

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Efmody 5 mg, gélules à libération modifiée
Efmody 10 mg, gélules à libération modifiée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Efmody 5 mg, gélules à libération modifiée.

Chaque gélule à libération modifiée contient 5 mg d'hydrocortisone.

Efmody 10 mg, gélules à libération modifiée.

Chaque gélule à libération modifiée contient 10 mg d'hydrocortisone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules à libération modifiée.

Efmody 5 mg, gélules à libération modifiée.

Une gélule (d'une longueur de 19 mm environ) dotée d'une coiffe bleue opaque et d'un corps blanc opaque portant l'impression «CHC 5 mg» et contenant des granulés blancs à blancs cassés.

Efmody 10 mg, gélules à libération modifiée.

Une gélule (d'une longueur de 19 mm environ) dotée d'une coiffe verte opaque et d'un corps blanc opaque portant l'impression «CHC 10 mg» et contenant des granulés blancs à blancs cassés.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) chez les adolescents âgés de 12 ans et plus et les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement doit être instauré par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'HCS.

Dans le cadre du traitement d'entretien, la dose doit être ajustée individuellement en fonction de la réponse du patient. La dose la plus faible possible doit être utilisée.

Une surveillance de la réponse clinique est nécessaire et il convient d'observer attentivement les patients afin de déceler des signes qui pourraient nécessiter une adaptation posologique, y compris des modifications de l'état clinique résultant de rémissions ou d'exacerbations de la maladie, d'un trouble électrolytique, en particulier l'hypokaliémie, d'une réactivité individuelle au médicament et de l'effet du stress (par exemple, intervention chirurgicale, infection, traumatisme). Comme le médicament est à

libération prolongée, des tests sanguins sont utilisés pour surveiller la réponse clinique. L'évaluation de la dose du soir doit être réalisée par le biais d'un test sanguin effectué le matin et l'évaluation de la dose matinale doit être réalisée par le biais d'un test sanguin effectué en début d'après-midi.

En cas de stress physique et/ou mental excessif, il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'Efmody et/ou d'ajouter de l'hydrocortisone à libération immédiate, en particulier l'après-midi ou le soir.

Des adaptations posologiques doivent être envisagées en cas d'utilisation concomitante d'inducteurs ou d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Traitement de l'HCS

Les doses substitutives d'hydrocortisone recommandées sont de 10-15 mg/m²/jour chez les adolescents âgés de 12 ans et plus qui n'ont pas terminé leur croissance, et de 15-25 mg/jour chez les adolescents qui ont terminé leur croissance et les patients adultes atteints d'HCS. Chez les patients présentant une production endogène de cortisol résiduelle, une dose plus faible peut être suffisante.

Lors de l'initiation du traitement, la dose quotidienne totale doit être divisée en deux doses, les deux tiers ou les trois quarts de la dose étant administrés le soir au coucher et le reste le matin. La dose doit ensuite être ajustée en fonction de la réponse individuelle des patients.

La dose matinale doit être prise à jeun au moins 1 heure avant un repas et la dose du soir doit être prise au coucher au moins 2 heures après le dernier repas de la journée.

Remplacement du traitement classique avec les glucocorticoïdes oraux par Efmody

Lors du passage d'un traitement de substitution classique à base d'hydrocortisone orale à un traitement par Efmody, la dose quotidienne totale doit être identique, mais la dose doit être administrée en deux fois, les deux tiers ou les trois quarts de la dose étant administrés le soir au coucher et le reste le matin.

Lors du passage d'un autre glucocorticoïde à Efmody, il convient d'utiliser un facteur de conversion approprié et de surveiller attentivement la réponse du patient.

Le passage à Efmody pourrait provoquer l'apparition de symptômes d'insuffisance surrénalienne ou de surmédication lors de l'optimisation de la dose.

Une dose initiale supérieure à 40 mg par jour d'hydrocortisone n'est pas recommandée.

Lors de traumatismes graves, de maladies intercurrentes ou de périodes de stress

Dans les cas sévères, une augmentation immédiate de la dose est nécessaire et l'administration d'hydrocortisone par voie orale doit être remplacée par une administration parentérale (voir rubrique 4.4).

Dans les cas moins sévères où l'administration parentérale d'hydrocortisone n'est pas nécessaire, pendant les périodes de stress physique et/ou mental, une dose supplémentaire d'hydrocortisone à libération immédiate identique à la dose quotidienne totale d'Efmody doit être administrée en trois doses divisées ; Efmody doit également être poursuivi selon le schéma habituel (c'est-à-dire une dose quotidienne doublée d'hydrocortisone) pour permettre un retour facile à la dose substitutive normale d'Efmody une fois que l'hydrocortisone supplémentaire n'est plus nécessaire.

En cas d'augmentation à long terme de la dose quotidienne d'hydrocortisone due à des périodes prolongées de stress ou de maladie, la prise d'hydrocortisone supplémentaire doit être arrêtée avec précaution.

Doses oubliées

Si vous oubliez de prendre une dose d'Efmody, il est recommandé de la prendre dès que possible.

Populations spécifiques

Patients âgés

Aucune donnée clinique sur l'innocuité et l'efficacité d'Efmody n'est disponible chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une surveillance de la réponse clinique est recommandée et une adaptation de la dose peut être nécessaire (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une surveillance de la réponse clinique est recommandée et une adaptation de la dose peut être nécessaire (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Aucune donnée clinique sur l'innocuité et l'efficacité d'Efmody n'est disponible chez les enfants âgés de moins de 12 ans. D'autres médicaments contenant de l'hydrocortisone sont disponibles pour les enfants âgés de moins de 12 ans.

Adolescents

Aucune donnée clinique sur l'innocuité et l'efficacité d'Efmody n'est disponible chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans.

Mode d'administration

Les gélules doivent être administrées par voie orale.

Il convient de conseiller aux patients d'avaler les gélules avec de l'eau.

Les gélules ne doivent pas être mâchées car cela pourrait affecter le profil de libération du médicament.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Crise surrénalienne

Une insuffisance surrénalienne aiguë peut se développer chez des patients présentant une insuffisance surrénalienne connue et recevant des doses quotidiennes inadéquates ou dans des situations où les besoins en cortisol sont accrus. Par conséquent, les patients doivent être informés des signes et symptômes de l'insuffisance surrénalienne aiguë et de la crise surrénalienne et de la nécessité de consulter immédiatement un médecin. Une interruption brutale du traitement par l'hydrocortisone risque d'entraîner une crise surrénalienne et un décès.

Pendant la crise surrénalienne, l'administration parentérale, de préférence intraveineuse, d'hydrocortisone à fortes doses, associée à une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion, doit être effectuée conformément aux directives thérapeutiques en vigueur.

En préopératoire, lors d'un traumatisme grave ou d'une maladie intercurrente

En préopératoire, les anesthésistes doivent être informés si le patient prend des corticostéroïdes ou a déjà pris des corticostéroïdes.

L'administration parentérale d'hydrocortisone est justifiée en cas de maladies transitoires telles que les infections sévères, en particulier les gastro-entérites accompagnées de vomissements et/ou de diarrhées, les épisodes de fièvre élevée, quelle qu'en soit la cause, ou les stress physiques importants, par exemple les accidents graves ou les interventions chirurgicales sous anesthésie générale. Lorsqu'une administration parentérale d'hydrocortisone est nécessaire, le patient doit être traité dans une infrastructure disposant d'un équipement de réanimation en cas d'évolution vers une crise surrénalienne.

Dans les situations moins graves où l'administration parentérale d'hydrocortisone n'est pas nécessaire, par exemple les infections de bas grade, la fièvre modérée, quelle qu'en soit la cause, et les situations stressantes telles que les interventions chirurgicales mineures, il est primordial de savoir que le risque de développer une insuffisance surrénalienne aiguë existe.

Infections

Une infection ne doit pas être plus susceptible de se produire avec une dose substitutive d'hydrocortisone, mais il convient de prendre au sérieux toutes les infections et d'instaurer rapidement une augmentation de la dose de stéroïdes (voir rubrique 4.2). Les patients atteints d'HCS présentent un risque de surrénalienne engageant le pronostic vital durant une infection. Par conséquent, la suspicion clinique d'infection doit être élevée et il convient de demander rapidement l'avis d'un spécialiste.

Vaccination

Les traitements par corticostéroïdes pour les personnes atteintes d'HCS ne causent pas d'immunosuppression et ne sont donc pas des contre-indications à l'administration de vaccins vivants.

Effets indésirables du traitement de substitution par corticostéroïde

La plupart des effets indésirables des corticostéroïdes sont liés à la dose et à la durée de l'exposition. Des effets indésirables sont de ce fait moins susceptibles de se produire lorsque des corticostéroïdes sont utilisés comme traitement de substitution.

L'altération de la tolérance au glucose et le diabète sont associés au traitement par les glucocorticoïdes. Les patients doivent être avertis des signes de diabète et de la nécessité de consulter un médecin s'ils apparaissent.

Tous les glucocorticoïdes augmentent l'excrétion du calcium et réduisent le taux de remodelage osseux. Un traitement de substitution par glucocorticoïdes à long terme peut donc réduire la densité minérale osseuse (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être avertis que des effets indésirables psychiatriques potentiellement graves (euphorie, manie, psychose avec hallucinations et délire) ont été observés chez des patients adultes recevant des doses substitutives d'hydrocortisone (voir rubrique 4.8). Les symptômes mettent généralement quelques jours ou quelques semaines à apparaître après l'instauration du traitement. Les risques peuvent être accrus avec des doses élevées/une exposition systémique (voir également rubrique 4.5), mais les niveaux de dose ne permettent pas de prédire l'apparition, le type, la sévérité ou la durée de ces effets indésirables. La plupart des effets indésirables disparaissent après réduction de la dose ou suppression du médicament, mais un traitement particulier peut s'avérer nécessaire. Il faut

encourager les patients à consulter un médecin si des symptômes psychologiques inquiétants se développent, notamment en cas de suspicion d'humeur dépressive ou d'idées suicidaires. Les patients doivent également être conscients de l'apparition possible de troubles psychiatriques, soit pendant, soit immédiatement après la diminution de la dose ou l'arrêt des stéroïdes systémiques, bien que des effets indésirables de ce type n'aient été que rarement signalés.

De rares cas de réactions anaphylactoïdes sont survenus chez des patients recevant des corticostéroïdes, un avis médical doit être immédiatement demandé en cas de symptômes anaphylactoïdes (voir rubrique 4.8).

Troubles de la vidange et de la motilité gastriques

Les formulations à libération modifiée, comme Efmody, ne sont pas recommandées chez les patients présentant une motilité gastro-intestinale accrue, c'est-à-dire une diarrhée chronique, en raison du risque d'altération de l'exposition au cortisol. Il n'existe pas de données chez les patients présentant une vidange gastrique lente confirmée ou une maladie/un trouble de la motilité réduite. La réponse clinique doit être surveillée chez les patients présentant ces pathologies.

Retard de croissance

Les corticostéroïdes peuvent entraîner un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, qui peut être irréversible. Le traitement doit être limité à la dose minimale requise pour obtenir la réponse clinique souhaitée et lorsqu'une réduction de la dose est possible, elle doit être graduelle. Une prise de poids excessive ainsi qu'une vitesse de croissance ralentie ou d'autres symptômes ou signes du syndrome de Cushing indiquent une substitution excessive des glucocorticoïdes. Les enfants doivent faire l'objet d'examens fréquents pour évaluer leur croissance, leur tension artérielle et leur bien-être général.

Maturité sexuelle accélérée

Les adolescents atteints d'HCS peuvent présenter une maturité sexuelle accélérée. Les patients doivent être étroitement surveillés; et si des signes de puberté précoce ou de maturité sexuelle accélérée sont présents, une augmentation de la dose doit être envisagée. Une surveillance attentive et régulière des patients adolescents et une adaptation posologique en fonction de la réponse de chaque patient sont recommandées.

Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent être signalés lors de la prise de corticostéroïdes systémiques et topiques. Si un patient présente des symptômes tels qu'une vision floue ou d'autres troubles visuels, il convient de l'adresser à un ophtalmologue pour une évaluation des causes possibles, qui peuvent inclure la cataracte, le glaucome ou des maladies rares telles que la chorioretinopathie séreuse centrale qui ont été signalées après la prise de corticostéroïdes systémiques et topiques.

Le traitement de l'HCS justifie souvent un traitement supplémentaire par minéralocorticoïdes.

Précaution

Chez les hommes et les femmes qui présentent une baisse de fertilité en raison de l'HCS, la fertilité peut être rétablie peu après le début du traitement par Efmody, ce qui peut donner lieu à des grossesses imprévues. Les patient(e)s doivent être informé(e)s de la possibilité d'une restauration de la fertilité lorsqu'ils ou elles commencent un traitement par Efmody, afin de pouvoir envisager si le recours à un moyen de contraception est nécessaire (voir rubrique 4.6).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'hydrocortisone est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 peut par conséquent conduire à des modifications indésirables des concentrations sériques d'hydrocortisone avec un risque d'effets indésirables, en particulier de crise surrénalienne. La nécessité d'une adaptation posologique lors de l'utilisation de ces médicaments peut être anticipée et il convient de surveiller étroitement les patients.

Les médicaments inducteurs du CYP3A4, qui nécessitent une possible augmentation de la dose d'Efmody, comprennent sans toutefois s'y limiter:

- les anticonvulsivants phénytoïne, carbamazépine et oxcarbazépine;
- les antibiotiques rifampicine et rifabutine;
- les barbituriques tels que phénobarbital et primidone;
- les médicaments antirétroviraux éfavirenz et névirapine;
- les produits médicinaux à base de plantes tels que le millepertuis.

Les médicaments/substances inhibiteurs du CYP3A4, qui nécessitent une possible diminution de la dose d'hydrocortisone comprennent sans toutefois s'y limiter:

- les antifongiques itraconazole, posaconazole, voriconazole;
- les antibiotiques érythromycine et clarithromycine;
- le médicament antirétroviral ritonavir;
- le jus de pamplemousse;
- la réglisse.

Les actions souhaitées des médicaments hypoglycémisants, dont l'insuline, sont antagonisées par les corticostéroïdes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'hydrocortisone traverse le placenta. L'hydrocortisone est préférentiellement métabolisée par la 11 β HSD2 placentaire en cortisone inactive réduisant l'exposition du fœtus. Il n'y a pas d'indication que le traitement de substitution par l'hydrocortisone chez la femme enceinte soit associé à des conséquences néfastes pour le fœtus. L'hydrocortisone comme traitement de substitution peut être utilisée pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité des corticostéroïdes sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement

L'hydrocortisone est excrétée dans le lait maternel. Cependant, les doses d'hydrocortisone utilisées pour le traitement de substitution n'ont probablement pas d'effet cliniquement significatif sur l'enfant. L'hydrocortisone comme traitement de substitution peut être utilisée pendant l'allaitement.

Fertilité

Chez les hommes et les femmes qui présentent une baisse de fertilité en raison de l'HCS, la fertilité peut être rétablie peu après le début du traitement par Efmody. Chez les femmes, une diminution de la 17-OH progestérone et de l'androsténédione donne lieu à une baisse correspondante du taux de progestérone et de testostérone susceptible de rétablir les menstruations/la fertilité (voir rubrique 4.4).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Efmody a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des cas de fatigue et de vertiges ont été signalés. Une insuffisance surrénalienne non traitée et mal substituée peut affecter l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans le programme d'essais cliniques, l'effet indésirable grave le plus fréquent était l'insuffisance surrénalienne aiguë (4,2 % des patients traités par Efmody). D'autres réactions fréquentes, en relation avec Efmody, étaient la fatigue (11,7 % des patients), les céphalées (7,5 %), l'augmentation de l'appétit (5,8 %), les vertiges (5,8 %) et la prise de poids (5,8 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les réactions les plus fréquentes rapportées avec Efmody dans la population regroupée dans le programme d'essais cliniques, sont présentées dans le tableau ci-dessous. Les catégories de fréquence sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent (de $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$).

Tableau 1. Tableau récapitulatif des effets indésirables observés dans le programme d'essais cliniques

Classification MedDRA par classe d'organe	Événement	Fréquence
Affections endocriniennes	Insuffisance surrénalienne, y compris les événements aigus	Effets indésirables fréquents
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation de l'appétit	Effets indésirables fréquents
	Perte d'appétit	Effets indésirables fréquents
	Glycémie à jeun anormale	Effets indésirables fréquents
Affections psychiatriques	Insomnie	Effets indésirables fréquents
	Rêves étranges	Effets indésirables fréquents
	Humeur dépressive	Effets indésirables fréquents
	Troubles du sommeil	Effets indésirables fréquents
Affections du système nerveux	Maux de tête	Effets indésirables fréquents
	Étourdissements	Effets indésirables fréquents
	Syndrome du canal carpien	Effets indésirables fréquents
	Paresthésie	Effets indésirables fréquents
Affections gastro-intestinales	Nausées	Effets indésirables fréquents
	Douleur abdominale haute	Effets indésirables fréquents
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Effets indésirables fréquents
	Croissance anormale des cheveux	Effets indésirables fréquents
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	Effets indésirables fréquents
	Fatigue musculaire*	Effets indésirables fréquents
	Myalgie	Effets indésirables fréquents
	Douleur dans les extrémités	Effets indésirables fréquents
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Effets indésirables fréquents
	Fatigue	Effets indésirables très fréquents
Investigations	Prise de poids	Effets indésirables fréquents
	Augmentation de la rénine	Effets indésirables fréquents

*Inclut la faiblesse musculaire

Description de certains effets indésirables

Insuffisance surrénalienne (y compris les événements aigus).

Des événements d'insuffisance surrénalienne aiguë ont été rapportés au cours du programme d'essais cliniques mais aucun n'a été considéré comme lié à Efmody. L'insuffisance surrénalienne aiguë doit être surveillée et traitée rapidement chez les patients souffrant d'insuffisance surrénalienne (voir rubriques 4.2 et 4.4).

De rares cas de réactions anaphylactiques se sont produits chez des patients recevant des corticostéroïdes, en particulier lorsque le patient a des antécédents d'allergies aux médicaments.

Des cohortes historiques d'adultes traités depuis l'enfance pour une HCS se sont avérées présenter une baisse de la densité minérale osseuse et des taux accrus de fracture (voir rubrique 4.4) - il ne peut être clairement établi si ces observations sont liées au traitement par hydrocortisone en utilisant les posologies actuelles de substitution.

Des cohortes historiques d'adultes traités depuis l'enfance pour une HCS se sont avérées présenter des facteurs de risque cardiovasculaire élevés et un risque plus élevé de maladie cérébrovasculaire que la population générale - il ne peut être clairement établi si ces observations sont liées au traitement par hydrocortisone en utilisant les posologies actuelles de substitution.

Population pédiatrique

Aucun patient pédiatrique n'a été inclus dans le programme de développement clinique d'Efmody. L'hydrocortisone, présentant un profil de sécurité similaire à celui chez l'adulte, est utilisée depuis plus de 60 ans en pédiatrie. Un retard de croissance a été observé chez des enfants traités par l'hydrocortisone pour une HCS et peut être causé à la fois par la maladie et par l'hydrocortisone. Une maturité sexuelle accélérée a été observée chez des patients pédiatriques atteints d'HCS traités par hydrocortisone et est associée à une production excessive d'androgènes surrénaliens (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration - voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les cas de toxicité aiguë et/ou de décès suite à un surdosage d'hydrocortisone sont rares. Il n'existe pas d'antidote. Un traitement n'est probablement pas indiqué pour les effets liés à une intoxication chronique, sauf si le patient est atteint d'une affection le rendant inhabituellement sensible aux effets délétères de l'hydrocortisone. Dans ce cas, il convient de mettre en place un traitement symptomatique adapté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: corticostéroïdes à usage systémique; glucocorticoïdes. Code ATC: H02AB09.

Mécanisme d'action

L'hydrocortisone est un glucocorticoïde. Les glucocorticoïdes ont des effets multiples dans de nombreux tissus grâce à leurs actions sur les récepteurs stéroïdiens intracellulaires.

Effets pharmacodynamiques

L'hydrocortisone est un glucocorticoïde ainsi que la forme synthétique du cortisol produit de façon endogène. Les glucocorticoïdes sont des stéroïdes corticosurrénaux, d'origine naturelle ou synthétiques, qui sont facilement absorbés dans le tractus gastro-intestinal. Le cortisol est le principal corticostéroïde sécrété par le cortex surrénal. Les glucocorticoïdes naturels (hydrocortisone et cortisone), qui possèdent également des propriétés de rétention sodée, sont utilisés en tant que traitement de substitution au cours des états d'insuffisance corticosurrénale. Ils sont également employés pour leur action anti-inflammatoire puissante au cours d'affections de nombreux systèmes d'organes. Les glucocorticoïdes ont des effets métaboliques profonds et variés. En outre, ils modifient la réaction immunitaire de l'organisme à divers stimuli.

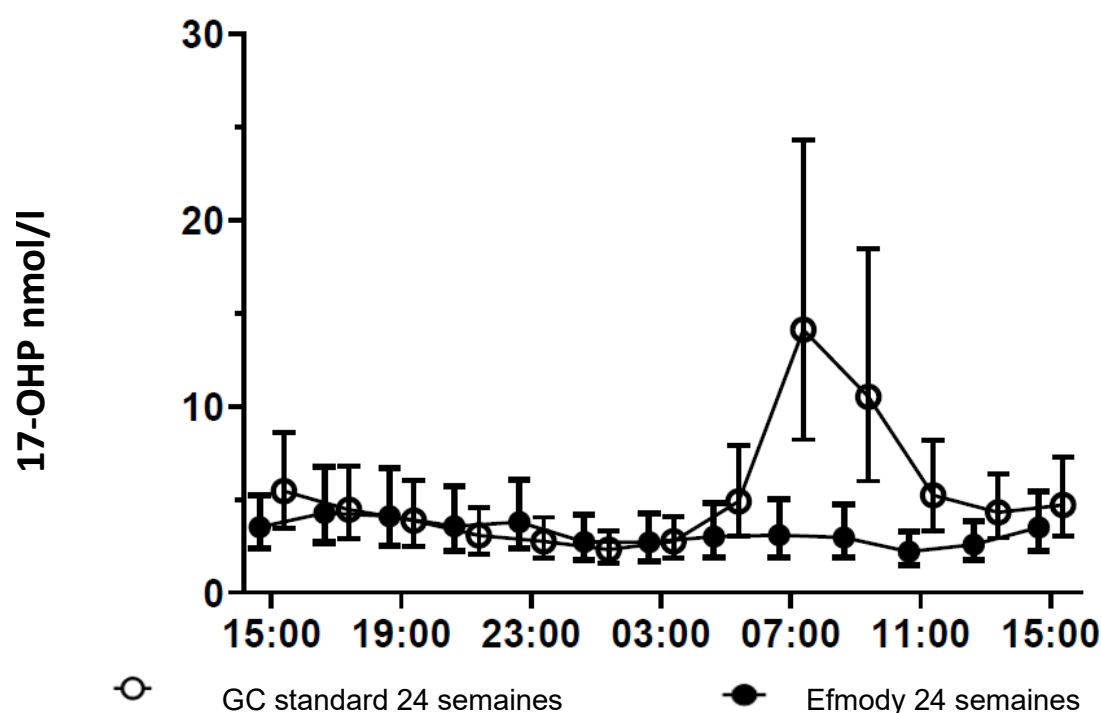
Efficacité et sécurité cliniques

Une étude portant sur 122 participants atteints d'un déficit en 21-hydroxylase diagnostiqué génétiquement, randomisés pour recevoir Efmody ou pour poursuivre le traitement standard avec titrage en aveugle de la dose et présentant des profils nocturnes réguliers, n'a pas atteint son critère principal d'évaluation de la supériorité en ce qui concerne le changement entre le début de l'étude et la semaine 24 de la moyenne du profil de score d'écart-type (SDS) sur 24 heures pour la 17-hydroxyprogestérone (17-OHP). Le SDS de la 17-OHP était plus bas dans la cohorte de patients recevant Efmody que dans la cohorte de patients recevant le traitement standard à 4 et 12 semaines. À 24 semaines, le SDS de la 17-OHP était plus faible le matin (de 7 h 00 à 15 h 00) mais pas le soir ni la nuit (voir également la figure 1 pour la moyenne géométrique du profil de la 17-OHP sur 24 heures après 24 semaines de traitement intensif). Une réduction de l'aire sous la courbe de la 17-OHP a été observée dans les deux groupes, avec une réduction plus importante dans la cohorte de patients recevant Efmody. Le pourcentage de patients dont le taux de 17-OHP (<36 nmol/l) était contrôlé à 9 h 00 était de 50 % au début de l'étude et, à 24 semaines, il était de 91 % dans la cohorte de patients recevant Efmody et de 71 % dans la cohorte de patients recevant le traitement standard. Les patients sous Efmody n'ont présenté aucune crise surrénalienne (contre 3 dans le groupe témoin) et ont eu moins de jours de maladie nécessitant une augmentation de la dose en raison du stress (26 contre 36 dans le groupe témoin), bien que davantage d'épisodes d'infections intercurrentes ou de maladies gastro-intestinales aient été signalés. La dose quotidienne de glucocorticoïdes, mesurée en dose équivalente d'hydrocortisone, a augmenté chez la plupart des sujets au cours de l'étude (voir le tableau 2).

Tableau 2. Modification de la dose quotidienne de glucocorticoïdes au cours de l'étude de phase 3 DIUR-005

Dose	Groupe gélules d'hydrocortisone à libération modifiée		Groupe glucocorticoïde standard	
	Valeur de référence	24 semaines	Valeur de référence	24 semaines
Tous (équivalents de dose d'hydrocortisone)*				
Dose quotidienne moyenne (mg)	25,0	30,0	25,0	31,3
Sous hydrocortisone au début de l'étude				
Dose quotidienne moyenne (mg)	20,0	25,0	23,75	25,0
Sous prednis(ol)one au début de l'étude				
Dose quotidienne moyenne (mg)	30	27,5	26,6	32,8
Sous dexaméthasone au début de l'étude				
Dose quotidienne moyenne (mg)	30	30	40	40

Figure 1. Moyenne géométrique sur 24 heures du profil de la 17-OHP en fin d'étude après 24 semaines de traitement intensif, soit par Efmody (cercles fermés), soit par traitement standard (cercles ouverts).



Une étude d'extension évaluant la sécurité chez 91 patients, avec titrage effectué par les investigateurs, a été caractérisée par des réductions de dose, avec une dose quotidienne moyenne d'Efmody lors de l'analyse intermédiaire à 18 mois (n=50) qui était de 20 mg (à partir d'une dose quotidienne moyenne de base de 30 mg), les taux de 17-OHP restant dans la fourchette optimale déterminée cliniquement et l'androsténédione étant égale ou inférieure à la fourchette de référence pour un individu normal.

L'évaluation de sécurité réalisée dans le cadre des études cliniques a permis de signaler (par terme préféré [TP]) des différences entre les bras de traitement s'agissant des événements indésirables liés au traitement. Les différences les plus notables entre le groupe sous Efmody et celui sous traitement standard par glucocorticoïdes ont été observées en ce qui concerne les maux de tête (7,5 % contre 1,6 %), l'augmentation de l'appétit (5,8 % contre 3,3 %), la prise de poids (y compris la prise de poids anormale) (9,2 % contre 1,6 %), la diminution de l'appétit (5 % contre 0 %) et la nausée (4,2 % contre 1,6 %).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale unique chez des adultes en bonne santé à jeun et sous dexaméthasone, le taux d'absorption de l'hydrocortisone contenue dans Efmody 20 mg a été retardé et diminué par rapport à celui des comprimés d'hydrocortisone 20 mg à libération immédiate, comme en témoignent une C_{max} plus faible et un T_{max} significativement plus long pour Efmody (T_{max} moyen pour le cortisol sérique de 4,5 heures et 0,88 heure pour Efmody et les comprimés d'hydrocortisone respectivement). Efmody a semblé être plus biodisponible que les comprimés d'hydrocortisone à libération immédiate, l'exposition globale au cortisol sérique et au cortisol libre dérivé étant respectivement supérieure d'environ 19 % et 13 % pour Efmody.

Dans la même population, on a constaté que l'alimentation (repas riche en graisses commencé 30 minutes avant l'administration) retardait et réduisait la vitesse d'absorption de l'hydrocortisone par rapport à Efmody 20 mg, comme en témoignent un T_{max} plus long (T_{max} moyen pour le cortisol sérique de 6,75 heures et 4,5 heures pour les sujets nourris et à jeun respectivement) et un C_{max} plus faible (réduit d'environ 20 % chez les sujets nourris). L'exposition globale est apparue similaire chez les sujets nourris et à jeun (les intervalles de confiance à 90 % pour le rapport nourri/à jeun de la moyenne géométrique des moindres carrés de l' AUC_{0-t} et de l' AUC_{0-inf} étaient compris entre 80 et 125 %). Cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

Distribution

90 % ou plus de l'hydrocortisone circulante sont liés de façon réversible à des protéines.

Cette liaison concerne deux fractions de protéines. L'une, la transcortine, est une glycoprotéine; l'autre est l'albumine.

Biotransformation

L'hydrocortisone est transformée dans le foie et la plupart des tissus du corps en métabolites hydrogénés et dégradés, tels que la tétrahydrocortisone et le tétrahydrocortisol, qui sont excrétés dans l'urine, principalement sous forme conjuguée de glucuronides, conjointement avec une très faible proportion d'hydrocortisone sous forme inchangée. L'hydrocortisone est à la fois métabolisée par le CYP3A4 et un régulateur de ce dernier.

Élimination

Dans la population d'adultes sains à jeun et sous dexaméthasone décrite ci-dessus, les valeurs de demi-vie d'élimination terminale étaient similaires pour les comprimés d'Efmody et d'hydrocortisone (moyenne géométrique $t_{1/2}$ pour le cortisol sérique de 1,38 heure et 1,40 heure respectivement). La clairance est apparue plus élevée pour les comprimés d'hydrocortisone que pour Efmody (moyenne géométrique CL/F pour le cortisol sérique de 22,24 l/h et 18,48 l/h respectivement).

Pédiatrie

La pharmacocinétique d'Efmody n'a pas été étudiée dans la population pédiatrique.

Autres populations

Aucune étude n'a été réalisée chez des patients insuffisants rénaux ou hépatiques.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration de corticostéroïdes chez les animaux gravides peut provoquer des anomalies du développement fœtal, notamment une fente palatine, un retard de croissance intra-utérine et des effets sur la croissance et le développement du cerveau.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Granulés

Cellulose microcristalline

Polyvidone

Copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:2)

Copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:1)

Talc

Sébacate de dibutyle

Gélule

Gélatine

Efmody 5 mg, gélules à libération modifiée (blanc/bleu)

Dioxyde de titane (E171)

Indigotine (E132)

Efmody 10 mg, gélules à libération modifiée (blanc/vert)

Dioxyde de titane (E171)

Indigotine (E132)

Oxyde de fer jaune (E172)

Encre d'imprimerie

Gomme-laque

Oxyde de fer noir (E172)

Propylène glycol

Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules sont conditionnées dans un flacon en polyéthylène haute densité muni d'un bouchon à vis en polypropylène inviolable à l'épreuve des enfants, comportant un agent déshydratant. Chaque flacon contient 50 gélules dures à libération modifiée.

Présentation :

Boîte contenant 1 flacon de 50 gélules à libération modifiée.

Boîte contenant 2 flacons de 50 gélules à libération modifiée (100 gélules).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Diurnal Europe B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A,
1181LD Amstelveen,
Pays-Bas
Tél. +31 (0)20 6615 072

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Efmody 5 mg, gélules à libération modifiée.EU/1/21/1549/001 (50 gélules)
Efmody 10 mg, gélules à libération modifiée.EU/1/21/1549/002 (50 gélules)
Efmody 5 mg, gélules à libération modifiée.EU/1/21/1549/004 (100 (2x50) gélules)
Efmody 10 mg, gélules à libération modifiée.EU/1/21/1549/005 (100 (2x50) gélules)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DU RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 27 mai 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Delpharm Lille SAS
Parc d'Activités Roubaix-Est
22 rue de Toufflers CS 50070
Lys Lez Lannoy, 59 452
France

Skyepharma Production SAS
Zone Industrielle Chesnes Ouest
55 rue du Montmurier
Saint Quentin Fallavier, 38070
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE EN CARTON CONTENANT DES GELULES DE 5 MG- 50 GELULES****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Efmody 5 mg, gélules à libération modifiée
hydrocortisone.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 5 mg d'hydrocortisone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélules à libération modifiée

50 gélules à libération modifiée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Administration par voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Diurnal Europe B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A
1181LD Amstelveen
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1549/001 (50 gélules)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Efmody 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON GELULES 5 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Efmody 5 mg, gélules à libération modifiée.
hydrocortisone.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 5 mg d'hydrocortisone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélules à libération modifiée

50 gélules à libération modifiée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Administration par voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Diurnal Europe B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A
1181LD Amstelveen
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1549/001 (50 gélules)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EN CARTON CONTENANT DES GELULES DE 10 MG- 50 GELULES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Efmody 10 mg, gélules à libération modifiée
hydrocortisone.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 10 mg d'hydrocortisone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules à libération modifiée

50 gélules à libération modifiée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Administration par voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Diurnal Europe B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A
1181LD Amstelveen
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1549/002 (50 gélules)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Efmody 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON GELULES 10 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Efmody 10 mg, gélules à libération modifiée
hydrocortisone.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 10 mg d'hydrocortisone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélules à libération modifiée

50 gélules à libération modifiée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Administration par voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Diurnal Europe B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A
1181LD Amstelveen
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1549/002 (50 gélules)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EN CARTON CONTENANT DES GELULES DE 5 MG- 100 (2X50) GELULES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Efmody 5 mg, gélules à libération modifiée
hydrocortisone.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 5 mg d'hydrocortisone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules à libération modifiée

100 (2x50) gélules à libération modifiée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Administration par voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Diurnal Europe B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A
1181LD Amstelveen
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1549/004 100 (2x50) gélules

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Efmody 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE EN CARTON CONTENANT DES GELULES DE 10 MG- 100 (2X50) GELULES****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Efmody 10 mg, gélules à libération modifiée
hydrocortisone.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 10 mg d'hydrocortisone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélules à libération modifiée

100 (2x50) gélules à libération modifiée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Administration par voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Diurnal Europe B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A
1181LD Amstelveen
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1549/005 100 (2x50) gélules

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Efmody 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Efmody 5 mg, gélules à libération modifiée Efmody 10 mg, gélules à libération modifiée hydrocortisone

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Efmody et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Efmody
3. Comment prendre Efmody
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Efmody
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Efmody et dans quels cas est-il utilisé

Ce médicament contient le principe actif hydrocortisone. L'hydrocortisone appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom de corticostéroïdes.

L'hydrocortisone est une copie de l'hormone cortisol. Le cortisol est produit par les glandes surrénales dans l'organisme. Efmody est utilisé lorsque les glandes surrénales ne produisent pas suffisamment de cortisol en raison d'une maladie héréditaire appelée hyperplasie congénitale des surrénales. Il est indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Efmody

Ne prenez jamais Efmody

- Si vous êtes allergique à l'hydrocortisone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Efmody dans les cas suivants:

Crise surrénalienne

- Vous présentez une crise surrénalienne. Si vous vomissez ou êtes sérieusement souffrant, vous pouvez avoir besoin d'une injection d'hydrocortisone. Votre médecin vous formera à cette injection en urgence.

Infections

- Vous avez une infection ou vous ne vous sentez pas bien. Votre médecin peut être amené à vous prescrire temporairement un supplément d'hydrocortisone.

Immunisation

- Vous devez être vacciné. En général, la prise d'Efmody ne doit pas vous empêcher de recevoir une vaccination.

Fertilité

- Si vous présentiez une baisse de fertilité due à l'hyperplasie congénitale des surrénales, il est possible que votre fertilité soit rétablie peu après que vous commenciez votre traitement par Efmody. Cela concerne aussi bien les hommes que les femmes. Parlez à votre médecin de vos besoins en matière de contraception avant de commencer votre traitement par Efmody.

Autre

- Vous devez subir une opération. Informez le chirurgien ou l'anesthésiste que vous recevez Efmody avant votre opération.
- Vous souffrez d'une affection à long terme de votre système digestif (telle qu'une diarrhée chronique) qui affecte la capacité de votre intestin à absorber les aliments. Votre médecin peut vous prescrire un autre médicament à la place ou vous surveiller plus étroitement pour vérifier que vous recevez la bonne quantité de médicament.

Vous ne devez pas arrêter de prendre Efmody sans en parler à votre médecin, car cela pourrait vous rendre très rapidement sérieusement malade.

Étant donné qu'Efmody remplace l'hormone naturelle dont vous manquez, les effets indésirables sont moins probables. Toutefois:

- Une dose trop élevée d'Efmody peut affecter vos os; votre médecin surveillera donc étroitement la dose.
- Certains patients prenant de l'hydrocortisone Efmody sont devenus anxieux, déprimés ou confus. Prévenez votre médecin si vous développez un comportement inhabituel ou si vous avez des idées suicidaires après avoir commencé le traitement (voir rubrique 4).
- Dans de rares cas, des réactions allergiques peuvent se produire. Les personnes qui sont déjà allergiques à d'autres médicaments peuvent être plus susceptibles de développer une allergie à l'hydrocortisone. Prévenez immédiatement votre médecin si vous avez une réaction telle qu'un gonflement ou un essoufflement après avoir reçu Efmody (voir rubrique 4).
- L'hydrocortisone peut provoquer un diabète. Si vous avez des symptômes de soif excessive ou si vous avez besoin d'uriner de façon excessive, prévenez immédiatement votre médecin.
- Le traitement par corticoïdes peut entraîner une baisse du taux de potassium dans le sang. Votre médecin surveillera votre taux de potassium pour détecter d'éventuelles modifications.
- L'hydrocortisone peut réduire la croissance des enfants. Votre médecin surveillera votre croissance pendant votre traitement par Efmody.
- Les enfants atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales prenant de l'hydrocortisone peuvent présenter des signes de développement sexuel ou de puberté précoces. Votre médecin surveillera votre développement pendant votre traitement par Efmody.
- Veuillez contacter votre médecin en cas de vision floue ou d'autres troubles visuels.

Autres médicaments et Efmody

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent affecter la manière dont agit Efmody et amener votre médecin à devoir modifier votre dose d'Efmody.

Votre médecin peut être amené à augmenter votre dose d'Efmody si vous prenez certains médicaments, notamment:

- Médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie: phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine et médicaments barbituriques tels que le phénobarbital et la primidone.
- Les médicaments utilisés dans le traitement des infections (antibiotiques): rifampicine et rifabutine.
- Les médicaments utilisés dans le traitement des infections par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) et du SIDA: efavirenz et névirapine.
- Médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression, par exemple le millepertuis.

Votre médecin peut être amené à diminuer votre dose d'Efmody si vous prenez certains médicaments, notamment:

- les médicaments utilisés dans le traitement des maladies fongiques: itraconazole, posaconazole, et voriconazole;
- les médicaments utilisés dans le traitement des infections (antibiotiques): érythromycine et clarithromycine;
- les médicaments utilisés dans le traitement des infections par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) et du SIDA: ritonavir.

Efmody avec des aliments et boissons

Certains aliments et boissons peuvent affecter la manière dont agit Efmody et amener votre médecin à devoir diminuer votre dose. Ceux-ci incluent:

- le jus de pamplemousse;
- la réglisse.

Grossesse, allaitement et fertilité

On sait que l'hydrocortisone traverse le placenta pendant la grossesse et qu'elle est présente dans le lait maternel, mais rien ne prouve qu'elle soit nocive pour l'enfant. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes une femme qui n'est pas ménopausée, il est possible que vos règles réapparaissent ou qu'elles deviennent plus régulières. Le rétablissement de la fertilité peut donner lieu à des grossesses imprévues, même avant le retour des saignements menstruels. Voir également la rubrique « Avertissements et précautions » en ce qui concerne la fertilité chez les hommes et les femmes.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Efmody a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une insuffisance surrénalienne non traitée peut affecter l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Informez immédiatement votre médecin si vous vous sentez fatigué ou étourdi pendant le traitement par Efmody.

3. Comment prendre Efmody

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

Votre médecin décidera de la bonne dose initiale d'Efmody et l'ajustera ensuite si nécessaire. Pendant les maladies, au moment d'une intervention chirurgicale et pendant les périodes de stress important, votre médecin peut vous demander de prendre un autre corticostéroïde à la place ou en plus d'Efmody.

La dose quotidienne initiale peut être divisée en deux doses avec deux tiers à trois quarts de votre dose quotidienne le soir au coucher et le reste étant administré le matin.

La dose matinale de gélules d'hydrocortisone à libération modifiée doit être prise à jeun au moins 1 heure avant un repas et la dose du soir doit être prise au coucher au moins 2 heures après le dernier repas de la journée.

Utilisation chez les enfants

Aucune information sur l'innocuité et l'efficacité d'Efmody chez les enfants de moins de 12 ans n'est disponible. D'autres médicaments contenant de l'hydrocortisone sont disponibles pour les enfants de moins de 12 ans.

Comment prendre ce médicament

Avalez les gélules avec de l'eau.

Ne les mâchez pas, car cela pourrait modifier la libération du médicament.

Si vous avez pris plus d'Efmody que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus d'Efmody que vous n'auriez dû, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien dès que possible.

Si vous oubliez de prendre Efmody

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que possible.

Si vous arrêtez de prendre Efmody

N'arrêtez pas de prendre Efmody sans en parler au préalable à votre médecin. L'arrêt brutal du médicament pourrait rapidement entraîner une crise surrénalienne.

Si vous tombez malade

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous tombez malade, si vous subissez un stress important, si vous vous blessez ou si vous êtes sur le point de subir une intervention chirurgicale, car votre médecin pourrait vous conseiller de prendre un autre corticostéroïde à la place ou en plus d'Efmody (voir rubrique 2).

Si vous prenez Efmody en trop grande quantité

L'empoisonnement ou la mort dus à la prise d'une trop grande quantité d'Efmody sont rares, mais vous devez en informer immédiatement votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

- Si vous présentez une réaction telle qu'un gonflement ou une difficulté respiratoire après avoir pris Efmody, consultez immédiatement un médecin et informez votre médecin le plus rapidement possible car ces effets peuvent être les signes d'une réaction allergique sévère (réactions anaphylactoïdes) (voir rubrique 2).
- Des symptômes de crise surrénalienne et d'insuffisance surrénalienne ont été signalés fréquemment (ils peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10). Si vous recevez moins d'hydrocortisone que ce dont vous avez besoin, vous pouvez vous sentir gravement malade. Si vous vous sentez mal et en particulier si vous commencez à vomir, vous devez en informer immédiatement votre médecin car vous pouvez avoir besoin d'un supplément d'hydrocortisone ou d'une injection d'hydrocortisone.

Informez votre médecin de l'un des effets secondaires suivants dès que possible :

Très fréquents (pouvant toucher plus d'une personne sur 10)

- Fatigue

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Envie de vomir (nausées)
- Douleurs au ventre (abdominales)
- Perte d'énergie ou faiblesse
- Augmentation ou diminution de l'appétit et prise ou perte de poids
- Douleurs et faiblesses musculaires
- Douleurs articulaires
- Maux de tête
- Étourdissements
- Douleur ou picotement dans le pouce ou les doigts (syndrome du canal carpien)
- Fourmillements
- Insomnie, difficultés à trouver le sommeil ou rêves inhabituels
- Humeur dépressive
- Acné
- Croissance des cheveux
- Modifications des analyses sanguines rénales et de glycémie

Un traitement à long terme par l'hydrocortisone peut réduire la densité osseuse. Votre médecin surveillera vos os (voir rubrique 2).

Les personnes nécessitant un traitement par corticoïdes peuvent présenter un risque plus élevé de maladie cardiaque. Votre médecin vous surveillera à cet égard.

Un traitement à long terme par hydrocortisone peut affecter la croissance des enfants et des adolescents. Votre médecin surveillera votre croissance si vous êtes un adolescent. Certains enfants atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales traités par hydrocortisone peuvent avoir une puberté précoce. Votre médecin surveillera votre développement (voir rubrique 2).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Efmody

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur la boîte en carton après EXP.

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Il n'y a pas d'exigences en matière de conservation de ce médicament à une température particulière.

À conserver dans l'emballage d'origine.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Efmody

- La substance active est l'hydrocortisone
 - o Efmody 5 mg, gélules à libération modifiée: chaque gélule à libération modifiée contient 5 mg d'hydrocortisone
 - o Efmody 10 mg, gélules à libération modifiée: chaque gélule à libération modifiée contient 10 mg d'hydrocortisone
- Les autres ingrédients sont la cellulose microcristalline, la povidone, le copolymère acide méthacrylique-méthacrylate de méthyle, le talc et le sébacate de dibutyle.

Gélule

La gélule est constituée de gélatine.

Efmody 5 mg, gélules à libération modifiée (blanc/bleu)

Dioxyde de titane (E171) et indigotine (E132)

Efmody 10 mg, gélules à libération modifiée (blanc/vert)

Dioxyde de titane (E171), indigotine (E132) et oxyde de fer jaune (E172).

Encre d'imprimerie

L'encre d'imprimerie des gélules contient de la gomme-laque, de l'oxyde de fer noir (E172), du propylèneglycol et de l'hydroxyde de potassium.

Comment se présente Efmody et contenu de l'emballage extérieur

- Efmody 5 mg, gélules à libération modifiée
Une gélule (d'une longueur de 19 mm environ) dotée d'une coiffe bleue opaque et d'un corps blanc opaque portant l'impression «CHC 5 mg» et contenant des granulés blancs à blancs cassés.
- Efmody 10 mg, gélules à libération modifiée
Une gélule (d'une longueur de 19 mm environ) dotée d'une coiffe verte opaque et d'un corps blanc opaque portant l'impression «CHC 10 mg» et contenant des granulés blancs à blancs cassés.

Efmody est conditionné dans des flacons en polyéthylène haute densité munis d'un bouchon à vis en polypropylène inviolable à l'épreuve des enfants, comportant un agent déshydratant. Chaque flacon contient 50 gélules dures à libération modifiée.

Présentation :

Boîte contenant 1 flacon de 50 gélules à libération modifiée.

Boîte contenant 2 flacons de 50 gélules à libération modifiée (100 gélules).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Diurnal Europe B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A
1181LD Amstelveen
Pays-Bas

Fabricant

Delpharm Lille SAS
Parc d'Activités Roubaix-Est
22 rue de Toufflers CS 50070
Lys Lez Lannoy, 59 452
France

Skyepharma Production SAS
Zone Industrielle Chesnes Ouest
55 rue du Montmurier
Saint Quentin Fallavier, 38070
France

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>.