

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Plenadren 5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Plenadren 20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Plenadren 5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 5 mg Hydrocortison.

Plenadren 20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 20 mg Hydrocortison.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Plenadren 5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Die Tabletten sind rund (8 mm Durchmesser), gewölbt und rosa.

Plenadren 20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Die Tabletten sind rund (8 mm Durchmesser), gewölbt und weiß.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der Nebenniereninsuffizienz bei Erwachsenen.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Plenadren wird als Erhaltungstherapie gegeben. Die oralen Substitutionsdosen müssen entsprechend dem klinischen Ansprechen individuell angepasst werden. Eine übliche Erhaltungsdosis ist 20 - 30 mg pro Tag einmal täglich morgens. Bei Patienten mit teilweise erhaltener endogener Cortisolproduktion kann eine niedrigere Dosis ausreichen. Die höchste untersuchte Erhaltungsdosis ist 40 mg. Die niedrigstmögliche Erhaltungsdosis sollte angewendet werden. Wenn der Körper erhöhtem körperlichem und/oder psychischem Stress ausgesetzt ist, kann eine zusätzliche Substitution mit Hydrocortison-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung erforderlich sein, besonders nachmittags/abends; siehe hierzu auch den Abschnitt „Anwendung bei interkurrenten Erkrankungen“, in dem weitere Möglichkeiten der vorübergehenden Erhöhung der Dosis von Hydrocortison beschrieben werden.

#### *Wechsel von konventioneller oraler Glucocorticoid-Therapie auf Plenadren*

Bei Umstellung von Patienten von der konventionellen oralen Hydrocortisonersatztherapie mit dreimal täglicher Einnahme auf Plenadren kann eine identische Gesamttagesdosis gegeben werden. Aufgrund einer geringeren Bioverfügbarkeit der Tagesdosis von Plenadren verglichen mit der konventioneller Hydrocortison-Tabletten, die dreimal täglich eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2), muss das klinische Ansprechen überwacht und die Dosis gegebenenfalls individuell angepasst werden. Die Umstellung von Patienten von zweimal täglich eingenommenen Hydrocortison-Tabletten, Cortisonacetat oder synthetischen Glucocorticoiden auf Plenadren wurde nicht untersucht. In diesen Fällen wird jedoch

ein Wechsel zu einer hydrocortisonäquivalenten Tagesdosis von Plenadren empfohlen; eine weitere individuelle Dosisanpassung kann erforderlich sein.

#### *Anwendung bei interkurrenten Erkrankungen*

Bei interkurrenten Erkrankungen ist das Risiko der Entwicklung einer akuten Nebenniereninsuffizienz unbedingt zu beachten.

In ernsten Situationen ist unverzüglich eine Dosiserhöhung erforderlich, und die orale Verabreichung von Hydrocortison muss durch eine parenterale und vorzugsweise intravenöse Therapie ersetzt werden. Die intravenöse Verabreichung von Hydrocortison ist während vorübergehender Erkrankungsphasen wie schweren Infektionen, insbesondere mit Erbrechen und/oder Durchfall einhergehende Gastroenteritis, bei hohem Fieber jeglicher Ursache oder bei starken körperlichen Belastungen, wie zum Beispiel schweren Unfällen oder Operationen unter Narkose, angezeigt, siehe Abschnitt 4.4.

In weniger schweren Situationen, wenn keine intravenöse Verabreichung von Hydrocortison erforderlich ist, zum Beispiel bei leichten Infektionen, Fieber jeglicher Ursache und Stresssituationen wie etwa kleineren chirurgischen Eingriffen, muss die normale tägliche orale Substitutionsdosis vorübergehend erhöht werden. Die Gesamttagesdosis sollte erhöht werden, indem die Erhaltungsdosis zwei- oder dreimal täglich in Abständen von  $8 \pm 2$  Stunden gegeben wird (d. h. nicht durch Erhöhung der morgendlichen Dosis, sondern durch häufigere Verabreichung der Dosis). Dieses Therapieschema wurde innerhalb des klinischen Studienprogramms bei über 300 Episoden von interkurrenten Erkrankungen dokumentiert. Es liegt im Ermessen des behandelnden Arztes, Hydrocortison-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung anstelle von Plenadren oder zusätzlich zur Behandlung zu verabreichen. Die Erhöhung der Dosis von Hydrocortison bei einer Einnahme erhöht die Gesamtplasmakonzentration von Cortisol weniger als proportional, siehe Abschnitt 5.2. Nach Abklingen der interkurrenten Erkrankungsphase können die Patienten wieder zur normalen Erhaltungsdosis zurückkehren.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Bei altersbedingter Gewichtsabnahme wird eine Überwachung des klinischen Ansprechens empfohlen, und es kann eine Dosisanpassung auf eine niedrigere Dosis erforderlich sein, siehe Abschnitt 5.2.

##### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Überwachung des klinischen Ansprechens empfohlen, und es kann eine Dosisanpassung erforderlich sein, siehe Abschnitt 5.2.

##### *Leberfunktionsstörung*

Bei leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei schwerer Leberfunktionsstörung nimmt die funktionelle Lebermasse und damit die Fähigkeit zur Metabolisierung von Hydrocortison ab. Deshalb wird eine Überwachung des klinischen Ansprechens empfohlen, und es kann eine Dosisanpassung erforderlich sein, siehe Abschnitt 5.2.

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Plenadren bei Kindern/Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Die Patienten sollten angewiesen werden, Plenadren nach dem Aufwachen mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück mit einem Glas Wasser einzunehmen, vorzugsweise aufrecht stehend und zwischen 6:00 Uhr und 8:00 Uhr morgens. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht geteilt, zerkaut oder zerkleinert werden. Wenn mehr als eine tägliche Einnahme erforderlich ist, soll die morgendliche

Dosis wie angewiesen eingenommen werden, und zusätzliche Dosen später am Tag können mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Akute Nebenniereninsuffizienz

Bei Patienten mit bekannter Nebenniereninsuffizienz, die keine ausreichenden Tagesdosen erhalten oder sich in Situationen befinden, in denen ein erhöhter Cortisolbedarf besteht, kann es zum Auftreten einer akuten Nebenniereninsuffizienz kommen. Unter der Plenadren-Behandlung wurde über solche Ereignisse berichtet. Patienten mit akuter Nebenniereninsuffizienz können eine Nebennierenkrise entwickeln. Die Patienten sollten daher über die Anzeichen und Symptome einer akuten Nebenniereninsuffizienz und einer Nebennierenkrise aufgeklärt und auf die Notwendigkeit einer sofortigen ärztlichen Behandlung hingewiesen werden.

Bei einer Nebennierenkrise ist entsprechend den geltenden Behandlungsrichtlinien die parenterale und vorzugsweise intravenöse Gabe von hochdosiertem Hydrocortison in isotonischer Natriumchloridlösung zur Infusion erforderlich.

#### Gleichzeitige Infektionen

Bei vorübergehenden Erkrankungen, wie zum Beispiel leichten Infektionen, Fieber jeglicher Ursache, oder Stresssituationen wie kleineren chirurgischen Eingriffen, muss die tägliche Substitutionsdosis vorübergehend erhöht werden, siehe Abschnitt 4.2, „Anwendung bei interkurrenten Erkrankungen“. Der Patient muss genau instruiert werden, wie er sich in diesen Situationen zu verhalten hat, und außerdem angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, falls eine akute Verschlimmerung eintreten sollte. Dies gilt insbesondere in Fällen von Gastroenteritis, Erbrechen und/oder Durchfall mit Flüssigkeits- und Salzverlust sowie unzureichender Resorption von oralem Hydrocortison.

Bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz und einer gleichzeitig vorliegenden retroviralen Infektion, wie z. B. HIV-Infektion, ist eine sorgfältige Dosisanpassung erforderlich, da es zu potenziellen Wechselwirkungen zwischen antiretroviralen Arzneimitteln und einer infolge der Infektion erhöhten Hydrocortisonkonzentration kommen kann.

Wissenschaftliche Berichte belegen keine immunsuppressiven Wirkungen von Hydrocortison in Dosen, die zur Ersatztherapie bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz angewendet wurden. Deshalb besteht kein Grund zu der Annahme, dass Substitutionsdosen von Hydrocortison systemische Infektionen verschlimmern oder ihren Ausgang verschlechtern. Darüber hinaus besteht kein Grund, anzunehmen, dass die zur Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz verwendeten Dosen von Hydrocortison das Ansprechen auf Impfstoffe beeinträchtigen und das Risiko einer generalisierten Infektion mit Lebendimpfstoffen erhöhen könnten.

#### Magenentleerungs- und -motilitätsstörungen

Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung werden bei Patienten mit erhöhter gastrointestinaler Motilität, d. h. chronischem Durchfall, aufgrund des Risikos einer beeinträchtigten Cortisolexposition nicht empfohlen. Es liegen keine Daten bei Patienten mit bestätigter langsamer Magenentleerung oder Erkrankung/Störung mit verminderter Motilität vor. Das klinische Ansprechen sollte bei Patienten mit diesen Störungen überwacht werden.

#### Anwendung höherer Dosen von Hydrocortison als normal

Hohe (supraphysiologische) Dosierungen von Hydrocortison können eine Blutdruckerhöhung, Salz- und Wasserretention und erhöhte Ausscheidung von Kalium verursachen. Die Langzeitbehandlung mit höheren als physiologischen Hydrocortison-Dosen kann zu klinischen Symptomen führen, die dem

Bild des Cushing-Syndroms mit Stammfettsucht, abdominaler Adipositas, Hypertonie und Diabetes ähneln und daher ein erhöhtes Risiko der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zur Folge haben.

Das Alter und niedriger Körpermasseindex sind bekannte Risikofaktoren für häufige unerwünschte Reaktionen auf pharmakologische Dosen von Glucocorticoiden, wie zum Beispiel Osteoporose, Hautatrophie, Diabetes mellitus, Hypertonie und erhöhte Anfälligkeit für Infektionen.

Alle Glucocorticoide erhöhen die Calciumausscheidung und reduzieren die Knochenumbaurate. Es hat sich gezeigt, dass Patienten mit Nebenniereninsuffizienz unter langfristiger Glucocorticoidersatztherapie eine verminderte Knochenmineraldichte haben.

Die längere Anwendung hoher Dosen von Glucocorticoiden kann posteriore subkapsuläre Katarakte und Glaukome mit möglicher Schädigung des Sehnervs hervorrufen. Derartige Wirkungen wurden bei Patienten unter Ersatztherapie mit Glucocorticoiden in Dosen, die bei Nebenniereninsuffizienz verwendet werden, nicht beobachtet.

Bei systemischer Verabreichung von Glucocorticoiden können unerwünschte psychiatrische Reaktionen auftreten. Dies kann während des Beginns der Behandlung und bei Dosisanpassungen der Fall sein. Das Risiko kann höher sein, wenn hohe Dosen gegeben werden. Die meisten Reaktionen klingen nach Dosisreduktion wieder ab; es kann jedoch eine spezifische Behandlung erforderlich sein.

Nach der systemischen Anwendung von Kortikosteroiden wurde über das Auftreten einer Phäochromozytom-Krise berichtet, die tödlich verlaufen kann. Bei Patienten mit einem vermuteten oder diagnostizierten Phäochromozytom dürfen Kortikosteroide nur nach einer angemessenen Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

#### Schilddrüsenfunktion

Patienten mit Nebenniereninsuffizienz sind auf Schilddrüsenfunktionsstörung zu überwachen, da sowohl Hypothyreose als auch Hyperthyreose die Exposition mit gegebenem Hydrocortison deutlich beeinflussen kann.

Die Behandlung einer primären Nebenniereninsuffizienz erfordert häufig die zusätzliche Gabe eines Mineralcorticoids.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Nach therapeutischen Dosen von Glucocorticoiden wurden die folgenden Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beobachtet.

Starke CYP3A4-Induktoren wie Phenytoin, Rifabutin, Carbamazepin, Barbiturate, Rifampicin, Johanniskraut und weniger starke Induktoren wie die antiretroviralen Arzneimittel Efavirenz und Nevirapin können die metabolische Clearance von Cortisol erhöhen, seine terminale Halbwertszeit vermindern und dadurch die zirkulierenden Spiegel von Cortisol reduzieren und seine Fluktuationen erhöhen (aufgrund der kürzeren terminalen Halbwertszeit). Dies kann eine Dosisanpassung von Hydrocortison erfordern.

Starke CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Telithromycin, Clarithromycin, Ritonavir und Grapefruitsaft können den Metabolismus von Hydrocortison hemmen und dadurch die Blutspiegel erhöhen. Während der prophylaktischen Langzeitbehandlung mit einem der Antibiotika ist eine Anpassung der Dosierung von Hydrocortison in Betracht zu ziehen.

Die Wirkung von Corticosteroiden kann nach Behandlung mit Mifepriston für 3-4 Tage herabgesetzt sein.

Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, welche die Magenentleerung und -motilität beeinflussen, muss das klinische Ansprechen überwacht werden, siehe Abschnitt 4.4.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Plenadren kann während der Schwangerschaft angewendet werden. Es gibt keine Hinweise darauf, dass eine Hydrocortisonersatztherapie bei Schwangeren mit Nebenniereninsuffizienz mit einem ungünstigen Ausgang der Schwangerschaft für die Mutter und/oder das ungeborene Kind verbunden ist. Eine unbehandelte Nebenniereninsuffizienz während der Schwangerschaft ist mit einem ungünstigen Ausgang sowohl für die Mutter als auch für das ungeborene Kind verbunden, weshalb es wichtig ist, dass die Behandlung während der Schwangerschaft fortgesetzt wird.

Reproduktionsstudien bei Tieren haben gezeigt, dass Glucocorticoide fetale Anomalien und eine Reproduktionstoxizität verursachen können, siehe Abschnitt 5.3.

Die Dosis von Hydrocortison ist bei Frauen mit Nebenniereninsuffizienz während der Schwangerschaft sorgfältig zu überwachen. Eine Dosisanpassung entsprechend dem individuellen klinischen Ansprechen wird empfohlen.

### Stillzeit

Hydrocortison wird in die Muttermilch ausgeschieden. Plenadren kann während der Stillzeit angewendet werden. Es ist unwahrscheinlich, dass die zur Ersatztherapie verwendeten Dosen von Hydrocortison klinisch relevante Auswirkungen auf das Kind haben. Bei Säuglingen von Müttern, die über längere Zeit hohe Dosen systemischer Glucocorticoide einnehmen, kann ein Risiko für eine Nebennierensuppression bestehen.

### Fertilität

Patienten mit Nebenniereninsuffizienz haben nachweislich eine reduzierte Parität, was sehr wahrscheinlich auf die Grundkrankheit zurückzuführen ist. Es gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass Hydrocortison in den zur Ersatztherapie verwendeten Dosen die Fertilität beeinflusst.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Plenadren hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es ist über Müdigkeit und kurzen Schwindelepisoden berichtet worden.

Eine unbehandelte und schlecht substituierte Nebenniereninsuffizienz kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Hydrocortison wird als Ersatztherapie zur Wiederherstellung normaler Cortisolspiegel gegeben. Das Nebenwirkungsprofil in der Behandlung der Nebenniereninsuffizienz ist deshalb nicht vergleichbar mit dem bei anderen Erkrankungen, die sehr viel höhere Dosen von oralen oder parenteralen Glucocorticoiden erfordern.

In einer 12-wöchigen Studie war die Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen für Plenadren-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung einmal täglich und Hydrocortison-Tabletten dreimal täglich insgesamt vergleichbar. Bei etwa jedem fünften Patienten wurde bis zu acht Wochen nach der ersten Umstellung von konventionellen Hydrocortison-Tabletten dreimal täglich auf die einmal tägliche Einnahme von Tabletten mit veränderter Freisetzung ein initialer Anstieg der Häufigkeit von Nebenwirkungen beobachtet. Diese Nebenwirkungen (Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit und Müdigkeit) sind allerdings nur leicht bis mittelschwer, vorübergehend und von kurzer Dauer, können jedoch eine Dosisanpassung oder eine zusätzliche Begleitmedikation erfordern, siehe Abschnitt 4.2. Müdigkeit wurde sehr häufig berichtet.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurden insgesamt 80 Patienten (Daten für 173 Patientenjahre) mit Hydrocortison mit veränderter Wirkstofffreisetzung behandelt. Die Nebenwirkungen aus diesen Studien und aus Beobachtungen nach der Zulassung sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit wie folgt aufgelistet:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen	
	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Vertigo Kopfschmerz	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Schmerzen Oberbauch Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	

Außerdem wurden die folgenden Nebenwirkungen für andere Hydrocortison-Präparate berichtet, die in höheren Dosen für andere Indikationen als die Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz gegeben wurden (Häufigkeiten nicht bekannt).

#### Erkrankungen des Immunsystems

Aktivierung von Infektionen (Tuberkulose, Pilz- und Virusinfektionen einschließlich Herpes).

#### Endokrine Erkrankungen

Induktion von Glukoseintoleranz oder Diabetes mellitus.

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Natrium- und Wasserretention sowie Ödemneigung, Hypertonie, Hypokaliämie.

#### Psychiatrische Erkrankungen

Euphorie und Psychose, Schlaflosigkeit.

#### Augenerkrankungen

Erhöhter intraokularer Druck und Katarakt.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Dyspepsie und Verschlimmerung eines bestehenden Magenulkus.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Cushing-artige Symptome, Striae, Ekchymosen, Akne und Hirsutismus, Wundheilungsstörung.

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Osteoporose mit Spontanfrakturen.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Berichte über eine akute Toxizität und/oder Todesfälle nach Hydrocortison-Überdosierung sind selten. Es steht kein Antidot zur Verfügung. Die Symptome können von Erregung bis zu Manie oder Psychose reichen. Klinische Zeichen sind Blutdruckanstieg, erhöhter Plasmaglukosespiegel und Hypokaliämie. Eine Behandlung ist bei Reaktionen infolge chronischer Vergiftung wahrscheinlich nicht angezeigt, es sei denn, der Patient leidet an einer Erkrankung, die ihn ungewöhnlich empfindlich für die schädlichen Wirkungen von Hydrocortison machen würden. In diesem Fall ist eine symptomatische Behandlung nach Bedarf einzuleiten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Corticosteroide zur systemischen Anwendung, Glucocorticoide, ATC-Code: H02AB09

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Hydrocortison ist ein Glucocorticoid und die synthetische Form von endogen produziertem Cortisol. Glucocorticoide sind wichtige Steroide für den Intermediärstoffwechsel, die Immunfunktion, das Muskel-Skelett- und das Bindegewebe sowie das Gehirn. Cortisol ist das wichtigste Glucocorticoid, das von der Nebennierenrinde sezerniert wird.

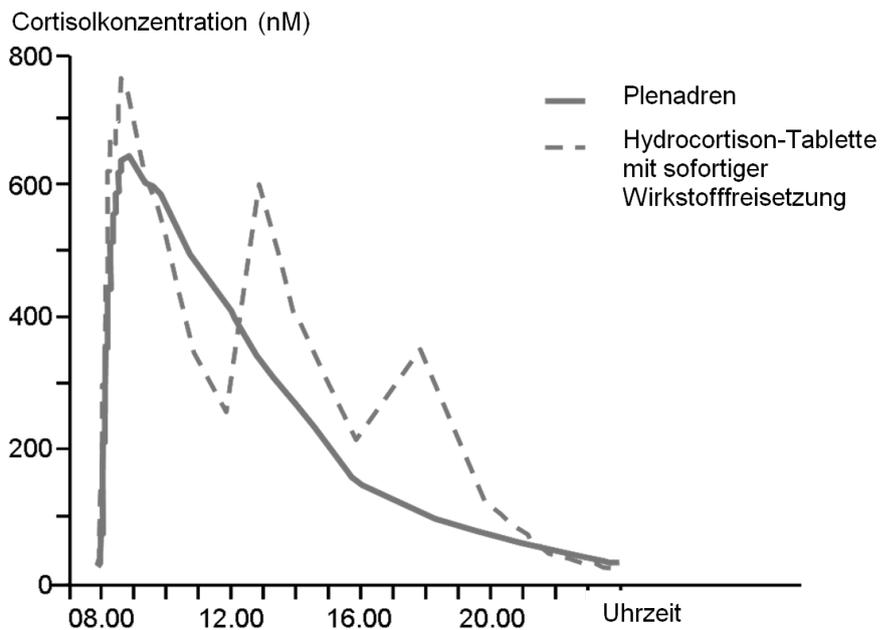
Natürlich vorkommende Glucocorticoide (Hydrocortison und Cortisol), die auch salzretinierende Eigenschaften haben, werden als Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz angewendet. Wegen ihrer starken entzündungshemmenden Wirkungen werden sie auch bei Erkrankungen vieler Organsysteme eingesetzt. Glucocorticoide verursachen tiefgreifende und vielfältige metabolische Wirkungen. Außerdem modifizieren sie die Immunreaktionen des Körpers auf verschiedene Reize.

#### Klinische Wirksamkeit

Die zulassungsentscheidende Studie war eine randomisierte, zweiphasige, 12-wöchige Crossover-Multizenterstudie an 64 Patienten mit primärer Nebenniereninsuffizienz, von denen 11 gleichzeitig an Diabetes mellitus und 11 an Hypertonie litten. Die Studie verglich einmal täglich eingenommene Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit dreimal täglich eingenommenen konventionellen Tabletten unter Verwendung derselben Tagesdosis von Hydrocortison (20 bis 40 mg).

Verglichen mit dreimal täglich eingenommenen konventionellen Tabletten führten einmal täglich eingenommene Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung zu einer erhöhten Cortisolexposition in den ersten vier Stunden nach der Einnahme am Morgen, aber zu einer reduzierten Exposition am späten Nachmittag/Abend und über den Zeitraum von 24 Stunden (Abbildung 1).

Abbildung 1. Beobachtete mittlere Serumcortisolkonzentration im Tagesverlauf nach oraler Gabe von Plenadren einmal täglich und Hydrocortison dreimal täglich bei Patienten mit primärer Nebenniereninsuffizienz (n = 62).



## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Hydrocortison wird nach oraler Verabreichung rasch und gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei einer oralen 20-mg-Dosis (Tabletten) wurde eine Resorption von über 95 % festgestellt.

Hydrocortison ist nach dem biopharmazeutischen Klassifikationssystem (BCS) ein Wirkstoff der Klasse II mit hoher Darmpermeabilität und niedriger Auflösungsrate, insbesondere in höheren Dosen. Die Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung hat eine äußere Überzugsschicht, die eine sofortige Freisetzung des Wirkstoffs ermöglicht, und einen Kern mit retardierter Freisetzung. Der Tablettenteil mit sofortiger Freisetzung sorgt für einen schnellen Beginn der Resorption, und der Teil mit retardierter Freisetzung führt zu einem verlängerten Plasmaprofil von Cortisol. Die Bioverfügbarkeit ( $AUC_{0-24h}$ ) ist bei der Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung um 20 % niedriger als bei derselben Tagesdosis von Hydrocortison in Form von dreimal täglich eingenommenen konventionellen Tabletten. Wenn die orale Dosis erhöht wird, steigt die Gesamtplasmakonzentration von Cortisol weniger als proportional. Die Exposition stieg um das Dreifache, wenn die Dosis von Hydrocortison mit veränderter Wirkstofffreisetzung von 5 mg auf 20 mg gesteigert wurde.

Die Resorptionsrate von Hydrocortison war nach Nahrungsaufnahme reduziert und führte zu einer Verlängerung der Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration von durchschnittlich weniger als 1 Stunde auf über 2,5 Stunden. Andererseits war das Ausmaß der Resorption und Bioverfügbarkeit für die 20-mg-Tablette nach Nahrungsaufnahme um ca. 30 % höher als im Nüchternzustand, und es trat kein Resorptionsversagen oder Dose Dumping auf.

### Verteilung

Im Plasma ist Cortisol zu etwa 90 % an corticosteroidbindendes Globulin (CBG, auch als Transcortin bezeichnet) und Albumin gebunden.

### Elimination

Die terminale Halbwertszeit nach intravenöser und oraler Gabe von Hydrocortison-Tabletten beträgt 1,5 Stunden. Die terminale Halbwertszeit von Cortisol nach Verabreichung von Plenadren betrug etwa 3 Stunden und wurde durch die Freisetzung aus der Darreichungsform kontrolliert. Diese terminale Halbwertszeit ähnelt der Pharmakokinetik von endogenem Cortisol, das ebenfalls sekretionskontrolliert ist.

Hydrocortison (Cortisol) ist ein lipophiler Wirkstoff, der vollständig durch Metabolisierung mit niedriger Clearance und niedrigem intestinalen und hepatischem Extraktionsverhältnis eliminiert wird.

Hydrocortison wird durch Metabolisierung mittels der Enzyme 11 $\beta$ HSD Typ 1 und Typ 2 sowie CYP3A4 in der Leber und im peripheren Gewebe vollständig eliminiert. CYP3A4 ist an der Clearance von Cortisol durch Bildung von 6 $\beta$ -Hydroxycortisol beteiligt, welches im Urin ausgeschieden wird. Der Transport von Cortisol durch Membranen wird vermutlich vor allem durch passive Diffusion vermittelt, weshalb die renale und biliäre Clearance vernachlässigbar ist.

### Besondere Patientengruppen

#### *Nierenfunktionsstörung*

Nur eine geringe Menge von Cortisol (<0,5 % der täglichen Produktionsmenge) wird unverändert im Urin ausgeschieden. Dies bedeutet, dass Cortisol praktisch vollständig durch Metabolisierung eliminiert wird. Da sich eine schwere Nierenfunktionsstörung auf Arzneimittel auswirken kann, die vollständig durch Metabolismus eliminiert werden, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

#### *Leberfunktionsstörung*

Es wurde keine Studie bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Die Daten in der Literatur über Hydrocortison belegen jedoch, dass bei leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich ist. Bei schwerer Leberfunktionsstörung nimmt die funktionelle Lebermasse und damit die Fähigkeit zur Metabolisierung von Hydrocortison ab. Dies kann eine individuelle Dosisanpassung erfordern.

#### *Kinder und Jugendliche*

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten bei Kindern oder Jugendlichen vor.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Tierversuche zeigten, dass die pränatale Exposition gegenüber sehr hohen Dosen von Glucocorticoiden zu Fehlbildungen (Gaumenspalte, Skelettfehlbildungen) führen kann. Außerdem zeigten tierexperimentelle Studien, dass die pränatale Exposition gegenüber hohen Dosen von Glucocorticoiden (die jedoch niedriger als die teratogenen Dosen waren) mit einem erhöhten Risiko für intrauterine Wachstumsretardierung, kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter und bleibende Veränderungen der Glucocorticoid-Rezeptordichte, des Neurotransmitterumsatzes und des Verhaltens verbunden sein kann.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Hypromellose  
Mikrokristalline Cellulose  
Vorverkleisterte Stärke (Maisstärke)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat

#### Überzug

*Plenadren 5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung*  
Macrogol (3350)  
Poly(vinylalkohol)  
Talkum  
Titandioxid (E171)  
Eisen(III)-oxid (E172)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Eisen(II,III)-oxid (E172)

*Plenadren 20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung*  
Macrogol (3350)  
Poly(vinylalkohol)  
Talkum  
Titandioxid (E171)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

HDPE-Flaschen mit PP-Schraubdeckel, mit 50 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Karton mit 1 Flasche zu 50 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Karton mit 2 Flaschen zu 50 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (100 Tabletten).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Plenadren 5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

EU/1/11/715/001

EU/1/11/715/003

Plenadren 20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

EU/1/11/715/002

EU/1/11/715/006

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 3. November 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 8. August 2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Plenadren 5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Hydrocortison

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 5 mg Hydrocortison.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

50 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung.  
100 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (2x50).

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Tabletten im Ganzen schlucken. Nicht zerteilen, zerkleinern oder zerkauen.

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/715/001 50 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
EU/1/11/715/003 100 (2x50) Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Plenadren 5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Plenadren 5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Hydrocortison  
Zum Einnehmen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

Verw bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

50 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

**6. WEITERE ANGABEN**

Takeda

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Plenadren 20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Hydrocortison

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 20 mg Hydrocortison.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung

50 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
100 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (2x50)

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Tabletten im Ganzen schlucken. Nicht zerteilen, zerkleinern oder zerkauen.

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/715/002 50 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
EU/1/11/715//006 100 (2x50) Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Plenadren 20 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Plenadren 20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Hydrocortison  
Zum Einnehmen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

verw bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

50 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

**6. WEITERE ANGABEN**

Takeda

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

### **Plenadren 5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung Plenadren 20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung Hydrocortison**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Plenadren und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Plenadren beachten?
3. Wie ist Plenadren einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Plenadren aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Plenadren und wofür wird es angewendet?**

Plenadren enthält eine Substanz, die Hydrocortison genannt wird (wird auch als Cortisol bezeichnet). Hydrocortison ist ein Glucocorticoid. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Corticosteroide bezeichnet werden. Glucocorticoide kommen natürlich im Körper vor und tragen dazu bei, die allgemeine Gesundheit und das Wohlbefinden aufrechtzuerhalten.

Plenadren wird bei Erwachsenen zur Behandlung einer Erkrankung angewendet, die als Nebenniereninsuffizienz oder Cortisolmangel bezeichnet wird. Eine Nebenniereninsuffizienz besteht, wenn die Nebennieren (die direkt über den Nieren liegen) das Hormon Cortisol nicht in ausreichender Menge produzieren. Patienten, die an langfristiger (chronischer) Nebenniereninsuffizienz leiden, benötigen eine Ersatztherapie, um zu überleben.

Plenadren ersetzt das natürliche Cortisol, das bei Nebenniereninsuffizienz fehlt. Das Arzneimittel versorgt den Körper den ganzen Tag hindurch mit Hydrocortison. Der Cortisolspiegel in Ihrem Blut steigt rasch auf einen Höchstwert etwa 1 Stunde nach morgendlicher Einnahme der Tablette und nimmt dann über den Tag hinweg nach und nach ab, bis Ihr Blut am späten Abend oder nachts, wenn der Spiegel niedrig sein sollte, kein oder fast kein Cortisol mehr enthält.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Plenadren beachten?**

**Plenadren darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Hydrocortison oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Plenadren einnehmen,

- wenn Sie an einem Zustand leiden, durch den Sie das Arzneimittel nicht einnehmen können, oder wenn das Arzneimittel nicht richtig aus Ihrem Magen in das Blut aufgenommen wird. Dies kann der Fall sein, wenn Sie Magenprobleme mit Erbrechen und/oder Durchfall haben. In

- diesen Situationen sollten Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung begeben, damit Sie mit Hydrocortison-Injektionen und zusätzlicher Flüssigkeitsgabe behandelt werden können.
- wenn Sie an kurzzeitigen oder vorübergehenden Erkrankungen, wie zum Beispiel Infektionen oder Fieber leiden oder wenn Sie hohen körperlichen Belastungen ausgesetzt sind, wie etwa bei Operationen, dann muss Ihre Hydrocortison Dosis vorübergehend erhöht werden. Fragen Sie sofort Ihren Arzt, wie Sie mit solchen Situationen umgehen sollen. Wenn Sie operiert werden sollen, informieren Sie vor der Operation Ihren Arzt/Zahnarzt, dass Sie dieses Arzneimittel einnehmen.
  - wenn sich Ihr Gesundheitszustand aus irgendeinem anderen Grund verschlechtert, obwohl Sie Ihr Arzneimittel wie verordnet einnehmen, suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf.
  - wenn Sie ein Phäochromozytom (einen seltenen Tumor der Nebenniere) haben.
  - wenn Ihre Schilddrüse nicht normal funktioniert, informieren Sie Ihren Arzt, da Ihre Dosis von Plenadren gegebenenfalls angepasst werden muss.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung von Plenadren bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da es bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

### **Einnahme von Plenadren zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Während der Langzeitbehandlung mit Arzneimitteln gegen Infektionen (Antibiotika) muss die Dosis von Plenadren gegebenenfalls von Ihrem Arzt angepasst werden. Bei Anwendung zusammen mit Mifepriston, einem Arzneimittel zum Schwangerschaftsabbruch, kann die Wirkung von Plenadren vermindert sein.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker auch dann, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden, da die Dosis von Plenadren gegebenenfalls geändert werden muss:

- Phenytoin, Carbamazepin oder Barbiturate - zur Behandlung von Epilepsie
- Rifampicin oder Rifabutin - gegen Tuberkulose
- Ritonavir, Efavirenz oder Nevirapin - zur Behandlung einer HIV-Infektion
- Johanniskraut - zur Behandlung von Depressionen und anderen Erkrankungen
- Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol oder Voriconazol - gegen Pilzinfektionen
- Erythromycin, Telithromycin und Clarithromycin - zur Behandlung bakterieller Infektionen

### **Einnahme von Plenadren zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht zusammen mit Grapefruitsaft ein, da der Saft die Wirkung dieses Arzneimittels beeinträchtigt.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es ist wichtig, dass Sie die Behandlung mit Plenadren während einer Schwangerschaft fortsetzen. Es ist unwahrscheinlich, dass die Behandlung bei Schwangeren mit Nebenniereninsuffizienz schädliche Wirkungen auf die Mutter und/oder das Kind hat. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger werden, da die Dosis von Plenadren gegebenenfalls angepasst werden muss.

Sie können während der Behandlung mit Plenadren stillen. Hydrocortison wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es ist unwahrscheinlich, dass die zur Ersatztherapie verwendeten Dosen von Hydrocortison irgendeine Wirkung auf das Kind haben. Sprechen Sie jedoch mit Ihrem Arzt, wenn Sie vorhaben, Ihr Kind zu stillen.

Bei Frauen mit Nebenniereninsuffizienz oder Cortisolmangel kann die Fruchtbarkeit vermindert sein. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Plenadren in den zur Ersatztherapie verwendeten Dosen die Fruchtbarkeit beeinflusst.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dieses Arzneimittel kann einen geringfügigen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Es ist über extreme Müdigkeit und kurze Schwindelanfälle berichtet worden. Ungenügend behandelte oder unbehandelte Nebenniereninsuffizienz setzt die Konzentrationsfähigkeit herab und beeinträchtigt Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es ist deshalb wichtig, dass Sie das Arzneimittel wie vom Arzt verordnet einnehmen, wenn Sie sich an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen. Wenn Sie in irgendeiner Weise betroffen sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, bevor Sie sich an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen.

### **3. Wie ist Plenadren einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Die Dosis wird von Ihrem Arzt individuell für Sie bestimmt.

- Nehmen Sie die Plenadren-Tabletten als Ganzes morgens nach dem Aufwachen mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück mit einem Glas Wasser ein, vorzugsweise zwischen 6:00 Uhr und 8:00 Uhr morgens.
- Nehmen Sie die Tabletten aufrecht stehend ein.
- Sie dürfen die Tabletten nicht zerteilen, zerkleinern oder zerkauen. Diese Tabletten versorgen den Körper den ganzen Tag hindurch mit Hydrocortison. Wenn sie geteilt, zerkleinert oder zerkaut werden, kann dies verhindern, dass die Hydrocortison-Dosis in den Tabletten den ganzen Tag abdeckt, wie es sein sollte.

### **Notwendigkeit zusätzlicher Dosen von Plenadren**

Bei kurzzeitigen oder vorübergehenden Erkrankungen, wie zum Beispiel Infektionen oder Fieber, oder bei körperlichen Belastungen, wie zum Beispiel einer Operation, benötigen Sie mehr Hydrocortison, da der Körper den in diesen Situationen erforderlichen zusätzlichen Bedarf an Cortisol nicht decken kann. Deshalb muss die Dosis vorübergehend erhöht werden, und Ihr Arzt weist Sie gegebenenfalls an, anstelle von oder zusätzlich zu Plenadren andere Hydrocortison-Tabletten einzunehmen. Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt darüber und befolgen Sie die Anweisungen, was Sie in diesen Situationen tun sollten.

Die Tagesdosis von Plenadren muss bei leichteren Zuständen, wie zum Beispiel leichten Infektionen oder Stress, gegebenenfalls verdoppelt oder verdreifacht werden. Sie sollten dann die zweite Dosis dieses Arzneimittels 6 bis 10 Stunden nach der morgendlichen Dosis einnehmen. Wenn eine Verdoppelung der Tagesdosis nicht ausreicht, sollten Sie 6 bis 10 Stunden nach der zweiten Dosis eine dritte Dosis einnehmen (6-10 Stunden Abstand zwischen den Dosen). Sobald Ihre Erkrankung abgeklungen ist, kehren Sie zur normalen Erhaltungsdosis dieses Arzneimittels zurück.

Folgende Anzeichen und Symptome können darauf hindeuten, dass Sie zusätzliche Dosen Plenadren oder andere Darreichungsformen von Hydrocortison benötigen: Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Bauchbeschwerden, Benommenheit beim Aufstehen aus dem Sitzen oder Schwindel im Stehen, Dunkelfärbung der Haut, insbesondere von Hautfalten oder exponierten Bereichen. Fragen Sie umgehend Ihren Arzt um Rat, wenn Sie eines dieser Symptome feststellen.

Wenn Sie eines der folgenden Symptome feststellen, **begeben Sie sich bitte sofort in ärztliche Behandlung**: starkes Schwächegefühl, Ohnmacht, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Rückenschmerzen, Verwirrtheit, Bewusstseinsstrübung, Delirium (starke Verwirrtheit).

### **Wenn Sie eine größere Menge von Plenadren eingenommen haben, als Sie sollten**

Eine zu hohe Dosis dieses Arzneimittels für mehr als ein paar Tage kann gesundheitsschädlich sein. Ihr Blutdruck kann steigen, Sie können zunehmen, und Ihr Blutzucker kann zu hoch werden. Eine erhöhte

Dosis ist gelegentlich erforderlich, damit der Körper mit erhöhten Belastungen wie Fieber fertig werden kann. Falls häufig und regelmäßig zusätzliche Dosen erforderlich sind, sollten Sie sich an Ihren Arzt wenden, um Ihre Erhaltungsdosis neu einstellen zu lassen.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Plenadren vergessen haben**

Wenn Sie die morgendliche Einnahme der Tablette vergessen haben, nehmen Sie sie so bald wie möglich danach ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn bei Ihnen eines der Anzeichen oder Symptome auftritt, die im Abschnitt „Notwendigkeit zusätzlicher Dosen von Plenadren“ genannt sind, wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Plenadren abbrechen**

Das Absetzen von Plenadren kann lebensbedrohlich sein. Es ist deshalb wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel weiter wie von Ihrem Arzt verordnet einnehmen. Brechen Sie die Einnahme nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Ihre Behandlung von anderen Hydrocortison-Tabletten auf Plenadren umgestellt wird, können in den ersten Wochen Nebenwirkungen wie Magenschmerzen, Übelkeit oder Müdigkeit auftreten. Sie verschwinden normalerweise mit der Zeit wieder. Wenn nicht, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Nebenwirkungen dieses Arzneimittels sind:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwindelgefühl
- Kopfschmerz
- Durchfall
- Müdigkeit

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Magenschmerzen/Sodbrennen, Übelkeit oder Brechreiz
- Gelenkschmerz
- Ausschlag
- Juckreiz

Weitere Nebenwirkungen wurden für andere Hydrocortison-Präparate berichtet. Diese Arzneimittel wurden auch für andere Indikationen als die Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz gegeben, und häufig in höheren Dosen. Die Häufigkeiten dieser möglichen Nebenwirkungen sind nicht bekannt (die Häufigkeit ist auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn eine dieser Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt:

- Erhöhte Infektionsanfälligkeit
- Diabetes oder Probleme mit dem Blutzuckerspiegel (erkennbar in Bluttests)
- Salz- und Wasserretention mit resultierenden Schwellungen und Blutdruckanstieg (erkennbar bei ärztlichen Untersuchungen) und erniedrigter Kaliumspiegel im Blut
- Stimmungsveränderungen wie zum Beispiel Übererregung oder Realitätsverlust

- Schlafstörungen
- Erhöhter Augeninnendruck (Glaukom), Trübung der Augenlinse (Katarakt)
- Sodbrennen, Verschlimmerung eines bestehenden Magengeschwürs
- Schwächung der Knochen - kann zu Knochenbrüchen führen
- Hautstreifen, blaue Flecken, akneartiger Hautausschlag, übermäßiges Wachstum von Gesichtshaar, verzögerte Wundheilung

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Plenadren aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Flaschenetikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Plenadren enthält**

- Der Wirkstoff ist Hydrocortison.  
Plenadren 5 mg: Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 5 mg Hydrocortison.  
Plenadren 20 mg: Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 20 mg Hydrocortison.
- Die sonstigen Bestandteile sind Hypromellose (E464), mikrokristalline Cellulose (E460), vorverkleisterte Stärke (Mais), hochdisperses Siliciumdioxid (E551) und Magnesiumstearat. Das Überzugssystem ist ein Gemisch aus Macrogol (3350), Polyvinylalkohol, Talkum (E553b) und Titanoxid (E171). Die 5-mg-Tabletten enthalten auch Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172) und Eisen(II,III)-oxid (E172).

### **Wie Plenadren aussieht und Inhalt der Packung**

Die Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung sind rund (8 mm Durchmesser) und gewölbt. Die 5-mg-Tabletten sind rosa. Die 20-mg-Tabletten sind weiß.

Plenadren ist in Flaschen mit Schraubdeckel zu 50 Tabletten erhältlich.

Packungsgrößen:

Karton mit einer Flasche zu 50 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Karton mit 2 Flaschen zu 50 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (100 Tabletten).

In Ihrem Land werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **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**

Такедa 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

### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.