

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Plenadren 5 mg comprimidos de libertação modificada
Plenadren 20 mg comprimidos de libertação modificada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Plenadren 5 mg comprimidos de libertação modificada
Cada comprimido de libertação modificada contém 5 mg de hidrocortisona.

Plenadren 20 mg comprimidos de libertação modificada
Cada comprimido de libertação modificada contém 20 mg de hidrocortisona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação modificada.

Plenadren 5 mg comprimidos de libertação modificada
Os comprimidos são redondos (diâmetro de 8 mm), convexos e de cor rosa.

Plenadren 20 mg comprimidos de libertação modificada
Os comprimidos são redondos (diâmetro de 8 mm), convexos e brancos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de compromisso suprarrenal em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O Plenadren é administrado como terapêutica de manutenção. As doses orais de substituição devem ser individualizadas de acordo com a resposta clínica. A dose de manutenção normal é de 20 a 30 mg por dia, administrada uma vez ao dia pela manhã. Nos doentes com alguma produção endógena de cortisol restante, pode ser suficiente uma dose menor. 40 mg é a dose de manutenção mais elevada já estudada até à altura. Deve ser utilizada a dose de manutenção mais baixa possível. Nas situações em que o corpo é exposto a tensões físicas e/ou mentais em excesso, os doentes podem precisar de substituição adicional de comprimidos de libertação imediata de hidrocortisona, especialmente durante a tarde/noite; ver também a secção "Utilização em doença intercorrente" em que estão descritas outras formas de aumentar temporariamente a dose de hidrocortisona.

Transição de um tratamento oral convencional com glicocorticóide para o Plenadren

Ao fazer a transição dos doentes para o Plenadren a partir de uma terapêutica de substituição convencional oral com hidrocortisona três vezes ao dia, pode ser dada uma dose total diária idêntica. Devido a uma menor biodisponibilidade da dose diária de Plenadren comparada com aquela dos comprimidos convencionais de hidrocortisona administrada três vezes ao dia (ver secção 5.2), a resposta clínica precisa de ser controlada e pode ser necessária a individualização de uma dose adicional. Ainda não foi estudada a transição dos doentes para o Plenadren a partir de comprimidos de hidrocortisona, de acetato de cortisona ou de glicocorticóides sintéticos administrados duas vezes ao dia, mas a mudança

para uma dose diária de hidrocortisona equivalente de Plenadren é recomendada nestes casos; pode ser necessária a individualização de uma dose adicional.

Utilização em doença intercorrente

Durante uma doença intercorrente, deve ter-se altamente em conta o risco de desenvolvimento de compromisso suprarrenal agudo.

Em situações graves, é necessário um aumento da dose imediato e a administração oral de hidrocortisona deve ser substituída por tratamento parentérico, de preferência intravenoso. A administração intravenosa de hidrocortisona é necessária durante episódios de doença transitória, tais como infeções graves, nomeadamente no caso de gastroenterite associada a vômitos e/ou diarreia, febre alta de qualquer etiologia ou tensão física intensa como, por exemplo, em acidentes graves e cirurgia sob anestesia geral; ver a secção 4.4.

Em situações menos graves, quando a administração intravenosa de hidrocortisona não é necessária, por exemplo, infeções de baixo grau, febre de qualquer etiologia e situações de tensão, como no caso de pequenos procedimentos cirúrgicos, a dose oral de substituição normal diária deve ser aumentada temporariamente; a dose diária total deve ser aumentada pela administração da dose de manutenção duas ou três vezes ao dia com intervalos de 8 ± 2 horas (um aumento no número de administrações, não aumentando a dose da parte da manhã). Este regime foi documentado em mais de 300 episódios de doença intercorrente no âmbito do programa do estudo clínico. A critério do médico responsável pelo tratamento, os comprimidos de libertação imediata de hidrocortisona podem ser administrados em vez de Plenadren ou podem ser acrescentados ao tratamento. O aumento da dose de hidrocortisona em uma única administração aumenta a exposição plasmática total de cortisol proporcionalmente menos; ver a secção 5.2. Uma vez terminado o episódio da doença intercorrente, os doentes podem voltar a receber a dose de manutenção normal.

Populações especiais

Idosos

No caso de baixo peso corporal relacionado com a idade, a monitorização da resposta clínica é recomendada e pode ser necessário um ajuste da dose para um valor menor; ver a secção 5.2.

Compromisso renal

Não é necessário ajustar a dose para doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Para doentes com compromisso renal grave, a monitorização da resposta clínica é recomendada e pode ser necessário fazer um ajuste da dose; ver a secção 5.2.

Afeção hepática

Não é necessário ajustar a dose no caso de afeção hepática ligeira a moderada. Na presença de afeção hepática grave, a massa funcional do fígado diminui e, portanto, reduz-se igualmente a capacidade de metabolização da hidrocortisona. Por conseguinte, a monitorização da resposta clínica é recomendada e pode ser necessário fazer um ajuste da dose; ver a secção 5.2.

População pediátrica

A segurança e a eficácia do Plenadren em crianças/adolescentes com idade inferior a 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Modo de administração

Os doentes devem ser instruídos a tomarem Plenadren por via oral com um copo de água ao despertar, pelo menos, 30 minutos antes da ingestão de alimentos, de preferência na posição ereta e entre as 06:00 h e as 08:00 h da manhã. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, não devendo ser divididos, partidos, esmagados ou mastigados. Se for necessária mais de uma administração diária, a dose da manhã deverá ser dada conforme as instruções e as doses adicionais, dadas mais tarde no decorrer do dia, podem ser administradas com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Compromisso agudo das suprarrenais

Pode desenvolver-se compromisso agudo das suprarrenais em doentes com compromisso conhecido das suprarrenais que estão a tomar dose diárias desadequadas ou em situações com uma necessidade aumentada de cortisol. Foram notificados acontecimentos em doentes tratados com Plenadren. Podem desenvolver-se crises das suprarrenais em doentes com compromisso agudo das suprarrenais. Por conseguinte, os doentes devem ser advertidos quanto aos sinais e sintomas de compromisso agudo das suprarrenais e de crise das suprarrenais e sobre a necessidade de procurarem cuidados médicos imediatos.

Durante uma crise das suprarrenais, deve efetuar-se a administração parentérica, de preferência intravenosa, de hidrocortisona em doses elevadas, juntamente com uma solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %), de acordo com as diretrizes de tratamento atuais.

Infeções concomitantes

Durante doenças transitórias, como infeção de baixo grau, febre de qualquer etiologia e situações de tensão, como no caso de pequenos procedimentos cirúrgicos, a dose diária de substituição deve ser aumentada temporariamente; ver a secção 4.2, "Utilização em doença intercorrente". O doente deve ser cuidadosamente informado sobre como agir nestas situações e também aconselhado a procurar imediatamente atendimento médico se ocorrer uma deterioração aguda, nomeadamente em caso de gastroenterite, vómito e/ou diarreia levando à perda de líquidos e sal, bem como a absorção inadequada de hidrocortisona por via oral.

Os doentes com compromisso suprarrenal e infeção retroviral concomitante, como o VIH/HIV, precisam de um cuidadoso ajuste da dose devido à potencial interação com medicamentos antiretrovirais e a um aumento da dose de hidrocortisona decorrente da infeção.

Os relatórios científicos não sustentam os efeitos imunossupressores da hidrocortisona em doses que foram utilizadas para terapêutica de substituição em doentes com compromisso suprarrenal. Portanto, não há razão para acreditar que as doses de substituição de hidrocortisona irão exacerbar uma qualquer infeção sistémica ou piorar o resultado desta. Além disso, não há razão para acreditar que as doses de hidrocortisona utilizadas para terapia de substituição em casos de compromisso suprarrenal possam diminuir a resposta às vacinas e aumentar o risco de infeção generalizada com vacinas vivas.

Esvaziamento gástrico e afeções de motilidade

Os comprimidos de libertação modificada não são recomendados em doentes com aumento da motilidade gastrointestinal, i.e., diarreia crónica, devido ao risco de exposição ao cortisol prejudicada. Não existem dados sobre doentes com lento esvaziamento gástrico confirmado ou doença/afeção de motilidade diminuída. A resposta clínica deve ser monitorizada em doentes com estas condições.

Utilização de doses de hidrocortisona acima do normal

Doses elevadas (supra-fisiológicas) de hidrocortisona podem provocar um aumento da tensão arterial, retenção de sal e água e uma elevação da excreção de potássio. O tratamento a longo prazo com doses de hidrocortisona superiores às fisiológicas pode levar a manifestações clínicas semelhantes à síndrome de Cushing, com aumento da adiposidade, obesidade abdominal, hipertensão e diabetes e, portanto, resultar num aumento do risco de morbilidade cardiovascular e mortalidade.

A idade avançada e o baixo índice de massa corporal são fatores de risco conhecidos para reações adversas frequentes no que respeita a doses farmacológicas de glicocorticóides como: osteoporose, adelgaçamento da pele, diabetes mellitus, hipertensão e aumento da suscetibilidade a infeções.

Todos os glicocorticóides aumentam a excreção de cálcio e reduzem a taxa de remodelação dos ossos. Foi observado que os doentes com compromisso suprarrenal sob terapêutica a longo prazo de substituição com glicocorticóide apresentavam uma reduzida densidade mineral dos ossos.

A utilização prolongada de elevadas doses de glicocorticóides pode produzir catarata subcapsular posterior e glaucoma com possível dano aos nervos óticos. Estes efeitos não foram notificados em doentes que recebiam terapêutica de substituição com glicocorticóides em doses utilizadas no compromisso suprarrenal.

Podem ocorrer reações psiquiátricas adversas com glicocorticóides sistémicos. Isto pode ocorrer durante o início do tratamento e durante os ajustes das doses. Os riscos podem ser maiores quando são dadas doses elevadas. Na maioria dos casos, as reações são resolvidas após a redução da dose, embora possa ser necessário um tratamento específico.

Foram comunicadas crises de feocromocitoma, que podem ser fatais, após a administração de corticosteroides sistémicos. Os corticosteroides só devem ser administrados a doentes com feocromocitoma suspeito ou identificado após uma correta avaliação dos riscos/benefícios.

Função da tiróide

Os doentes com compromisso suprarrenal devem ser monitorizados no que respeita a disfunção da tiróide já que, tanto o hipotiroidismo, como o hipertiroidismo, podem influenciar significativamente a exposição da hidrocortisona administrada.

O tratamento do compromisso suprarrenal primário muitas vezes justifica o acréscimo de um mineralocorticóide.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As interações com hidrocortisona mencionadas abaixo foram notificadas após doses terapêuticas de glicocorticóides.

Indutores do CYP 3A4 potentes como fenitoína, rifabutina, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, hipericão e outros menos potentes, como os medicamentos anti-retrovirais efavirenz e nevirapina, podem aumentar a depuração metabólica do cortisol, encurtar a semi-vida terminal e, assim, reduzir os níveis circulantes e aumentar as flutuações de cortisol (devido à menor semi-vida terminal). Isto pode exigir um ajuste da dose de hidrocortisona.

Inibidores do CYP 3A4 potentes, como cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, telitromicina, claritromicina, ritonavir e sumo de toranja podem inibir o metabolismo da hidrocortisona e, assim, aumentar os níveis sanguíneos. Durante tratamento profilático a longo prazo com um qualquer dos antibióticos, deve ser tomado em conta o ajuste da dose de hidrocortisona.

O efeito dos corticosteróides pode ser reduzido para 3 a 4 dias após o tratamento com mifepristona.

A resposta clínica precisa de ser monitorizada nos doentes que receberam medicamentos que afetam o esvaziamento gástrico e a motilidade; ver a secção 4.4.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

O Plenadren pode ser utilizado durante a gravidez. Não há qualquer indicação de que a terapêutica de substituição de hidrocortisona em mulheres grávidas com compromisso suprarrenal esteja associada a um resultado adverso para a mãe e/ou para o feto. O compromisso suprarrenal não tratado durante a gravidez está associado com o mau resultado da mãe e do feto e, portanto, é importante continuar o tratamento durante a gravidez.

Os estudos de reprodução em animais revelaram que os glicocorticóides podem causar anomalias fetais e toxicidade reprodutiva (ver a secção 5.3).

A dose de hidrocortisona deve ser cuidadosamente monitorizada durante a gravidez em mulheres com compromisso suprarrenal. É recomendado administrar uma dose de acordo com a resposta clínica individual.

Amamentação

A hidrocortisona é excretada no leite materno. O Plenadren pode ser utilizado durante a amamentação. É improvável que as doses de hidrocortisona utilizadas para a terapêutica de substituição exerçam um qualquer impacto clínico significativo sobre a criança. Os filhos de mães que tomam elevadas doses de glicocorticóides sistémicos por períodos prolongados podem estar em risco de supressão suprarrenal.

Fertilidade

Foi demonstrado que os doentes com compromisso suprarrenal apresentam fertilidade reduzida, o que é mais provável devido à doença de base, mas não há qualquer indicação de que a hidrocortisona em doses para terapêutica de substituição possa vir a afetar a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O Plenadren tem uma influência pequena sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Foram notificados episódios de tonturas de curta duração e fadiga.

O compromisso suprarrenal não tratado e mal substituído pode afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A hidrocortisona é administrada como terapia de substituição destinada a restabelecer os níveis normais de cortisol. Portanto, o perfil de reações adversas no tratamento do compromisso suprarrenal não é comparável ao de outras condições que exigem doses muito mais elevadas de glicocorticóides por via oral ou parentérica.

Em termos globais, a frequência e o tipo de reações adversas foram semelhantes para os comprimidos de libertação modificada de Plenadren administrados uma vez ao dia e os comprimidos de hidrocortisona administrados três vezes ao dia num estudo com 12 semanas de duração. Houve um aumento inicial na frequência das reações adversas em cerca de um em cada cinco doentes, observados por até oito semanas após a primeira alteração do regime com comprimidos convencionais de hidrocortisona administrados três vezes ao dia para os comprimidos de libertação modificada administrados uma vez ao dia. No entanto, estas reações adversas (dor abdominal, diarreia, náusea e fadiga) são ligeiras ou moderadas, transitórias, de curta duração, mas podem exigir o ajuste da dose ou medicamentos adicionais concomitantes, ver a secção 4.2. A fadiga foi notificada como de ocorrência muito frequente.

Reações adversas em forma tabelar

No total, 80 doentes (173 doentes-anos de dados) foram tratados com hidrocortisona de libertação modificada em estudos clínicos. As reações adversas observadas a partir destes estudos e da vigilância pós-comercialização estão abaixo mencionadas por classe de sistema de órgãos e frequência da seguinte forma:

Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$).

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Frequência de reações adversas	
	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Vertigens Cefaleia	
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Dor abdominal alta Náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido Erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	

Além disso, as seguintes reações adversas foram notificadas para outros medicamentos de hidrocortisona administrados para indicações diferentes da terapêutica de substituição para compromisso suprarrenal em doses mais elevadas (frequências desconhecidas).

Doenças do sistema imunitário

Ativação de infecção (tuberculose, infecções fúngicas e virais, incluindo herpes).

Doenças endócrinas

Indução de intolerância à glicose ou diabetes mellitus.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Retenção de sódio e água e tendência a formação de edemas, hipertensão, hipocalemia.

Perturbações do foro psiquiátrico

Euforia e psicose, insónia.

Afeções oculares

Aumento da tensão intraocular e catarata.

Doenças gastrointestinais

Dispepsia e deterioração de úlcera gástrica existente.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Sintomas semelhantes aos da síndrome de Cushing, estrias, equimoses, acne e hirsutismo, cicatrização prejudicada.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Osteoporose com fraturas espontâneas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

São raras as notificações de toxicidade aguda e/ou óbitos após sobredosagem de hidrocortisona. Não há antídoto disponível. Os sintomas podem variar desde excitação/estimulação até mania ou psicose. Os sinais incluem tensão alta, níveis elevados de glicose plasmática e hipocalemia. Provavelmente, não é indicado tratamento para as reações devidas ao envenenamento crónico, a menos que o doente tenha uma condição que o tornasse extraordinariamente suscetível aos efeitos nocivos da hidrocortisona. Neste caso, o tratamento sintomático deve ser instituído quando necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: corticosteróides de uso sistêmico, glicocorticóides. Código ATC: H02AB09.

Efeitos farmacodinâmicos

A hidrocortisona é um glicocorticóide e a forma sintética do cortisol produzido endogenamente. Os glicocorticóides são esteróides importantes para o metabolismo intermediário, para a função imunitária, para os tecidos conjuntivo e musculoesquelético e para o cérebro. O cortisol é o principal glicocorticóide secretado pelo córtex suprarrenal.

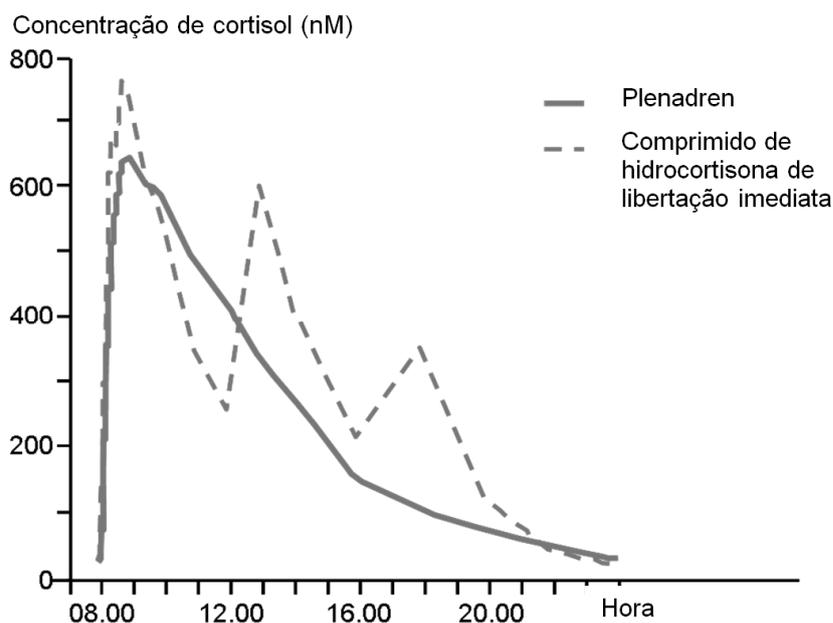
Os glicocorticóides de ocorrência natural (hidrocortisona e cortisol), que também têm propriedades de retenção de sal, são utilizados como terapia de substituição em compromisso suprarrenal. Eles também são utilizados pelos seus potentes efeitos anti-inflamatórios em afeções dos vários sistemas orgânicos. Os glicocorticóides provocam efeitos metabólicos profundos e variados. Além disso, eles modificam as respostas imunitárias do organismo a diversos estímulos.

Eficácia clínica

O estudo principal foi um ensaio aleatório, multicêntrico e cruzado, com duração de 12 semanas divididas em 2 períodos, realizado em 64 doentes com compromisso suprarrenal primário, 11 dos quais tinham diabetes mellitus concomitante e 11 tinham hipertensão. O estudo comparou comprimidos de libertação modificada administrados uma vez ao dia com comprimidos convencionais administrados três vezes ao dia usando a mesma dose diária de hidrocortisona (20 a 40 mg).

Comparado com comprimidos convencionais administrados três vezes ao dia, os comprimidos de libertação modificada com administração uma vez ao dia resultaram num aumento da exposição do cortisol durante as primeiras quatro horas após a ingestão da manhã, mas ocorreu uma redução da exposição ao final da tarde/noite e ao longo do período de 24 horas (Figura 1).

Figura 1. Concentração média observada de cortisol sérico *versus* horas em seguida a doses únicas e múltiplas em doentes portadores de compromisso suprarrenal primário (n = 62) após a administração oral de Plenadren administrados uma vez ao dia e hidrocortisona três vezes ao dia.



5.2. Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, a hidrocortisona é rápida e bem absorvida pelo trato gastrointestinal e a absorção foi notificada como sendo superior a 95 % para uma dose de 20 mg por via oral (comprimidos). A hidrocortisona é uma substância ativa de classe II de acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica (BCS), com uma alta permeabilidade intestinal e uma velocidade de dissolução baixa, nomeadamente em doses mais elevadas. O comprimido de libertação modificada tem uma camada de revestimento externo que proporciona uma libertação imediata do fármaco e um núcleo de libertação prolongada. A parte de libertação imediata proporciona um rápido início de absorção e a parte de libertação prolongada fornece um perfil plasmático mais alargado de cortisol. A biodisponibilidade (AUC_{0-24h}) é 20 % menor com o comprimido de libertação modificada em comparação com a mesma dose diária de hidrocortisona dada na forma de comprimidos convencionais três vezes ao dia. O aumento da dose oral provocou um aumento da exposição plasmática total de cortisol inferior ao proporcional. A exposição aumentou três vezes quando a dose de hidrocortisona de libertação modificada aumentou de 5 mg para 20 mg.

A velocidade de absorção de hidrocortisona foi reduzida após a ingestão de alimentos, resultando num atraso no tempo de concentração plasmática máxima de, em média, menos de 1 hora a mais de 2,5 horas. Por outro lado, a extensão da absorção e da biodisponibilidade foi, aproximadamente, 30 % maior para o comprimido de 20 mg após a ingestão de alimentos em comparação com o jejum e não houve problemas de absorção ou de libertação rápida da substância ativa da dose (*dose-dumping*).

Distribuição

No plasma, o cortisol encontra-se ligado à globulina de ligação a corticosteróides (CBG, também chamada de transcortina) e à albumina. A ligação é de cerca de 90 %.

Eliminação

A semi-vida terminal foi referida como sendo de cerca de 1,5 horas após administração intravenosa e oral de comprimidos de hidrocortisona. A semi-vida terminal do cortisol após administração de Plenadren foi de cerca de 3 horas com controlo da libertação da formulação. Esta semi-vida terminal é semelhante à farmacocinética do cortisol endógeno, o qual tem igualmente controlo da segregação.

A hidrocortisona (cortisol) é um fármaco lipofílico que é completamente eliminado pelo metabolismo com uma baixa depuração e, conseqüentemente, baixas taxas de extração intestinal e hepática.

A hidrocortisona é completamente eliminada via metabolismo pelas enzimas 11 β HSD dos tipos 1 e 2 e pelo CYP 3A4 no fígado e no tecido periférico. O CYP 3A4 está envolvido na depuração do cortisol pela formação de 6 β -hidroxicortisol que é excretado na urina. O transporte de cortisol através das membranas deve ser mediado principalmente por difusão passiva e, portanto, as depurações renal e biliar são insignificantes.

Populações especiais

Compromisso renal

Uma pequena quantidade de cortisol é excretada na forma inalterada na urina (< 0,5% da produção diária), o que significa que o cortisol é totalmente eliminado pelo metabolismo. Visto que o compromisso renal grave pode afetar os medicamentos que são completamente eliminados por meio do metabolismo, pode ser necessário o ajuste da dose.

Afeção hepática

Não há estudos realizados em doentes com afeção hepática, porém, os dados na literatura sobre a hidrocortisona sustentam não ser necessário ajustar a dose no caso de afeção hepática ligeira a moderada. Na presença de afeção hepática grave, a massa funcional do fígado diminui e, portanto, reduz-se a capacidade de metabolização da hidrocortisona. Isto pode exigir um ajuste individual da dose.

População pediátrica

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em crianças ou adolescentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Experiências com animais revelaram que a exposição pré-natal a doses muito elevadas de glicocorticóides podem induzir malformações (fenda palatina, malformações esqueléticas). Os estudos em animais também demonstraram que a exposição pré-natal a elevadas doses de glicocorticóides (mas em doses inferiores às teratogénicas) pode estar associada ao maior risco de atraso do crescimento intra-uterino, à doença cardiovascular na idade adulta e a alterações permanentes na densidade do recetor de glicocorticóides, na rotatividade de neurotransmissores e no comportamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Hipromelose
Celulose microcristalina
Amido (de milho) pré-gelatinizado
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Plenadren 5 mg comprimidos de libertação modificada

Macrogol (3350)
Álcool polivinílico
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro negro (E172)

Plenadren 20 mg comprimidos de libertação modificada

Macrogol (3350)
Álcool polivinílico
Talco
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não exige quaisquer condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de HDPE com tampa de rosca PP contendo 50 comprimidos de libertação modificada.

Caixa contendo 1 frasco com 50 comprimidos de libertação modificada.

Caixa contendo 2 frascos com 50 comprimidos de libertação modificada (100 comprimidos).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Plenadren 5 mg comprimidos de libertação modificada

EU/1/11/715/001

EU/1/11/715/003

Plenadren 20 mg comprimidos de libertação modificada

EU/1/11/715/002

EU/1/11/715/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 3 de Novembro de 2011

Data da última renovação: 8 de agosto de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no sítio eletrónico da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela liberação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERNA**CAIXA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Plenadren 5 mg comprimidos de liberação modificada
hidrocortisona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de liberação modificada contém hidrocortisona 5 mg.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos de liberação modificada.

50 comprimidos de liberação modificada.

100 comprimidos de liberação modificada (2x50).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, não devendo ser divididos, partidos, esmagados ou mastigados.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/715/001 50 comprimidos de libertação modificada
EU/1/11/715/003 100 (2x50) comprimidos de libertação modificada

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Plenadren 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Plenadren 5 mg comprimidos de liberação modificada
hidrocortisona
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 comprimidos de liberação modificada

6. OUTROS

Takeda

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERNA**CAIXA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Plenadren 20 mg comprimidos de liberação modificada
hidrocortisona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de liberação modificada contém hidrocortisona 20 mg.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos de liberação modificada.

50 comprimidos de liberação modificada.

100 comprimidos de liberação modificada (2x50).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, não devendo ser divididos, partidos, esmagados ou mastigados.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/715/002 50 comprimidos de libertação modificada
EU/1/11/715/006 100 (2x50) comprimidos de libertação modificada

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Plenadren 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Plenadren 20 mg comprimidos de liberação modificada
hidrocortisona
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 comprimidos de liberação modificada

6. OUTROS

Takeda

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Plenadren 5 mg comprimidos de libertação modificada Plenadren 20 mg comprimidos de libertação modificada hidrocortisona

Leia com atenção este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é o Plenadren e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Plenadren
3. Como tomar Plenadren
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Plenadren
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é o Plenadren e para que é utilizado

O Plenadren contém uma substância chamada hidrocortisona (às vezes chamada cortisol). A hidrocortisona é um glicocorticóide. Pertence a um grupo de medicamentos chamados corticosteróides. Os glicocorticóides ocorrem naturalmente no corpo e ajudam a manter a sua saúde e o bem-estar em geral.

O Plenadren é utilizado em adultos para tratar uma condição conhecida como compromisso suprarrenal, ou deficiência de cortisol. O compromisso suprarrenal surge quando suas glândulas adrenais (ou suprarrenais, logo acima dos rins) não produzem suficiente hormona cortisol. Os doentes que sofrem de compromisso suprarrenal de longo prazo (crónico) precisam de uma terapia de substituição (ou reposição) para poderem sobreviver.

O Plenadren substitui ou repõe o cortisol natural que está em falta no compromisso suprarrenal. O medicamento fornece hidrocortisona ao seu corpo ao longo do dia. Os níveis de cortisol no sangue aumentam rapidamente até um nível máximo, cerca de 1 hora depois de tomar o comprimido de manhã e, em seguida, diminuem gradualmente ao longo do dia com um nível de cortisol igual a zero ou quase zero no sangue ao final da tarde e à noite quando os níveis devem ser baixos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Plenadren

Não tomar Plenadren

- se tem alergia à hidrocortisona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Plenadren

- se tiver uma condição que o torna incapaz de tomar este medicamento ou se o mesmo não é absorvido adequadamente pelo estômago. Isto poderá acontecer se tiver problemas de estômago que acarretem vômito e/ou diarreia. Nestas situações, deve procurar cuidados médicos imediatos

a fim de receber tratamento com injeções de hidrocortisona e administração adicional de líquidos.

- se tiver uma doença temporária ou de curta duração, como infeções, febre ou situações que provocam uma grande quantidade de tensão física, como uma cirurgia: a sua dose de hidrocortisona tem de ser temporariamente aumentada. Pergunte prontamente ao seu médico informações sobre como deve lidar com estas situações. Se vier a ser submetido a uma cirurgia, informe antes o seu médico/dentista de que está a tomar este medicamento.
- se, por qualquer outra razão, a sua saúde geral estiver em declínio, embora esteja a tomar o medicamento conforme receitado; procure assistência médica imediata.
- se tiver feocromocitoma (um tumor raro das glândulas suprarrenais).
- se a sua glândula tiróide não estiver a funcionar normalmente, informe o seu médico, pois poderá ser necessário ajustar a sua dose de Plenadren.

Crianças e adolescentes

Plenadren não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, já que não foi estudado nestes doentes.

Outros medicamentos e Plenadren

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou puder vir a tomar outros medicamentos. Durante tratamento a longo prazo com medicamentos que tratam as infeções (antibióticos), poderá ser necessário que o médico ajuste a dose de Plenadren. Se utilizado com mifepristona, um tratamento administrado para interromper uma gravidez, o efeito do Plenadren pode ser diminuído.

Além disso, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos, já que poderá ser necessário ajustar a dose do Plenadren.

- Fenitoína, carbamazepina e barbitúricos - utilizados para tratar a epilepsia
- Rifampicina ou rifabutina - utilizados no tratamento da tuberculose
- Ritonavir, efavirenz e nevirapina - utilizados para tratar a infeção pelo VIH
- Hipericão - utilizada para tratar a depressão e outras condições
- Cetoconazol, itraconazol, posaconazol e voriconazol - utilizados para o tratamento de infeções fúngicas
- Eritromicina, telitromicina e claritromicina - utilizados para tratar infeções bacterianas

Plenadren com alimentos e bebidas

Não tome este medicamento com sumo de toranja pois o sumo irá interferir com a ação do medicamento.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

É importante continuar o tratamento com Plenadren durante a gravidez. Não é provável que o tratamento em mulheres grávidas com compromisso suprarrenal provoque quaisquer efeitos nocivos na mãe e/ou no bebé. Deve informar o seu médico se ficar grávida, já que a dose de Plenadren pode ter de ser ajustada.

O Plenadren pode ser utilizado durante a amamentação. A hidrocortisona é excretada no leite materno. É improvável que as doses de hidrocortisona utilizadas para a terapêutica de substituição exerçam qualquer efeito sobre a criança. Porém, fale com o seu médico se tem a intenção de amamentar seu bebé.

A fertilidade em mulheres com compromisso das suprarrenais ou com deficiência de cortisol pode ficar reduzida. Não existe indicação de que Plenadren em doses utilizadas para terapêutica de substituição terá um efeitos na fertilidade.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento pode ter uma influência pequena sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Foram comunicados episódios de tonturas (vertigens) de curta duração e fadiga extrema. O compromisso suprarrenal não tratado ou com tratamento fraco, diminui a capacidade de concentração e irá afetar as capacidades de condução e utilização de máquinas. Portanto, é importante tomar este medicamento conforme indicado pelo seu médico quando for conduzir ou utilizar máquinas. Se for afetado, deverá falar com o seu médico antes de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como tomar Plenadren

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. A dose é específica para si e é decidida pelo seu médico.

- Os doentes devem tomar os comprimidos inteiros de Plenadren por via oral com um copo de água ao despertarem pela manhã, pelo menos, 30 minutos antes do pequeno-almoço, de preferência entre as 06:00 h e as 08:00 h da manhã.
- Tome o medicamento preferivelmente em posição ereta (de pé).
- Os comprimidos não devem ser divididos, partidos, esmagados ou mastigados. Este tipo de comprimido fornece hidrocortisona ao seu corpo ao longo do dia. Se forem divididos, partidos, esmagados ou mastigados, isto poderá impedir que a dose de hidrocortisona que contém cubra toda a duração do dia como deveria.

Necessidade de doses adicionais de Plenadren

Durante doenças temporárias ou de curta duração, como infeções, febre, ou tensão física devida a uma cirurgia, o seu corpo irá precisar de mais hidrocortisona pois ele não conseguirá produzir a quantidade adicional de cortisol exigida nestas situações. Portanto, a dose deverá ser aumentada temporariamente e o seu médico poderá aconselhá-lo a utilizar outros comprimidos de hidrocortisona em substituição, ou como complemento, ao Plenadren. Fale com o seu médico sobre isto e siga as instruções sobre como agir nestas situações.

A dose diária de Plenadren pode ter de ser duplicada ou triplicada em condições mais moderadas, como uma infeção leve ou tensão (stresse). Assim, deverá tomar a segunda dose deste medicamento entre 6 a 10 horas após a dose matinal. Se não for suficiente duplicar a dose diária, deverá tomar uma terceira dose entre 6 a 10 horas após a segunda dose (a intervalos de 6 a 10 horas entre as doses). Uma vez terminado o episódio da doença, poderá voltar a receber a dose de manutenção normal deste medicamento.

Os seguintes sinais e sintomas podem sugerir que precisa de tomar doses adicionais de Plenadren ou outras formas de hidrocortisona: fadiga, perda de peso, desconforto no estômago, sensação de atordoamento ao passar de uma posição sentada para de pé ou tonturas ao por-se de pé, escurecimento da sua pele, em particular nas dobras da pele e zonas expostas. Contacte prontamente o seu médico para se aconselhar se notar qualquer uma destas situações.

Contudo, **procure ajuda médica imediata** se notar qualquer um dos seguintes: fraqueza intensa, desmaios, dor abdominal, náuseas, vômitos, dores de costas, confusão, estado de consciência reduzido, delírio (estado muito confuso).

Se tomar mais Plenadren do que deveria

Uma dose muito alta deste medicamento por mais de alguns dias pode ser prejudicial à sua saúde. A sua tensão arterial poderá aumentar, poderá ganhar peso extra e seu nível de açúcar no sangue poderá tornar-se demasiado alto. É necessária ocasionalmente uma dose maior para que o corpo possa lidar com o aumento do stresse, como no caso de uma febre. Se forem necessárias doses extras com frequência e regularidade, deverá entrar em contacto com o seu médico para uma reavaliação da sua dose de manutenção.

Caso se tenha esquecido de tomar Plenadren

Se esqueceu de tomar o comprimido pela manhã, tome-o assim que possível. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Contacte o seu médico imediatamente, se tiver quaisquer sinais ou sintomas listados na secção “Necessidade de doses adicionais de Plenadren”.

Se parar de tomar Plenadren

Parar o tratamento com Plenadren por conta própria pode ser fatal. Portanto, convém continuar a tomar este medicamento conforme receitado pelo seu médico. Antes de parar de o tomar, fale com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se está a mudar o tratamento com comprimidos de hidrocortisona para passar a utilizar o Plenadren, pode ser que se manifestem efeitos indesejáveis durante as primeiras semanas. Estes efeitos indesejáveis podem ser: dor de estômago, sensação de mal-estar e cansaço. Eles normalmente irão desaparecer com o tempo; caso contrário, fale com o seu médico.

Os efeitos indesejáveis deste medicamento são:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Tonturas
- Dor de cabeça
- Diarreia
- Cansaço

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Dor de estômago/azia, náuseas
- Dor nas articulações
- Erupção cutânea
- Comichão

Efeitos indesejáveis adicionais foram comunicados no caso de outros medicamentos à base de hidrocortisona. Estes medicamentos foram igualmente administrados para outras indicações que não a terapêutica de substituição para compromisso suprarrenal, muitas vezes em doses mais altas. As frequências destes possíveis efeitos indesejáveis não são conhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis). Fale com o seu médico se estiver a sentir quaisquer destes efeitos indesejáveis.

- Maior suscetibilidade a infeções
- Diabetes ou problemas com os níveis de glicose no sangue (revelados nas análises ao sangue)
- Retenção de sal e água causando inchaço e tensão arterial alta (revelados na análise clínica) e baixo nível de potássio no sangue
- Modificações do humor, como sensação de excitação demasiada ou perda de contacto com a realidade
- Dificuldade em dormir
- Tensão ocular elevada (glaucoma), opacificação da lente ocular (catarata)
- Azia e deterioração de uma qualquer úlcera existente no estômago
- Enfraquecimento dos ossos - isto pode causar fraturas ósseas

- Estrias, nódos negros, erupção na pele semelhante à da acne, crescimento excessivo de pêlos na cara, cicatrização lenta

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Plenadren

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior após a abreviatura utilizada para o prazo de validade (EXP.). O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não exige quaisquer condições especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Plenadren contém:

- A substância ativa é a hidrocortisona.
Plenadren 5 mg: cada comprimido de libertação modificada contém 5 mg de hidrocortisona.
Plenadren 20 mg: cada comprimido de libertação modificada contém 20 mg de hidrocortisona.
- Os outros componentes são: hipromelose (E464), celulose microcristalina (E460), amido (de milho) pré-gelatinizado, sílica coloidal anidra (E551) e estearato de magnésio. O sistema de revestimento é uma mistura de macrogol (3350), álcool polivinílico, talco (E553b) e óxido de titânio (E171). Os comprimidos de 5 mg também contêm óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro negro (E172).

Qual o aspeto de Plenadren e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de libertação modificada são redondos (diâmetro de 8 mm) e convexos.

Os comprimidos de 5 mg são de cor rosa.

Os comprimidos de 20 mg são de cor branca.

O Plenadren vem acondicionado em frascos com tampa de rosca com 50 comprimidos;

Apresentação:

Caixas contendo 1 frasco com 50 comprimidos de libertação modificada.

Caixas contendo 2 frascos com 50 comprimidos de libertação modificada (100 comprimidos).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Outras fontes de informação

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.eu>. Também existem links para outros sites sobre doenças raras e tratamentos.