsom fenytoin, rifabutin, karbamazepin, barbiturater, rifampicin, johannesört och mindre potenta inducerare såsom de antiretrovirala läkemedlen efavirenz och nevirapin kan öka metabolisk clearance av kortisol, minska halveringstiden och därmed minska cirkulationsnivåerna och öka fluktuationerna av kortisol (på grund av kortare halveringstid). Detta kan kräva justering av hydrokortison dosen.

Potenta CYP3A4-hämmare såsom ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, telitromycin, klaritromycin, ritonavir och grapefruktjuice kan hämma hydrokortisonmetabolismen och därmed ge ökad hydrokortisonhalt i blodet. Under långvarig profylaktisk behandling med ett antibiotikum ska dosjustering av hydrokortison övervägas.

Effekten av kortikosteroider kan minska i 3–4 dagar efter behandling med mifepriston.

Det kliniska svaret behöver övervakas hos patienter som får läkemedel som påverkar tömningen av magsäcken och motiliteten i magsäcken (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Plenadren kan användas under graviditet. Det finns inget som tyder på att ersättningsbehandling med hydrokortison hos gravida kvinnor med binjurebarksvikt har negativa effekter på mor och/eller foster. Obehandlad binjurebarksvikt under graviditet har negativa effekter på både mor och foster. Därför är det viktigt att fortsätta behandlingen under graviditet.

Reproduktionsstudier med djur har visat att glukokortikoider kan orsaka skador på foster och ha reproduktionstoxiska effekter, se avsnitt 5.3.

Hydrokortison dosen ska övervakas noga under graviditet hos kvinnor med binjurebarksvikt. Individuell anpassning av dosen efter det kliniska svaret rekommenderas.

Amning

Hydrokortison utsöndras i bröstmjölk. Plenadren kan användas under amning. Det är osannolikt att de hydrokortison doser som används vid ersättningsbehandling har någon kliniskt signifikant inverkan på barnet. Barn till kvinnor som tar höga doser systemiska glukokortikoider under längre perioder kan löpa risk för binjuresuppression.

Fertilitet

Patienter med binjurebarksvikt har visats ha minskad paritet, vilket sannolikt beror på den underliggande sjukdomen, men det finns ingen indikation på att hydrokortison i de doser som används vid ersättningsbehandlingen påverkar fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Plenadren har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet och kortvarig yrsel har rapporterats.

Obehandlad och otillräckligt behandlad njursvikt kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Hydrokortison ges som ersättningsbehandling i syfte att återställa normala kortisolnivåer.

Biverkningsprofilen vid behandling av binjurebarksvikt går därför inte att jämföra med den för andra sjukdomar som kräver mycket högre doser av orala eller parenterala glukokortikoider.

I en 12-veckorsstudie var frekvensen och typen av biverkningar generellt likartade för Plenadren tabletter med modifierad frisättning som tas en gång dagligen och hydrokortison tabletter som tas tre gånger dagligen. En initial ökning av frekvensen av biverkningar observerades hos ungefär en av fem patienter i upp till åtta veckor efter det första bytet från konventionella hydrokortison tabletter som tas tre gånger dagligen till tabletter med modifierad frisättning som tas en gång dagligen. De aktuella biverkningarna (buksmärta, diarré, illamående och trötthet) är dock lindriga eller måttliga, övergående och kortvariga, men kan kräva dosjustering eller samtidig behandling med andra läkemedel, se avsnitt 4.2. Trötthet har rapporterats som en mycket vanlig biverkning.

Tabell över biverkningar

Sammanlagt 80 patienter (data från 173 patientår) har behandlats med hydrokortison med modifierad frisättning i kliniska studier. Biverkningar vid dessa studier och vid övervakning efter godkännande för försäljning listas nedan efter klassificering av organsystem och frekvens enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$).

MedDRA organsystem	Biverkningsfrekvenser	
	Mycket vanliga	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk	
Magtarmkanalen	Diarré	Smärta i övre delen av buken Illamående
Hud och subkutan vävnad		Klåda Utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	

Dessutom har nedanstående biverkningar rapporterats för andra hydrokortisonläkemedel som ges för andra indikationer än ersättningsbehandling vid **binjurebarksvikt** i högre doser (okända frekvenser).

Immunsystemet

Aktivering av infektion (tuberkulos, svamp- och virusinfektioner, inklusive herpes).

Endokrina systemet

Induktion av glukosintolerans eller diabetes mellitus.

Metabolism och nutrition

Natrium- och vätskeretention och ödemtendens, hypertoni, hypokalemi.

Psykiska störningar
Eufori och psykos, sömnlöshet.

Ögon
Ökat intraokulärt tryck och katarakt.

Magtarmkanalen
Dyspepsi och försämring av befintligt magsår.

Hud och subkutan vävnad
Cushing-liknande symtom, striae, ekkymos, akne och hirsutism, försämrad sårhäkning.

Muskuloskeletala systemet och bindväv
Osteoporos med spontanfrakturer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Rapporter om akut toxicitet och/eller dödsfall efter överdosering av hydrokortison är sällsynta. Det finns ingen antidot. Symtomen kan variera från psykisk oro till mani eller psykos. Tecken är bland annat högt blodtryck, förhöjd glukoshalt i plasma och hypokalemi. Behandling är troligen inte indicerad för reaktioner på grund av kronisk förgiftning annat än om patienten lider av en sjukdom som gör honom/henne ovanligt känslig för skadliga effekter av hydrokortison. I så fall ska symptombehandling sättas in efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kortikosteroider för systemiskt bruk, glukokortikoider. ATC-kod: H02AB09.

Farmakodynamisk effekt

Hydrokortison är en glukokortikoid och den syntetiska formen av endogent producerat kortisol. Glukokortikoider är viktiga steroider för intermediär ämnesomsättning, immunfunktion, muskuloskeletala systemet och bindväv samt för hjärnan. Kortisol är den viktigaste glukokortikoiden som utsöndras av binjurebarken.

Naturligt förekommande glukokortikoider (hydrokortison och kortisol), som även har saltsparande egenskaper, används som ersättningsbehandling vid binjurebarksvikt. De används också för sin kraftiga antiinflammatoriska effekt vid sjukdomar i många organsystem. Glukokortikoider har kraftig och mångfaldig effekt på metabolismen. Dessutom modifierar de kroppens immunsvår på olika stimuli.

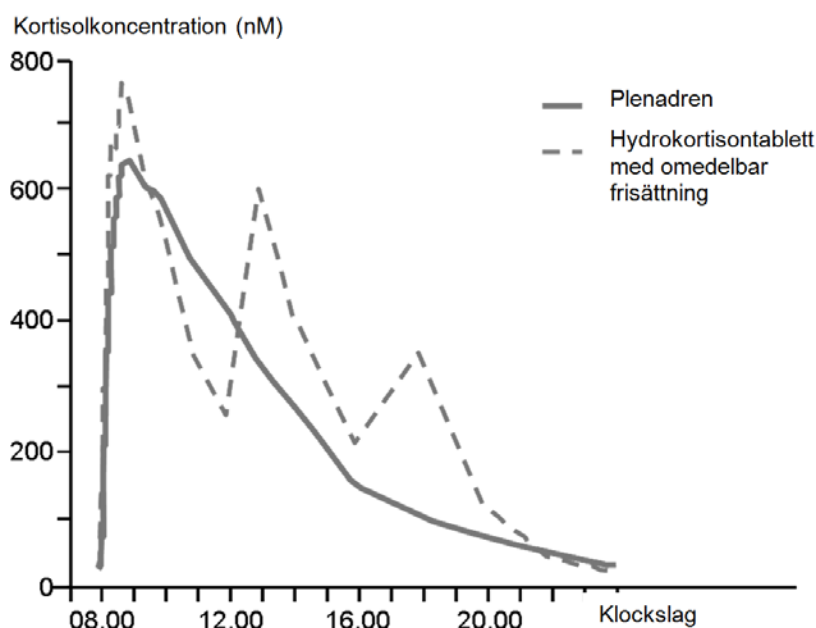
Klinisk effekt

Den pivotala studien var en randomiserad, 12-veckors multicenterstudie i två perioder med cross-over med 64 patienter med primär binjurebarksvikt, varav 11 även hade diabetes mellitus och 11 hade hypertoni. Studien jämförde tabletter med modifierad frisättning som togs en gång dagligen med

konventionella tabletter som togs tre gånger dagligen med samma dagsdos av hydrokortison (20–40 mg).

Jämfört med konventionella tabletter som togs tre gånger dagligen gav tabletter med modifierad frisättning som togs en gång dagligen ökad kortisolexponering under de första fyra timmarna efter administreringen på morgonen men minskad exponering under sen eftermiddag/kväll och över hela dygnet (figur 1).

Figur 1. Observerad medelkoncentration av kortisol i serum jämfört med klockslag efter en respektive flera doser hos patienter med primär binjurebarksvikt (n=62) efter oral administrering av Plenadren en gång dagligen respektive hydrokortison tre gånger dagligen.



5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas hydrokortison snabbt och väl från mag-tarmkanalen och absorptionen har rapporterats vara över 95 % för en oral dos på 20 mg (tabletter). Hydrokortison är en aktiv substans i klass II enligt det biofarmaceutiska klassificeringssystemet (BCS) med hög intestinal permeabilitet och låg upplösningshastighet, särskilt vid högre doser. Tabletten med modifierad frisättning har ett yttre hölje som ger omedelbar frisättning av läkemedlet och en kärna som ger förlängd frisättning. Den del som ger omedelbar frisättning ger en snabb absorption och den del som ger förlängd frisättning ger en förlängd plasmaprofil för kortisol. Biotillgängligheten (AUC_{0-24h}) är 20 % lägre för tabletten med modifierad frisättning jämfört med samma dygnsdos av hydrokortison i form av konventionella tabletter som tas tre gånger dagligen. När den orala dosen ökas ökar den totala plasmaexponeringen av kortisol mindre än proportionellt. Exponeringen ökar tre gånger när dosen av hydrokortison med modifierad frisättning ökas från 5 mg till 20 mg.

Absorptionshastigheten för hydrokortison minskade efter födointag, vilket gav en fördröjning av tiden till maximal koncentration i plasma från i genomsnitt mindre än 1 timme till över 2,5 timmar. Å andra sidan var absorptionen och biotillgängligheten ca 30 % högre för 20 mg-tabletten efter födointag jämfört med vid fasta och ingen absorptionsvikt eller dosdumpning förelåg.

Distribution

I plasma binds kortisol till kortikosteroidbindande globulin (CBG, kallas även transkortin) och albumin. Bindningen är ca 90 %.

Eliminering

Halveringstiden har rapporterats vara ca 1,5 timmar efter intravenös och oral dosering av hydrokortison-tabletter. Halveringstiden för kortisol efter administrering av Plenadren var ca 3 timmar och bestämdes av läkemedelsformen. Denna halveringstid motsvarar farmakokinetiken för endogent kortisol.

Hydrokortison (kortisol) är ett lipofilt läkemedel som helt elimineras via metabolism med låg clearance och därmed hög intestinal och hepatisk extraktionskvot.

Hydrokortison elimineras helt genom metabolism som regleras av 11 β HSD typ 1- och typ 2-enzymerna och CYP3A4 i levern och i perifer vävnad. CYP 3A4 är involverat i clearance av kortisol genom bildning av 6 β -hydroxikortisol som utsöndras i urinen. Transporten av kortisol över membran förväntas ske huvudsakligen genom passiv diffusion. Därför är renal och biliär clearance försumbar.

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion

En liten mängd kortisol utsöndras oförändrad i urinen (<0,5 % av dygnsproduktionen), vilket innebär att kortisol elimineras helt genom metabolism. Eftersom svårt nedsatt njurfunktion kan påverka läkemedel som elimineras helt via metabolism kan dosjustering behövas.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har gjorts med patienter med nedsatt leverfunktion, men litteraturdata för hydrokortison ger stöd för att ingen dosjustering krävs vid lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Vid svår nedsättning av leverfunktionen minskar den funktionella levermassan och därmed kapaciteten att metabolisera hydrokortison. Detta kan kräva individuell anpassning av dosen.

Pediatrik population

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för barn och ungdomar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurförsök har visat att prenatal exponering för mycket höga doser av glukokortikoider kan orsaka missbildningar (kluven gom, missbildningar av skelettet). Djurstudier har också visat att prenatal exponering för höga doser av glukokortikoider (men lägre än teratogena doser) kan ha samband med ökad risk för intrauterin tillväxthämning, hjärt-kärlsjukdom i vuxen ålder och permanenta förändringar av glukokortikoidreceptorernas täthet, omsättningen av neurotransmittorer och beteende.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Hypromellos

Mikrokristallin cellulosa

Förgelatiniserad stärkelse (majs)

Kolloidal vattenfri kisel

Magnesiumstearat

Plenadren 5 mg tabletter med modifierad frisättning

Tabletthölje
Makrogol 3350
Polyvinylalkohol
Talk
Titandioxid (E171)
Järnoxid röd (E172)
Järnoxid gul (E172)
Järnoxid svart (E172)

Plenadren 20 mg tabletter med modifierad frisättning

Tabletthölje
Makrogol 3350
Polyvinylalkohol
Talk
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burkar med PP-skruvkork innehållande 50 tabletter med modifierad frisättning.

Kartong innehållande 1 burk med 50 tabletter med modifierad frisättning.

Kartong innehållande 2 burkar med 50 tabletter med modifierad frisättning (100 tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Shire Services BVBA
Rue Montoyer 47
B - 1000 Bryssel
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Plenadren 5 mg tabletter med modifierad frisättning
EU/1/11/715/001
EU/1/11/715/003

Plenadren 20 mg tabletter med modifierad frisättning

EU/1/11/715/002

EU/1/11/715/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03 november 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 08 augusti 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Plenadren 5 mg tabletter med modifierad frisättning
Hydrokortison

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett med modifierad frisättning innehåller 5 mg hydrokortison.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tablett med modifierad frisättning

50 tabletter med modifierad frisättning

100 tabletter med modifierad frisättning (2 x 50)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tabletterna ska sväljas hela. Tabletterna får inte delas, krossas eller tuggas.

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Shire Services BVBA
Rue Montoyer 47
B - 1000 Bryssel
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/715/001: 50 tabletter med modifierad frisättning
EU/1/11/715/003: 100 (2 x 50) tabletter med modifierad frisättning

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Plenadren 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

BURK

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Plenadren 5 mg tabletter med modifierad frisättning
Hydrokortison
Oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

50 tabletter med modifierad frisättning

6. ÖVRIGT

Shire Services BVBA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Plenadren 20 mg tabletter med modifierad frisättning
Hydrokortison

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett med modifierad frisättning innehåller 20 mg hydrokortison.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tabletter med modifierad frisättning

50 tabletter med modifierad frisättning

100 tabletter med modifierad frisättning (2 x 50)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tabletterna ska sväljas hela. Tabletterna får inte delas, krossas eller tuggas.

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Shire Services BVBA
Rue Montoyer 47
B - 1000 Bryssel
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/715/002: 50 tabletter med modifierad frisättning
EU/1/11/715/006: 100 (2 x 50) tabletter med modifierad frisättning

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Plenadren 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

BURK

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Plenadren 20 mg tabletter med modifierad frisättning
Hydrokortison
Oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

50 tabletter med modifierad frisättning

6. ÖVRIGT

Shire Services BVBA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Plenadren 5 mg tabletter med modifierad frisättning Plenadren 20 mg tabletter med modifierad frisättning hydrokortison

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Plenadren är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Plenadren
3. Hur du tar Plenadren
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Plenadren ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Plenadren är och vad det används för

Plenadren innehåller en substans som kallas hydrokortison (kallas ibland kortisol). Hydrokortison är en glukokortikoid. Plenadren tillhör en grupp av läkemedel som kallas kortikosteroider. Glukokortikoider finns naturligt i kroppen och hjälper till att hålla dig vid god hälsa.

Plenadren används hos vuxna för att behandla en sjukdom som kallas binjurebarksvikt, eller kortisolbrist. Binjurebarksvikt uppstår när binjurarna (som sitter strax ovanför njurarna) inte producerar tillräckligt mycket av hormonet kortisol. Patienter som har långvarig (kronisk) binjurebarksvikt behöver en ersättningsbehandling för att överleva.

Plenadren ersätter det naturliga kortisol som saknas vid binjurebarksvikt. Läkemedlet ger hydrokortison till kroppen under dagen. Halten av kortisol i blodet ökar snabbt och når maximal nivå ungefär 1 timme efter att du har tagit tabletten på morgonen. Sedan sjunker kortisolhalten gradvis under dagen tills den är nästan noll sent på kvällen och på natten, när den ska vara låg.

2. Vad du behöver veta innan du tar Plenadren

Ta inte Plenadren

- **om du är allergisk** mot hydrokortison eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Plenadren

- om du har en sjukdom som gör att du inte kan ta läkemedlet eller om läkemedlet inte tas upp från magsäcken som det ska. Detta kan hända om du har magbesvär med kräkning eller diarré. I så fall ska du genast söka vård för att få behandling med kortisoninjektioner och vätsketillförsel.

- om du har en kortvarig eller tillfällig sjukdom som infektion eller feber eller vid svår fysisk stress, t.ex. operation, måste dosen av hydrokortison ökas tillfälligt. Be din läkare omgående förklara vad du ska göra i dessa situationer. Om du ska opereras ska du berätta för läkaren/tandläkaren före operationen att du tar Plenadren.
- om ditt allmänna hälsotillstånd försämras trots att du tar läkemedlet enligt ordinationen ska du direkt söka vård.
- om din sköldkörtel inte fungerar normalt ska du berätta det för din läkare; dosen av Plenadren kan behöva justeras.

Barn och ungdomar

Användning av Plenadren rekommenderas inte hos barn och ungdomar under 18 års ålder eftersom det inte har studerats hos dessa patienter.

Andra läkemedel och Plenadren

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Vid långvarig behandling med läkemedel mot infektion (antibiotika) kan dosen av Plenadren behöva justeras. Om Plenadren används samtidigt som mifepriston, en behandling för att avbryta graviditet, kan effekten av Plenadren minska.

Du ska också berätta för läkare eller apotekspersonal om du använder något av följande läkemedel, eftersom dosen av Plenadren kan behöva ändras:

- Fenytoin, karbamazepin och barbiturater – används för att behandla epilepsi.
- Rifampicin eller rifabutin – används för att behandla tuberkulos.
- Ritonavir, efavirenz och nevirapin – används för att behandla HIV-infektion.
- Johannesört – används för att behandla depression och andra sjukdomar.
- Ketokonazol, itrakonazol, posakonazol och vorikonazol – används för att behandla svampinfektioner.
- Erytromycin, telitromycin och klaritromycin – används för att behandla bakterieinfektioner.

Plenadren med mat och dryck

Ta inte det här läkemedlet tillsammans med grapefruktjuice eftersom juicen kan påverka läkemedlets effekt.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Det är viktigt att du fortsätter ta Plenadren under graviditet. Det är inte troligt att behandlingen skadar mor eller barn vid behandling av gravida kvinnor. Du ska berätta för din läkare om du blir gravid eftersom dosen av Plenadren kan behöva justeras.

Du kan amma medan du tar Plenadren. Hydrokortison utsöndras i bröstmjölks. Det är inte troligt att de doser hydrokortison som används vid ersättningsbehandling har någon inverkan på barnet. Men du ska ändå rådfråga din läkare om du planerar att amma ditt barn.

Fertiliteten kan sänkas hos kvinnor med **binjurebarksvikt** eller kortisolbrist. Det finns inga indikationer på att Plenadren, i doser som används för substitutionsbehandling, har effekt på fertiliteten.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Stark trötthet och kortvarig yrsel har rapporterats. Otilräckligt behandlad, eller obehandlad,

binjurebarksvikt minskar koncentrationsförmågan och påverkar förmågan att köra och använda maskiner. Därför är det viktigt att du tar Plenadren enligt läkarens anvisning när du kör eller använder maskiner. Om du påverkas ska du inte köra eller använda maskiner förrän du har rådfrågat läkaren.

3. Hur du tar Plenadren

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Dosen är särskilt avpassad för dig av din läkare.

- När du vaknar på morgonen sväljer du Plenadrentabletterna hela med ett glas vatten, minst 30 minuter innan du äter frukost och helst mellan kl. 6.00 och 8.00 på morgonen.
- Du ska helst ta tabletterna i upprätt ställning.
- Du ska inte dela, krossa eller tugga tabletterna. Tabletterna frisätter hydrokortison till kroppen under dagen. Om du delar, krossar eller tuggar tabletterna kan det göra att hydrokortisonet inte räcker hela dagen, som det ska.

Behov av extra doser av Plenadren

Vid kortvarig eller tillfällig sjukdom som infektion eller feber och vid fysisk stress, t.ex. i samband med operation, behöver du mer hydrokortison eftersom kroppen inte kan producera det extra kortisol som behövs i dessa situationer. Därför måste dosen ökas tillfälligt. Din läkare kan ordinera andra hydrokortisontabletter i stället för Plenadren eller som tillägg till Plenadren. Rådfråga läkaren och följ anvisningarna om hur du ska göra i dessa situationer.

Du kan behöva ta dubbelt eller tredubbelt så mycket Plenadren per dag vid lindrigare sjukdomar som lindriga infektioner och måttlig stress. Då ska du ta den andra dosen av detta läkemedel 6–10 timmar efter morgondosen. Om det inte räcker att dubbla dygnsdosen ska du ta en tredje dos 6–10 timmar efter den andra dosen (vänta 6–10 timmar mellan varje dos). När den tillfälliga sjukdomen har gått över ska du återgå till din vanliga underhållsdos av detta läkemedel.

Följande tecken och symtom kan tyda på att du behöver ta ytterligare doser av Plenadren eller andra former av hydrokortison: trötthet, vikt förlust, magbesvär, yrsel när du reser dig eller står, mörkare hud särskilt i hudveck eller på exponerade områden. Kontakta läkare omgående för råd om du märker något av detta.

Uppsök **emellertid omedelbart läkare** om du märker något av följande: svår svaghet, svimning, magsmärta, illamående, kräkningar, ryggsmärta, förvirring, sänkt medvetande, delirium (mycket förvirrat tillstånd).

Om du har tagit för stor mängd av Plenadren

En alltför hög dos av detta läkemedel under en längre period än några dagar kan vara skadlig för hälsan. Blodtrycket kan öka, du kan gå upp i vikt och blodsockret kan bli för högt. En högre dos kan ibland behövas för att kroppen ska klara ökad stress, t.ex. feber. Om extra doser behövs ofta och regelbundet ska du kontakta läkaren för en ny bedömning av din normala underhållsdos.

Om du har glömt att ta Plenadren

Om du har glömt att ta tabletten på morgonen ska du ta den så snart som möjligt därefter. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du upplever några tecken och symtom som anges i avsnittet ”Behov av extra doser av Plenadren”, kontakta omedelbart läkare.

Om du slutar att ta Plenadren

Det kan vara livshotande att sluta ta Plenadren. Därför är det viktigt att du fortsätter ta detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Sluta inte att ta det utan att ha rådfrågat läkaren.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du byter behandling från andra hydrokortison-tabletter till Plenadren kan du uppleva biverkningar under de första veckorna. Dessa biverkningar kan vara magont, illamående och trötthet. Normalt försvinner de med tiden. Om de inte gör det ska du kontakta läkaren.

Biverkningar av detta läkemedel är följande:

Mycket vanliga (kan uppkomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Yrsel
- Huvudvärk
- Diarré
- Trötthet

Vanliga (kan uppkomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Magont/halsbränna, illamående eller kväljningar
- Ledsmärta
- Utslag
- Klåda

Ytterligare biverkningar har rapporterats för andra läkemedel som innehåller hydrokortison. De läkemedlen har också getts för andra indikationer än som ersättningsbehandling vid [binjurebarksvikt](#), ofta i högre doser. Frekvensen av dessa eventuella biverkningar är okänd (den kan inte beräknas från de data som finns). Berätta för läkaren om du upplever någon av dessa biverkningar.

- Ökad infektionskänslighet.
- Diabetes eller problem med blodsockret (syns i blodprov).
- Salt och vätska hålls kvar i kroppen och ger svullnad och högt blodtryck (märks vid läkarundersökning) och låg kaliumhalt i blodet.
- Humörsvängningar såsom överdriven upprymdhet eller förlorad verklighetsuppfattning.
- Svårt att sova.
- Ökat tryck i ögat (grön starr), grumling av ögats lins (katarakt, som också kallas grå starr).
- Halsbränna, försämring av befintligt magsår.
- Benskörhet, kan leda till benbrott.
- Bristningar, blåmärken, akneliknande utslag, ökad hårväxt i ansiktet, långsam sårhäkning.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Plenadren ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burketiketten efter ”Utg.dat”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är hydrokortison.

Plenadren 5 mg: Varje tablett med modifierad frisättning innehåller 5 mg hydrokortison.

Plenadren 20 mg: Varje tablett med modifierad frisättning innehåller 20 mg hydrokortison.

Övriga innehållsämnen är hypromellos (E464), mikrokristallin cellulosa (E460), förgelatiniserad stärkelse (majs), kolloidal vattenfri kisel (E551) och magnesiumstearat. Höljessystemet är en blandning av makrogol (3350), polyvinylalkohol, talk (E553b) och titanoxid (E171). Tabletterna med 5 mg hydrokortison innehåller dessutom järnoxid röd (E172), järnoxid gul (E172) och järnoxid svart (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tabletterna är runda (diameter 8 mm) och konvexa.
5 mg-tabletterna är rosa. 20 mg-tabletterna är vita.

Plenadren säljs i burkar med skruvkork. En burk innehåller 50 tabletter.

Förpackningsstorlekar:

Kartong innehållande en burk med 50 tabletter med modifierad frisättning.

Kartong innehållande 2 burkar med 50 tabletter med modifierad frisättning (100 tabletter).

Eventuellt är inte alla förpackningsstorlekar tillgängliga i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

Shire Services BVBA
Rue Montoyer 47
B - 1000 Bryssel
Belgien
Tel: +44(0)1256 894 959
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.