PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Efmody 5 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
Efmody 10 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Efmody 5 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem.

Jedna tvrda kapsula s prilagođenim oslobađanjem sadrži 5 mg hidrokortizona.

Efmody 10 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem.

Jedna tvrda kapsula s prilagođenim oslobađanjem sadrži 10 mg hidrokortizona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem.

Efmody 5 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem.

Kapsula (približne duljine 19 mm) s neprozirnom plavom kapicom i neprozirnim bijelim tijelom s otisnutom oznakom „CHC 5 mg" koja sadrži bijele do prljavo bijele granule.

Efmody 10 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem.

Kapsula (približne duljine 19 mm) s neprozirnom zelenom kapicom i neprozirnim bijelim tijelom s otisnutom oznakom „CHC 10 mg" koja sadrži bijele do prljavo bijele granule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje kongenitalne adrenalne hiperplazije (KAH) u adolescenata u dobi od 12 i više godina te odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje moraju započeti liječnici s iskustvom u liječenju kongenitalne adrenalne hiperplazije.

U okviru terapije održavanja doza mora biti individualno prilagođena sukladno odgovoru u pojedinog bolesnika. Treba primjenjivati najnižu moguću dozu.

Potrebno je praćenje kliničkog odgovora, a bolesnike treba pomno promatrati radi utvrđivanja znakova koji ukazuju na moguću potrebu za prilagodbom doze, što uključuje promjene u kliničkom statusu prouzročene remisijama ili egzacerbacijama, promjene razine elektrolita, osobito hipokalijemija (vidjeti dio 4.4) ili hiponatrijemija, individualni odgovor na lijek i učinak stresa (npr. kirurškog zahvata, infekcije, traume). S obzirom na to da je riječ o liječenju lijekom s prilagođenim oslobađanjem, klinički odgovor prati se s pomoću krvnih pretraga, a večernju dozu potrebno je

procijeniti na temelju krvne pretrage koja se provodi ujutro, dok je procjenu jutarnje doze potrebno temeljiti na krvnoj pretrazi koja se provodi u ranim poslijepodnevnim satima.

Tijekom razdoblja prekomjernog tjelesnog i/ili mentalnog stresa može biti potrebno povećanje doze lijeka Efmody i/ili dodatno dodavanje i hidrokortizona s trenutnim oslobađanjem, osobito u poslijepodnevnim ili večernjim satima.

U slučaju istodobne primjene lijekova koji su snažni inhibitori ili induktori CYP3A4 potrebno je razmotriti prilagodbu doze (vidjeti dio 4.5).

Liječenje kongenitalne adrenalne hiperplazije

Preporučene doze hidrokortizona za nadomjesno liječenje iznose 10 – 15 mg/m^2/dnevno u adolescenata u dobi od 12 i više godina u kojih nije dovršen proces rasta te 15 – 25 mg/dnevno u adolescenata u kojih je dovršen proces rasta i odraslih bolesnika s kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom. U bolesnika u kojih još postoji određena proizvodnja endogenog kortizola može biti dovoljna primjena niže doze.

U početku je ukupnu dnevnu dozu potrebno podijeliti u dvije doze, pri čemu se dvije trećine do tri četvrtine doze daje navečer prije spavanja, a ostatak ujutro. Doze je zatim potrebno titrirati ovisno o pojedinačnom odgovoru svakog bolesnika.

Jutarnju dozu potrebno je uzimati natašte, najmanje jedan sat prije obroka, a večernju dozu prije spavanja, najmanje dva sata nakon posljednjeg obroka u danu.

Prelazak s konvencionalnog peroralnog liječenja glukokortikoidima na liječenje lijekom Efmody

Prilikom prelaska bolesnika s konvencionalne peroralne nadomjesne terapije hidrokortizonom na liječenje lijekom Efmody potrebno je primjenjivati jednaku ukupnu dnevnu dozu, no potrebno ju je davati u dvjema dozama, pri čemu se dvije trećine do tri četvrtine doze daje u večernjim satima prije spavanja, a ostatak ujutro.

Prilikom prelaska s drugih glukokortikoida na liječenje lijekom Efmody potrebno je primijeniti odgovarajući faktor preračuna (faktor konverzije) i pomno pratiti odgovor bolesnika.

Prelazak na lijek Efmody može izazvati simptome adrenalne insuficijencije ili prekomjernog nadomještanja tijekom optimizacije doze.

Ne preporučuje se početna doza veća od 40 mg hidrokortizona dnevno.

Tijekom ozbiljne traume, interkurentne bolesti ili razdoblja stresa

U teškim situacijama potrebno je odmah povećati dozu, a peroralna primjena hidrokortizona mora se zamijeniti parenteralnim liječenjem (vidjeti dio 4.4).

U manje teškim situacijama kada nije potrebna parenteralna primjena hidrokortizona, tijekom razdoblja tjelesnog i/ili mentalnog stresa potrebno je dodatno primijeniti i hidrokortizon s trenutnim oslobađanjem, u dozi jednakoj ukupnoj dnevnoj dozi lijeka Efmody i razdjeljenoj u tri odvojena dnevna uzimanja; primjenu lijeka Efmody potrebno je nastaviti prema uobičajenom režimu (to znači da će se sveukupno uzimati dvostruka dnevna doza hidrokortizona) kako bi se omogućio neometan povratak na uobičajenu nadomjesnu dozu lijeka Efmody kada dodatni hidrokortizon više ne bude potreban.

U slučaju dugotrajnih povećanja dnevne doze hidrokortizona zbog duljih razdoblja stresa ili bolesti, potrebno je pažljivo i postupno prekidati primjenu dodatnog hidrokortizona.

Propuštene doze

U slučaju propuštanja doze lijeka Efmody preporučuje se uzimanje doze čim prije.

Posebne populacije

Starije osobe

Nisu dostupni klinički podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka Efmody u bolesnika starijih od 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se praćenje kliničkog odgovora te može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se praćenje kliničkog odgovora te može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nisu dostupni klinički podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka Efmody u djece mlađe od 12 godina. Za djecu mlađu od 12 godina dostupni su drugi lijekovi koji sadrže hidrokortizon.

Adolescenti

Nisu dostupni klinički podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka Efmody u adolescenata u dobi od 12 do 18 godina.

Način primjene

Kapsule se moraju davati peroralno.

Bolesnicima treba savjetovati da kapsule uzmu s vodom kako bi ih lakše progutali.

Kapsule se ne smiju žvakati jer bi žvakanje moglo utjecati na profil oslobađanja.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Adrenalna kriza

Akutna adrenalna insuficijencija može se razviti u bolesnika s adrenalnom insuficijencijom koji primaju neodgovarajuće dnevne doze ili se nalaze u situacijama zbog kojih imaju povećanu potrebu za kortizolom. Stoga je bolesnike potrebno upoznati sa znakovima i simptomima akutne adrenalne insuficijencije i adrenalne krize te ih savjetovati da u slučaju takvih znakova i simptoma trebaju potražiti hitnu liječničku pomoć. U slučaju naglog prekida liječenja hidrokortizonom postoji rizik od izazivanja adrenalne krize i smrtnog ishoda.

Tijekom adrenalne krize, parenteralni hidrokortizon, koji se po mogućnosti daje intravenskim putem u visokim dozama, potrebno je davati zajedno s 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijeva klorida za infuziju u skladu s trenutačnim smjernicama o liječenju.

Prije kirurškog zahvata, tijekom ozbiljne traume ili interkurentne bolesti

Prije kirurškog zahvata treba obavijestiti anesteziologa uzima li bolesnik kortikosteroide ili ih je prethodno uzimao.

Parenteralna primjena hidrokortizona nužna je tijekom prolaznih epizoda bolesti kao što su teške infekcije, posebice gastroenteritis povezan s povraćanjem i/ili proljevom, visoka vrućica bilo koje etiologije ili velik tjelesni stres prouzročen, primjerice, ozbiljnom nesrećom i kirurškim zahvatom pod općom anestezijom. Ako je potrebna parenteralna primjena hidrokortizona, bolesnika treba liječiti u ustanovi u kojoj su dostupni uređaji za oživljavanje u slučaju razvoja adrenalne krize.

U manje teškim situacijama kada nije potrebna parenteralna primjena hidrokortizona, primjerice kod manjih infekcija, umjerene vrućice bilo koje etiologije i stresnih situacija kao što su manji kirurški zahvati, potrebna je visoka razina osviještenosti o riziku od razvoja akutne adrenalne insuficijencije.

Infekcije

Prilikom nadomjesne primjene hidrokortizona ne bi trebala postojati veća vjerojatnost nastanka infekcije, no svim infekcijama treba pristupiti ozbiljno i u ranoj fazi započeti s povećanjem doze steroida (vidjeti dio 4.2). Bolesnici koji boluju od kongenitalne adrenalne hiperplazije tijekom infekcije izloženi su riziku od adrenalne krize opasne po život i stoga je potreban oprez kod svake kliničke sumnje na infekciju, a savjet specijalista potrebno je potražiti u ranoj fazi.

Imunizacija

Terapijski režim nadomjesne primjene kortikosteroida u osoba s kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom ne uzrokuje imunosupresiju te stoga nije kontraindikacija za primjenu živih cjepiva.

Nuspojave nadomjesne terapije kortikosteroidima

Većina nuspojava uzrokovanih kortikosteroidima povezana je s doziranjem i trajanjem izloženosti. Stoga je pri primjeni kortikosteroida kao nadomjesne terapije manja vjerojatnost nuspojava. Visoke (suprafiziološke) doze hidrokortizona mogu dovesti do povišenja krvnog tlaka, zadržavanja soli i vode te povećanog izlučivanja kalija.

Dugotrajno liječenje hidrokortizonom u dozama višim od fizioloških može dovesti do kliničke slike slične Cushingovom sindromu s povećanom adipoznošću, abdominalnom pretilošću, hipertenzijom i dijabetesom, te tako rezultirati povećanim rizikom od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Bolesnike je potrebno upozoriti na znakove dijabetesa i na to da trebaju potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Svi glukokortikoidi povećavaju izlučivanje kalcija i smanjuju brzinu remodeliranja kostiju. Dugotrajna nadomjesna terapija glukokortikoidima stoga može smanjiti gustoću minerala u kostima (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba upozoriti na potencijalno teške psihijatrijske nuspojave; euforija, manija, psihoza s halucinacijama i delirij zabilježene su pri nadomjesnoj terapiji dozama hidrokortizona u odraslih bolesnika (vidjeti dio 4.8). Simptomi se uglavnom javljaju unutar nekoliko dana ili tjedana od početka liječenja. Rizici mogu biti veći pri velikim dozama / sistemskoj izloženosti (vidjeti također dio 4.5), iako se na temelju razina doze ne mogu predvidjeti početak, vrsta, težina ili trajanje reakcija. Većina se reakcija povuče nakon smanjivanja doze ili prestanka primjene, iako može biti potrebno specifično liječenje. Potrebno je potaknuti bolesnike da potraže savjet liječnika ako dođe do razvoja zabrinjavajućih psiholoških simptoma, posebice ako se sumnja na depresivno raspoloženje ili

suicidalne misli. Bolesnike je također potrebno upozoriti na moguće psihijatrijske poremećaje koji mogu nastupiti tijekom ili neposredno nakon postupnog smanjivanja doze ili prestanka primjene sistemskih steroida, iako takve reakcije nisu često prijavljivane.

Zabilježeni su rijetki slučajevi anafilaktoidnih reakcija u bolesnika koji su primali kortikosteroide, a u slučaju simptoma anafilaktoidne reakcije odmah je potrebno potražiti liječničku pomoć (vidjeti dio 4.8).

Pražnjenje želuca i poremećaji motiliteta

Formulacije s prilagođenim oslobađanjem, kao što je lijek Efmody, ne preporučuju se u bolesnika s povećanim gastrointestinalnim motilitetom, tj. kroničnim proljevom, zbog rizika od smanjene izloženosti kortizolu. Nema podataka o bolesnicima s potvrđenim sporim pražnjenjem želuca ili bolešću/poremećajem smanjenog motiliteta. Potrebno je pratiti klinički odgovor u bolesnika s takvim stanjima.

Zastoj rasta

Kortikosteroidi mogu prouzročiti zastoj rasta u djetinjstvu i adolescenciji, koji može biti nepovratan. Liječenje treba ograničiti na najmanju dozu potrebnu za postizanje željenog kliničkog odgovora, a kada je moguće smanjenje doze, ono mora biti postupno. Pretjerano povećanje tjelesne težine praćeno smanjenom brzinom dobivanja na visini ili drugim simptomima ili znacima Cushingova sindroma ukazuju na prekomjernu nadomjesnu terapiju glukokortikoidima. Potrebno je učestalo praćenje djece radi provjere rasta, krvnog tlaka i općeg stanja.

Ubrzano spolno sazrijevanje

U adolescenata s kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom mogu se pojaviti znakovi ubrzanog spolnog sazrijevanja. Bolesnike je potrebno pomno pratiti, a ako se pojave znakovi ranog puberteta ili ubrzanog spolnog sazrijevanja, potrebno je razmotriti povećanje doze. Preporučuje se pažljivo i redovito praćenje adolescenata i prilagodba doze u skladu s odgovorom pojedinog bolesnika.

Poremećaj vida

Pri sistemskoj i topikalnoj primjeni kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neki drugi poremećaj vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija, koja je zabilježena nakon sistemske i topikalne primjene kortikosteroida.

Hipokalijemija

Liječenje kongenitalne adrenalne hiperplazije često zahtijeva dodatno liječenje mineralokortikosteroidima. Potrebno je pratiti razine kalija (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Mjere opreza

I u muškaraca i u žena sa smanjenom plodnošću zbog kongenitalne adrenalne hiperplazije može doći do oporavka plodnosti nedugo nakon početka terapije lijekom Efmody, što može dovesti do neočekivane trudnoće. Bolesnike treba obavijestiti o mogućnosti oporavka plodnosti na početku terapije lijekom Efmody, kako bi mogli odlučiti trebaju li koristiti kontracepciju (vidjeti dio 4.6).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Hidrokortizon se metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Stoga istodobna primjena lijekova koji su inhibitori ili induktori CYP3A4 može uzrokovati neželjene izmjene u koncentracijama

hidrokortizona u serumu i rizik od nuspojava, osobito adrenalne krize. Može se očekivati da će trebati prilagoditi dozu prilikom primjene takvih lijekova, a bolesnike treba pomno pratiti.

Lijekovi koji induciraju CYP3A4 i kod kojih može biti potrebno povećanje doze lijeka Efmody uključuju između ostalog:

- antikonvulzive: fenitoin, karbamazepin i okskarbazepin
- antibiotike: rifampicin i rifabutin
- barbiturate, uključujući fenobarbital i primidon
- antiretrovirusne lijekove: efavirenz i nevirapin
- biljne lijekove kao što je gospina trava

Lijekovi/tvari koji inhibiraju CYP3A4 i kod kojih može biti potrebno smanjenje doze hidrokortizona uključuju između ostalog:

- antimikotike: itrakonazol, posakonazol, vorikonazol
- antibiotike: eritromicin i klaritromicin
- antiretrovirusne lijekove: ritonavir
- sok od grejpa
- sladić (likoricija)

Kortikosteroidi su antagonisti željenih učinaka hipoglikemijskih lijekova, uključujući inzulin.

Lijekovi/tvari koje utječu na ravnotežu elektrolita mogu povećati rizik od hipokalijemije u bolesnika koji uzimaju Efmody. To uključuje hipokalijemijske diuretike, stimulativne laksative, mineralokortikosteroide (fludrokortizon), tetrakozaktid (Synacthen), i.v. amfotericin B i sladić.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Hidrokortizon prolazi kroz posteljicu. Hidrokortizon se preferencijalno metabolizira putem enzima 11βHSD2 u posteljici u neaktivni kortizon smanjujući izloženost fetusa. Ne postoje naznake da je nadomjesna terapija hidrokortizonom u trudnica povezana sa štetnim posljedicama za fetus. Nadomjesna terapija hidrokortizonom može se primjenjivati tijekom trudnoće.
U ispitivanjima provedenima na životinjama dokazana je reproduktivna toksičnost kortikosteroida (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Hidrokortizon se izlučuje u majčino mlijeko. Međutim, doze hidrokortizona koje se koriste u nadomjesnoj terapiji vjerojatno nemaju značajniji klinički utjecaj na dijete. Nadomjesna terapija hidrokortizonom može se primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

I u muškaraca i u žena sa smanjenom plodnošću kao posljedicom kongenitalne adrenalne hiperplazije može doći do oporavka plodnosti nedugo nakon početka terapije lijekom Efmody. U žena smanjenje 17-OH progesterona i androstenediona dovodi do posljedičnog pada progesterona i testosterona, što može dovesti do oporavka menstruacije/plodnosti (vidjeti dio 4.4).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Efmody malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zabilježeni su slučajevi umora i omaglice. Neliječena ili neodgovarajuće liječena adrenalna insuficijencija može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno gledajući, u programu kliničkog ispitivanja najčešće ozbiljne nuspojave bile su akutna adrenalna insuficijencija (4,2 % bolesnika liječenih lijekom Efmody), a druge česte nuspojave povezane s lijekom Efmody bile su umor (11,7 % bolesnika), glavobolja (7,5 %), povećan apetit (5,8 %), omaglica (5,8 %) i povećana tjelesna težina (5,8 %). Prijavljene su dvije ozbiljne nuspojave hipokalijemije (2,2 %) u ispitivanju DIUR-006, dugoročnom nastavku ispitivanja u bolesnika koji su primali mineralokortikoid.

Tablični popis nuspojava

Najčešće reakcije prijavljene u vezi s lijekom Efmody među ispitanom populacijom u programu kliničkog ispitivanja tablično su prikazane u nastavku. Kategorije učestalosti definirane su kao: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 i <1/10), manje često (≥1/1000 i <1/100).

Tablica 1. Tablični sažetak nuspojava uočenih u programu kliničkog ispitivanja

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	**Događaj**	**Učestalost**
Endokrini poremećaji	Adrenalna insuficijencija, uključujući akutne događaje	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Povećan apetit	Često
	Smanjen apetit	Često
	Poremećena razina glukoze natašte	Često
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Često
	Neuobičajeni snovi	Često
	Depresivno raspoloženje	Često
	Poremećaj spavanja	Često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Često
	Omaglica	Često
	Sindrom karpalnog tunela	Često
	Parestezija	Često
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Često
	Bol u gornjem dijelu abdomena	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Akne	Često
	Neuobičajena dlakavost	Često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija	Često
	Mišićni umor*	Često
	Mialgija	Često
	Bol u udovima	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	Često
	Umor	Vrlo često
Pretrage	Smanjena razina kalija u krvi	Često
	Povećana razina lipoproteina niske gustoće	Često
	Povećana razina renina	Često
	Povećana tjelesna težina	Često

*Uključujući slabost mišića

Opis odabranih nuspojava

Adrenalna insuficijencija (uključujući akutne događaje).

Tijekom programa kliničkog ispitivanja zabilježeni su događaji akutne adrenalne insuficijencije, ali ni za jedan nije utvrđena povezanost s lijekom Efmody. U bolesnika s adrenalnom insuficijencijom potrebno je pratiti akutnu adrenalnu insuficijenciju te je odmah liječiti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Zabilježeni su rijetki slučajevi anafilaktoidnih reakcija u bolesnika koji su primali kortikosteroide, osobito u bolesnika koji su prethodno imali alergijske reakcije na lijekove.

U povijesnim kohortama odraslih osoba liječenih od djetinjstva zbog kongenitalne adrenalne hiperplazije utvrđeno je smanjenje mineralne gustoće kostiju i povišena stopa prijeloma (vidjeti dio 4.4) – nije jasno je li to povezano s terapijom hidrokortizonom koja se zasniva na trenutačnim režimima nadomjesnog liječenja.

U povijesnim kohortama odraslih osoba liječenih od djetinjstva zbog kongenitalne adrenalne hiperplazije utvrđeni su povećanje čimbenika kardiovaskularnog rizika i veći rizik od cerebrovaskularne bolesti u usporedbi s općom populacijom – nije jasno je li to povezano s terapijom hidrokortizonom koja se zasniva na trenutačnim režimima nadomjesnog liječenja.

Pedijatrijska populacija

U programu kliničkog razvoja za lijek Efmody nisu sudjelovali bolesnici iz pedijatrijske populacije. Hidrokortizon se u pedijatriji koristi više od 60 godina, a njegov je sigurnosni profil sličan onom u odraslih. U djece liječene hidrokortizonom zbog kongenitalne adrenalne hiperplazije uočen je zastoj rasta, koji se može javiti i zbog samog poremećaja i zbog primjene hidrokortizona. U pedijatrijskih bolesnika liječenih hidrokortizonom zbog kongenitalne adrenalne hiperplazije uočeno je ubrzano spolno sazrijevanje, koje je povezano s prekomjernom proizvodnjom adrenalnog androgena (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži e da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Zabilježeni su rijetki slučajevi akutne toksičnosti i/ili smrtnog ishoda nakon predoziranja hidrokortizonom. Nema dostupnih antidota. Liječenje vjerojatno nije indicirano za reakcije nastale zbog kroničnog trovanja, osim kada se u bolesnika radi o stanju koje ga čini iznimno osjetljivim na štetne učinke hidrokortizona. U tom slučaju treba po potrebi uvesti simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: kortikosteroidi za sistemsku primjenu; glukokortikoidi. ATK oznaka: H02AB09.

Mehanizam djelovanja

Hidrokortizon je glukokortikoid. Glukokortikoidi imaju mnogobrojne učinke u velikom broju tkiva djelujući na unutarstanične steroidne receptore.

Farmakodinamički učinci

Hidrokortizon je glukokortikoid i sintetički oblik endogenog kortizola. Glukokortikoidi su adrenokortikalni steroidi, i prirodno prisutni i sintetski, koji se lako apsorbiraju iz probavnog sustava. Kortizol je glavni kortikosteroid koji izlučuje kora nadbubrežne žlijezde. Prirodno prisutni glukokortikoidi (hidrokortizon i kortizon), koji imaju i svojstva zadržavanja soli, koriste se kao nadomjesna terapija u slučaju adrenokortikalne insuficijencije. Zbog svojih snažnih protuupalnih učinaka upotrebljavaju se i pri poremećajima mnogih organskih sustava. Glukokortikoidi stvaraju snažne i različite metaboličke učinke. Nadalje, oni mijenjaju imunosni odgovor organizma na različite podražaje.

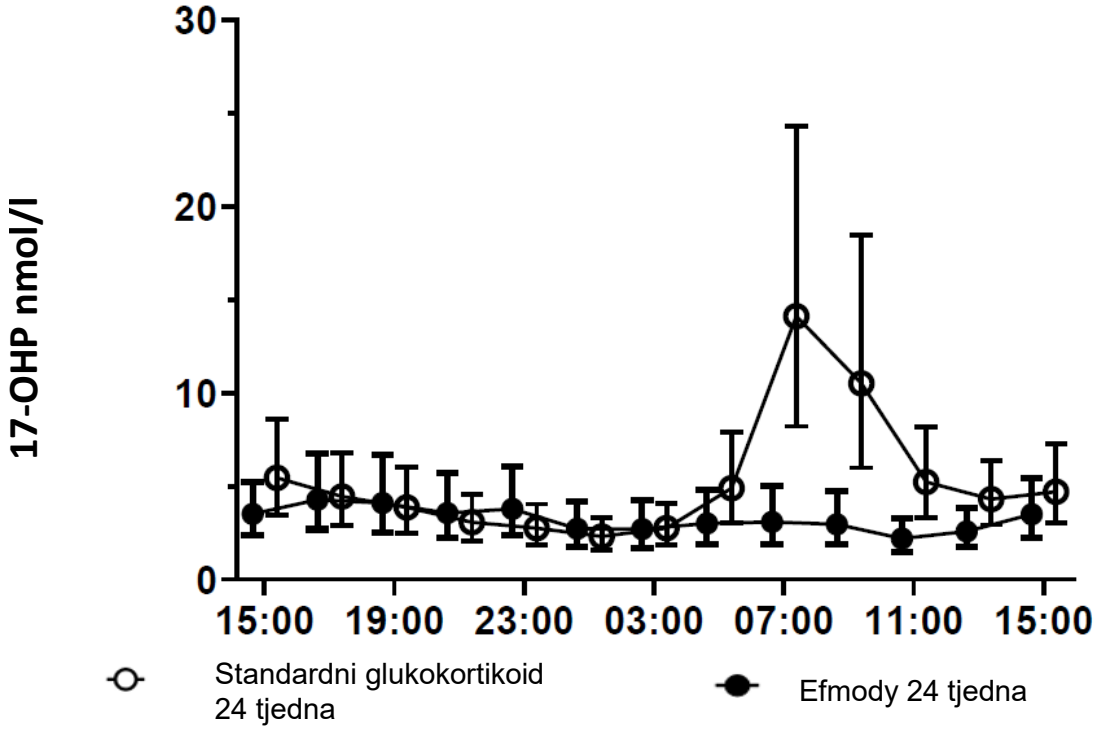
Klinička djelotvornost i sigurnost

U ispitivanju provedenom na 122 ispitanika s genetički dijagnosticiranom insuficijencijom 21-hidroksilaze koji su randomizirani za primjenu lijeka Efmody ili nastavak standardnog liječenja sa slijepom titracijom doze i profilima redovnog praćenja preko noći nije postignuta mjera primarnog ishoda superiornosti u pogledu promjena od početne vrijednosti do 24. tjedna za srednju vrijednost 24-satnog profila skora standardne devijacije (engl. *standard deviation score*, SDS) za 17-hidroksiprogesteron 17-OHP. U 4. i 12. tjednu vrijednost SDS za 17-OHP bila je niža u kohorti koja je primala Efmody nego u kohorti koja je primala standardnu terapiju. U 24. tjednu vrijednost SDS za 17-OHP bila je niža ujutro (od 07:00 do 15:00 sati), ali ne i navečer ili tijekom noći (vidjeti također Sliku 1. za geometrijsku srednju vrijednost 24-satnog profila za 17-OHP nakon 24 tjedna intenzivnog liječenja). Do smanjenja AUC-a 17-OHP došlo je u objema skupinama, a veće smanjenje zabilježeno je u kohorti koja je primala Efmody. Postotak bolesnika s kontroliranim 17-OHP u 09:00 sati (<36nmol/l) bio je 50 % na početku i 91 % u 24. tjednu u kohorti koja je primala Efmody te 71 % u kohorti koja je primala standardnu terapiju. Bolesnici koji su primali Efmody nisu imali adrenalnu krizu (u usporedbi s 3 bolesnika u kontrolnoj skupini) i imali su manje epizoda bolovanja tijekom kojih je zbog stresa bilo potrebno povećati doziranje (26 naspram 36 u kontrolnoj skupini) unatoč većem broju epizoda interkurentne zarazne bolesti ili bolesti probavnog sustava. Dnevna doza glukokortikoida, izmjerena kao doza ekvivalentna hidrokortizonu, u većine je ispitanika povećana tijekom ispitivanja (vidjeti Tablicu 2.).

Tablica 2. Promjene dnevne doze glukokortikoida u ispitivanju 3. faze DIUR-005

Doza	**Skupina koja je primala tvrde kapsule hidrokortizona s prilagođenim oslobađanjem**		**Skupina koja je primala standardni glukokortikoid**	
	Početna vrijednost	**24 tjedna**	**Početna vrijednost**	**24 tjedna**
Sve (ekvivalenti doze hidrokortizona)				
Medijan dnevne doze (mg)	25,0	30,0	25,0	31,3
Hidrokortizon na početku				
Medijan dnevne doze (mg)	20,0	25,0	23,75	25,0
Predniz(ol)on na početku				
Medijan dnevne doze (mg)	30	27,5	26,6	32,8
Deksametazon na početku				
Medijan dnevne doze (mg)	30	30	40	40

Slika 1. Geometrijska srednja vrijednost 24-satnog profila za 17-OHP na kraju ispitivanja, nakon 24 tjedna intenzivnog liječenja ili lijekom Efmody (puni krugovi) ili primjenom standardne terapije (prazni krugovi).



U nastavku ispitivanja sigurnosti koje je obuhvaćalo 91 bolesnika s titracijom koju su proveli ispitivači (DIUR-006) zabilježeno je smanjenje doza, pri čemu je medijan dnevne doze lijeka Efmody u interim analizi u 18. mjesecu (n = 50) iznosio 20 mg (medijan početne dnevne doze bio je 30 mg), dok su razine 17-OHP ostale u klinički utvrđenom optimalnom rasponu, a androstendion je bio unutar ili ispod referentnog raspona za normalnog pojedinca.

U sklopu ocjene sigurnosti u kliničkim ispitivanjima zabilježene su razlike između liječenih skupina u pogledu nuspojava povezanih s liječenjem (prema preporučenom pojmu). Najveće razlike između skupine koja je primala lijek Efmody i one koja je primala standardnu terapiju glukokortikoidom primijećene su kod glavobolje (7,5 % u odnosu na 1,6 %), povećanog apetita (5,8 % u odnosu na 3,3 %), povećanja tjelesne težine (uključujući abnormalan porast tjelesne težine) (9,2 % u odnosu na 1,6 %), smanjenog apetita (5,0 % u odnosu na 0 %) i mučnine (4,2 % u odnosu na 1,6 %).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jednokratne peroralne primjene natašte u zdravih odraslih osoba s provedenom supresijom deksametazonom, stopa apsorpcije hidrokortizona iz lijeka Efmody 20 mg bila je odgođena i smanjena u usporedbi s tabletama hidrokortizona od 20 mg s trenutnim oslobađanjem, što pokazuje niži C_{max} i znatno dulji T_{max} za Efmody (medijan vrijednosti T_{max} za kortizol u serumu bio je 4,5 sati za Efmody i 0,88 sati za tablete hidrokortizona). Lijek Efmody imao je veću bioraspoloživost u odnosu na tablete hidrokortizona s trenutnim oslobađanjem, a ukupna izloženost kortizolu u serumu za Efmody iznosila je otprilike 19 % viša, dok je ukupna izloženost slobodnom kortizolu bila 13 % viša.

U istoj populaciji utvrđeno je da hrana (obrok s visokim udjelom masnoće koji se uzima 30 minuta prije uzimanja doze) odgađa i smanjuje stopu apsorpcije hidrokortizona iz lijeka Efmody 20 mg, što pokazuje dulji T_{max} (medijan vrijednosti T_{max} za kortizol u serumu iznosio je 6,75 sati u bolesnika koji su konzumirali hranu i 4,5 sati u bolesnika koji su bili natašte) te niži C_{max} (u bolesnika koji su

konzumirali hranu smanjen je za otprilike 20 %). Ukupna izloženost bila je slična u bolesnika koji su uzeli obrok i onih koji su bili natašte (90 %-tni intervali pouzdanosti u pogledu omjera „s obrokom/natašte“ za srednju geometrijsku vrijednost dobivenu metodom najmanjih kvadrata za AUC_{0-t} i AUC_{0-inf} bili su unutar 80 – 125 %). Stoga se taj učinak ne smatra klinički značajnim.

Distribucija

Hidrokortizon u cirkulaciji se reverzibilno vezuje (90 % ili više) na proteine u krvi.

U vezivanju sudjeluju dvije frakcije proteina. Jedna je glikoprotein, globulin koji veže kortikosteroide, a druga albumin.

Biotransformacija

Hidrokortizon se metabolizira u jetri i u većini tjelesnih tkiva u hidrogenizirane i razgradne produkte kao što su tetrahidrokortizon i tetrahidrokortizol, koji se izlučuju urinom, najvećim dijelom konjugirani kao glukuronidi, zajedno s vrlo malim udijelom hidrokortizona u nepromijenjenom obliku. Hidrokortizon se metabolizira putem citokroma CYP3A4 kojeg ujedno regulira.

Eliminacija

U prethodno opisanoj populaciji zdravih odraslih osoba s provedenom supresijom deksametazonom koje su bile natašte, vrijednosti terminalnog poluvijeka eliminacije bile su slične za Efmody i tablete hidrokortizona (geometrijska srednja vrijednost $t_{1/2}$ za kortizol u serumu bila je 1,38 sati za Efmody i 1,40 sati za tablete hidrokortizona). Klirens je bio viši za tablete hidrokortizona u usporedbi s lijekom Efmody (geometrijska srednja vrijednost CL/F za kortizol u serumu bila je 22,24 L/h za tablete hidrokortizona u odnosu na 18,48 L/h za Efmody).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika lijeka Efmody u pedijatrijskoj populaciji nije ispitivana.
Druge populacije

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primjena kortikosteroida u gravidnih životinja može prouzročiti abnormalnosti u razvoju fetusa, uključujući rascjep nepca, intrauterini zastoj rasta i učinke na rast i razvoj mozga.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Granule

Mikrokristalična celuloza
Povidon
Metakrilna kiselina/metil metakrilat kopolimer (1:2)
Metakrilna kiselina/metilmetakrilat kopolimer (1:1)
Talk
Dibutilsebakat

Kapsula

Želatina

Efmody 5 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem (bijela/plava)

Titanijev dioksid (E171)
Indigotin (E132)

Efmody 10 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem (bijela/zelena)

Titanijev dioksid (E171)
Indigotin (E132)
Žuti željezov oksid (E172)

Boja za označavanje

Šelak
Crni željezov oksid (E172)
Propilenglikol
Kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakiranju.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kapsule dolaze u bočicama od polietilena visoke gustoće zatvorenim navojnim polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu s umetnutim sredstvom za sušenje. Jedna bočica sadrži 50 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem.

Veličina pakiranja:
Kutija koja sadrži 1 bočicu s 50 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem.
Kutija koja sadrži 2 bočice s 50 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem (100 kapsula).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Neurocrine Netherlands B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A,
1181LD Amstelveen
Nizozemska
diurnalinfo@neurocrine.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Efmody 5 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem EU/1/21/1549/001 (50 kapsula)
Efmody 10 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem EU/1/21/1549/002 (50 kapsula)
Efmody 5 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem EU/1/21/1549/004 (100 (2x50) kapsula)
Efmody 10 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem EU/1/21/1549/005 (100 (2x50) kapsula)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. svibnja 2021

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su popisu referentnih datuma Unije (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u modulu 1.8.2. odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi i rizika, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA S TVRDIM KAPSULAMA OD 5 MG - 50 KAPSULA

1. NAZIV LIJEKA

Efmody 5 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
hidrokortizon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 5 mg hidrokortizona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

50 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Neurocrine Netherlands B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A
1181LD Amstelveen
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1549/001 50 kapsula

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Efmody 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI S TVRDIM KAPSULAMA OD 5 MG

1. NAZIV LIJEKA

Efmody 5 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
hidrokortizon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 5 mg hidrokortizona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

50 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Neurocrine Netherlands B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A
1181LD Amstelveen
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1549/001 50 kapsula

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA S TVRDIM KAPSULAMA OD 10 MG- 50 KAPSULA

1. NAZIV LIJEKA

Efmody 10 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
hidrokortizon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 10 mg hidrokortizona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

50 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Neurocrine Netherlands B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A
1181LD Amstelveen
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1549/002 50 kapsula

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Efmody 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI S TVRDIM KAPSULAMA OD 10 MG

1. NAZIV LIJEKA

Efmody 10 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
hidrokortizon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 10 mg hidrokortizona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

50 kapsula s prilagođenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Neurocrine Netherlands B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A
1181LD Amstelveen
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1549/002 50 kapsula

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA S TVRDIM KAPSULAMA OD 5 MG – 100 (2X50) KAPSULA

1. NAZIV LIJEKA

Efmody 5 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
hidrokortizon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 5 mg hidrokortizona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

100 (2x50) tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Neurocrine Netherlands B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A
1181LD Amstelveen
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1549/004 100 (2x50) kapsula

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Efmody 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA S TVRDIM KAPSULAMA OD 10 MG- 100 (2X50) KAPSULA

1. NAZIV LIJEKA

Efmody 10 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
hidrokortizon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 10 mg hidrokortizona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

100 (2x50) tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Neurocrine Netherlands B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A
1181LD Amstelveen
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1549/005 100 (2x50) kapsula

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Efmody 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Efmody 5 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
Efmody 10 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
hidrokortizon

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Efmody i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Efmody
3. Kako uzimati Efmody
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Efmody
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Efmody i za što se koristi

Lijek sadrži djelatnu tvar hidrokortizon. Hidrokortizon pripada skupini lijekova koji se nazivaju kortikosteroidi.

Hidrokortizon je kopija hormona kortizola. Kortizol nastaje u nadbubrežnim žlijezdama u tijelu. Lijek Efmody primjenjuje se kada nadbubrežne žlijezde ne proizvode dovoljno kortizola zbog nasljedne bolesti koje se naziva kongenitalna adrenalna hiperplazija. Primjenjuje se u odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Efmody

Nemojte uzimati Efmody
- ako ste alergični na hidrokortizon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Efmody u sljedećim slučajevima:

Adrenalna kriza
- Ako imate adrenalnu krizu. Ako povraćate ili se osjećate izrazito loše, možda vam je potrebna injekcija hidrokortizona. Vaš liječnik osposobit će vas za takvu primjenu lijeka u hitnim situacijama.

Infekcije
- Ako imate infekciju ili se ne osjećate dobro. Vaš liječnik će vam možda privremeno trebati propisati dodatni hidrokortizon.

Imunizacija
- Ako se trebate cijepiti. Uzimanje lijeka Efmody obično ne bi trebalo biti razlog za neprimanje cjepiva.

Plodnost
Ako Vam je plodnost bila smanjena zbog kongenitalne adrenalne hiperplazije, uslijed liječenja lijekom Efmody može doći do oporavka plodnosti, ponekad ubrzo nakon početka terapije. Ovo vrijedi i za muškarce i za žene. Razgovarajte s liječnikom o svojim potrebama za kontracepcijom prije početka terapije lijekom Efmody.

Drugo
- Ako se trebate podvrgnuti operativnom zahvatu. Prije operativnog zahvata obavijestite kirurga ili anesteziologa da uzimate lijek Efmody.
- Ako imate dugotrajno stanje povezano s probavnim sustavom (kao što je kronični proljev) koje utječe na apsorpciju hrane u crijevima. Liječnik vam može propisati drugi lijek umjesto lijeka Efmody ili pažljivije pratiti vaše stanje kako bi provjerio primate li odgovarajuću količinu lijeka.

Ne smijete prestati s uzimanjem lijeka Efmody bez savjetovanja sa svojim liječnikom jer biste se zbog toga vrlo brzo mogli osjećati izrazito loše.

Budući da se lijekom Efmody nadomješta prirodni hormon kojeg u vašem tijelu nema dovoljno, nuspojave su manje vjerojatne, međutim:

- prekomjerna količina lijeka Efmody može utjecati na kosti, zbog čega će vaš liječnik pažljivo pratiti dozu.

- Neki bolesnici koji uzimaju hidrokortizon Efmody postaju anksiozni, depresivni ili smeteni. Obavijestite svojeg liječnika ako se počnete neobično ponašati ili se osjećate suicidalno nakon što ste počeli uzimati lijek (vidjeti dio 4.).

- U rijetkim slučajevima može se javiti alergija na hidrokortizon. U osoba koje već imaju alergije na druge lijekove vjerojatnije će se razviti alergija na hidrokortizon. Odmah obavijestite svojeg liječnika ako nakon uzimanja lijeka Efmody imate reakcije kao što su oticanje ili nedostatak zraka (vidjeti dio 4.).

- Visoke doze hidrokortizona mogu povećati rizik od srčanih bolesti i problema s krvožilnim sustavom jer dovode do povećanja krvnog tlaka, zadržavanja soli i vode te pretilosti i dijabetesa. Odmah obavijestite svojeg liječnika ako imate simptome prekomjerne žeđi ili prekomjerno mokrite.

- Liječenje steroidima može dovesti do niske razine kalija u krvi (hipokalijemija). Pogledajte dio 4. Vaš će vam liječnik pratiti razine kalija kako bi uočio bilo kakve promjene.

- Hidrokortizon može smanjiti rast u djece. Liječnik će pratiti vaš rast za vrijeme liječenja lijekom Efmody.

- U djece s kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom koja uzimaju hidrokortizon znakovi spolnog razvoja ili puberteta mogu se pojaviti ranije od očekivanog. Liječnik će pratiti vaš razvoj za vrijeme liječenja lijekom Efmody.

- Obratite se svojem liječniku ako imate zamućen vid ili druge poremećaje vida.

Drugi lijekovi i Efmody
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Efmody, što može značiti da će vaš liječnik morati promijeniti dozu lijeka Efmody koju uzimate.

Vaš će liječnik možda morati povećati vašu dozu lijeka Efmody ako uzimate određene lijekove, uključujući:
- lijekove za liječenje epilepsije: fenitoin, karbamazepin i okskarbazepin te barbiturate kao što su fenobarbital i primidon:
- lijekove za liječenje infekcija (antibiotici): rifampicin i rifabutin;
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) i AIDS-a: efavirenz i nevirapin;
- biljne lijekove koji se primjenjuju za liječenje depresije, npr. gospina trava.

Vaš će liječnik možda morati smanjiti vašu dozu lijeka Efmody ako uzimate određene lijekove, uključujući:
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje gljivičnih oboljenja: itrakonazol, posakonazol i vorikonazol;
- lijekove za liječenje infekcija (antibiotici): eritromicin i klaritromicin;
- lijek koji se primjenjuje za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) i AIDS-a: ritonavir.

Ako uzimate i lijekove koji mogu sniziti razine kalija, Vaš rizik od razvoja hipokalijemije (niskih razina kalija) bit će viši nego da uzimate samo lijek Efmody pa će liječnik nadzirati Vaše razine kalija. U ove lijekove spadaju:
- lijekovi koji se koriste za održavanje razina natrija (soli): mineralokortikoidi, kao što je fludrokortizon;
- lijekovi koji se koriste za smanjenje količine tekućine: diuretici;
- lijekovi koji se koriste za poticanje pražnjenja crijeva: stimulirajući laksativi;
- lijekovi za liječenje infekcija (antibiotici): amfotericin B;
- lijekovi koji se koriste za ispitivanje nadbubrežne žlijezde: Synacthen ili tetrakosaktid.

Efmody s hranom i pićem
Neke vrste hrane i pića mogu utjecati na način djelovanja lijeka Efmody, što može značiti da će liječnik morati smanjiti dozu koju uzimate. Među njima su:
- sok od grejpa.
- sladić (likoricija). (Također može sniziti razine kalija).

Trudnoća, dojenje i plodnost
Poznato je da hidrokortizon prolazi kroz posteljicu tijekom trudnoće i da je prisutan u majčinu mlijeku, no ne postoje dokazi da će to štetno djelovati na dijete. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku za savjet prije uzimanja ovoga lijeka.

Ako ste žena koja još nije prošla menopauzu, menstruacija Vam se može ponovno javiti ili postati redovnija. Oporavak plodnosti može dovesti do neočekivane trudnoće čak i prije ponovne pojave menstrualnog krvarenja. Pogledajte i informacije o plodnosti u muškaraca i u žena u dijelu „Upozorenja i mjere opreza“.

Upravljanje vozilima i strojevima
Efmody malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Neliječena adrenalna insuficijencija može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Odmah obavijestite svojeg liječnika ako osjećate umor ili omaglicu pri uzimanju lijeka Efmody.

3. Kako uzimati Efmody

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako vam je rekao liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik. Provjerite s njima ako niste sigurni.

Vaš će liječnik odrediti odgovarajuću početnu dozu lijeka Efmody i zatim je prilagoditi po potrebi ovisno o težini Vaše bolesti, odnosno koliko dobro reagirate na lijek Efmody i ovisno o eventualnim promjenama Vašeg stanja, uz provođenje krvnih pretraga za mjerenje učinka lijeka na Vašu nadbubrežnu žlijezdu i za mjerenje razina natrija i kalija. Tijekom bolesti, u vrijeme kirurškog zahvata i ozbiljnog stresa liječnik vam može savjetovati uzimanje drugog koritkosteroidnog lijeka umjesto lijeka Efmody, ili dodatno uz lijek Efmody.

Početna dnevna doza može se podijeliti na dvije doze, pri čemu se dvije trećine do tri četvrtine ukupne dnevne doze uzima u večernjim satima prije spavanja, a ostatak ujutro.

Jutarnju dozu tvrdih kapsula hidrokortizona s prilagođenim oslobađanjem potrebno je uzimati natašte, najmanje jedan sat prije obroka, a večernju dozu prije spavanja, najmanje dva sata nakon posljednjeg obroka u danu.

Primjena u djece
Nisu dostupni podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka Efmody u djece mlađe od 12 godina. Za djecu mlađu od 12 godina dostupni su drugi lijekovi koji sadrže hidrokortizon.

Kako uzimati ovaj lijek
Kapsule progutajte s vodom.
Kapsule nemojte žvakati jer bi to moglo izazvati promjene vezane uz oslobađanje lijeka.

Ako uzmete više lijeka Efmody nego što ste trebali
Ako ste uzeli više lijeka Efmody nego što ste trebali, što prije se obratite svojem liječniku ili ljekarniku radi daljnjih savjeta.

Ako ste zaboravili uzeti Efmody
Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka, uzmite je što prije.

Ako prestanete uzimati Efmody
Nemojte prestati uzimati lijek Efmody prije nego se o tome posavjetujete s liječnikom. Nagli prekid uzimanja lijeka mogao bi brzo dovesti do adrenalne krize.

Ako se počnete osjećati loše
Obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ako se razbolite, doživite težak stres, ozlijedite se ili se trebate podvrgnuti kirurškom zahvatu jer vam liječnik može savjetovati uzimanje drugog kortikosteroidnog lijeka umjesto lijeka Efmody, ili dodatno uz lijek Efmody (vidjeti dio 2.).

Ako uzmete prekomjernu dozu lijeka Efmody
U slučaju uzimanja prekomjerne količine lijeka Efmody rijetko dolazi do trovanja ili smrtnog ishoda, ali je potrebno odmah obavijestiti liječnika.
U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

- Ako imate reakcije kao što su oticanje ili nedostatak zraka nakon uzimanja lijeka Efmody, odmah potražite liječničku pomoć i što prije obavijestite svojeg liječnika jer to mogu biti znakovi teške alergijske reakcije (vidjeti dio 2.).

- Simptomi adrenalne krize i adrenalne insuficijencije prijavljivani su često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba). Ako primite manje hidrokortizona nego što vam je potrebno, mogli biste se osjećati izrazito loše. Ako se osjećate loše i osobito ako povraćate, o tome morate odmah obavijestiti svojeg liječnika jer vam može biti potreban dodatni hidrokortizon ili injekcija hidrokortizona.

Što prije obavijestite svojeg liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):
- umor

često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):
- mučnina
- bol u području trbuha (abdomena)
- gubitak energije ili slabost
- povećan ili smanjen apetit te povećanje ili gubitak tjelesne težine
- bol u mišićima i slabost mišića
- bol u zglobovima
- glavobolja
- omaglica
- bol ili trnci u palcu ili prstima (sindrom karpalnog tunela)
- trnci
- nesanica, poteškoće pri spavanju ili neobični snovi
- depresivno raspoloženje
- akne
- dlakavost
- promjene u rezultatima krvnih pretraga za bubrege i glukozu
- promjene u rezultatima krvnih pretraga za mjerenje lipoproteina niske gustoće (povišen LDL kolesterol)
- promjene u rezultatima krvnih pretraga za mjerenje razina kalija (hipokalijemija ili niska razina kalija)

Dugotrajno liječenje hidrokortizonom može smanjiti gustoću kostiju. Liječnik će pratiti stanje vaših kostiju (vidjeti dio 2.).

Osobe kojima je potrebno liječenje steroidima mogu imati većih rizik od srčanih bolesti. Liječnik će pratiti vaše stanje u tom pogledu.

Dugotrajno liječenje hidrokortizonom može utjecati na rast djece i mladih osoba. Liječnik će pratiti rast mladih osoba. U neke djece s kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom liječene hidrokortizonom pubertet može nastupiti ranije od očekivanog. Liječnik će pratiti vaš razvoj (vidjeti dio 2.).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.
Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Efmody

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „EXP“.
Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Efmody sadrži

- Djelatna tvar je hidrokortizon.
    - Efmody 5 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem: jedna kapsula s prilagođenim oslobađanjem sadrži 5 mg hidrokortizona
    - Efmody 10 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem: jedna kapsula s prilagođenim oslobađanjem sadrži 10 mg hidrokortizona
- Ostali su sastojci mikrokristalična celuloza, povidon, metakrilna kiselina/metilmetakrilat kopolimer, talk i dibutilsebakat.

Kapsula
Kapsula se sastoji od želatine.

Efmody 5 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem (bijela/plava)
Titanijev dioksid (E171) i indigotin (E132)

Efmody 10 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem (bijela/zelena)
Titanijev dioksid (E171), indigotin (E132) i žuti željezov oksid (E172)

Boja za označavanje
Boja za označavanje kapsula sadrži šelak, crni željezov oksid (E172), propilenglikol i kalijev hidroksid.

Kako Efmody izgleda i sadržaj pakiranja

- Efmody 5 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
  Kapsula (približne duljine 19 mm) s neprozirnom plavom kapicom i neprozirnim bijelim tijelom s otisnutom oznakom „CHC 5mg" koja sadrži bijele do prljavo bijele granule.

- Efmody 10 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
  Kapsula (približne duljine 19 mm) s neprozirnom zelenom kapicom i neprozirnim bijelim tijelom s otisnutom oznakom „CHC 10mg" koja sadrži bijele do prljavo bijele granule.

Lijek Efmody dolazi u bočicama od polietilena visoke gustoće zatvorenim navojnim polipropilenskim zatvaračem sigurnosnim za djecu s umetnutim sredstvom za sušenje. Jedna bočica sadrži 50 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem.

Veličina pakiranja:
Kutija koja sadrži 1 bočicu s 50 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem.
Kutija koja sadrži 2 bočice s 50 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem (100 kapsula).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Neurocrine Netherlands B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A
1181LD Amstelveen
Nizozemska
diurnalinfo@neurocrine.com

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

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

Ova je uputa zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.