

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plenadren 5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Plenadren 20 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Plenadren 5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Każda tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 5 mg hydrokortyzonu.

Plenadren 20 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Każda tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 20 mg hydrokortyzonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Plenadren 5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Okrągłe (o średnicy 8 mm), wypukłe różowe tabletki.

Plenadren 20 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Okrągłe (o średnicy 8 mm), wypukłe białe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie niewydolności nadnerczy u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Plenadren stosowany jest w leczeniu podtrzymującym. Dawki stosowane w terapii zastępczej należy dostosować indywidualnie na podstawie odpowiedzi klinicznej. Zwykła dawka podtrzymująca wynosi 20–30 mg na dobę raz dziennie, rano. U pacjentów, u których utrzymuje się resztkowe wytwarzanie kortyzolu endogennego, wystarczająca może być mniejsza dawka. Największa badana dawka podtrzymująca wynosiła 40 mg. Należy stosować możliwie najmniejszą dawkę podtrzymującą. W sytuacjach, gdy organizm narażony jest na nadmierny stres fizyczny i (lub) psychiczny, pacjenci mogą wymagać dodatkowych dawek hydrokortyzonu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, zwłaszcza w godzinach popołudniowych/wieczornych – patrz także punkt „Stosowanie w chorobach współwystępujących”, w którym opisano inne sposoby czasowego zwiększania dawki hydrokortyzonu.

Zmiana tradycyjnych glikokortykosteroidów podawanych doustnie na Plenadren

W przypadku zastąpienia produktem Plenadren terapii zastępczej tradycyjnymi doustnymi preparatami hydrokortyzonu podawanymi trzy razy na dobę, lek można podać w identycznej całkowitej dawce dobowej. Ze względu na mniejszą dostępność biologiczną dawki dobowej produktu Plenadren w porównaniu z tradycyjnym hydrokortyzonem w tabletkach podawanych trzy razy na dobę (patrz punkt 5.2) należy monitorować odpowiedź kliniczną. Konieczne może być także dodatkowe indywidualne dostosowanie dawki. Nie badano możliwości zmiany z leczenia hydrokortyzonem w tabletkach podawanych dwa razy na dobę, octanem hydrokortyzonu czy syntetycznymi glikokortykosteroidami

na terapię produktem Plenadren, ale w takich przypadkach zalecane jest podanie Plenadrenu w dawce dobowej równoważnej dawce hydrokortyzonu; konieczne może być dodatkowo indywidualne dostosowanie dawki.

Stosowanie w chorobach współwystępujących

Należy mieć świadomość ryzyka ostrej niewydolności nadnerczy w przebiegu chorób współwystępujących.

W poważnych sytuacjach konieczne jest natychmiastowe zwiększenie dawki, a hydrokortyzon w postaci doustnej należy zastąpić preparatem podawanym drogą pozajelitową, najlepiej dożylnie. Dożylne podawanie hydrokortyzonu jest uzasadnione podczas chorób przemijających, takich jak ostra infekcja, a w szczególności niezbyt żołądkowo-jelitowy z wymiotami i (lub) biegunką, wysoka gorączka o dowolnej etiologii lub znaczny stres fizyczny, jak na przykład poważny wypadek i operacja w znieczuleniu ogólnym, patrz punkt 4.4.

W mniej poważnych przypadkach, kiedy nie jest konieczne dożylne podawanie hydrokortyzonu, na przykład w pomniejszych infekcjach, gorączce o dowolnej etiologii i stresujących sytuacjach, takich jak mniejsze zabiegi chirurgiczne, należy czasowo zwiększyć zwykłą dawkę dobową leku doustnego stosowanego w ramach terapii zastępczej; całkowitą dawkę dobową należy zwiększyć, podając dawkę podtrzymującą dwa lub trzy razy na dobę w odstępach wynoszących 8 ± 2 godziny (zwiększenie częstości dawkowania, a nie wielkości dawki porannej). Taki schemat udokumentowano w programie badań klinicznych w ponad 300 epizodach chorób współwystępujących. Według uznania lekarza prowadzącego hydrokortyzon w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu można podać zamiast produktu Plenadren lub dodać do leczenia. Jednorazowe zwiększenie dawki hydrokortyzonu wiąże się z mniej niż proporcjonalnym wzrostem całkowitej ekspozycji osocza na kortyzol, patrz punkt 5.2. Po ustąpieniu choroby współwystępującej można wrócić do zwykłej dawki podtrzymującej.

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

W przypadku związanej z wiekiem niskiej masy ciała zaleca się monitorowanie odpowiedzi klinicznej. Może być konieczne odpowiednie zmniejszenie dawki, patrz punkt 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się monitorowanie odpowiedzi klinicznej. Może być także konieczne dostosowanie dawki leku, patrz punkt 5.2.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki w przypadku łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby. W ciężkich zaburzeniach czynności wątroby dochodzi do zmniejszenia masy czynnego miąższu wątroby, a zatem także do ograniczenia zdolności metabolizowania hydrokortyzonu. Dlatego zaleca się monitorowanie odpowiedzi klinicznej. Może być również konieczne dostosowanie dawki leku, patrz punkt 5.2.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Plenadren u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Należy pouczyć pacjentów, aby przyjmowali Plenadren doustnie, popijając szklanką wody, po przebudzeniu, co najmniej 30 minut przed posiłkiem, najlepiej w pozycji pionowej i między godziną 6.00 a 8.00 rano. Tabletki należy połykać w całości; nie należy dzielić, żuć ani kruszyć tabletek. Jeśli konieczne jest podanie leku częściej niż raz na dobę, dawkę poranną należy przyjąć zgodnie z zaleceniami, a dodatkowe dawki podawane później w ciągu dnia można przyjąć podczas posiłku lub niezależnie od jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostra niewydolność nadnerczy

Ostra niewydolność nadnerczy może wystąpić u pacjentów z rozpoznaną niewydolnością nadnerczy, u których stosowane są niewłaściwe dawki dobowe lub jeżeli występuje zwiększone zapotrzebowanie na kortyzol. Zgłaszano takie przypadki u pacjentów leczonych produktem Plenadren. U pacjentów z ostrą niewydolnością nadnerczy może wystąpić przełom nadnerczowy. W związku z powyższym, należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych ostrej niewydolności nadnerczy, przełomu nadnerczowego oraz konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej.

W przypadku wystąpienia przełomu nadnerczowego, hydrokortyzon w dużych dawkach należy podawać drogą pozajelitową, najlepiej dożylną, razem z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Należy stosować się do aktualnych wytycznych dotyczących leczenia.

Współwystępujące infekcje

Podczas chorób przemijających, takich jak pomniejsze infekcje, gorączka o dowolnej etiologii oraz w stresujących sytuacjach, takich jak mniejsze zabiegi chirurgiczne, należy czasowo zwiększyć dawkę dobową podawaną w ramach terapii zastępczej, patrz punkt 4.2: „Stosowanie w chorobach współwystępujących”. Należy dokładnie poinformować pacjenta, jak ma się zachowywać w takich sytuacjach, i zalecić mu natychmiastowe zwrócenie się o pomoc medyczną w razie nagłego pogorszenia, zwłaszcza w przypadku wystąpienia nieżytu żołądkowo-jelitowego, wymiotów i (lub) biegunki prowadzącej do utraty płynów i soli, a także niedostatecznego wchłaniania hydrokortyzonu.

U pacjentów z niewydolnością nadnerczy i współistniejącym zakażeniem retrowirusami, takimi jak HIV, konieczne jest staranne dostosowanie dawki ze względu na potencjalne interakcje z lekami antyretrowirusowymi i zwiększenie dawki hydrokortyzonu z powodu zakażenia.

Doniesienia naukowe nie wskazują na immunosupresyjne działanie hydrokortyzonu w dawkach podawanych w ramach terapii zastępczej u pacjentów z niewydolnością nadnerczy. Dlatego nie ma powodu, by sądzić, że hydrokortyzon w dawkach stosowanych w terapii zastępczej spowoduje zaostrzenie jakiegokolwiek infekcji ogólnoustrojowej lub pogorszenie skutków takiej infekcji. Nie ma także powodu, by sądzić, że hydrokortyzon w dawkach stosowanych w ramach terapii zastępczej w niewydolności nadnerczy może osłabić odpowiedź na szczepionki i zwiększyć ryzyko rozwoju uogólnionej infekcji po podaniu żywych szczepionek.

Zaburzenia motoryki i opróżniania żołądka

Nie zaleca się podawania tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu pacjentom z nasiloną czynnością motoryczną przewodu pokarmowego, tj. z przewlekłą biegunką, ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji ustrojowej na kortyzol. Brak jest danych dotyczących pacjentów z potwierdzonym spowolnieniem tempa opróżniania żołądka lub zaburzeniami/chorobami przebiegającymi z osłabieniem motoryki przewodu pokarmowego. U tych pacjentów należy monitorować odpowiedź kliniczną.

Stosowanie hydrokortyzonu w dawkach wyższych niż zazwyczaj stosowane

Podanie hydrokortyzonu w wysokich (suprafizjologicznych) dawkach może spowodować podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi, retencję soli i wody w organizmie oraz zwiększenie wydalania potasu. Długotrwałe stosowanie hydrokortyzonu w dawkach wyższych niż fizjologiczne może prowadzić do wystąpienia objawów klinicznych przypominających zespół Cushinga z otłuszczeniem, otyłością brzuszną, nadciśnieniem i cukrzycą, a więc także do zwiększenia ryzyka zachorowania i śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Starość i niski wskaźnik masy ciała to znane czynniki ryzyka wystąpienia częstych działań niepożądanych po podaniu glikokortykosteroidów w dawkach farmakologicznych, takich jak osteoporoza, ścieńczenie skóry, cukrzyca, nadciśnienie i zwiększona podatność na infekcje.

Wszystkie glikokortykosteroidy zwiększają wydalanie wapnia i zwalniają tempo przebudowy tkanki kostnej. U pacjentów z niewydolnością nadnerczy długotrwanie stosujących terapię zastępczą glikokortykosteroidami stwierdzono zmniejszenie gęstości mineralnej kości.

Długotrwałe przyjmowanie glikokortykosteroidów w wysokich dawkach może spowodować powstanie zaćmy podtorebkowej tylnej i rozwój jaskry z potencjalnym uszkodzeniem nerwów wzrokowych. Takich następstw nie zgłaszano u pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy w ramach terapii zastępczej w dawkach stosowanych w niewydolności nadnerczy.

Glikokortykosteroidy podawane ogólnie mogą spowodować wystąpienie psychicznych działań niepożądanych. Może do tego dojść na początku leczenia i podczas dostosowywania dawki. Ryzyko może być większe w przypadku podawania wysokich dawek. Większość objawów ustępuje po zmniejszeniu dawki, chociaż może być konieczne zastosowanie swoistego leczenia.

Po podaniu kortykosteroidów ogólnoustrojowych zgłaszano przełom guza chromochłonnego nadnerczy, który może być śmiertelny. Pacjentom z podejrzeniem lub rozpoznaniem guza chromochłonnego nadnerczy kortykosteroidy należy podawać wyłącznie po przeprowadzeniu odpowiedniej oceny stosunku ryzyka do korzyści.

Czynność tarczycy

Pacjentów z niewydolnością nadnerczy należy monitorować, czy nie występują u nich zaburzenia czynności tarczycy, gdyż zarówno nadczynność, jak i niedoczynność tarczycy mogą znacząco wpływać na stopień ekspozycji ustrojowej na podany hydrokortyzon.

Leczenie pierwotnej niewydolności nadnerczy często uzasadnia dodanie mineralokortykoidu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Po podaniu glikokortykosteroidów w dawkach terapeutycznych zgłaszano występowanie wymienionych niżej interakcji hydrokortyzonu.

Silne induktory CYP 3A4, takie jak fenytoina, ryfabutyna, karbamazepina, barbiturany, ryfampicyna, ziele dziurawca oraz induktory działające mniej silnie, takie jak leki antyretrowirusowe efawirenz i newirapina, mogą zwiększyć klirens ogólnoustrojowy kortyzolu, skrócić końcowy okres półtrwania i w ten sposób obniżyć poziom kortyzolu krążącego we krwi i zwiększyć wahania stężeń kortyzolu (w następstwie krótszego końcowego okresu półtrwania). Takie sytuacje mogą wymagać dostosowania dawki hydrokortyzonu.

Silne inhibitory CYP 3A4, takie jak ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, worykonazol, erytromycyna, telitromycyna, klarytromycyna, rytonawir i sok grejpfrutowy mogą hamować metabolizm hydrokortyzonu i w ten sposób powodować podwyższenie jego stężenia we krwi. W przypadku długotrwałego profilaktycznego stosowania któregośkolwiek z wymienionych antybiotyków należy rozważyć dostosowanie dawek hydrokortyzonu.

Przez 3–4 dni po podaniu mifeprystonu działanie kortykosteroidów może być osłabione.

U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze wpływające na motorykę i tempo opróżniania żołądka należy monitorować odpowiedź kliniczną, patrz punkt 4.4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Plenadren może być stosowany w okresie ciąży. Nic nie wskazuje na to, że stosowanie terapii zastępczej hydrokortyzonem u kobiet w ciąży z niewydolnością nadnerczy wiąże się z niepożądanymi skutkami dla matki i (lub) płodu. Nieleczona w ciąży niewydolność nadnerczy ma niekorzystny wpływ zarówno na matkę, jak i na płód, dlatego istotna jest kontynuacja leczenia w czasie ciąży.

W badaniach wpływu na rozrodczość u zwierząt wykazano, że glikokortykosteroidy mogą powodować wady płodu i wykazują szkodliwy wpływ na reprodukcję, patrz punkt 5.3.

U kobiet w ciąży z niewydolnością nadnerczy należy starannie monitorować dawkę hydrokortyzonu. Zaleca się dawkowanie zgodne z indywidualną odpowiedzią kliniczną.

Karmienie piersią

Hydrokortyzon przenika do mleka ludzkiego. Produkt Plenadren może być stosowany podczas karmienia piersią. Jest mało prawdopodobne, by hydrokortyzon w dawkach stosowanych w ramach terapii zastępczej miał jakikolwiek istotny klinicznie wpływ na dziecko. U dzieci matek przyjmujących przez dłuższy czas ogólnie glikokortykosteroidy w dużych dawkach może istnieć ryzyko supresji nadnerczy.

Płodność

U pacjentek z niewydolnością nadnerczy wykazano zmniejszenie rodności, najprawdopodobniej w związku z chorobą zasadniczą, ale nic nie wskazuje na to, że hydrokortyzon w dawkach stosowanych w ramach terapii zastępczej będzie miał wpływ na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Plenadren wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano przypadki zmęczenia i epizody krótkotrwałych zawrotów głowy.

Nieleczona i słabo wyrównana niewydolność nadnerczy może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Hydrokortyzon stosowany jest w ramach terapii zastępczej w celu przywrócenia prawidłowego poziomu kortyzolu. Z tego względu profil działań niepożądanych w leczeniu niewydolności nadnerczy jest nieporównywalny z profilem ustalonym w innych schorzeniach wymagających podawania glikokortykosteroidów doustnie lub pozajelitowo w znacznie wyższych dawkach.

W zasadzie, w trwającym 12 tygodni badaniu częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych były podobne w przypadku podawania Plenadrenu raz na dobę w tabletkach o zmodyfikowanym uwalnianiu i hydrokortyzonu w tabletkach trzy razy na dobę. Początkowo u około jednego na pięciu pacjentów obserwowano wzrost częstości występowania działań niepożądanych w okresie do ośmiu tygodni po zastąpieniu hydrokortyzonu w tabletkach podawanych trzy razy na dobę tabletkami o zmodyfikowanym uwalnianiu podawanymi raz na dobę. Jednakże te działania niepożądane (ból brzucha, biegunka, nudności i zmęczenie) były łagodne lub umiarkowanie nasilone, przemijające i krótkotrwałe, ale mogły wymagać dostosowania dawki lub jednoczesnego podania dodatkowych produktów leczniczych, patrz punkt 4.2. Zmęczenie zgłaszano jako objaw bardzo częsty.

Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

W badaniach klinicznych w sumie 80 pacjentów (dane dotyczące 173 pacjentolat) przyjmowało hydrokortyzon o zmodyfikowanym uwalnianiu. Działania niepożądane odnotowane w tych badaniach oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu wymieniono poniżej zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową i następującą częstością występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania działań niepożądanych	
	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy ból głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	ból w nadbrzuszu nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	

Poza tym, wymienione niżej działania niepożądane zgłaszano w związku z podawaniem innych produktów leczniczych zawierających hydrokortyzon w wyższych dawkach ze wskazań innych niż terapia zastępcza w niewydolności nadnerczy (częstość występowania nieznana).

Zaburzenia układu immunologicznego

Uaktywnienie zakażenia (gruźlicy, zakażeń grzybiczych i wirusowych, w tym opryszczki).

Zaburzenia endokrynologiczne

Wywołanie nietolerancji glukozy lub cukrzycy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Retencja sodu i wody w organizmie z tendencją do powstawania obrzęków, nadciśnienie, hipokaliemia.

Zaburzenia psychiczne

Euforia i psychoza, bezsenność.

Zaburzenia oka

Podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego i zaćma.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niestrawność i nasilenie choroby wrzodowej żołądka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Objawy podobne do zespołu Cushinga, rozstępy, wybroczyny krwawe, trądzik i hirsutyzm, upośledzenie gojenia ran.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Osteoporoza i samoistne złamania kości.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Doniesienia o przypadkach ostrych zatruc i (lub) zgonów po przedawkowaniu hydrokortyzonu są rzadkie. Nie jest dostępne żadne antidotum. Występujące objawy: w zakresie od podniecenia i (lub) pobudzenia do manii lub psychozy. Objawy podmiotowe obejmują również wysokie ciśnienie krwi,

podwyższenie stężenia glukozy w osoczu i hipokaliemię. Leczenie reakcji wywołanych przewlekłym zatruciem prawdopodobnie nie jest wskazane, chyba że u pacjenta stwierdza się stan, który mógłby go uczynić wyjątkowo podatnym na niekorzystne działanie hydrokortyzonu. W takim przypadku w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: kortykosteroidy do stosowania wewnętrznego, glikokortykosteroidy, kod ATC: H02AB09.

Działanie farmakodynamiczne

Hydrokortyzon jest glikokortykosteroidem, syntetycznym odpowiednikiem endogennego kortyzolu. Glikokortykosteroidy to sterydy pełniące ważną funkcję w metabolizmie pośrednim, istotne dla czynności układu immunologicznego, tkanki kostno-mięśniowej, tkanki łącznej i mózgu. Kortyzol jest głównym glikokortykosteroidem wydzielanym przez korę nadnerczy.

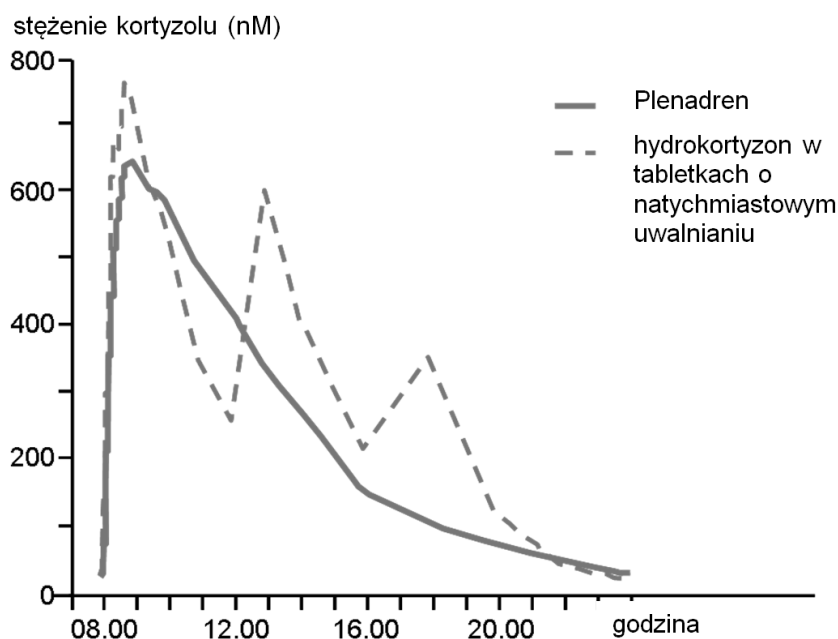
Naturalnie występujące glikokortykosteroidy (hydrokortyzon i kortyzol), które mają również własność zatrzymywania soli w organizmie, stosowane są w ramach terapii zastępczej w niewydolności nadnerczy. Ze względu na ich silne działanie przeciwzapalne wykorzystywane są także w zaburzeniach wielu układów i narządów. Glikokortykosteroidy wywierają głęboki i zróżnicowany wpływ na metabolizm. Ponadto modyfikują odpowiedź immunologiczną organizmu na różne bodźce.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie podstawowe było badaniem wieloośrodkowym, trwającym 12 tygodni i podzielonym na dwa okresy z randomizacją i skrzyżowaniem kierunków leczenia. Wzięło w nim udział 64 pacjentów z pierwotną niewydolnością nadnerczy, u 11 spośród nich stwierdzono współistniejącą cukrzycę, a u 11 nadciśnienie tętnicze. W badaniu porównano działanie podawanych raz na dobę tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu i tradycyjnych tabletek podawanych trzy razy na dobę z zastosowaniem tej samej dawki dobowej hydrokortyzonu (od 20 do 40 mg).

W porównaniu z tradycyjnymi tabletkami podawanymi trzy razy na dobę, leczenie tabletkami o zmodyfikowanym uwalnianiu podawanymi raz na dobę wiązało się ze zwiększeniem ekspozycji organizmu na kortyzol w ciągu pierwszych czterech godzin po przyjęciu dawki porannej, ale ze zmniejszeniem ekspozycji późnym popołudniem/wieczorem oraz w okresie 24 godzin (rys .1.).

Rys.1. Średnie stężenie kortyzolu w surowicy krwi w czasie obserwowane po podaniu doustnym u pacjentów z pierwotną niewydolnością nadnerczy (n = 62) po podaniu dawki jednorazowej i dawek wielokrotnych produktu Plenadren stosowanego raz na dobę i hydrokortyzonu stosowanego trzy razy na dobę:



5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym hydrokortyzon szybko i dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Według doniesień wchłania się 95% podanej doustnie dawki 20 mg (tabletki). Zgodnie z systemem klasyfikacji biofarmaceutycznej (BCS) hydrokortyzon należy do substancji czynnych klasy II cechujących się dużą przenikalnością przez śluzówkę jelit i wolnym tempem rozpuszczania, zwłaszcza w przypadku większych dawek. Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu mają otoczkę zewnętrzną, która umożliwia natychmiastowe uwalnianie leku, oraz rdzeń zapewniający przedłużone uwalnianie. Dzięki części uwalniającej leku natychmiastowo następuje wchłanianie, a część tabletki o przedłużonym uwalnianiu zapewnia wydłużony profil stężeń kortyzolu w osoczu. Dostępność biologiczna ($AUC_{0-24 \text{ godz.}}$) tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu jest o 20% mniejsza w porównaniu z taką samą dawką dobową hydrokortyzonu w tradycyjnych tabletkach podawanych trzy razy na dobę. W przypadku zwiększenia dawki doustnej ekspozycja osocza na kortyzol wzrastała w sposób mniej niż proporcjonalny. Po zwiększeniu dawki hydrokortyzonu w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu z 5 do 20 mg ekspozycja wzrastała trzykrotnie.

Tempo wchłaniania hydrokortyzonu zmniejszyło się po spożyciu pokarmu, w wyniku czego czas upływający do momentu osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu wydłużał się z przeciętnie krótszego niż 1 godzina do ponad 2,5 godziny. Z drugiej strony, po spożyciu pokarmu stopień wchłaniania i dostępność biologiczna leku po podaniu tabletki 20 mg zwiększały się o około 30% w porównaniu z przyjęciem leku na czczo i nie obserwowano niewydolności wchłaniania czy efektu w postaci uderzeniowego uwolnienia substancji czynnej (ang. dose dumping).

Dystrybucja

W osoczu kortyzol wiąże się z globuliną wiążącą kortykosteroidy (CBG, zwaną także transkortyną) i z albuminą. Stopień wiązania wynosi około 90%.

Eliminacja

Według doniesień końcowy okres półtrwania leku wynosi około 1,5 godziny po podaniu dożylnym i doustnym hydrokortyzonu w tabletkach. Końcowy okres półtrwania kortyzolu po podaniu produktu Plenadren wynosił około 3 godziny, a proces uwalniania był kontrolowany. Ten końcowy okres półtrwania jest zbliżony do farmakokinetyki endogennego kortyzolu, którego wydzielanie także jest kontrolowane.

Hydrokortyzon (kortyzol) jest lekiem o własnościach lipofilnych eliminowanym z organizmu w całości w wyniku przemian metabolicznych, przy czym wartość klirensu jest niska, a zatem współczynnik ekstrakcji wątrobowej i jelitowej także jest niski.

Hydrokortyzon jest usuwany w całości na drodze przemian metabolicznych zachodzących przy udziale enzymu 11 β HSD typu 1 i typu 2 oraz CYP 3A4 w wątrobie i tkankach obwodowych. CYP 3A4 uczestniczy w klirensie kortyzolu, prowadząc do powstania 6 β -hydroksykortyzolu, który wydalany jest z moczem. Należy się spodziewać, że mechanizm transportu kortyzolu przez błony polega na dyfuzji biernej, a zatem klirensy nerkowy i żółciowy są nieistotne.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Niewielka ilość kortyzolu wydalana jest z moczem w postaci niezmienionej (<0,5% dobowej produkcji), co oznacza że kortyzol jest usuwany w całości na drodze przemian metabolicznych. Ze względu na to, że ciężkie zaburzenia czynności nerek mogą wpływać na produkty lecznicze usuwane w całości w wyniku przemian metabolicznych, konieczne może być dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono żadnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jednak dane z piśmiennictwa przemawiają za tym, że w przypadkach łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby nie ma konieczności dostosowywania dawki hydrokortyzonu. W ciężkich zaburzeniach czynności wątroby dochodzi do zmniejszenia masy czynnego mięszu wątroby, a zatem także do ograniczenia zdolności metabolizowania hydrokortyzonu. W tych przypadkach może być konieczne indywidualne dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

Brak jest dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach wykazano, że ekspozycja w okresie prenatalnym na bardzo wysokie dawki glikokortykosteroidów może spowodować powstanie wad rozwojowych (rozszerzenie podniebienia, wady szkieletu). W badaniach na zwierzętach wykazano także, że ekspozycja w okresie prenatalnym na wysokie dawki glikokortykosteroidów (niższe jednak niż dawki teratogenne) może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego, rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego w wieku dorosłym i trwałych zmian gęstości receptora glikokortykosteroidów, obrotu neuroprzekazników oraz zachowania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Hypromeloz
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Plenadren 5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Makrogol (3350)
Alkohol poliwinylowy

Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

Plenadren 20 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Makrogol (3350)
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z HDPE z zakrętką z polipropylenu (PP) zawierające 50 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Pudełko kartonowe zawierające 1 butelkę z 50 tabletkami o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Pudełko kartonowe zawierające 2 butelki z 50 tabletkami o zmodyfikowanym uwalnianiu (100 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Plenadren 5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

EU/1/11/715/001

EU/1/11/715/003

Plenadren 20 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

EU/1/11/715/002

EU/1/11/715/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 listopada 2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 sierpnia 2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Plenadren 5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
hydrokortyzon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 5 mg hydrokortyzonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

50 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

100 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (2 x 50).

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tabletki należy połykać w całości. Nie wolno dzielić, kruszyć ani żuć tabletek.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/715/001 50 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.
EU/1/11/715/003 100 (2 x 50) tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Plenadren 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Objemuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Plenadren 5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
hydrokortyzon
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu

6. INNE

Takeda

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Plenadren 20 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
hydrokortyzon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 20 mg hydrokortyzonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu

50 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

100 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (2 x 50).

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tabletki należy połykać w całości. Nie wolno dzielić, kruszyć ani żuć tabletek.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/715/002 50 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.
EU/1/11/715/006 100 (2 x 50) tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Plenadren 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Plenadren 20 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
hydrokortyzon
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu

6. INNE

Takeda

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Plenadren 5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu Plenadren 20 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu hydrokortyzon

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Plenadren i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Plenadren
3. Jak stosować lek Plenadren
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Plenadren
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Plenadren i w jakim celu się go stosuje

Plenadren zawiera substancję zwaną hydrokortyzonem (czasami też kortyzolem). Hydrokortyzon jest glikokortykosteroidem. Należy do grupy leków zwanych kortykosteroidami. Glikokortykosteroidy występują w organizmie w warunkach naturalnych i pomagają utrzymać ogólny stan zdrowia oraz dobre samopoczucie.

Plenadren stosowany jest u dorosłych w leczeniu choroby zwanej niewydolnością nadnerczy lub niedoborem kortyzolu. Do niewydolności nadnerczy dochodzi, gdy gruczoły nadnerczowe (znajdujące się tuż powyżej nerek) nie wytwarzają hormonu kortyzolu w wystarczającej ilości. Żeby przeżyć, pacjenci z długotrwałą (przewlekłą) niewydolnością nadnerczy wymagają stosowania terapii zastępczej.

Plenadren zastępuje naturalny kortyzol, którego brakuje w przypadku niewydolności nadnerczy. Lek dostarcza organizmowi hydrokortyzon przez cały dzień. Stężenie kortyzolu we krwi szybko wzrasta do poziomu maksymalnego po upływie około 1 godziny od przyjęcia tabletki w godzinach porannych, a następnie stopniowo się zmniejsza w ciągu dnia do wartości zerowej lub bliskiej zeru późnym wieczorem i w nocy, kiedy stężenie powinno być niskie.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Plenadren

Kiedy nie stosować leku Plenadren

- jeśli pacjent ma uczulenie na hydrokortyzon lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Plenadren należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą

- jeśli u pacjenta występują schorzenia uniemożliwiające przyjmowanie tego leku lub gdy lek nie jest odpowiednio wchłaniany z żołądka. Może się tak zdarzyć w przypadku dolegliwości

- żółdkowych z wymiotami i (lub) biegunką. W tej sytuacji zaleca się niezwłoczne zwrócenie się o pomoc medyczną w celu otrzymania hydrokortyzonu w iniekcjach oraz uzupełnienia płynów;
- jeśli u pacjenta występują krótkotrwałe lub przemijające choroby, takie jak infekcje czy gorączka lub w sytuacjach silnego narażenia na stres fizyczny, takich jak zabieg operacyjny: konieczne jest czasowe zwiększenie dawki hydrokortyzonu. Należy pilnie zwrócić się do lekarza z prośbą o podanie informacji dotyczących sposobu radzenia sobie w takich sytuacjach. Osoby, u których planowana jest operacja, przed zabiegiem powinny powiedzieć lekarzowi/dentyście, że przyjmują ten lek;
 - jeśli z jakiegokolwiek powodu nastąpi pogorszenie ogólnego stanu zdrowia mimo stosowania leku zgodnie z zaleceniami, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną;
 - jeśli u pacjenta występuje guz chromochłonny nadnerczy (rzadki nowotwór nadnerczy);
 - jeśli u pacjenta czynność tarczycy jest nieprawidłowa; należy powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ w takim przypadku może być konieczne dostosowanie dawki leku Plenadren.

Dzieci i młodzież

Lek Plenadren nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku w tej grupie pacjentów.

Lek Plenadren a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. W przypadku długotrwałego stosowania leków zwalczających zakażenie (antybiotyków) może być konieczne dostosowanie dawki leku Plenadren przez lekarza. Po zastosowaniu mifepristonu, środka powodującego przerwanie ciąży, działanie leku Plenadren może być osłabione.

Ponadto ze względu na potencjalną konieczność zmiany dawki leku Plenadren należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o przyjmowaniu następujących leków:

- fenytoiny, karbamazepiny i barbituranów – stosowanych w leczeniu padaczki;
- ryfampicyny lub ryfabutinu – stosowanych w leczeniu gruźlicy;
- rytonawiru, efawirentu i newirapiny – stosowanych w leczeniu zakażenia HIV;
- preparatów zawierających ziele dziurawca – stosowanych w leczeniu depresji i innych schorzeń;
- ketokonazolu, itraconazolu, posakonazolu i worykonazolu – stosowanych w leczeniu infekcji grzybiczych;
- erytromycyny, telitromycyny i klarytromycyny – stosowanych w leczeniu infekcji bakteryjnych.

Stosowanie leku Plenadren z jedzeniem i pićm

Nie należy popijać Plenadrenu sokiem grejpfrutowym, ponieważ ten sok spowoduje zakłócenie działania leku.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Istotne jest kontynuowanie leczenia w okresie ciąży. Mało prawdopodobne jest, aby stosowanie leku Plenadren u kobiety w ciąży z niewydolnością nadnerczy mogło w jakikolwiek sposób szkodliwie wpłynąć na matkę i (lub) dziecko. W przypadku zajścia w ciążę należy powiadomić lekarza, gdyż może być konieczne dostosowanie dawki leku Plenadren.

Podczas stosowania leku Plenadren można karmić niemowlę piersią. Hydrokortyzon jest wydzielany do mleka matki. Mało prawdopodobne jest, żeby hydrokortyzon w dawkach stosowanych w ramach terapii zastępczej miał jakikolwiek wpływ na dziecko. Jednak kobiety zamierzające karmić niemowlę piersią powinny powiedzieć o tym lekarzowi.

U kobiet z niewydolnością nadnerczy lub niedoborem kortyzolu płodność może być zmniejszona. Brak dowodów, że lek Plenadren, w dawkach stosowanych w ramach terapii zastępczej, ma wpływ na płodność.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek może mieć nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano przypadki krańcowego zmęczenia i epizody krótkotrwałych zawrotów głowy. Nieleczona lub źle leczona niewydolność nadnerczy powoduje osłabienie koncentracji i wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dlatego podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn istotne jest przyjmowanie leku zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. W przypadku stwierdzenia niekorzystnego wpływu nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych maszyn do czasu omówienia problemu z lekarzem.

3. Jak stosować lek Plenadren

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Dawka leku została specjalnie ustalona przez lekarza dla konkretnego pacjenta.

- Po przebudzeniu należy połknąć tabletkę leku Plenadren w całości, popijając szklanką wody, co najmniej 30 minut przed śniadaniem, najlepiej między godziną 6.00 a 8.00 rano.
- Zaleca się przyjmowanie leku w pozycji pionowej.
- Nie wolno dzielić, kruszyć ani żuć tabletek. Hydrokortyzon uwalniany jest z tabletek przez cały dzień. Podzielenie, rozkruszenie lub żucie tabletki może uniemożliwić dostarczenie odpowiedniej dawki hydrokortyzonu przewidzianej na cały dzień.

Konieczność podania dodatkowych dawek leku Plenadren

Podczas krótkotrwałych lub przemijających chorób, takich jak infekcja czy gorączka lub w przypadku stresu fizycznego (na przykład operacji) organizm będzie potrzebował większej dawki hydrokortyzonu, ponieważ nie jest w stanie wyprodukować kortyzolu w dodatkowych ilościach wymaganych w takich sytuacjach. Dlatego czasowo należy zwiększyć dawkę, a lekarz może zalecić przyjmowanie innego preparatu hydrokortyzonu w tabletkach dodatkowo lub zamiast leku Plenadren. Należy omówić to z lekarzem i w takich sytuacjach postępować ściśle według jego zaleceń.

W mniej poważnych stanach, takich jak lekka infekcja czy niewielki stres, może być konieczne dwu- lub trzykrotne zwiększenie dobowej dawki leku Plenadren. Drugą dawkę tego leku należy zatem przyjąć po 6–10 godzinach od przyjęcia dawki porannej. Jeśli dwukrotne zwiększenie dawki dobowej nie wystarczy, trzecią dawkę należy przyjąć 6–10 godzin po drugiej dawce (odstęp między kolejnymi dawkami powinien wynosić 6–10 godzin). Po ustąpieniu choroby należy wrócić do zwykłej dawki podtrzymującej tego leku.

Następujące oznaki i objawy mogą sugerować, że konieczne jest podanie dodatkowych dawek leku Plenadren lub hydrokortyzonu w innej formie: zmęczenie, utrata wagi, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, uczucie oszołomienia przy wstawaniu lub zawroty głowy podczas stania, ciemnienie skóry w szczególności w obrębie bruzd skórnych i odkrytych fragmentów skóry. W przypadku zauważenia któregokolwiek z powyższych objawów należy pilnie skontaktować się z lekarzem.

Jednakże, **należy natychmiast uzyskać pomoc medyczną** jeżeli pojawi się którykolwiek z objawów wymienionych poniżej: silne zmęczenie, omdlenia, ból brzucha, nudności, wymioty, ból pleców, uczucie splątania, obniżenie poziomu świadomości, majaczenia (uczucie silnego splątania).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Plenadren

Przyjmowanie tego leku w zbyt dużej dawce dłużej niż przez kilka dni może być szkodliwe dla zdrowia. Może spowodować podwyższenie ciśnienia krwi, przyrost masy ciała i nadmierny wzrost

poziomu cukru we krwi. Od czasu do czasu konieczne jest zwiększenie dawki tego leku, żeby umożliwić organizmowi uporanie się z silniejszym stresem, na przykład z gorączką. Jeśli podawanie dodatkowych dawek tego leku wymagane jest często i regularnie, należy skontaktować się z lekarzem w celu ponownego ustalenia dawki podtrzymującej.

Pominięcie zastosowania leku Plenadren

W przypadku pominięcia tabletki przyjmowanej rano należy zażyć ją możliwie najszybciej w późniejszej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeżeli wystąpią jakiegokolwiek oznaki lub objawy wymienione w punkcie „Konieczność podania dodatkowych dawek leku Plenadren” należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Przerwanie przyjmowania leku Plenadren

Przerwanie przyjmowania leku Plenadren może być groźne dla życia. Dlatego istotne jest nieprzerwane stosowanie leku w sposób zalecony przez lekarza. Nie należy przerywać przyjmowania tego leku bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W pierwszych tygodniach po zamianie innego hydrokortyzonu w tabletkach na Plenadren mogą wystąpić działania niepożądane. Mogące wystąpić działania niepożądane obejmują: ból żołądka, mdłości i zmęczenie. Bez konsultacji z lekarzem zazwyczaj ustępują z upływem czasu.

Działania niepożądane tego leku są następujące:

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- Zawroty głowy
- Ból głowy
- Biegunka
- Zmęczenie

Częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 10)

- Ból żołądka/zgaga, mdłości lub nudności
- Ból stawów
- Wysypka
- Swędzenie

Zgłaszano dodatkowe działania niepożądane po podaniu innych preparatów hydrokortyzonu. Leki te stosowane były także ze wskazań innych niż terapia zastępcza w niewydolności nadnerczy, często w większych dawkach. Częstość występowania tych możliwych działań niepożądanych jest nieznana (na podstawie dostępnych danych nie można oszacować częstości). W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych działań niepożądanych należy skonsultować się z lekarzem.

- Większa podatność na infekcje.
- Cukrzyca lub problemy z poziomem cukru we krwi (wykazane z badaniami krwi).
- Zatrzymanie soli i wody w organizmie powodujące obrzęki i podwyższenie ciśnienia krwi (wykazane podczas badania lekarskiego) oraz niski poziom potasu we krwi.
- Zmiany nastroju, takie jak uczucie nadmiernego podniecenia albo utrata kontaktu z rzeczywistością.

- Problemy ze snem.
- Podwyższenie ciśnienia w gałce ocznej (jaskra), zmętnienie soczewki oka (zaćma).
- Zgaga, zaostrzenie istniejącej wcześniej choroby wrzodowej żołądka.
- Osłabienie kości, które może prowadzić do złamań kości.
- Rozstępy, siniaki, wykwity trądzikopodobne, nadmierny wzrost owłosienia na twarzy, wolne tempo gojenia się ran.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Plenadren

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki i pudełku kartonowym po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Plenadren

- Substancją czynną leku jest hydrokortyzon.
Plenadren 5 mg: każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 5 mg hydrokortyzonu.
Plenadren 20 mg: każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 20 mg hydrokortyzonu.
- Pozostałe składniki to: hypromeloza (E464), celuloza mikrokrystaliczna (E460), skrobia żelowana (kukurydziana), krzemionka koloidalna bezwodna (E551) i magnezu stearynian. Otoczka składa się z mieszaniny makrogolu (3350), alkoholu poliwinylowego, talku (E553b) i tytanu tlenku (E171). Tabletki po 5 mg zawierają także żelaza czerwony tlenek (E172), żelaza żółty tlenek (E172) i żelaza czarny tlenek (E172).

Jak wygląda lek Plenadren i co zawiera opakowanie

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu są okrągłe (o średnicy 8 mm) i wypukłe. Tabletki o mocy 5 mg są różowe. Tabletki o mocy 20 mg są białe.

Plenadren dostępny jest w butelkach z zakrętką zawierających po 50 tabletek.

Wielkości opakowań:

Pudełko kartonowe zawierające jedną butelkę z 50 tabletkami o zmodyfikowanym uwalnianiu.
Pudełko kartonowe zawierające dwie butelki z 50 tabletkami o zmodyfikowanym uwalnianiu (100 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.