

**ANNEXE I**  
**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Plenadren 5 mg comprimés à libération modifiée  
Plenadren 20 mg comprimés à libération modifiée

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### Plenadren 5 mg comprimés à libération modifiée

Chaque comprimé à libération modifiée contient 5 mg d'hydrocortisone.

### Plenadren 20 mg comprimés à libération modifiée

Chaque comprimé à libération modifiée contient 20 mg d'hydrocortisone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé à libération modifiée.

### Plenadren 5 mg comprimés à libération modifiée

Les comprimés sont ronds (8 mm de diamètre), convexes et roses.

### Plenadren 20 mg comprimés à libération modifiée

Les comprimés sont ronds (8 mm de diamètre), convexes et blancs.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement de l'insuffisance surrénale chez l'adulte.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

Plenadren est utilisé comme traitement d'entretien. Les doses substitutives administrées par voie orale doivent être adaptées à la réponse clinique du patient. La dose d'entretien habituelle est de 20 à 30 mg par jour, en une seule prise quotidienne, le matin. Chez les patients qui produisent encore du cortisol endogène, une dose plus faible peut suffire. La dose d'entretien la plus élevée étudiée est de 40 mg. Il convient de recourir à la plus faible dose d'entretien possible. En cas de stress physique et/ou mental important, une substitution supplémentaire par des comprimés d'hydrocortisone à libération immédiate peut être nécessaire, en particulier l'après-midi ou le soir. Voir également la rubrique « Utilisation dans les maladies intercurrentes » qui décrit d'autres moyens d'augmenter provisoirement la dose d'hydrocortisone.

#### *Remplacement du traitement classique avec les glucocorticoïdes oraux par Plenadren*

Lors du remplacement d'un traitement de substitution classique avec de l'hydrocortisone par voie orale trois fois par jour par Plenadren, il est possible d'administrer une dose quotidienne totale identique. En raison de la plus faible biodisponibilité de la dose quotidienne de Plenadren comparativement à celle des comprimés d'hydrocortisone classiques administrés trois fois par jour (voir rubrique 5.2), il est nécessaire de surveiller la réponse clinique afin d'adapter individuellement la posologie si besoin. Le remplacement des comprimés d'hydrocortisone administrés deux fois par jour, d'acétate de cortisone ou de glucocorticoïdes de synthèse par Plenadren n'a pas été étudié mais le passage à une dose quotidienne de

Plenadren équivalente à celle de l'hydrocortisone est recommandé dans de tels cas. Une adaptation posologique peut être nécessaire.

#### *Utilisation dans les maladies intercurrentes*

En cas de maladie intercurrente, le risque de développer une insuffisance surrénale aiguë doit être pris en compte.

Dans les cas sévères, une augmentation immédiate de la dose est nécessaire et l'administration d'hydrocortisone par voie orale doit être remplacée par une administration parentérale, de préférence par voie intraveineuse. L'administration intraveineuse d'hydrocortisone est justifiée en cas de maladies transitoires telles qu'une infection sévère, en particulier la gastroentérite accompagnée de vomissements et/ou de diarrhées, les épisodes de fièvre élevée, quelle qu'en soit la cause, ou de stress physique important, par exemple en cas d'accidents graves ou d'interventions chirurgicales sous anesthésie générale, voir rubrique 4.4.

Dans les situations moins sévères où l'administration intraveineuse d'hydrocortisone n'est pas nécessaire, par exemple lors d'infections de bas grade, de fièvre, quelle qu'en soit la cause, et de situations génératrices de stress telles que des interventions chirurgicales mineures, la dose substitutive quotidienne normale administrée par voie orale doit être provisoirement augmentée. Il convient d'augmenter la dose quotidienne totale en administrant la dose d'entretien deux ou trois fois par jour à  $8 \pm 2$  heures d'intervalle (augmentation du nombre de prises, et non de la dose du matin). Ce schéma posologique a été employé dans plus de 300 épisodes de maladies intercurrentes au sein du programme de recherche clinique. Si le médecin traitant le souhaite, il est possible d'administrer des comprimés d'hydrocortisone à libération immédiate à la place de Plenadren ou en complément du traitement. L'exposition plasmatique totale au cortisol augmente de façon moins que proportionnelle avec l'augmentation de la dose d'hydrocortisone lors d'une prise, voir rubrique 5.2. Une fois l'épisode de maladie intercurrente terminé, une dose d'entretien normale de Plenadren peut à nouveau être administrée.

#### Populations particulières

##### *Personnes âgées*

En cas de poids corporel faible en raison de l'âge, une surveillance de la réponse clinique est recommandée et une diminution de la dose peut être nécessaire, voir rubrique 5.2.

##### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère, une surveillance de la réponse clinique est recommandée et une adaptation de la posologie peut être requise, voir rubrique 5.2.

##### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'insuffisance hépatique sévère s'accompagne d'une baisse de la masse hépatique fonctionnelle, et par conséquent, d'une baisse de la capacité à métaboliser l'hydrocortisone. Ainsi, une surveillance de la réponse clinique est recommandée et une adaptation de la posologie peut être requise, voir rubrique 5.2.

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Plenadren chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Il convient d'indiquer au patient de prendre Plenadren par voie orale avec un verre d'eau au réveil, au moins 30 minutes avant la prise de nourriture, de préférence en position debout et entre 6 h et 8 h du matin. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans les diviser, les croquer ni les écraser. Si plusieurs doses sont administrées quotidiennement, la dose du matin doit être prise comme indiquée et les autres doses peuvent être prises pendant le reste de la journée, avec ou sans aliments.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Insuffisance surrénale aiguë

Une insuffisance surrénale aiguë peut se développer chez les patients présentant une insuffisance surrénale avérée qui reçoivent des doses quotidiennes insuffisantes ou dans les situations de besoins accrus en cortisol. Des événements ont été rapportés chez des patients traités par Plenadren. Une crise surrénalienne peut survenir chez les patients présentant une insuffisance surrénale aiguë. Par conséquent, les patients doivent être informés des signes et symptômes de l'insuffisance surrénale aiguë et de la crise surrénalienne et de la nécessité de consulter immédiatement un médecin.

En cas de crise surrénalienne, de l'hydrocortisone doit être administrée à forte dose par voie parentérale, de préférence intraveineuse, avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur.

#### Infections concomitantes

En cas de maladie transitoire telle qu'une infection de bas grade, de fièvre, quelle qu'en soit la cause, de situations génératrices de stress telles que les interventions chirurgicales mineures, la dose substitutive quotidienne doit être augmentée provisoirement, voir rubrique 4.2, « Utilisation dans les maladies intercurrentes ». Le patient doit être tenu informé de la marche à suivre dans de telles situations. Il doit lui être conseillé de consulter immédiatement un médecin en cas de détérioration soudaine de son état de santé, en particulier en cas de gastroentérite, dans la mesure où les vomissements et/ou les diarrhées entraînent une perte hydrosodée ainsi qu'une mauvaise absorption de l'hydrocortisone par voie orale.

Une adaptation minutieuse de la posologie est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance surrénale et une infection à rétrovirus concomitante, telle qu'une infection par le VIH, en raison du risque d'interaction avec les antirétroviraux et de la dose d'hydrocortisone augmentée du fait de l'infection.

Les données de la littérature n'attribuent pas d'effet immunosuppresseur de l'hydrocortisone aux doses utilisées dans le traitement de substitution chez les patients atteints d'insuffisance surrénale. Par conséquent, il n'y a aucune raison de croire que les doses substitutives d'hydrocortisone aggravent les infections systémiques ni l'issue de telles infections. Par ailleurs, il n'y a aucune raison de croire que les doses d'hydrocortisone employées dans le traitement de substitution de l'insuffisance surrénale peuvent réduire la réponse aux vaccins et augmenter le risque d'une infection généralisée associé aux vaccins vivants.

#### Vidange gastrique et troubles de la motilité

L'administration de comprimés à libération modifiée n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'hypermotilité gastro-intestinale, c'est-à-dire de diarrhées chroniques, en raison du risque d'exposition altérée au cortisol. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients présentant une lenteur de la vidange gastrique ou une hypomotilité gastro-intestinale. Il convient de surveiller la réponse clinique de ces patients.

#### Utilisation de doses d'hydrocortisone supérieures à la normale

L'hydrocortisone à doses élevées (supraphysiologiques) peut entraîner une élévation de la tension artérielle, une rétention hydrosodée ainsi qu'une augmentation de l'excrétion du potassium. Le traitement à long terme par l'hydrocortisone à doses supraphysiologiques peut avoir des manifestations cliniques semblables à celles du syndrome de Cushing, avec une adiposité accrue, une obésité abdominale, de l'hypertension et du diabète et augmenter ainsi le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires.

L'âge avancé et un faible indice de masse corporelle sont des facteurs de risque bien connus des effets indésirables couramment associés aux doses pharmacologiques de glucocorticoïdes tels que l'ostéoporose, l'amincissement de la peau, le diabète sucré, l'hypertension et une plus grande sensibilité aux infections.

Tous les glucocorticoïdes augmentent l'excrétion du calcium et ralentissent le remodelage osseux. Les patients atteints d'insuffisance surrénale traités à long terme de façon substitutive par des glucocorticoïdes présentent une baisse de la densité minérale osseuse.

L'utilisation prolongée de glucocorticoïdes à fortes doses peut entraîner une cataracte sous-capsulaire postérieure ainsi qu'un glaucome avec lésion possible du nerf optique. Aucun de ces effets n'a été observé chez les patients recevant un traitement substitutif à base de glucocorticoïdes à des doses utilisées en cas d'insuffisance surrénale.

Les glucocorticoïdes systémiques peuvent entraîner des effets indésirables d'ordre psychiatrique qui se manifestent en début de traitement ou au cours de la phase d'adaptation de la posologie. Les risques sont susceptibles d'augmenter avec la dose. La plupart des effets cessent après diminution de la dose mais un traitement spécifique peut cependant s'avérer nécessaire.

Une crise de phéochromocytome, pouvant être fatale, a été rapportée après l'administration de corticoïdes systémiques. Les corticoïdes ne doivent être administrés aux patients présentant un phéochromocytome suspecté ou identifié qu'après une évaluation appropriée du rapport bénéfice/risque.

#### Fonction thyroïdienne

Il convient de surveiller la fonction thyroïdienne des patients atteints d'insuffisance surrénale car l'hypothyroïdie comme l'hyperthyroïdie peuvent influencer nettement l'exposition à l'hydrocortisone administrée.

Le traitement de l'insuffisance surrénale primitive justifie souvent l'administration d'un minéralocorticoïde.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les interactions énumérées ci-dessous ont été observées après l'administration de doses thérapeutiques de glucocorticoïdes.

Les inducteurs puissants du cytochrome CYP 3A4 tels que la phénytoïne, la rifabutine, la carbamazépine, les barbituriques, la rifampicine, le millepertuis ainsi que les inducteurs moins puissants tels que les antirétroviraux éfavirenz et névirapine peuvent favoriser l'élimination métabolique du cortisol, abaisser sa demi-vie terminale et ainsi réduire le taux de cortisol circulant et augmenter les fluctuations de cette hormone (en raison d'une demi-vie terminale plus courte). Aussi, une adaptation de la posologie de l'hydrocortisone peut être requise.

Les inhibiteurs puissants du cytochrome CYP 3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'érythromycine, la télithromycine, la clarithromycine, le ritonavir et le jus de pamplemousse peuvent empêcher le métabolisme de l'hydrocortisone et ainsi augmenter sa concentration sanguine. En cas de traitement prophylactique à long terme par un antibiotique, il convient d'envisager une adaptation de la posologie de l'hydrocortisone.

L'effet des corticoïdes peut être réduit pendant 3 à 4 jours suite à un traitement par la mifépristone.

Il est nécessaire de surveiller la réponse clinique des patients traités par un médicament affectant la vidange gastrique et la motilité, voir rubrique 4.4.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Plenadren peut être utilisé pendant la grossesse. Chez les femmes enceintes atteintes d'insuffisance surrénale, aucun lien entre le traitement de substitution par l'hydrocortisone et des effets indésirables pour la mère et/ou le fœtus n'a été établi. L'absence de traitement de l'insuffisance surrénale au cours de la grossesse est associée à une morbidité et mortalité materno-fœtale élevée. Aussi, il est important de poursuivre le traitement pendant la grossesse.

Des études de reproduction chez les animaux ont montré que les glucocorticoïdes peuvent entraîner des anomalies fœtales et une toxicité pour la reproduction, voir rubrique 5.3.

Chez les femmes atteintes d'insuffisance surrénale, la dose d'hydrocortisone doit être étroitement surveillée au cours de la grossesse. Une adaptation de la posologie en fonction de la réponse clinique individuelle est recommandée.

### Allaitement

L'hydrocortisone est excrétée dans le lait maternel. Plenadren peut être utilisé pendant l'allaitement. Il est peu probable que les doses substitutives d'hydrocortisone aient un effet cliniquement significatif sur l'enfant. Les enfants de mères prenant de fortes doses de glucocorticoïdes systémiques à long terme peuvent présenter un risque d'insuffisance surrénale.

### Fertilité

Il est prouvé que les patients atteints d'insuffisance surrénale ont moins d'enfants, ce qui est probablement dû à la maladie sous-jacente. Rien n'indique que l'hydrocortisone aux doses substitutives affecte la fertilité.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Plenadren a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. De la fatigue et des vertiges de courte durée ont été observés.

L'insuffisance surrénale non traitée ou un traitement de substitution inadapté peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

L'hydrocortisone est indiquée dans le traitement de substitution visant à rétablir des taux normaux de cortisol. Le profil des effets indésirables au cours du traitement de l'insuffisance surrénale n'est, par conséquent, pas comparable à celui d'autres affections exigeant de bien plus fortes doses de glucocorticoïdes administrées par voie orale ou parentérale.

Une étude de douze semaines a montré que, dans l'ensemble, la fréquence et le type des effets indésirables étaient similaires pour les comprimés à libération modifiée de Plenadren administrés une fois par jour et les comprimés d'hydrocortisone administrés trois fois par jour. Une augmentation initiale de la fréquence des effets indésirables a été observée chez environ un patient sur cinq, jusqu'à environ huit semaines après le passage du traitement par des comprimés d'hydrocortisone classiques trois fois par jour au traitement par les comprimés à libération modifiée une fois par jour. Ces effets indésirables (douleur abdominale, diarrhées, nausées et fatigue) sont légers à modérés, transitoires, de courte durée mais peuvent nécessiter une adaptation de la posologie ou un traitement concomitant, voir rubrique 4.2. La fatigue est un effet très fréquemment observé.

### Liste des effets indésirables

Au total, 80 patients, représentant 173 patient-années, ont été traités par l'hydrocortisone sous forme de comprimés à libération modifiée au cours d'études cliniques. Les effets indésirables observés lors

de ces études et notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence des effets indésirables	
	Très fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux	Vertige Céphalées	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Douleur abdominale haute Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	

De plus, les effets indésirables suivants ont été observés avec d'autres médicaments à base d'hydrocortisone administrés à plus fortes doses pour d'autres indications que le traitement de substitution au cours de l'insuffisance surrénale (fréquences indéterminées).

Affections du système immunitaire

Déclenchement d'une infection (tuberculose, infections fongiques et virales, y compris l'herpès)

Affections endocriniennes

Induction de l'intolérance au glucose ou diabète sucré

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Tendance à la rétention hydrosodée et à l'œdème, hypertension, hypokaliémie

Affections psychiatriques

Euphorie et psychose, insomnie

Affections oculaires

Élévation de la tension intraoculaire, cataracte

Affections gastro-intestinales

Dyspepsie et aggravation d'un ulcère gastrique existant

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Symptômes semblables au syndrome de Cushing, vergetures, ecchymoses, acné et hirsutisme, retard de cicatrisation

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Ostéoporose avec fractures spontanées

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Les cas de toxicité aiguë et/ou de décès suite à un surdosage d'hydrocortisone sont rares. Il n'existe pas d'antidote. Les symptômes peuvent aller de l'excitation/agitation à la manie voire à la psychose. Les

symptômes incluent une tension artérielle élevée, une glycémie élevée et une hypokaliémie. Un traitement n'est probablement pas indiqué pour les effets liés à une intoxication chronique, sauf si le patient est atteint d'une affection le rendant inhabituellement sensible aux effets délétères de l'hydrocortisone. Dans ce cas, il convient de mettre en place un traitement symptomatique adapté.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : corticoïdes à usage systémique, glucocorticoïdes, Code ATC : H02AB09

#### Effets pharmacodynamiques

L'hydrocortisone est un glucocorticoïde et la forme synthétique du cortisol endogène. Les glucocorticoïdes sont des stéroïdes qui jouent un rôle important dans le métabolisme intermédiaire, la fonction immunitaire, pour les tissus musculo-squelettiques et conjonctif et le cerveau. Le cortisol est le principal glucocorticoïde sécrété par la corticosurrénale.

Les glucocorticoïdes naturels (hydrocortisone et cortisol), qui possèdent également des propriétés de rétention sodée, sont utilisés dans le traitement de substitution au cours de l'insuffisance surrénale. Ils sont également employés pour leur action anti-inflammatoire puissante au cours d'affections de nombreux organes. Les glucocorticoïdes ont des effets métaboliques profonds et variés. En outre, ils modifient la réaction immunitaire de l'organisme à divers stimuli.

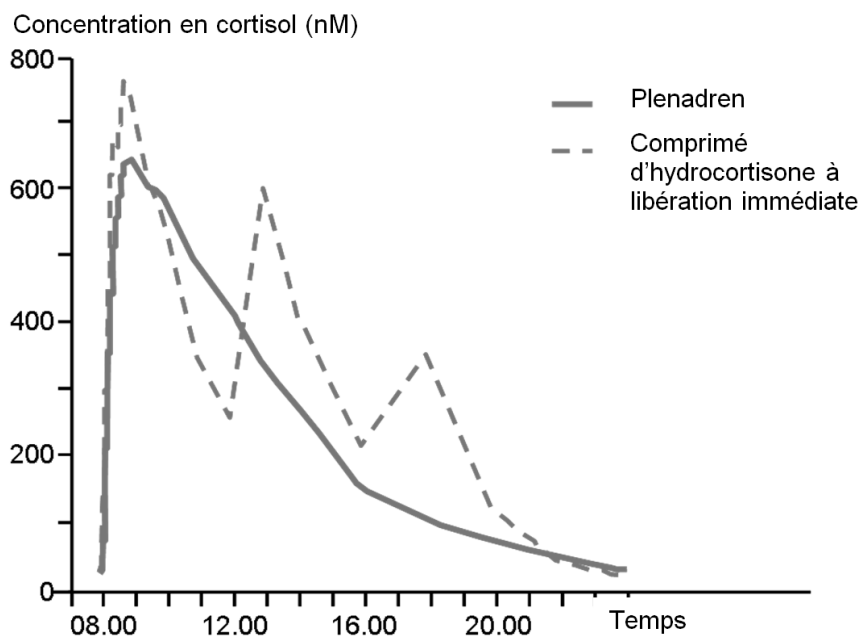
#### Efficacité clinique

L'étude pivot est une étude multicentrique, croisée, randomisée, en deux phases, de douze semaines, menée sur 64 patients atteints d'insuffisance surrénale primitive dont 11 souffraient également de diabète sucré et 11 d'hypertension. L'étude avait pour objet de comparer les comprimés à libération modifiée administrés une fois par jour avec les comprimés classiques donnés en trois prises quotidiennes, pour une même dose quotidienne d'hydrocortisone (20 à 40 mg).

Comparativement aux comprimés classiques donnés en trois prises quotidiennes, l'exposition au cortisol est augmentée pendant les quatre premières heures qui suivent la prise le matin et diminuée en fin d'après-midi et sur l'ensemble de la période de 24 heures avec les comprimés à libération modifiée administrés en une seule fois (Figure 1).

Figure 1. Concentration sérique moyenne observée du cortisol en fonction du temps suite à une administration orale en une prise (Plenadren) et plusieurs prises quotidiennes (hydrocortisone trois fois par jour) chez des patients atteints d'insuffisance surrénale primitive (n=62)





## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après administration orale, l'hydrocortisone est rapidement et bien absorbée par le tube digestif. Une absorption supérieure à 95 % d'une dose de 20 mg administrée par voie orale (comprimés) a été observée. L'hydrocortisone est une substance active de classe II selon le système de classification biopharmaceutique (BCS), avec une perméabilité intestinale élevée et une solubilité faible, en particulier à fortes doses. Le comprimé à libération modifiée présente une couche d'enrobage qui permet une libération immédiate de la substance active et un noyau à libération prolongée. La partie à libération immédiate permet un déclenchement rapide de l'absorption tandis que la partie à libération prolongée offre un profil plasmatique plus étendu du cortisol. À dose quotidienne d'hydrocortisone équivalente, la biodisponibilité ( $ASC_{0-24h}$ ) du comprimé à libération modifiée est inférieure de 20 % à celle des comprimés classiques administrés trois fois par jour. L'exposition plasmatique totale au cortisol augmente de façon moins que proportionnelle avec l'augmentation de la dose orale d'hydrocortisone sous forme de comprimés à libération modifiée. En effet, l'exposition est multipliée par trois lorsque la dose d'hydrocortisone sous forme de comprimés à libération modifiée passe de 5 mg à 20 mg.

La vitesse d'absorption de l'hydrocortisone diminue après l'ingestion d'aliments, ce qui se traduit par une augmentation du délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale, passant de moins d'une heure en moyenne à plus de deux heures et demie. Cependant, l'absorption et la biodisponibilité pour le comprimé à 20 mg étaient supérieures d'environ 30 % après ingestion d'aliments par rapport aux valeurs à jeun et aucun cas d'échec de l'absorption ni de libération massive de la substance active n'ont été observés.

### Distribution

Dans le plasma, 90 % du cortisol est lié à la transcortine (ou CBG pour corticosteroid-binding globulin) et à l'albumine.

### Élimination

Selon la littérature, la demi-vie terminale du cortisol est d'environ une heure et demie après administration intraveineuse ou orale (comprimés) d'hydrocortisone. Après administration de Plenadren, la demi-vie terminale du cortisol est d'environ trois heures et dépend de la libération de la substance active à partir du comprimé à libération modifiée. Cette valeur est similaire aux caractéristiques pharmacocinétiques du cortisol endogène, qui dépendent de son profil de sécrétion.

L'hydrocortisone (le cortisol) est un médicament lipophile totalement métabolisé, avec une clairance faible et des coefficients d'extraction intestinale et hépatique également bas.

L'hydrocortisone est totalement métabolisée par les enzymes 11 $\beta$ HSD de type 1 et de type 2 et le cytochrome CYP 3A4 dans le foie et les tissus périphériques. Le cytochrome CYP 3A4 est impliqué dans l'élimination du cortisol par la formation du 6 $\beta$ -hydroxycortisol, excrété dans l'urine. Le transport du cortisol à travers les membranes devrait se faire principalement par diffusion passive. Par conséquent, les clairances rénale et biliaire sont négligeables.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance rénale*

Une faible quantité de cortisol sous forme inchangée est excrétée dans l'urine (< 0,5 % de la production quotidienne), ce qui signifie que le cortisol est totalement métabolisé. Dans la mesure où l'insuffisance rénale sévère peut avoir une influence sur les médicaments totalement métabolisés, une adaptation de la posologie peut être nécessaire.

##### *Insuffisance hépatique*

Aucune étude n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Toutefois, les données fournies par la littérature sur l'hydrocortisone indiquent qu'aucune adaptation de la posologie n'est requise en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'insuffisance hépatique sévère s'accompagne d'une baisse de la masse fonctionnelle du foie et, par conséquent, d'une baisse de la capacité à métaboliser l'hydrocortisone. Aussi, une adaptation de la posologie peut s'avérer nécessaire.

##### *Population pédiatrique*

Aucune donnée pharmacocinétique concernant les enfants ou les adolescents n'est disponible.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les expériences chez l'animal ont montré qu'une exposition prénatale à de très fortes doses de glucocorticoïdes peut entraîner des malformations (bec-de-lièvre, anomalies du squelette). Les études chez l'animal ont également montré qu'une exposition prénatale à de fortes doses de glucocorticoïdes (inférieures toutefois aux doses tératogènes) peut être associée à une augmentation du risque de retard de croissance intra-utérin, de maladie cardiovasculaire à l'âge adulte et de modification permanente de la densité des récepteurs aux glucocorticoïdes, du renouvellement des neurotransmetteurs et du comportement.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Hypromellose  
Cellulose microcristalline  
Amidon de maïs pré-gélatinisé  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

#### Enrobage du comprimé

*Plenadren 5 mg comprimés à libération modifiée*  
Macrogol (3350)  
Alcool polyvinylique  
Talc  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer noir (E172)

*Plenadren 20 mg comprimés à libération modifiée*  
Macrogol (3350)  
Alcool polyvinylique  
Talc  
Dioxyde de titane (E171)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons en PEHD à bouchons à vis en PP contenant 50 comprimés à libération modifiée.

Boîte contenant 1 flacon de 50 comprimés à libération modifiée.

Boîte contenant 2 flacons de 50 comprimés à libération modifiée (100 comprimés).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Plenadren 5 mg comprimés à libération modifiée  
EU/1/11/715/001  
EU/1/11/715/003

Plenadren 20 mg comprimés à libération modifiée  
EU/1/11/715/002  
EU/1/11/715/006

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 3 novembre 2011

Date du dernier renouvellement : 8 août 2016

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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  
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Plenadren 5 mg comprimés à libération modifiée  
hydrocortisone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération modifiée contient 5 mg d'hydrocortisone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé à libération modifiée.

50 comprimés à libération modifiée.

100 comprimés à libération modifiée (2 x 50).

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Avaler les comprimés entiers. Ne pas les diviser, les écraser ni les croquer.

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/11/715/001 50 comprimés à libération modifiée  
EU/1/11/715/003 100 (2 x 50) comprimés à libération modifiée

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Plenadren 5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Plenadren 5 mg comprimés à libération modifiée  
hydrocortisone  
Voie orale

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

50 comprimés à libération modifiée

**6. AUTRE**

Takeda

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Plenadren 20 mg comprimés à libération modifiée  
hydrocortisone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération modifiée contient 20 mg d'hydrocortisone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé à libération modifiée.

50 comprimés à libération modifiée.  
100 comprimés à libération modifiée (2 x 50).

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Avaler les comprimés entiers. Ne pas les diviser, les écraser ni les croquer.

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/11/715/002 50 comprimés à libération modifiée  
EU/1/11/715/006 100 (2 x 50) comprimés à libération modifiée

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Plenadren 20 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Plenadren 20 mg comprimés à libération modifiée  
hydrocortisone  
Voie orale

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

50 comprimés à libération modifiée

**6. AUTRE**

Takeda

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Plenadren 5 mg comprimés à libération modifiée Plenadren 20 mg comprimés à libération modifiée hydrocortisone

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Plenadren et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Plenadren
3. Comment prendre Plenadren
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Plenadren
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Plenadren et dans quels cas est-il utilisé**

Plenadren contient une substance appelée hydrocortisone ou encore cortisol. L'hydrocortisone est un glucocorticoïde. Elle appartient à un groupe de médicaments appelés corticoïdes. Les glucocorticoïdes sont naturellement présents dans l'organisme où ils contribuent à une bonne santé et au bien-être.

Plenadren est utilisé chez l'adulte pour traiter l'insuffisance surrénale, parfois appelée déficit en cortisol. L'insuffisance surrénale apparaît lorsque les glandes surrénales, situées juste au-dessus des reins, ne produisent pas suffisamment d'hormone appelée cortisol. Les patients atteints de la forme chronique de la maladie ont besoin d'un traitement de substitution pour survivre.

Plenadren remplace le cortisol naturel qui fait défaut dans l'insuffisance surrénale. Il apporte de l'hydrocortisone à l'organisme tout au long de la journée. La concentration sanguine du cortisol augmente rapidement jusqu'à une valeur maximale, atteinte environ une heure après la prise du médicament le matin, puis baisse progressivement au cours de la journée jusqu'à devenir nulle ou presque à la fin de la soirée et durant la nuit, au moment où le taux de cortisol doit être bas.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Plenadren**

##### **Ne prenez jamais Plenadren**

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Plenadren

- si vous souffrez d'une affection qui vous empêche de prendre ce médicament ou si le médicament n'est pas bien absorbé au niveau de l'estomac, par exemple si vous avez des problèmes gastriques du type vomissements et/ou diarrhées. Dans ce cas, vous devez consulter



- immédiatement un médecin afin de bénéficier d'un traitement consistant en l'injection d'hydrocortisone et en une réhydratation.
- en cas de maladie temporaire ou de courte durée telle qu'infection ou fièvre ou de situation génératrice de stress physique telle qu'une intervention chirurgicale : votre dose d'hydrocortisone doit être provisoirement augmentée. Demandez conseil à votre médecin sans attendre sur la marche à suivre dans ces situations. Si vous devez subir une intervention chirurgicale, informez le médecin ou le dentiste de la prise de ce médicament.
  - si, pour une raison quelconque, votre état de santé se dégrade alors que vous suivez votre traitement comme prescrit, consultez immédiatement un médecin.
  - si vous avez un phéochromocytome (une tumeur rare des glandes surrénales).
  - en cas de troubles du fonctionnement de la thyroïde, parlez-en à votre médecin. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de Plenadren.

### **Enfants et adolescents**

Plenadren n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié chez ces patients.

### **Autres médicaments et Plenadren**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En cas de traitement à long terme par des antibiotiques, votre médecin peut décider d'adapter la posologie de Plenadren. La prise de mifépristone, un médicament utilisé pour interrompre une grossesse, en même temps que Plenadren peut atténuer l'effet de ce dernier.

Par ailleurs, informez votre médecin ou votre pharmacien de la prise des médicaments suivants afin d'adapter la posologie de Plenadren si nécessaire :

- phénytoïne, carbamazépine ou barbituriques, pour le traitement de l'épilepsie ;
- rifampicine ou rifabutine, pour le traitement de la tuberculose ;
- ritonavir, éfavirenz ou névirapine, pour le traitement de l'infection par le VIH ;
- millepertuis, pour le traitement de la dépression et autres affections ;
- kétoconazole, itraconazole, posaconazole ou voriconazole, pour le traitement des infections fongiques ;
- érythromycine, télichromycine ou clarithromycine, pour le traitement des infections bactériennes.

### **Plenadren avec des aliments et boissons**

Ne prenez pas ce médicament avec du jus de pamplemousse car le jus de pamplemousse modifie l'action de ce médicament.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il est important de poursuivre le traitement par Plenadren pendant la grossesse. Chez les femmes enceintes atteintes d'insuffisance surrénale, il est peu probable que le traitement ait des effets néfastes pour la mère et/ou l'enfant. Si vous découvrez que vous êtes enceinte, informez-en votre médecin. Il pourra être nécessaire d'adapter la posologie de Plenadren.

L'allaitement est possible pendant le traitement par Plenadren. L'hydrocortisone passe dans le lait maternel. Il est peu probable que l'utilisation de doses substitutives d'hydrocortisone ait des effets néfastes pour l'enfant. Toutefois, si vous envisagez d'allaiter, parlez-en à votre médecin.

La fertilité peut être diminuée chez les femmes présentant une insuffisance surrénale ou un déficit en cortisol. Il n'existe pas de données indiquant que Plenadren, aux doses utilisées en traitement de substitution, aura un effet sur la fertilité.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ce médicament peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une extrême fatigue et des vertiges de courte durée ont été rapportés. L'insuffisance surrénale mal ou non traitée réduit la capacité de concentration et a une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Par conséquent, si vous conduisez ou utilisez des machines, il est important de respecter la posologie indiquée par votre médecin. Si vous ressentez ces effets, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines tant que vous n'avez pas abordé la question avec votre médecin.

### **3. Comment prendre Plenadren**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. La dose, décidée par votre médecin, est spécifique à votre cas.

- Avalez les comprimés de Plenadren entiers avec un verre d'eau, au réveil, au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner et de préférence entre 6 h et 8 h du matin.
- De préférence, prenez le médicament en position assise ou debout.
- Il ne faut pas diviser, écraser ni croquer les comprimés. Ils apportent de l'hydrocortisone à l'organisme tout au long de la journée. Si vous les divisez, les écrasez ou les croquez, il se peut que la dose d'hydrocortisone ne couvre pas l'ensemble de la journée comme elle le doit.

### **Besoin de doses supplémentaires de Plenadren**

En cas de maladie temporaire ou de courte durée telle qu'infection ou fièvre ou de situation génératrice de stress physique telle qu'une intervention chirurgicale, vous avez besoin d'une plus grande quantité d'hydrocortisone car l'organisme est incapable de produire la quantité supplémentaire de cortisol nécessaire. Ainsi, la dose doit être provisoirement augmentée et votre médecin peut vous prescrire d'autres comprimés d'hydrocortisone, en remplacement ou en complément de Plenadren. Demandez conseil à votre médecin et suivez ses consignes.

Il peut être nécessaire de doubler ou tripler la dose quotidienne de Plenadren en cas de problèmes plus légers tels qu'une infection ou un stress léger. Dans un tel cas, vous devez prendre la seconde dose de ce médicament six à dix heures après la prise du matin. Si le doublement de la dose quotidienne ne suffit pas, prenez-en une troisième six à dix heures après la deuxième (intervalle de six à dix heures entre deux doses). Une fois la maladie terminée, revenez à la dose d'entretien normale de ce médicament.

Les signes et symptômes suivants peuvent indiquer que vous avez besoin de doses supplémentaires de Plenadren ou d'autres formes d'hydrocortisone : fatigue, perte de poids, gêne gastrique, étourdissements en passant de la position assise à la position debout ou vertiges en position debout, coloration foncée de la peau, en particulier des plis cutanés et des zones exposées. Si vous remarquez l'un de ces signes ou symptômes, demandez conseil sans attendre à votre médecin.

Cependant, vous devez **consulter immédiatement un médecin** si vous présentez l'un des symptômes suivants : faiblesse sévère, évanouissement, douleurs abdominales, nausées, vomissements, mal de dos, confusion, diminution du niveau de conscience, délire (état confusionnel sévère).

### **Si vous avez pris plus de Plenadren que vous n'auriez dû**

Une dose trop élevée de ce médicament pendant plusieurs jours peut être nocive pour la santé. Il se peut que votre tension artérielle augmente, que vous preniez du poids et que votre glycémie (taux de sucre dans le sang) devienne trop élevée. Une dose plus élevée peut être nécessaire occasionnellement afin d'aider l'organisme à surmonter une période de stress, telle qu'un épisode de fièvre. Si vous avez besoin d'une dose supplémentaire fréquemment et de manière régulière, consultez votre médecin afin qu'il réévalue la dose d'entretien.

## **Si vous oubliez de prendre Plenadren**

Si vous oubliez de prendre votre comprimé le matin, prenez-le dès que vous y pensez. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous présentez tout signe ou symptôme mentionné à la section « Besoin de doses supplémentaires de Plenadren », contactez immédiatement votre médecin.

## **Si vous arrêtez de prendre Plenadren**

L'arrêt du traitement par Plenadren peut engager le pronostic vital. Il est donc important de continuer à prendre ce médicament comme prescrit par votre médecin. N'arrêtez pas de le prendre sans consulter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si votre traitement par d'autres comprimés d'hydrocortisone est remplacé par Plenadren, des effets indésirables peuvent se manifester au cours des premières semaines tels que douleurs abdominales, nausées et fatigue. Normalement, ces effets disparaissent avec le temps. Si ce n'est pas le cas, consultez votre médecin.

Effets indésirables de ce médicament :

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10)

- Sensation vertigineuse
- Maux de tête
- Diarrhée
- Fatigue

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Douleurs abdominales, brûlures d'estomac, nausées ou vomissements
- Douleurs articulaires
- Éruption cutanée
- Démangeaisons

D'autres effets indésirables ont été rapportés avec d'autres médicaments à base d'hydrocortisone. Ces médicaments ont également été administrés pour d'autres indications que le traitement de substitution au cours de l'insuffisance surrénale, souvent à plus fortes doses. La fréquence de ces effets indésirables possibles est indéterminée (elle ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Si vous subissez l'un de ces effets, parlez-en à votre médecin :

- Prédilection aux infections
- Diabète ou problèmes concernant le taux de sucre dans le sang (indiqués par des analyses de sang)
- Rétention hydrosodée entraînant œdème, élévation de la tension artérielle (détectés lors d'un examen médical) et baisse du taux de potassium dans le sang
- Troubles de l'humeur tels que surexcitation ou perte du contact avec la réalité
- Troubles du sommeil
- Élévation de la tension oculaire (glaucome), opacification du cristallin (cataracte)

- Brûlures d'estomac, aggravation d'ulcère gastrique existant
- Fragilisation des os pouvant entraîner des fractures
- Vergetures, ecchymoses, éruption de type acné, croissance excessive des poils au niveau du visage, retard de cicatrisation

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament

## **5. Comment conserver Plenadren**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée indiquée sur l'étiquette du flacon et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Plenadren**

- La substance active est l'hydrocortisone.  
Plenadren 5 mg : chaque comprimé à libération modifiée contient 5 mg d'hydrocortisone.  
Plenadren 20 mg : chaque comprimé à libération modifiée contient 20 mg d'hydrocortisone.
- Les autres composants sont l'hypromellose (E464), la cellulose microcristalline (E460), l'amidon pré-gélatinisé, la silice colloïdale anhydre (E551) et le stéarate de magnésium. La couche d'enrobage est constituée d'un mélange de macrogol (3350), d'alcool polyvinylique, de talc (E553b) et d'oxyde de titane (E171). Les comprimés de 5 mg contiennent également de l'oxyde de fer rouge (E172), de l'oxyde de fer jaune (E172) et de l'oxyde de fer noir (E172).

### **Comment se présente Plenadren et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés à libération modifiée sont ronds (8 mm de diamètre) et convexes.  
Les comprimés de 5 mg sont roses. Les comprimés de 20 mg sont blancs.

Plenadren se présente en flacon avec bouchon à vis contenant 50 comprimés.

Présentations :

Boîte contenant 1 flacon de 50 comprimés à libération modifiée.

Boîte contenant 2 flacons de 50 comprimés à libération modifiée (100 comprimés).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

## **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.