

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Plenadren 5 mg tablety s řízeným uvolňováním  
Plenadren 20 mg tablety s řízeným uvolňováním

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Plenadren 5 mg tablety s řízeným uvolňováním

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje hydrocortisonum 5 mg.

### Plenadren 20 mg tablety s řízeným uvolňováním

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje hydrocortisonum 20 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním.

### Plenadren 5 mg tablety s řízeným uvolňováním

Tablety jsou kulaté (o průměru 8 mm), konvexní a růžové.

### Plenadren 20 mg tablety s řízeným uvolňováním

Tablety jsou kulaté (o průměru 8 mm), konvexní a bílé.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba adrenální insuficience u dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Přípravek Plenadren se podává jako udržovací léčba. Perorální substituční dávky musí být stanoveny individuálně na základě klinické odpovědi. Běžná udržovací dávka činí 20 – 30 mg denně a podává se jednou denně ráno. U pacientů s určitou zbytkovou endogenní tvorbou kortizolu může být dostačující nižší dávka. Nejvyšší ve studiích zkoumaná udržovací dávka činí 40 mg. Mělo by se použít nejnižší možné dávkování. V situacích, kdy je tělo vystaveno nadměrnému fyzickému a/nebo psychickému stresu, mohou pacienti vyžadovat doplňkovou substituci tabletami hydrokortizonu s okamžitým uvolňováním, zejména odpoledne/večer, viz také bod „Použití při souběžném onemocnění“, ve kterém jsou popsány další způsoby, jak dočasně zvýšit dávku hydrokortizonu.

#### Převedení z tradiční perorální léčby glukokortikoidy na přípravek Plenadren

Při převádění pacientů z tradiční perorální substituční léčby hydrokortizonem podávané třikrát denně na přípravek Plenadren se může podávat stejná celková denní dávka. Vzhledem k nižší biologické dostupnosti denní dávky přípravku Plenadren v porovnání s dávkou konvenčních tablet hydrokortizonu podávaných třikrát denně (viz bod 5.2) je třeba sledovat klinickou odpověď a může být zapotřebí další individuální

stanovení dávky. Převádění pacientů z tablet hydrokortizonu podávaných dvakrát denně, kortizonu acetátu nebo syntetických glukokortikoidů na přípravek Plenadren nebylo ve studiích zkoumáno, avšak v těchto případech se doporučuje převedení na stejnou denní dávku přípravku Plenadren; může být zapotřebí další individuální stanovení dávky.

#### Použití při souběžném onemocnění

Při souběžném onemocnění je nutné mít na paměti riziko rozvoje akutní adrenální insuficience.

V závažných situacích je zapotřebí okamžitě zvýšit dávku a perorální podávání hydrokortizonu musí být nahrazeno parenterální, nejlépe intravenózní léčbou. Intravenózní podávání hydrokortizonu je nutné při přechodných epizodách onemocnění, jako jsou závažné infekce, zejména gastroenteritida spojená se zvracením a/nebo průjmem, vysoká horečka jakékoli etiologie, či při nadměrném fyzickém stresu, například při závažné nehodě a chirurgickém zákroku při celkové narkóze, viz bod 4.4.

V méně závažných situacích, které nevyžadují intravenózní podávání hydrokortizonu, jako jsou například infekce nízkého stupně, horečka jakékoli etiologie a stresující situace, například menší chirurgické zákroky, musí být běžná denní perorální substituční dávka dočasně zvýšena; celková denní dávka by se měla zvýšit podáváním udržovací dávky dvakrát nebo třikrát denně s odstupem  $8 \pm 2$  hodiny (jedná se o zvýšení četnosti podávání, nikoli zvýšení ranní dávky). Tento režim byl zdokumentován u více než 300 epizod souběžného onemocnění v programu klinické studie. Na základě uvážení ošetřujícího lékaře je možné místo přípravku Plenadren podat tablety hydrokortizonu s okamžitým uvolňováním anebo je k léčbě přidat. Zvýšení dávky hydrokortizonu pouze v rámci jedné dávky zvyšuje celkovou plazmatickou expozici kortizolu v menší míře než proporcionálně, viz bod 5.2. Jakmile epizoda souběžného onemocnění odezní, mohou se pacienti vrátit k běžné udržovací dávce.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Starší pacienti*

V případě nízké tělesné hmotnosti související s věkem se doporučuje sledovat klinickou odpověď a může být zapotřebí snížit dávku, viz bod 5.2.

##### *Postižení ledvin*

U pacientů s mírným až středně závažným postižením ledvin není třeba upravovat dávkování. U pacientů se závažným postižením ledvin se doporučuje sledovat klinickou odpověď a může být zapotřebí dávkování upravit, viz bod 5.2.

##### *Postižení jater*

Při mírném až středně závažném postižením jater není třeba upravovat dávkování. V případech závažného postižení jater se snižuje funkční hmota jater a tudíž i schopnost metabolizovat hydrokortizon. Proto se doporučuje sledovat klinickou odpověď a může být zapotřebí upravit dávkování, viz bod 5.2.

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Plenadren u dětí / dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Pacienti by měli být poučeni, aby užívali přípravek Plenadren perorálně a zapili jej sklenicí vody po probuzení, nejméně 30 minut před jídlem, pokud možno ve vzpřímené pozici a mezi 6. a 8. hodinou ranní. Tablety by se měly polykat vcelku, neměly by se púlit, žvýkat ani drtit. Pokud je zapotřebí podat přípravek více než jednou denně, měla by se ranní dávka užít tak, jak bylo uvedeno, přičemž doplňující dávky lze podat později během dne při jídle nebo na lačno.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Akutní adrenální insuficience

Akutní adrenální insuficience se může rozvinout u pacientů se známou adrenální insuficiencí, kteří jsou léčeni neadekvátními denními dávkami, nebo v situacích, kdy je zvýšená potřeba kortizolu. U pacientů léčených přípravkem Plenadren byly hlášeny takové případy. U pacientů s akutní adrenální insuficiencí se může rozvinout adrenální krize. Pacienty je proto nutné poučit o známkách a příznacích akutní adrenální insuficience a adrenální krize a o nutnosti vyhledat okamžitě lékaře.

Během adrenální krize se mají podávat parenterálně, nejlépe intravenózně vysoké dávky hydrokortizonu společně s infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) podle léčby, která je v té době předepsaná.

#### Souběžné infekce

Během přechodných onemocnění, jako jsou například infekce nízkého stupně a horečka jakékoli etiologie, a ve stresujících situacích, například při menších chirurgických zákrocích, se musí dočasně zvýšit denní substituční dávka, viz bod 4.2 „Použití při souběžném onemocnění“. Pacienta je nutné pečlivě informovat o tom, jak se v takových situacích zachovat, a je třeba mu doporučit, aby okamžitě vyhledal lékařskou pomoc, pokud se objeví náhlé zhoršení stavu, zejména v případech gastroenteritidy, zvracení a/nebo průjmu vedoucích ke ztrátě tekutin a solí a rovněž k nedostatečnému vstřebávání perorálního hydrokortizonu.

Pacienti s adrenální insuficiencí a souběžnou retrovirovou infekcí, jako je HIV, potřebují pečlivé upravení dávky vzhledem k možné interakci antiretrovirových léčivých přípravků a zvýšené dávky hydrokortizonu kvůli infekci.

Vědecké zprávy nepodporují imunosupresivní účinky hydrokortizonu v dávkách, které se používají k substituční léčbě pacientů s adrenální insuficiencí. Proto neexistuje důvod domnívat se, že substituční dávky hydrokortizonu zhorší jakoukoli systémovou infekci či zhorší následky takové infekce. Dále není důvod se domnívat, že by dávky hydrokortizonu používané k substituční léčbě adrenální insuficience mohly snížit odpověď na vakcíny a zvýšit riziko vzniku generalizované infekce při použití živých vakcín.

#### Poruchy vyprazdňování žaludku a gastrointestinální motility

Tablety s řízeným uvolňováním se nedoporučují pacientům se zvýšenou gastrointestinální motilitou, tj. s chronickým průjmem, kvůli riziku snížené expozice kortizolu. Nejsou k dispozici žádné údaje u pacientů s potvrzenou diagnózou pomalého vyprazdňování žaludku nebo poruchou/onemocněním snížené motility. U pacientů s tímto onemocněním by se měla sledovat klinická odpověď.

#### Použití vyšších než běžných dávek hydrokortizonu

Vysoké (vyšší než fyziologické) dávkování hydrokortizonu může způsobit zvýšení krevního tlaku, zadržování solí a vody a zvýšené vylučování draslíku. Dlouhodobá léčba hydrokortizonem v dávkách vyšších než fyziologických může vést ke klinickým příznakům připomínajícím Cushingův syndrom se zvýšeným množstvím tukové tkáně, břišní obezitou, hypertenzí a cukrovkou, a mít tak za následek zvýšené riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

Vysoký věk a nízký index tělesné hmotnosti jsou známé jako rizikové faktory častých nežádoucích reakcí na farmakologické dávky glukokortikoidů. Patří mezi ně osteoporóza, ztenčení kůže, diabetes mellitus, hypertenze a zvýšená náchylnost k infekcím.

Všechny glukokortikoidy zvyšují vylučování vápníku a snižují rychlost přestavby kostní tkáně. Zjistilo se, že pacienti s adrenální insuficiencí na dlouhodobé substituční léčbě glukokortikoidy mají sníženou hustotu kostní tkáně.

Dlouhodobé užívání vysokých dávek glukokortikoidů může vyvolat zadní subkapsulární kataraktu a glaukom s možným poškozením zrakových nervů. Tyto účinky nebyly hlášeny u pacientů, kterým se podávaly jako substituční léčba glukokortikoidy v dávkách používaných při léčbě adrenální insuficience.

Při užívání systémových glukokortikoidů se mohou vyskytnout psychiatrické nežádoucí reakce. Ty se mohou objevit při zahájení léčby a během úprav dávkování. Při podávání vysokých dávek mohou být rizika vyšší. Většina reakcí odezní po snížení dávky, avšak může být nutná zvláštní léčba.

#### Funkce štítné žlázy

Pacienti s adrenální insuficiencí by měli být sledováni s ohledem na dysfunkci štítné žlázy, neboť jak hypotyreóza, tak hypertyreóza mohou výrazně ovlivnit expozici podávaného hydrokortizonu.

Léčba primární adrenální insuficience často vyžaduje doplnění mineralokortikoidu.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Po podání terapeutických dávek glukokortikoidů byly hlášeny níže uvedené interakce s hydrokortizonem.

Silné induktory cytochromu CYP 3A4, jako je fenytoin, rifabutin, karbamazepin, barbituráty, rifampicin, třezalka tečkovaná a méně účinné induktory, jako jsou antiretrovirové léčivé přípravky efavirenz a nevirapin, mohou zvýšit metabolickou clearance kortizolu, snížit jeho terminální poločas, a snížit tak hladinu kortizolu v krevním oběhu a zvýšit jeho fluktuaci (díky kratšímu terminálnímu poločasu). Tato skutečnost může vyžadovat úpravu dávkování hydrokortizonu.

Silné inhibitory cytochromu CYP 3A4, jako je ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, telitromycin, klaritromycin, ritonavir a šťáva z grapefruitu, mohou zabraňovat metabolismu hydrokortizonu, a zvýšit tak jeho hladinu v krvi. Během dlouhodobé profylaktické léčby kterýmkoli z těchto antibiotik by se měla zvážit úprava dávkování hydrokortizonu.

Účinek kortikosteroidů může být snížen po dobu 3–4 dní po léčbě mifepristonem.

U pacientů užívajících léčivé přípravky ovlivňující vyprazdňování žaludku a gastrointestinální motilitu je třeba sledovat klinickou odpověď, viz bod 4.4.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Přípravek Plenadren lze v těhotenství podávat. Nic nenasvědčuje tomu, že by byla substituční léčba hydrokortizonem u těhotných žen s adrenální insuficiencí spojena s nežádoucími následky pro matku a/nebo plod. Neléčená adrenální insuficience v průběhu těhotenství vede k nepříznivým následkům pro matku i plod, a proto je důležité v léčbě během těhotenství pokračovat.

Reprodukční studie na zvířatech prokázaly, že glukokortikoidy mohou způsobit abnormality plodu a reprodukční toxicitu, viz bod 5.3.

Dávka hydrokortizonu by se měla u žen s adrenální insuficiencí během těhotenství pečlivě sledovat. Doporučuje se dávkování na základě individuální klinické odpovědi.

#### Kojení

Hydrokortizon se vylučuje do mateřského mléka. Přípravek Plenadren lze během kojení podávat. Je nepravděpodobné, že by dávky hydrokortizonu použité v substituční léčbě měly na dítě jakýkoli klinicky významný dopad. Kojenci matek, které užívají vysoké dávky systémových glukokortikoidů po dlouhá období, mohou být vystaveni riziku potlačení funkce nadledvin.

#### Fertilita

U pacientek s adrenální insuficiencí bylo prokázáno snížení parity, což je nejpravděpodobněji způsobeno základním onemocněním, avšak nic nenasvědčuje tomu, že by dávky hydrokortizonu při substituční léčbě měly vliv na fertilitu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Plenadren má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Byla hlášena únava a krátkodobé epizody závratě.

Neléčená či nedostatečně kompenzovaná adrenální insuficience může ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn profilu bezpečnosti

Hydrokortizon se podává jako substituční léčba s cílem obnovit normální hladinu kortizolu. Profil nežádoucích reakcí při léčbě adrenální insuficience proto nelze srovnávat s profilem při jiných onemocněních, která vyžadují mnohem vyšší dávky perorálních nebo parenterálních glukokortikoidů.

Ve 12týdenní studii byly celkově četnost a typ nežádoucích reakcí podobné u tablet přípravku Plenadren s řízeným uvolňováním jako u tablet hydrokortizonu podávaných třikrát denně. Během 8 týdnů po prvním převedení pacientů z konvenčních tablet hydrokortizonu podávaných třikrát denně na tablety s řízeným uvolňováním podávané jednou denně byl pozorován u přibližně 1 z 5 pacientů nárůst četnosti nežádoucích reakcí. Tyto nežádoucí reakce (bolesti břicha, průjem, nevolnost a únava) však jsou mírné až středně závažné, přechodné a krátkého trvání, mohou však vyžadovat úpravu dávky či doplňující souběžně podávané léčivé přípravky, viz také bod 4.2. Únava byla hlášena jako velmi častá.

#### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

V klinických studiích bylo hydrokortizonem s řízeným uvolňováním léčeno celkem 80 pacientů (173 pacientoroků údajů). Níže jsou uvedeny nežádoucí reakce z těchto studií a ze sledování po uvedení na trh a jsou členěné podle třídy orgánových systémů a četnosti výskytu následujícím způsobem:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ).

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence nežádoucích účinků	
	Velmi časté	Časté

Poruchy nervového systému	Vertigo Bolest hlavy	
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Bolest horní poloviny břicha Nausea
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Pruritus Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	

Dále byly hlášeny následující nežádoucí reakce u jiných léčivých přípravků s hydrokortizonem podávaných ve vyšších dávkách při jiných indikacích, než je substituční léčba adrenální insuficience (četnosti výskytu nejsou známy).

#### Poruchy imunitního systému

Aktivace infekce (tuberkulóza, mykotické a virové infekce včetně herpes).

#### Endokrinní poruchy

Vyvolání nesnášenlivosti glukózy nebo diabetu mellitu

#### Poruchy metabolismu a výživy

Zadržování sodíku a vody a tendence k tvorbě zánětů, hypertenze, hypokalémie

#### Psychiatrické poruchy

Euforie a psychóza, nespavost

#### Poruchy oka

Zvýšený nitrooční tlak a katarakta

#### Gastrointestinální poruchy

Dyspepsie a zhoršení stávajícího žaludečního vředu

#### Poruchy kůže a podkožní tkáň

Příznaky připomínající Cushingův syndrom, strie, ekchymózy, akné, hirsutismus a zhoršené hojení ran

#### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Osteoporóza se spontánními zlomeninami

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## 4.9 Předávkování

Akutní toxicita a/nebo úmrtí po předávkování hydrokortizonem jsou hlášeny vzácně. Není k dispozici žádné antidotum. Příznaky předávkování se mohou projevovat v celé škále, od rozrušení/vzrušení až k mánií či psychóze. Příznaky zahrnují vysoký krevní tlak, zvýšenou hladinu glukózy v krvi a hypokalémii. U reakcí způsobených chronickou otravou nebude pravděpodobně indikována léčba, ledaže by pacient trpěl onemocněním, které by ho učinilo neobvykle citlivým vůči nežádoucím účinkům hydrokortizonu. V takovém případě by měla být podle potřeby zahájena symptomatická léčba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kortikosteroidy pro systémové použití, glukokortikoidy. ATC kód: H02AB09.

#### Farmakodynamické působení

Hydrokortizon je glukokortikoid a syntetická forma endogenně vytvářeného kortizolu. Glukokortikoidy jsou důležité steroidy pro intermediární metabolismus, imunitní funkci, svalovou, kostní a pojivovou tkáň a mozek. Kortizol je hlavní glukokortikoid vylučovaný kůrou nadledvin.

Přírodně se vyskytující glukokortikoidy (hydrokortizon a kortizol), které mají rovněž schopnost zadržovat soli, se používají jako substituční léčba při adrenální insuficienci. Používají se také při poruchách mnoha orgánových systémů pro jejich silné protizánětlivé účinky. Glukokortikoidy vedou k silným a různorodým metabolickým účinkům. Navíc pozměňují imunitní reakce organismu vůči různým podnětům.

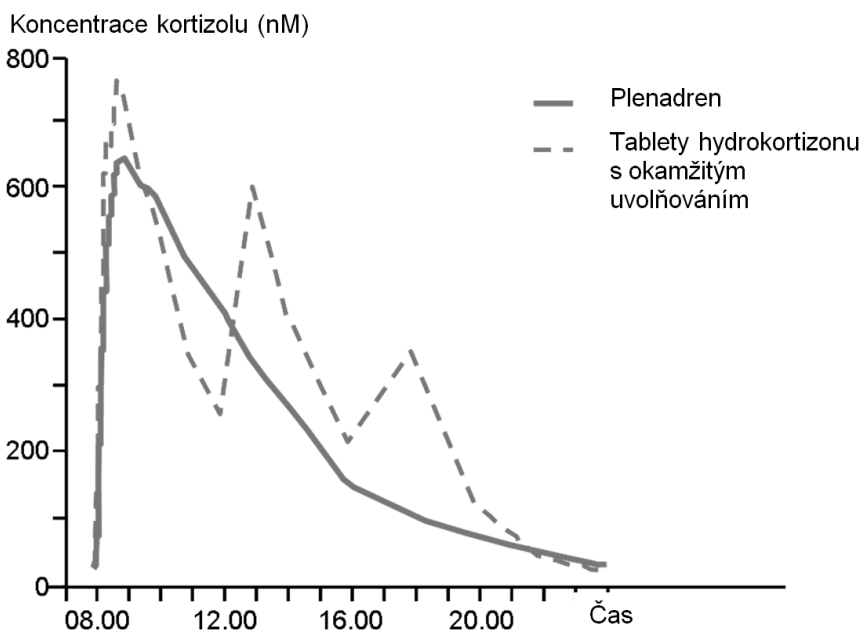
#### Klinická účinnost

Pivovní studie byla randomizovaná, dvoufázová 12týdenní zkřížená multicentrická studie u 64 pacientů s primární adrenální insuficiencí, z nichž 11 současně trpělo diabetem mellitem a 11 mělo hypertenzi. Tato studie porovnávala tablety s řízeným uvolňováním podávané jednou denně s konvenčními tabletami podávanými třikrát denně za použití stejné denní dávky hydrokortizonu (20 až 40 mg).

V porovnání s konvenčními tabletami podávanými třikrát denně měly tablety s řízeným uvolňováním za následek zvýšenou expozici kortizolu během prvních hodin po jejich požití ráno, avšak sníženou expozici během pozdního odpoledne/večer a v průběhu 24hodinového intervalu (Obrázek 1).

Obrázek 1. Pozorované průměrné koncentrace kortizolu v séru v čase následujícím po podání jediné dávky a vícečetných dávek u pacientů s primární adrenální insuficiencí (n=62) po perorálním podání přípravku Plenadren jednou denně a hydrokortizonu třikrát denně.





## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání se hydrokortizon rychle a dobře vstřebává z gastrointestinálního traktu a bylo hlášeno, že jeho absorpce činí více než 95 % v případě perorální dávky 20 mg (tablety). Hydrokortizon patří podle biofarmaceutického klasifikačního systému (BCS) mezi léčivé látky třídy II, s vysokou střevní propustností a nízkou rychlostí rozpouštění, zejména při vyšších dávkách. Tableta s řízeným uvolňováním má vnější potahovou vrstvu, která zajišťuje okamžité uvolnění léčiva, a jádro s prodlouženým uvolňováním. Část zodpovědná za okamžité uvolnění zajišťuje rychlý nástup absorpce a část zodpovědná za prodloužené uvolňování zajišťuje delší plazmatický profil kortizolu. Biologická dostupnost ( $AUC_{0-24h}$ ) je u tablet s řízeným uvolňováním o 20 % nižší v porovnání se stejnou denní dávkou hydrokortizonu podanou ve formě konvenčních tablet třikrát denně. Pokud se zvýší perorální dávky, celková plazmatická expozice kortizolu se zvýší v menší míře než proporcionálně. Když se dávka hydrokortizonu ve formě tablet s řízeným uvolňováním zvýšila z 5 mg na 20 mg, zvýšila se expozice trojnásobně.

Rychlost absorpce hydrokortizonu se po příjmu potravy snížila, což vedlo ke zpoždění v době, za kterou je dosaženo maximální koncentrace v plazmě, a to od průměrně méně než 1 hodiny až po 2,5 hodiny. Na druhou stranu rozsah absorpce a biologické dostupnosti byl přibližně o 30 % vyšší u tablety o síle 20 mg po příjmu potravy v porovnání se stavem na lačno, přičemž nedošlo k selhání absorpce ani k nekontrolovanému uvolnění léčivé látky (dose dumping).

### Distribuce

Kortizol se v plazmě váže na globulin vázající kortikosteroidy (CBG, rovněž nazývaný transkortin) a na albumin. Navázané množství činí přibližně 90 %.

### Eliminace

Hlášený terminální poločas činil přibližně 1,5 hodiny po podání intravenózní a perorální dávky tablet hydrokortizonu. Terminální poločas kortizolu po podání přípravku Plenadren činil přibližně 3 hodiny a řídil se uvolňováním z léčivé formy. Tento terminální poločas se podobal farmakokinetice endogenního kortizolu, která je také řízena na základě sekrece.

Hydrokortizon (kortizol) je lipofilní léčivo, které se kompletně eliminuje prostřednictvím metabolismu s nízkou hodnotou clearance a příslušně nízkými poměry extrakce ve střevech a játrech.

Hydrokortizon se kompletně eliminuje metabolicky pomocí enzymů 11 $\beta$ HSD typ 1 a typ 2 a cytochromu CYP 3A4 v játrech a periferních tkáních. Cytochrom CYP 3A4 se účastní clearance kortizolu tím, že vytváří 6 $\beta$ -hydroxykortizol, který je vylučován v moči. Předpokládá se, že přenos kortizolu přes membrány je zprostředkován zejména pasivní difuzí, a proto jsou renální clearance a clearance žlučovými cestami zanedbatelné.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Postižení ledvin*

V moči se vylučuje v nezměněné podobě malé množství kortizolu (<0,5 % denní produkce), což znamená, že kortizol je kompletně eliminován metabolickou cestou. Vzhledem k tomu, že závažné postižení ledvin může ovlivnit léčivé přípravky, které jsou kompletně eliminovány metabolickou cestou, může být zapotřebí úprava dávky.

#### *Postižení jater*

U pacientů s postižením jater nebyla provedena žádná studie, nicméně údaje z literatury týkající se hydrokortizonu podporují fakt, že u mírného až středně závažného postižení jater není třeba upravovat dávku. V případech závažného postižení jater se snižuje funkční hmota jater, a tudíž i schopnost metabolizovat hydrokortizon. Tato skutečnost může vyžadovat individuální stanovení dávky.

#### *Pediatrická populace*

U dětí a dospívajících nejsou dostupné farmakokinetické údaje.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Pokusy na zvířatech prokázaly, že prenatální expozice velmi vysokým dávkám glukokortikoidů může vyvolat malformace (rozštěp patra, malformace skeletu). Pokusy na zvířatech rovněž prokázaly, že prenatální expozice vysokým dávkám glukokortikoidů (avšak nižším, než jsou dávky teratogenní) může být spojena se zvýšeným rizikem nitroděložního zpomalení růstu, kardiovaskulárního onemocnění v dospělosti a trvalých změn v hustotě glukokortikoidových receptorů, obratu neurotransmiterů a chování.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Hypromelóza

Mikrokrytalická celulóza

Předbobtnalý škrob kukuřičný

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

## Plenadren 5 mg tablety s řízeným uvolňováním

### Potah tablety

Makrogol (3350)

Polyvinylalkohol

Mastek

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E172)

## Plenadren 20 mg tablety s řízeným uvolňováním

### Potah tablety

Makrogol (3350)

Polyvinylalkohol

Mastek

Oxid titaničitý (E171)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvičky z HDPE plastu se šroubovacím polypropylenovým (PP) uzávěrem obsahující 50 tablet s řízeným uvolňováním.

Krabička obsahující 1 lahvičku s 50 tabletami s řízeným uvolňováním.

Krabička obsahující 2 lahvičky po 50 tabletách s řízeným uvolňováním (100 tablet).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Shire Services BVBA

Rue Montoyer 47

B - 1000 Brusel

Belgie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Plenadren 5 mg tablety s řízeným uvolňováním

EU/1/11/715/001

EU/1/11/715/003

Plenadren 20 mg tablety s řízeným uvolňováním

EU/1/11/715/002

EU/1/11/715/006

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 3. listopadu 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 8. srpna 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

05/2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.