

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Plenadren 5 mg compresse a rilascio modificato
Plenadren 20 mg compresse a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Plenadren 5 mg compresse a rilascio modificato

Ogni compressa a rilascio modificato contiene: idrocortisone 5 mg.

Plenadren 20 mg compresse a rilascio modificato

Ogni compressa a rilascio modificato contiene: idrocortisone 20 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio modificato.

Plenadren 5 mg compresse a rilascio modificato

Le compresse sono rotonde (diametro 8 mm), convesse e rosa.

Plenadren 20 mg compresse a rilascio modificato

Le compresse sono rotonde (diametro 8 mm), convesse e bianche.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'insufficienza surrenalica negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Plenadren si usa come terapia di mantenimento. Le dosi sostitutive orali devono essere personalizzate a seconda della risposta clinica. La dose di mantenimento comune è di 20–30 mg al giorno, somministrata una volta al giorno al mattino. Nei pazienti in cui si riscontri ancora una produzione di cortisolo endogeno potrebbe essere sufficiente una dose inferiore. 40 mg è la più alta dose di mantenimento studiata. Si deve utilizzare la dose di mantenimento più bassa possibile. Qualora l'organismo sia esposto a stress fisico e/o mentale eccessivo, il paziente potrebbe aver bisogno di un'ulteriore sostituzione di compresse di idrocortisone a rilascio immediato soprattutto nel pomeriggio/alla sera; vedere anche il paragrafo 'Uso nelle malattie intercorrenti' nel quale si descrivono altri metodi per aumentare temporaneamente la dose di idrocortisone.

Passaggio dal trattamento glucocorticoide orale convenzionale a Plenadren

Quando il paziente passa da una terapia sostitutiva convenzionale di idrocortisone orale somministrata tre volte al giorno a Plenadren, si può somministrare una dose giornaliera totale identica. A causa della minore biodisponibilità della dose giornaliera di Plenadren rispetto a quella delle compresse convenzionali di idrocortisone somministrate tre volte al giorno (vedere paragrafo 5.2), è necessario monitorare la risposta clinica e potrebbe essere opportuno personalizzare ulteriormente la dose. Il passaggio del paziente da compresse di idrocortisone somministrate due volte al giorno, cortisone acetato o glucocorticoidi sintetici a Plenadren non è stato studiato, ma in questi casi si raccomanda il passaggio a

una dose giornaliera idrocortisone equivalente di Plenadren; potrebbe essere necessario personalizzare ulteriormente la dose.

Uso nelle malattie intercorrenti

Nel corso di malattie intercorrenti, non si deve assolutamente ignorare il rischio di sviluppare insufficienza surrenalica acuta.

Nei casi più severi, si rende necessario un aumento immediato della dose e la somministrazione orale di idrocortisone dev'essere sostituita dal trattamento parenterale, preferibilmente per via endovenosa. La somministrazione per via endovenosa di idrocortisone è giustificata durante episodi transitori della malattia, come severe infezioni, in particolare gastroenterite associata a vomito e/o diarrea, febbre alta di qualsiasi eziologia o stress fisico intenso, per esempio nel caso di gravi incidenti e intervento chirurgico in anestesia generale, vedere paragrafo 4.4.

Nei casi meno severi quando non sia necessaria la somministrazione per via endovenosa di idrocortisone, per esempio infezioni di basso grado, febbre di qualsiasi eziologia e situazioni di stress come procedure chirurgiche minori, la dose sostitutiva giornaliera orale normale dev'essere aumentata temporaneamente; la dose giornaliera totale dev'essere aumentata somministrando la dose di mantenimento due o tre volte al giorno con intervalli di 8 ± 2 ore (aumentando il numero delle somministrazioni, senza aumentare la dose del mattino). Questo regime è stato documentato in più di 300 episodi di malattie intercorrenti nell'ambito del programma di studio clinico. A discrezione del medico curante, si possono somministrare compresse di idrocortisone a rilascio immediato invece di Plenadren oppure le stesse possono essere aggiunte al trattamento. L'aumento della dose di idrocortisone in un'unica somministrazione aumenta l'esposizione plasmatica complessiva al cortisolo in maniera meno che proporzionale, vedere paragrafo 5.2. Una volta che l'episodio di malattia intercorrente si è concluso, il paziente può tornare alla dose di mantenimento normale.

Popolazioni speciali

Anziani

Nel caso di basso peso corporeo correlato all'età, si raccomanda il monitoraggio della risposta clinica; potrebbe essere necessario l'aggiustamento della dose a una dose inferiore, vedere paragrafo 5.2.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Nei pazienti con compromissione renale severa, si raccomanda il monitoraggio della risposta clinica e potrebbe essere necessario l'aggiustamento della dose; vedere paragrafo 5.2.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Nei pazienti con compromissione epatica severa, la massa epatica funzionale diminuisce e di conseguenza diminuisce la capacità di metabolizzazione dell'idrocortisone. Quindi si raccomanda il monitoraggio della risposta clinica, e potrebbe essere necessario l'aggiustamento della dose; vedere paragrafo 5.2.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Plenadren nei bambini/negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

I pazienti devono essere istruiti ad assumere Plenadren oralmente con un bicchiere d'acqua al momento del risveglio, almeno 30 minuti prima di assumere cibo, preferibilmente in posizione eretta e tra le 6.00 e le 8.00 del mattino. La compressa deve essere deglutita intera, senza dividerla, romperla o frantumarla. Se è necessario somministrare più di una dose al giorno, la dose del mattino dev'essere somministrata secondo le istruzioni, e quelle supplementari somministrate successivamente durante il giorno possono essere assunte con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Insufficienza surrenalica acuta

Insufficienza surrenalica acuta può svilupparsi in pazienti con insufficienza surrenalica nota, trattati con dosi giornaliere inadeguate o in situazioni in cui vi è un aumentato fabbisogno di cortisolo. Eventi sono stati segnalati in pazienti trattati con Plenadren. In pazienti con insufficienza surrenalica acuta può svilupparsi una crisi surrenalica. Di conseguenza, i pazienti devono essere avvisati in merito ai segni e ai sintomi di insufficienza surrenalica acuta e di crisi surrenalica e della necessità di rivolgersi immediatamente al medico.

Durante una crisi surrenalica, si deve ricorrere alla somministrazione parenterale, preferibilmente per via endovenosa, di idrocortisone a dosi elevate, con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per infusione, secondo le linee guida di trattamento attuali.

Infezioni concomitanti

In caso di malattie transitorie, per esempio infezioni di basso grado, febbre di qualsiasi eziologia e situazioni di stress come procedure chirurgiche minori, la dose sostitutiva giornaliera dev'essere aumentata temporaneamente, vedere paragrafo 4.2, "Uso nelle malattie intercorrenti". Il paziente dev'essere adeguatamente informato su come comportarsi in queste situazioni, e gli dev'essere raccomandato di consultare un medico qualora si verifichi un peggioramento acuto; soprattutto nel caso di gastroenterite, vomito e/o diarrea che provocano perdita di liquidi e sali, nonché l'assorbimento inadeguato di idrocortisone orale.

I pazienti con insufficienza surrenalica e concomitanti infezioni retrovirali, come l'HIV, hanno bisogno di un attento aggiustamento della dose a causa della potenziale interazione con i medicinali antiretrovirali e di una dose più alta di idrocortisone a causa dell'infezione.

Gli studi scientifici non confermano gli effetti immunosoppressivi dell'idrocortisone nelle dosi utilizzate per la terapia sostitutiva in pazienti con insufficienza surrenalica. Quindi, non vi è ragione di credere che le dosi sostitutive di idrocortisone aggravino un'eventuale infezione sistemica o l'esito di tale infezione. Inoltre, non vi è motivo di credere che le dosi di idrocortisone utilizzate per la terapia sostitutiva nell'insufficienza surrenalica possano ridurre la risposta ai vaccini e aumentare il rischio di infezioni generalizzate con vaccini vivi.

Svuotamento gastrico e disturbi della motilità

Le compresse a rilascio modificato non sono raccomandate in pazienti con aumentata motilità gastrointestinale, ossia diarrea cronica, per il rischio di alterata esposizione al cortisolo. Non esistono dati su pazienti in cui siano stati confermati un rallentato svuotamento gastrico o disordini con ridotta motilità. Nei pazienti in cui si osservino tali condizioni si deve monitorare la risposta clinica.

Assunzione di dosi di idrocortisone più alte del normale

Alte dosi (sovrafisiologiche) di idrocortisone possono provocare l'aumento della pressione del sangue, ritenzione di sali e liquidi, e maggiore escrezione di potassio. Il trattamento di lungo periodo con dosi di idrocortisone più alte di quelle fisiologiche può dar luogo a caratteristiche cliniche che assomigliano alla sindrome di Cushing con aumento dell'adiposità, obesità addominale, ipertensione e diabete, e quindi aumentare il rischio di morbilità cardiovascolare e mortalità.

L'età avanzata e il basso indice di massa corporea sono noti fattori di rischio per comuni reazioni avverse delle dosi farmacologiche di glucocorticoidi, come l'osteoporosi, l'assottigliamento della pelle, il diabete mellito, l'ipertensione e la maggiore predisposizione alle infezioni.

Tutti i glucocorticoidi aumentano l'escrezione del calcio e riducono il tasso di rimodellamento osseo. Si è osservato che nei pazienti con insufficienza surrenalica sottoposti a terapia sostitutiva di lungo periodo con glucocorticoidi si registra una ridotta densità minerale ossea.

L'uso prolungato di alte dosi di glucocorticoidi potrebbe dar luogo a cataratta subcapsulare posteriore e glaucoma con possibili danni ai nervi ottici. Tali effetti non sono stati segnalati nei pazienti sottoposti a terapia sostitutiva con glucocorticoidi con le dosi impiegate nell'insufficienza surrenalica.

Con i glucocorticoidi sistemici possono verificarsi reazioni avverse di tipo psichiatrico. Questo può avvenire all'inizio del trattamento e durante gli aggiustamenti delle dosi. I rischi possono essere più alti quando si somministrano alte dosi. Gran parte delle reazioni si risolvono dopo la riduzione della dose, benché possa essere necessario un trattamento specifico.

Funzionalità della tiroide

I pazienti con insufficienza surrenalica devono essere monitorati per accertare un'eventuale disfunzione della tiroide, poiché sia l'ipotiroidismo che l'ipertiroidismo possono esercitare una sensibile influenza sull'esposizione all'idrocortisone somministrato.

Il trattamento dell'insufficienza surrenalica primaria spesso giustifica l'aggiunta di un mineralcorticoide.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Le seguenti interazioni dell'idrocortisone sono state riportate dopo la somministrazione di dosi terapeutiche di glucocorticoidi.

Potenti induttori del CYP 3A4 come la fenitoina, la rifabutina, la carbamazepina, i barbiturici, la rifampicina, l'iperico e induttori meno potenti come i medicinali antiretrovirali, efavirenz e nevirapina possono favorire la clearance metabolica del cortisolo, ridurre l'emivita terminale e quindi ridurre i livelli circolanti e aumentare le fluttuazioni del cortisolo (a causa della più breve emivita terminale). Di conseguenza potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di idrocortisone.

Potenti inibitori del CYP 3A4 come il ketoconazolo, l'itraconazolo, il posaconazolo, il voriconazolo, l'eritromicina, la telitromicina, la claritromicina, il ritonavir e il succo di pompelmo possono inibire il metabolismo dell'idrocortisone, e aumentare quindi i livelli ematici. Durante il trattamento profilattico di lungo periodo con uno degli antibiotici, è opportuno considerare l'aggiustamento della dose di idrocortisone.

L'effetto dei corticosteroidi può ridursi per 3-4 giorni dopo il trattamento con mifepristone.

È necessario monitorare la risposta clinica dei pazienti a cui si somministrano medicinali che influiscono sullo svuotamento gastrico e sulla motilità, vedere paragrafo 4.4.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Plenadren può essere usato durante la gravidanza. Non vi sono indicazioni che la terapia sostitutiva con idrocortisone nelle donne in gravidanza con insufficienza surrenalica sia associata a esiti avversi per la madre e/o il feto. L'insufficienza surrenalica non trattata durante la gravidanza si associa a un esito negativo per la madre e il feto, ed è perciò importante continuare il trattamento durante la gravidanza.

Gli studi riproduttivi sugli animali hanno mostrato che i glucocorticoidi possono provocare anomalie fetali e tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

La dose di idrocortisone dev'essere attentamente monitorata durante la gravidanza nelle donne con insufficienza surrenalica. Si raccomanda di dosare la somministrazione sulla base della risposta clinica individuale.

Allattamento

L'idrocortisone è escreto nel latte materno. Plenadren può essere usato durante l'allattamento. È improbabile che le dosi di idrocortisone usate come terapia sostitutiva abbiano un impatto clinicamente significativo sul bambino. I bambini di madri che assumono alte dosi di glucocorticoidi sistemici per periodi prolungati possono essere a rischio di soppressione surrenalica.

Fertilità

È stata dimostrata una ridotta parità nelle pazienti con insufficienza surrenalica, molto probabilmente a causa della malattia di fondo, ma non vi sono indicazioni che l'idrocortisone somministrato in dosi per terapia sostitutiva influisca sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Plenadren altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Sono stati riportati affaticamento ed episodi di vertigini di breve durata.

L'insufficienza surrenalica non trattata o trattata con inadeguata terapia sostitutiva può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

L'idrocortisone viene somministrato come terapia sostitutiva al fine di ripristinare livelli normali di cortisolo. Il profilo delle reazioni avverse nel trattamento dell'insufficienza surrenalica quindi non è comparabile a quello di altre condizioni che richiedono dosi molto più alte di glucocorticoidi somministrate oralmente o per via parenterale.

Complessivamente, in uno studio di 12 settimane, la frequenza e il tipo delle reazioni avverse erano simili per compresse di Plenadren a rilascio modificato somministrate una volta al giorno e compresse di idrocortisone somministrate tre volte al giorno. C'è stato un aumento iniziale nella frequenza delle reazioni avverse approssimativamente in un paziente su cinque, osservati fino a otto settimane dopo essere passati per la prima volta da compresse convenzionali di idrocortisone somministrate tre volte al giorno a compresse a rilascio modificato somministrate una volta al giorno. Tuttavia queste reazioni avverse (dolori addominali, diarrea, nausea e affaticamento) sono lievi o moderate, transitorie e di breve durata ma potrebbero rendersi necessari un aggiustamento della dose o medicinali concomitanti supplementari, vedere paragrafo 4.2. L'affaticamento è stato riportato tra gli effetti molto comuni.

Tabella delle reazioni avverse

80 pazienti in totale (173 pazienti-anni di dati) sono stati trattati con idrocortisone a rilascio modificato in studi clinici. Le reazioni avverse emerse da questi studi e osservate nella sorveglianza post-marketing sono classificate in base alla frequenza e alla Classificazione per Sistemi e Organi: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza delle reazioni avverse	
	Molto comune	Comune
Patologie del sistema nervoso	Vertigine Cefalea	
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Dolore addominale superiore Nausea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	

Inoltre sono state segnalate le seguenti reazioni avverse per altri medicinali con idrocortisone somministrati con indicazioni diverse da quelle previste per la terapia sostitutiva per insufficienza surrenalica a dosi più alte (le frequenze non sono note).

Disturbi del sistema immunitario

Attivazione dell'infezione (tubercolosi, infezioni fungine e virali, herpes incluso).

Patologie endocrine

Induzione dell'intolleranza al glucosio o del diabete mellito.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Ritenzione idrica e di sodio e tendenza all'edema, ipertensione, ipopotassiemia.

Disturbi psichiatrici

Euforia e psicosi, insonnia.

Patologie dell'occhio

Incremento della pressione intraoculare e cataratta.

Patologie gastrointestinali

Dispepsia e peggioramento dell'ulcera gastrica esistente.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Sintomi simili alla sindrome di Cushing, stria, ecchimosi, acne e irsutismo, cicatrizzazione rallentata.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Osteoporosi con fratture spontanee.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Si segnalano raramente casi di tossicità acuta e/o morte in seguito a sovradosaggio di idrocortisone. Non esiste alcun antidoto. I sintomi possono variare dall'eccitazione/agitazione alla mania o alla psicosi. Tra i segni si riscontrano alta pressione del sangue, elevati livelli plasmatici del glucosio e ipopotassiemia. Il trattamento probabilmente non è indicato per reazioni dovute ad avvelenamento cronico, a meno che la condizione del paziente non lo renda insolitamente predisposto ad effetti avversi dell'idrocortisone. Nel qual caso, il trattamento sintomatico diviene necessario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Corticosteroidi per uso sistemico, glucocorticoidi, codice ATC: H02AB09.

Azione farmacodinamica

L'idrocortisone è un glucocorticoide ed è la forma sintetica del cortisolo prodotto a livello endogeno. I glucocorticoidi sono steroidi importanti per il metabolismo intermedio, la funzione immunitaria, il sistema muscoloscheletrico e il tessuto connettivo e il cervello. Il cortisolo è il principale glucocorticoide secreto dalla corteccia surrenale.

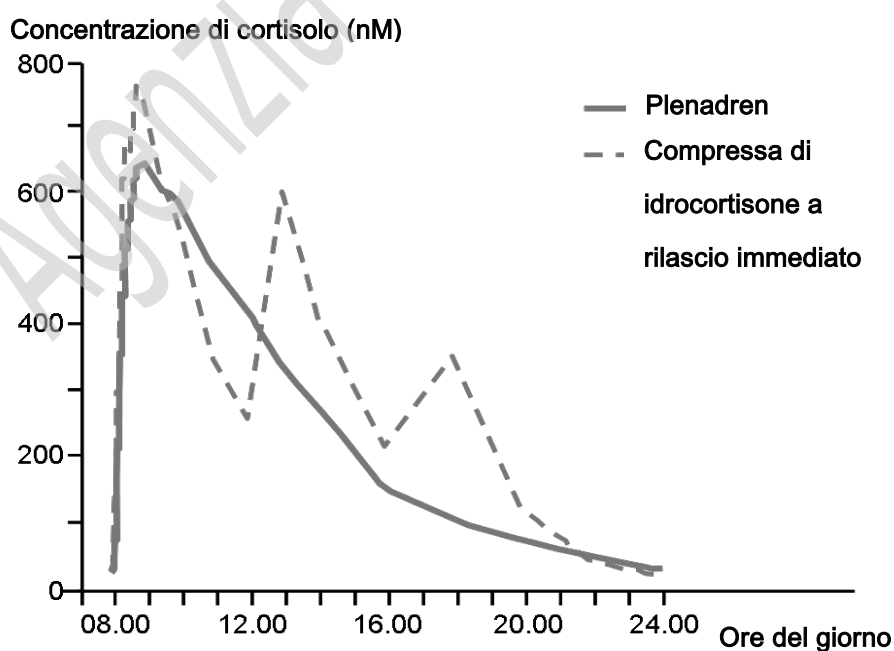
I glucocorticoidi naturali (idrocortisone e cortisolo), che hanno anche proprietà di ritenzione di sali, vengono usati come terapia sostitutiva nell'insufficienza surrenalica. Vengono usati anche per i loro potenti effetti antinfiammatori nei disturbi di molti organi. I glucocorticoidi provocano effetti metabolici profondi e vari. Inoltre essi modificano le risposte immunitarie dell'organismo a diversi stimoli.

Efficacia clinica

Lo studio cardine è stato uno studio randomizzato, multicentrico, crossover, eseguito in due periodi da 12 settimane su 64 pazienti con insufficienza surrenalica primaria, 11 dei quali con diabete mellito concomitante e 11 con ipertensione. Lo studio ha messo a confronto le compresse a rilascio modificato somministrate una volta al giorno con le compresse convenzionali somministrate tre volte al giorno utilizzando la stessa dose giornaliera di idrocortisone (da 20 a 40 mg).

Rispetto alle compresse convenzionali somministrate tre volte al giorno, le compresse a rilascio modificato somministrate una volta al giorno hanno dato luogo a un aumento dell'esposizione al cortisolo durante le prime quattro ore dopo l'assunzione al mattino, ma una ridotta esposizione nel tardo pomeriggio/alla sera e nelle 24 ore (Figura 1).

Figura 1. Concentrazione media di cortisolo serico osservata verso tempo in seguito alla somministrazione di dosi singole e multiple in pazienti con insufficienza surrenalica primaria (n=62) dopo la somministrazione orale di Plenadren, dato una volta al giorno, e di idrocortisone, tre volte al giorno.



5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale, l'idrocortisone è assorbito bene e rapidamente dal tratto gastrointestinale ed è stato riportato un assorbimento superiore al 95% per una dose orale da 20 mg (compresse). L'idrocortisone è un principio attivo di classe II secondo il sistema di classificazione biofarmaceutica (BCS) con un'alta permeabilità intestinale e un basso tasso di dissoluzione, soprattutto a dosi più alte. La compressa a rilascio modificato ha uno strato di rivestimento esterno che consente l'immediato rilascio del farmaco e un nucleo a rilascio prolungato. La parte a rilascio immediato consente un rapido avvio dell'assorbimento e la parte a rilascio prolungato offre un profilo plasmatico più esteso del cortisolo. La biodisponibilità (AUC_{0-24h}) è del 20% inferiore nella compressa a rilascio modificato rispetto alla stessa dose giornaliera di idrocortisone somministrata sotto forma di compresse convenzionali tre volte al giorno. Quando la dose orale viene aumentata l'esposizione plasmatica complessiva al cortisolo aumenta in maniera meno che proporzionale. L'esposizione aumenta di tre volte quando la dose di idrocortisone a rilascio modificato aumenta da 5 mg a 20 mg.

La velocità di assorbimento dell'idrocortisone è ridotta dopo l'assunzione di cibo risultando in un ritardo nel tempo di comparsa della concentrazione plasmatica massima da una media di meno di 1 ora a più di 2,5 ore. D'altro canto, l'entità dell'assorbimento e della biodisponibilità è stata superiore del 30% circa per la compressa da 20 mg dopo l'assunzione di cibo rispetto che a digiuno, e non è stato osservato alcun mancato assorbimento né dose dumping.

Distribuzione

Nel plasma, il cortisolo è legato alla globulina legante i corticosteroidi (CBG o transcortina) e all'albumina. Il legame è del 90% circa.

Eliminazione

È stato riportato che l'emivita terminale è pari a 1,5 ore circa in seguito a dosaggio endovenoso e orale di compresse di idrocortisone. L'emivita terminale del cortisolo in seguito alla somministrazione di Plenadren è stata di 3 ore circa, con formula a rilascio controllato. Questa emivita terminale è simile alla farmacocinetica del cortisolo endogeno che è anche con secrezione controllata.

L'idrocortisone (cortisolo) è un farmaco lipofilo che viene eliminato completamente attraverso il metabolismo con una bassa clearance e di conseguenza con bassi tassi di estrazione intestinale ed epatica.

L'idrocortisone viene eliminato completamente per via metabolica dagli enzimi 11 β HSD tipo 1 e tipo 2 e da CYP 3A4 nel fegato e nel tessuto periferico. Il CYP 3A4 partecipa alla clearance del cortisolo mediante la formazione di 6 β -idrossicortisolo che viene escreto nell'urina. Si prevede che il trasporto del cortisolo attraverso le membrane venga mediato essenzialmente dalla diffusione passiva e quindi le clearance renali e biliari sono trascurabili.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Una piccola quantità di cortisolo viene escreta nell'urina senza alcuna modifica (<0,5% della produzione giornaliera); ciò significa che il cortisolo viene eliminato completamente per via metabolica. Poiché una severa compromissione renale può influire sui medicinali eliminati completamente attraverso il metabolismo, potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose.

Compromissione epatica

Non è stato effettuato alcuno studio nei pazienti con compromissione epatica, ma i dati disponibili in letteratura per l'idrocortisone mostrano che non è necessario alcun aggiustamento della dose nella compromissione epatica da lieve a moderata. Nel caso di severa compromissione epatica, la massa

epatica funzionale diminuisce e quindi diminuisce la capacità di metabolizzazione dell'idrocortisone. Ciò potrebbe rendere necessaria una personalizzazione della dose.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati farmacocinetici per bambini o adolescenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli esperimenti condotti sugli animali hanno dimostrato che l'esposizione prenatale a dosi molto alte di glucocorticoidi può indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Gli studi sugli animali hanno dimostrato altresì che l'esposizione prenatale a dosi di glucocorticoidi alte (ma inferiori a dosi teratogene) può essere associata a un maggiore rischio di ritardo della crescita intrauterina, patologie cardiovascolari in età adulta e modifiche permanenti nella densità del recettore dei glucocorticoidi, nel turnover dei neurotrasmettitori e nel comportamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Ipromellosa
Cellulosa microcristallina
Amido pregelatinizzato (di mais)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Plenadren 5 mg compresse a rilascio modificato

Rivestimento della compressa

Macrogol (3350)
Alcol polivinilico
Talco
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E 172)
Ossido di ferro nero (E172)

Plenadren 20 mg compresse a rilascio modificato

Rivestimento della compressa

Macrogol (3350)
Alcol polivinilico
Talco
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi HDPE con tappo a vite PP contenenti 50 compresse a rilascio modificato.

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 50 compresse a rilascio modificato.

Confezione contenente 2 flaconi da 50 compresse a rilascio modificato (100 compresse).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shire Services BVBA
Rue Montoyer 47
B - 1000 Bruxelles
Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Plenadren 5 mg compresse a rilascio modificato

EU/1/11/715/001

EU/1/11/715/003

Plenadren 20 mg compresse a rilascio modificato

EU/1/11/715/002

EU/1/11/715/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 3 novembre 2011

Data del rinnovo più recente: 8 agosto 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).