

PLENADREN EU-Riskienhallintasuunnitelma, versio 3.2

VI.2 Julkisen yhteenvedon osa-alueet

VI.2.1 Katsaus taudin epidemiologiaan

PLENADREN sisältää hydrokortisonia ja sitä käytetään lisämunuaisten vajaatoiminnan hoitoon aikuisille. Lisämunuaisten vajaatoiminta ilmenee, kun lisämunuaiset (aivan munuaisten yläpuolella) eivät tuota tarpeeksi kortisolihormonia. Kortisoli on elintärkeä sekä jokapäiväisen hyvinvoinnin että stressitilanteiden hallintakyvyn kannalta, joka kattaa sekä psyykkisen että fysiologisen stressin kuten infektiot ja muut sairaudet. Siksi lisämunuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat tarvitsevat hydrokortisonihoitoa kehosta puuttuvan kortisolin korvaamiseksi. Lisämunuaisten vajaatoiminta voi olla joko primaarista tai sekundaarista. Primaarista vajaatoimintaa kutsutaan nimellä Addisonin tauti ja se ilmenee kun sairaus on lisämunuaisissa. Lisämunuaisten sekundaarinen vajaatoiminta on seurausta aivolisäkkeen (herneen kokoinen rauhanen aivojen alla) sairaudesta. Aivolisäkkeen kasvain on lisämunuaisten sekundaarisen vajaatoiminnan pääasiallinen syy. Lisämunuaisten sekundaarinen vajaatoiminta on yleisempää kuin primaarinen. Lisämunuaisten primaarinen vajaatoiminta eli Addisonin tauti ilmenee noin 117 ihmisellä miljoonasta ja lisämunuaisten sekundaarinen vajaatoiminta noin 215 ihmisellä miljoonasta. Lisämunuaisten vajaatoiminta voi kehittyä hitaasti tai se voi olla äkillinen ja henkeä uhkaava tila, johon liittyy vaikea suolan ja veden vajuus ja joka voi hoitamattomana johtaa sokkiin ja kuolemaan.

VI.2.2 Yhteenvedo hoidon hyödyistä

PLENADREN korvaa luontaisen kortisolin, joka puuttuu lisämunuaisten vajaatoimintaa sairastavilta. Tabletti on depottabletti niin, että se vapauttaa hydrokortisonia kehoon koko vuorokauden ajan, ja siinä se eroaa muista hydrokortisonivalmisteista, joiden vaikutus on lyhyempiaikainen ja joita täytyy ottaa kaksi tai kolme kertaa vuorokaudessa. Veren kortisolipitoisuus lisääntyy nopeasti maksimipitoisuuteen, eli noin 1 tunnin kuluttua aamulla otetun tabletin jälkeen ja vähenee sen jälkeen asteittain päivän aikana kunnes kortisolia ei ole veressä lainkaan tai lähes lainkaan myöhään illalla ja yöllä, jolloin pitoisuuden kuuluukin olla pieni. Verrattuna välittömästi vapautuvaan hydrokortisoniin PLENADREN aikaansai kliinisissä tutkimuksissa parannusta potilailla, jotka sairastivat lisämunuaisten vajaatoimintaa yksin, ja myös niillä, joilla sen lisäksi oli aikuisiän diabetes. Kun hydrokortisonia annetaan kortisolin korvaamiseksi, jota kehon olisi pitänyt tuottaa, haittavaikutuksia kuten painon ja verenpaineen nousua saattaa esiintyä. Yhdessä päätutkimuksessa, johon osallistui lisämunuaisten primaarista vajaatoimintaa sairastavia potilaita, PLENADREN-hoito aikaansai myönteisiä muutoksia potilaiden kehon painossa, verenpaineessa, verensokerissa, kolesterolitasossa ('hyvä kolesteroli') ja luun terveydessä verrattuna lyhytvaikutteiseen hydrokortisoniin. Pitkäaikainen PLENADREN-hoito on myös aikaansaanut parannusta kehon painossa, verenpaineessa ja verensokerissa 18 kuukauden hoidon seurauksena.

VI.2.3 Hoidon hyötyjen tuntemattomat seikat

Pääasiallisiin ja sivututkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, jotka sairastivat vaikeaa munuais- tai maksasairautta tai mahalaukun tyhjenemishäiriöitä, eikä lapsia tai raskaana olevia tai imettäviä

naisia. Varovaisuutta on noudatettava näitä potilaita hoidettaessa ja PLENADREN on aina otettava valmisteyhteenvedon mukaisesti.

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuuteen liittyvistä seikoista

Taulukko 1: Tärkeät tiedossa olevat riskit		
Riski	Mitä on tiedossa	Ennaltaehkäistävyys
Kortisolihormonin puutteeseen liittyvät oireet kun hoitoa on vaihdettu lyhytvaikutteisesta hydrokortisonista (kortisolin puutteeseen liittyvät oireet kun hoitoa on vaihdettu välittömästi vapautuvasta hydrokortisonista)	Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin haittavaikutusten määrän lisääntymistä ensimmäisten 8 viikon aikana kun hoitoa oli vaihdettu lyhytvaikutteisista hydrokortisonitableteista PLENADREN-hoitoon. Haittavaikutuksia olivat väsymys, pahoinvointi, ylävatsakivut ja ripuli. Nämä haittavaikutukset olivat lieviä tai keskivaikeita ja ne kestivät lyhyen ajan.	Tätä riskiä voidaan vähentää potilasta seuraamalla ja annosta muuttamalla tarpeen mukaan.

Taulukko 2: Tärkeät potentiaaliset riskit	
Riski	Mitä on tiedossa (mukaan lukien syy, miksi sen katsotaan olevan potentiaalinen riski)
Liian pienen PLENADREN-annoksen käyttäminen (riittämätön glukokortikoidikorvaus)	Liian pienen annoksen merkit kuten väsymyksen tunne ja mahaoireet ovat helposti havaittavissa ja häviävät välittömästi kun annosta lisätään.
Liian suuren PLENADREN-annoksen käyttäminen (liian suuri glukokortikoidikorvausannos)	Liian suuri PLENADREN-annos saattaa olla haitallinen. Se voi lisätä verenpainetta ja painoa, ja verensokeriarvot saattavat nousta.
Liian pieni tai liian suuri glukokortikoidikorvausannos lääkkeiden välisten vaikutusten seurauksena	PLENADREN ja muut lääkkeet voivat vaikuttaa toisiinsa ja seurauksena voivat olla liian suuret tai liian pienet hydrokortisonipitoisuudet, mikä saattaa lisätä haittavaikutusten riskiä.
Lääkkeen käyttö muissa kuin valmisteyhteenvedossa mainituissa käyttöaiheissa ('off-label'-käyttö lapsille ja aikuisille)	Tutkimuksia tämän lääkkeen käytöstä alle 18-vuotiaille potilaille ei ole tehty.

Taulukko 3: Puuttuvat tiedot	
Riski	Mitä on tiedossa
Raskaus ja imettäminen (raskaus ja imetys)	Potilaiden on jatkettava PLENADREN-hoitoa raskauden aikana. Ei ole todennäköistä, että PLENADREN-hoito raskaana oleville, lisämunuaisten vajaatoimintaa sairastaville naisille olisi haitallista äidille ja/tai vauvalle. Potilaat voivat imettää PLENADREN-hoidon aikana. Hydrokortisoni poistuu kehosta rintamaidon mukana. Korvaushoidossa käytettävillä hydrokortisoniannoksilla ei todennäköisesti ole vaikutuksia lapseen.
Maksan toiminnan heikkeneminen (maksan vajaatoiminta)	Tutkimuksia tämän lääkkeen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty. Siksi annoksen säätäminen näille potilaille saattaa olla tarpeellista.
Munuaisten toiminnan heikkeneminen (munuaisten vajaatoiminta)	Tutkimuksia tämän lääkkeen käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty. Siksi annoksen säätäminen näille potilaille saattaa olla tarpeellista.
Poikkeava mahalaukun tyhjeneminen (mahalaukun tyhjenemiseen tai heikentyneeseen toimintaan liittyvä sairaus tai häiriötila, ml. mahalaukun tyhjenemiseen tai toimintaan vaikuttavat lääkkeet)	PLENADREN-valmisteen käytöstä potilaille, joiden mahalaukun tyhjeneminen on poikkeavaa, ei ole tietoa saatavissa.
Lapset (pediatriset potilaat)	Tutkimuksia PLENADREN-valmisteen käytöstä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei ole tehty.

VI.2.5 Riskin minimointitoimenpiteiden yhteenveto turvallisuusseikkojen mukaan

Kaikille lääkevalmisteille on olemassa valmisteyhteenveto, joka on lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettua tietoa siitä, miten lääkettä käytetään, mitkä ovat sen käyttöön liittyvät riskit sekä suositukset niiden minimoimiseksi. Valmisteyhteenvedosta on laadittu lyhennetty versio eli pakkausseloste, joka on kirjoitettu yleiskielellä. Näiden tekstien sisältämät tiedot ovat tavanomaisia toimenpiteitä riskien minimoimiseksi.

PLENADREN-valmisteen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat löydettävissä PLENADREN-valmisteen EPAR-sivulla.

Lisätoimenpiteitä tämän lääkkeen riskien minimoimiseksi ei ole.

VI.2.6 Suunnitteilla oleva myyntiluvan myöntämisen jälkeinen kehityssuunnitelma

Taulukko 4: Luettelo tutkimuksista myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä kehityssuunnitelmassa				
Tutkimus / toiminta (ml. tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsitellyt turvallisuusseikat / tehoon liittyvä kysymys	Tilanne	(Väliaikaisten) ja lopullisten tulosten luovuttamisen suunniteltu päivämäärä
<p>SHP617-400 (EU-AIR): eurooppalainen monikeskus-, monimaa-, myyntiluvan myöntämisen jälkeinen havainnointitutkimus (rekisteritutkimus) potilaille, jotka sairastavat kroonista lisämunaisten vajaatoimintaa</p> <p>Kategoria 3</p>	<p>PLENADREN-valmisteen depottabletin ja muiden glukokortikoidi-korvauslääkkeiden pitkäaikaishoitojen turvallisuuden seuranta kroonista lisämunaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla keskittymällä:</p> <ul style="list-style-type: none"> - samanaikaiseen sairauteen - lisämunaaiskriisiin - vakaviin häirtäpähtumiin (SAE) 	<p>Kortisolin puutteeseen liittyvät oireet kun hoitoa on vaihdettu välittömästi vapautuvasta hydrokortisonista</p> <p>Riittämätön glukokortikoidikorvaus</p> <p>Liian suuri glukokortikoidikorvausannos</p> <p>Riittämätön tai liian suuri glukokortikoidikorvausannos lääkkeiden välisten yhteisvaikutusten vuoksi</p> <p>'Off-label'-käyttö lapsille ja aikuisille</p> <p>Raskaus ja imetys</p> <p>Maksan vajaatoiminta</p> <p>Munuaisten vajaatoiminta</p> <p>Mahalaukun tyhjenemiseen tai heikentyneeseen toimintaan liittyvä sairaus tai häiriötila, ml. mahalaukun tyhjenemiseen tai toimintaan vaikuttavat lääkkeet</p> <p>Pediatriset potilaat</p> <p>Iäkkäät</p> <p>Pitkäaikainen turvallisuus</p> <p>Kuolleisuus</p>	<p>Meneillään oleva</p>	<p>Koottujen turvallisuustietojen yhteenveto esitetään vuosittain määräaikaisen hyöty-riskiarvioinnin yhteydessä (PBRER).</p> <p>Väliallyysi (kun 900 potilasvuotta on tavoitettu Plenadren-hoitoryhmässä). Analyysin lopettamisesta päättävät yhdessä sponsori ja CHMP.</p>

CHMP= Euroopan lääkeviraston (EMA) ihmislääkekomitea; PBRER=määräaikainen hyöty-riskiarviointi-ilmoitus; SAEs=vakavat häirtäpähtumat.

VI.2.6.1 Myyntiluvan myöntämisen ehtona olevat tutkimukset

Mitkään yllä olevista tutkimuksista eivät ole myyntiluvan myöntämisen ehtona.

VI.2.7 Riskienhallintasuunnitelmaan ajallaan tehtävien muutosten yhteenveto

Taulukko 5: Riskienhallintasuunnitelmaan ajallaan tehtävät tärkeät muutokset

Versio	Päivämäärä	Turvallisuusseikat	Kommentti
2.4	Myyntiluvan myöntämisen ajankohtana 3. marraskuuta 2011	Tunnistetut riskit Kortisolin puutteeseen liittyvät oireet, kun hoitoa on muutettu välittömästi vapautuvasta hydrokortisonista Potentiaaliset riskit Riittämätön glukokortikoidikorvaus Liian suuri glukokortikoidikorvausannos Riittämätön tai liian suuri glukokortikoidikorvausannos lääkkeiden välisten yhteisvaikutusten vuoksi 'Off-label'-käyttö lapsille ja aikuisille Puuttuvat tiedot Raskaus ja imetys Maksan vajaatoiminta Munuaisten vajaatoiminta Mahalaukun tyhjenemiseen tai heikentyneeseen toimintaan liittyvä sairaus tai häiriötila, ml. mahalaukun tyhjenemiseen tai toimintaan vaikuttavat lääkkeet Pediatriiset potilaat Iäkkäät Pitkäaikainen turvallisuus Kuolleisuus	
2.5	9. joulukuuta 2013	Sama kuin versio 2.4	RMP luovutettu yhdessä lopullisen SHP617-404 (SWE-DUS) - tutkimussuunnitelman kanssa

Taulukko 5: Riskienhallintasuunnitelmaan ajallaan tehtävät tärkeät muutokset

Versio	Päivämäärä	Turvallisuuseikat	Kommentti
3.0	EU-myyntiluvan uudistamisen aikainen	Tunnistetut riskit Kortisolin puutteeseen liittyvät oireet, kun hoitoa on muutettu välittömästi vapautuvasta hydrokortisonista Potentiaaliset riskit Riittämätön glukokortikoidikorvaus Liian suuri glukokortikoidikorvausannos Riittämätön tai liian suuri glukokortikoidikorvausannos lääkkeiden välisten yhteisvaikutusten vuoksi 'Off-label'-käyttö lapsille ja aikuisille Puuttuvat tiedot Raskaus ja imetys Maksan vajaatoiminta Munuaisten vajaatoiminta Mahalaukun tyhjenemiseen tai heikentyneeseen toimintaan liittyvä sairaus tai häiriötila, ml. mahalaukun tyhjenemiseen tai toimintaan vaikuttavat lääkkeet Pediatriiset potilaat	RMP muotoiltiin uudelleen uuden EU RMP-templaatin vaatimusten mukaisesti (päivätty 25. heinäkuuta 2013) SHP617-301 (DC 08/01)-tutkimuksen mukaisesti: 'iäkkäät', 'pitkäaikainen turvallisuus' ja 'kuolleisuus' poistettu puuttuvista tiedoista
3.1	23. tammikuuta 2017	Sama kuin versio 3.0	SHP617-404 (SWE-DUS) poistettu RMP:stä
3.2	13. syyskuuta 2017	Lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset muutettu seuraavasti: Riittämätön tai liian suuri glukokortikoidikorvausannos lääkkeiden välisten yhteisvaikutusten vuoksi. Muuten sama kuin versio 3.1	

EU=Euroopan Unioni; RMP=Riskienhallintasuunnitelma