

## **PLENADREN EU-RMP VERSION 3.2**

### **VI.2 Komponenter till en offentlig sammanfattning**

#### **VI.2.1 Översikt över sjukdomsepidemiologi**

PLENADREN innehåller hydrokortison och används för att behandla binjurebarksvikt hos vuxna. Binjurebarksvikt uppstår när binjurarna (precis ovanför njurarna) inte producerar tillräckligt av hormonet kortisol. Kortisol är viktigt för både det vardagliga välbefinnandet och förmågan att hantera stressiga situationer, vilka inkluderar både psykologisk och fysiologisk stress såsom infektioner och andra sjukdomar. Patienter med binjurebarksvikt behöver därför behandlas med hydrokortison för att ersätta det kortison som inte produceras av kroppen. Binjurebarksvikt kan vara primär eller sekundär. Primär binjurebarksvikt kallas Addisons sjukdom och inträffar vid sjukdom i binjurarna. Sekundär binjurebarksvikt uppstår på grund av sjukdom i hypofysen (en ärtstor körtel vid hjärnans bas). En hypofystumör är den främsta orsaken till sekundär binjurebarksvikt. Sekundär binjurebarksvikt är vanligare än primär binjurebarksvikt. Primär binjurebarksvikt eller Addisons sjukdom drabbar cirka 117 av 1 miljon personer och sekundär binjurebarksvikt cirka 215 av 1 miljon personer. Binjurebarksvikt kan utvecklas långsamt, eller plötsligt och vara livshotande med svår salt- och vattenbrist, som kan leda till chock eller dödsfall om den inte behandlas.

#### **VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsfördelar**

PLENADREN ersätter det naturliga kortisol som saknas vid binjurebarksvikt. Tabletten har modifierats för att administrera hydrokortison till kroppen under hela dagen, till skillnad från andra hydrokortisonpreparat, vilka är mer kortverkande och behöver tas två eller tre gånger dagligen. Kortisolnivån i blodet ökar snabbt till en maximal nivå, cirka 1 timme efter intag av tabletten på morgonen, och minskar därefter successivt under dagen med inga eller nästan inga kortisolnivåer i blodet sent på kvällen och under natten då nivåerna ska vara låga. I kliniska studier har PLENADREN lett till förbättringar hos patienter med endast binjurebarksvikt, och hos patienter som också har diabetes mellitus, jämfört med hydrokortison med omedelbar frisättning. När kortison ges för att ersätta det kortisol som skulle ha producerats av kroppen kan biverkningar som viktökning och högt blodtryck uppkomma. I en av huvudstudierna på patienter med primär binjurebarksvikt ledde behandling med PLENADREN till gynnsamma förändringar av kroppsvikt, blodtryck, blodsockernivåer och kolesterolnivåer (det goda kolesterolet) och benhälsa, jämfört med kortverkande hydrokortison. Långvarig behandling med PLENADREN har också visat förbättringar av kroppsvikt, blodtryck och blodsocker efter 18 månaders behandling.

#### **VI.2.3 Okända faktorer relaterade till behandlingsfördelar**

Patienter med svår njur- eller leversjukdom eller problem med tömning av mag-tarmkanalen, barn samt gravida eller ammande kvinnor inkluderades inte i huvudstudien eller stödjande studier. Försiktighet rekommenderas till dessa patienter och PLENADREN ska alltid tas i enlighet med produktresumén.

## VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsproblem

**Tabell 1: Viktiga identifierade risker**

Risk	Vad som är känt	Möjlighet att förebygga
Symtom relaterade till brist på hormonet kortisol efter byte från kortverkande hydrokortison (symtom relaterade till kortisolbrist efter byte från hydrokortison med omedelbar frisättning)	I kliniska studier sågs ökat antal biverkningar under de första 8 veckorna efter byte från kortverkande hydrokortison-tabletter till PLENADREN. Biverkningarna var trötthet, illamående, smärta i övre delen av buken och diarré. Dessa biverkningar var lätta till måttliga och kortvariga.	Risken kan minskas genom övervakning av patienten och byte av dosen vid behov.

**Tabell 2: Viktiga potentiella risker**

Risk	Vad som är känt (inklusive skäl till varför det anses vara en potentiell risk)
Användning av en för låg dos av PLENADREN (ersättning med för låg dos glukokortikoid)	Tecken på en för låg dos, t.ex. trötthetskänsla och magsymtom, är enkla att observera och försvinner omedelbart när dosen ökar.
Användning av för hög dos av PLENADREN (ersättning med för hög dos glukokortikoid)	En för hög dos av PLENADREN kan vara skadlig. Det kan leda till förhöjt blodtryck, viktökning och för högt blodsocker.
Ersättning med för låg eller för hög dos glukokortikoid på grund av läkemedelsinteraktioner.	PLENADREN och andra läkemedel kan påverka varandra och leda till för höga eller för låga hydrokortisonnivåer, som kan öka risken för biverkningar.
Användning av läkemedlet på ett sätt som inte anges i läkemedlets produktinformation (off label-användning till barn och vuxna)	Detta läkemedel har inte studerats på patienter under 18 år.

**Tabell 3: Saknad information**

Risk	Vad som är känt
Graviditet och amning	Patienterna ska fortsätta behandling med PLENADREN under graviditet. Behandling med PLENADREN till gravida kvinnor med binjurebarksvikt leder sannolikt inte till några skadliga effekter på mamman och/eller barnet. Patienterna kan amma under behandling med PLENADREN. Hydrokortison försvinner från kroppen till bröstmjolk. Det är osannolikt att de hydrokortison-doser som används vid ersättningsbehandling har någon effekt på barnet.
Nedsatt leverfunktion (leverinsufficiens)	Detta läkemedel har inte studerats på patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Dosjusteringar kan således krävas hos dessa patienter.
Nedsatt njurfunktion	Detta läkemedel har inte studerats på patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

<b>Tabell 3: Saknad information</b>	
<b>Risk</b>	<b>Vad som är känt</b>
(njurinsufficiens)	Dosjusteringar kan således krävas hos dessa patienter.
Onormal tömning av magsäcken (sjukdomar som påverkar tömning av mag-tarmkanalen och motilitet inklusive farmakologiska behandlingar som påverkar tömning eller motilitet)	Det finns ingen information om användning av PLENADREN till patienter med onormal tömning av magsäcken.
Barn (pediatriska patienter)	PLENADREN har inte studerats på barn och ungdomar under 18 år.

### **VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder mot säkerhetsproblem**

Alla läkemedel har en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur man använder läkemedlet, risker och rekommendationer för att minimera riskerna. En förkortad version av denna på lekmannaspråk finns i form av bipacksedeln. Åtgärderna i dessa dokument kallas rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln för Plenadren finns på Plenadrens EPAR-sida.

Detta läkemedel har inga ytterligare riskminimeringsåtgärder.

## VI.2.6 Planerad utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

<b>Tabell 4: Lista över studier i utvecklingsplan efter godkännande för försäljning</b>				
<b>Studie/aktivitet (inklusive studienummer)</b>	<b>Mål</b>	<b>Säkerhetsproblem/effektproblem som undersökts</b>	<b>Status</b>	<b>Planerat datum för inlämnande av interimrapport och slutlig rapport</b>
SHP617-400 (EU-AIR): en europeisk multicenter observationsstudie (register) i flera länder efter godkännande för försäljning på patienter med kronisk binjurebarksvikt Kategori 3	Att övervaka säkerheten för långvarig behandling av PLENADREN tablett med modifierad frisättning och andra ersättningsbehandlingar med glukokortikoid till patienter med kronisk binjurebarksvikt med fokus på: - Interkurrent sjukdom - Binjurekris - Allvarliga biverkningar	Symtom relaterade till kortisolbrist efter byte från hydrokortison med omedelbar frisättning Ersättning med för låg dos glukokortikoid Ersättning med för hög dos glukokortikoid Ersättning med för låg eller för hög dos glukokortikoid på grund av läkemedelsinteraktioner. Off label-användning till barn och vuxna Graviditet och amning Nedsatt leverfunktion Nedsatt njurfunktion Sjukdomar som påverkar tömning av mag-tarmkanalen och motilitet inklusive farmakologiska behandlingar som påverkar tömning eller motilitet Pediatriska patienter Äldre Långvarig säkerhet Mortalitet	Pågående	Sammanfattning av den insamlade säkerhetsinformationen kommer att presenteras årligen i PBRER. Interimsanalys (när 900 patientår nåtts i Plenadren-armen). Beslutet att inte fortsätta analysen kommer att överenskommas mellan sponsorn och CHMP

CHMP= Committee for Medicinal Products for Human Use (den europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga kommitté för humanläkemedel); PBRER=periodic benefit-risk evaluation report (periodisk rapport avseende risk/nytta-bedömning)

### VI.2.6.1 Studier som är villkor för godkännandet för försäljning

Ingen av ovanstående studier är villkor för godkännandet för försäljning.

## VI.2.7 Sammanfattning av förändringar i riskhanteringsplanen över tid

<b>Tabell 5: Större förändringar i riskhanteringsplanen över tid</b>			
<b>Version</b>	<b>Datum</b>	<b>Säkerhetsproblem</b>	<b>Kommentar</b>
2.4	Vid tiden för godkännandet den 3 nov 2011	<p><b>Identifierade risker</b> Symtom relaterade till kortisolbrist efter byte från hydrokortison med omedelbar frisättning</p> <p><b>Potentiella risker</b> Ersättning med för låg dos glukokortikoid Ersättning med för hög dos glukokortikoid Ersättning med för låg eller för hög dos glukokortikoid på grund av läkemedelsinteraktioner. Off label-användning till barn och vuxna</p> <p><b>Saknad information</b> Graviditet och amning Nedsatt leverfunktion Nedsatt njurfunktion Sjukdomar som påverkar tömning av mag-tarmkanalen och motilitet inklusive farmakologiska behandlingar som påverkar tömning eller motilitet Pediatriska patienter Äldre Långvarig säkerhet Mortalitet</p>	
2.5	09 dec 2013	Samma som version 2.4	Riskhanteringsplan skickad med slutligt protokoll för SHP617-404 (SWE-DUS)

**Tabell 5: Större förändringar i riskhanteringsplanen över tid**

Version	Datum	Säkerhetsproblem	Kommentar
3.0	Vid tiden för förnyelse i EU	<b>Identifierade risker</b> Symtom relaterade till kortisolbrist efter byte från hydrokortison med omedelbar frisättning  <b>Potentiella risker</b> Ersättning med för låg dos glukokortikoid Ersättning med för hög dos glukokortikoid Ersättning med för låg eller för hög dos glukokortikoid på grund av läkemedelsinteraktioner. Off label-användning till barn och vuxna  <b>Saknad information</b> Graviditet och amning Nedsatt leverfunktion Nedsatt njurfunktion Sjukdomar som påverkar tömning av mag-tarmkanalen och motilitet inklusive farmakologiska behandlingar som påverkar tömning eller motilitet Pediatriska patienter	Riskhanteringsplanen omformaterades för att överensstämja med kraven i EU:s nya mall för riskhanteringsplan (daterad den 25 juli 2013) Baserat på avslutandet av SHP617-301 (DC 08/01) har ”äldre patienter” ”långvarig säkerhet” och ”mortalitet” tagits bort som saknad information
3.1	23 jan 2017	Samma som version 3.0	SHP617-404 (SWE-DUS) borttagen från riskhanteringsplanen
3.2	13 sep 2017	Läkemedelsinteraktioner ändrad till ersättning med för låg eller för hög dos glukokortikoid på grund av läkemedelsinteraktioner. I övrigt samma som version 3.1	

EU=Europeiska unionen