

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Efmody 5 mg kapsel med modifisert frisetting, hard
Efmody 10 mg kapsel med modifisert frisetting, hard
Efmody 20 mg kapsel med modifisert frisetting, hard

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Efmody 5 mg kapsel med modifisert frisetting, hard.

Hver harde kapsel med modifisert frisetting inneholder 5 mg hydrokortison.

Efmody 10 mg kapsel med modifisert frisetting, hard.

Hver harde kapsel med modifisert frisetting inneholder 10 mg hydrokortison.

Efmody 20 mg kapsel med modifisert frisetting, hard.

Hver harde kapsel med modifisert frisetting inneholder 20 mg hydrokortison.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Harde kapsler med modifisert frisetting.

Efmody 5 mg kapsel med modifisert frisetting, hard.

En kapsel (ca. 19 mm lang) med en opak blå topp og en opak hvit hoveddel merket med "CHC 5 mg" inneholder hvitt til gråaktig granulat.

Efmody 10 mg kapsel med modifisert frisetting, hard.

En kapsel (ca. 19 mm lang) med en opak grønn topp og en opak hvit hoveddel merket med "CHC 10 mg" inneholder hvitt til gråaktig granulat.

Efmody 20 mg kapsel med modifisert frisetting, hard.

En kapsel (ca. 22 mm lang) med en opak oransje topp og en opak hvit hoveddel merket med "CHC 20 mg" inneholder hvitt til gråaktig granulat.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av medfødt binyrebarkhyperplasi (CAH) hos ungdom i alderen 12 år og eldre og voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandlingen skal startes av leger som har erfaring innen behandling av CAH.

Under vedlikeholdsbehandling må dosen være personlig tilpasset i henhold til responsen til den enkelte pasienten. Den lavest mulige dosen bør brukes.

Overvåkning av den kliniske responsen er nødvendig, og man bør nøye observere pasienter for eventuelle tegn på behov for dosejustering, deriblant endringer i klinisk status som inntreffer som følge av remisjon eller forverring av sykdommen, endringer i elektrolytter, spesielt hypokalemi, individuell respons på legemidlet og virkningen av stress (dvs. kirurgi, infeksjon, traume). Ettersom behandlingen har en modifisert frisettingsprofil, bruker man blodprøver til å overvåke klinisk respons. Man bør foreta en vurdering av kveldsdosen med en blodprøve om morgenen og en vurdering av morgendosen med en blodprøve tidlig på ettermiddagen.

Ved kraftig fysisk og/eller mentalt stress kan det være nødvendig å øke dosen med Efmody, og/eller ta ekstra hydrokortison-tabletter med umiddelbar frisetting, spesielt om ettermiddagen eller kvelden.

Man bør vurdere dosejusteringer ved samtidig bruk av potente CYP3A4-induktorer og -hemmere (se pkt. 4.5).

Behandling av medfødt binyrebarkhyperplasi

Anbefalte substitusjonsdoser med hydrokortison er 10-15 mg/m²/dag hos ungdom i alderen 12 år og eldre som ikke har sluttet å vokse, 15-25 mg/dag hos ungdom som har sluttet å vokse, og hos voksne pasienter med CAH. Hos pasienter med noe gjenværende endogen kortisolproduksjon kan en lavere dose være tilstrekkelig.

Ved oppstart bør den totale daglige dosen bli fordelt på to doser, med to tredjedeler til tre fjerdedeler av dosen gitt på kvelden ved sengetid og resten gitt om morgenen. Pasienter bør deretter bli titrert i henhold til deres individuelle respons.

Morgendosen bør bli tatt på tom mage minst én time før et måltid, og kveldsdosen ved sengetid minst to timer etter dagens siste måltid.

Bytting fra konvensjonell peroral glukokortikoidbehandling til Efmody

Når pasienter byttes fra konvensjonell peroral hydrokortisonsubstitusjonsbehandling til Efmody, skal en identisk total daglig dose administreres, men dosen bør administreres i to doser med to tredjedeler til tre fjerdedeler av dosen gitt på kvelden ved sengetid og resten om morgenen.

Når pasienter byttes fra andre glukokortikoider til Efmody, bør man bruke en egnet omregningsfaktor og overvåke pasientens respons nøye.

Bytting til Efmody kan utløse symptomer på binyrebarkinsuffisiens eller oversubstitusjon i løpet av doseoptimalisering.

En oppstartsdose av hydrokortison som overskrider 40 mg om dagen anbefales ikke.

Ved alvorlig traume, tilstøtende sykdom eller perioder med stress

I alvorlige situasjoner må dosen økes omgående, og peroral administrering av hydrokortison må erstattes med parenteral behandling (se pkt. 4.4).

I mindre alvorlige situasjoner der parenteral administrering av hydrokortison ikke er nødvendig, i perioder med fysisk og/eller mentalt stress, skal ekstra hydrokortison-tabletter med umiddelbar frisetting administreres i like stor mengde som den totale daglige dosen av Efmody, i tre oppdelte doser. Man bør også fortsette med Efmody ifølge vanlig regime (dvs. en fordoblet daglig dose med hydrokortison) for å gjøre det enkelt å gå tilbake til vanlig substitusjonsdose med Efmody så snart som det ikke er behov for ekstra hydrokortison.

I tilfeller med langsiktig økning i den daglige dosen av hydrokortison grunnet lange perioder med stress eller sykdom, bør den ekstra hydrokortisonen avvennes forsiktig.

Glemte doser

Hvis du glemmer å ta en dose, anbefales det å ta den så snart som mulig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det finnes ingen kliniske data på sikkerheten og effekten av Efmody hos eldre pasienter fra 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke behov for dosejustering hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon anbefales det å overvåke klinisk respons, og dosejustering kan være nødvendig (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales det å overvåke klinisk respons, og dosejustering kan være nødvendig (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen kliniske data på sikkerheten og effekten av Efmody hos barn som er yngre enn 12 år. Andre legemidler som inneholder hydrokortison er tilgjengelig for barn som er yngre enn 12 år.

Ungdom

Det finnes ingen kliniske data på sikkerheten og effekten av Efmody hos ungdom i 12- til 18-årsalderen.

Administrasjonsmåte

Kapslene må gis peroralt.

Pasienter skal anvises til å svelge kapslene med vann for å skylle kapslene ned.

Kapslene skal ikke tygges, siden tygging av kapselen kan påvirke frisettingsprofilen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Binyrebarkkrise

Akutt binyrebarkinsuffisiens kan utvikles hos pasienter med kjent binyrebarkinsuffisiens som får utilstrekkelige daglige doser, eller i situasjoner med økt kortisolbehov. Pasienter bør derfor informeres om tegn og symptomer på akutt binyrebarkinsuffisiens og binyrebarkkrise og behovet for å oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart. Plutselig avbrudd i behandling med hydrokortison kan utløse binyrebarkkrise og død.

Ved binyrebarkkrise bør man administrere parenteral, fortrinnsvis intravenøs administrasjon av hydrokortison i høye doser, sammen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, i henhold til gjeldende retningslinjer for behandling.

Preoperativt, ved alvorlig traume eller ved tilstøtende sykdom

Anestesileger må underrettes preoperativt hvis pasienten tar eller tidligere har tatt kortikosteroider.

Parenteral administrasjon av hydrokortison er berettiget ved forbigående sykdomsepisoder, for eksempel alvorlige infeksjoner, spesielt gastroenteritt assosiert med brekninger og/eller diaré, høy feber av enhver etiologi eller kraftig fysisk stress, for eksempel alvorlige ulykker og kirurgi under narkose. Når parenteralt hydrokortison er nødvendig, bør pasienten behandles på en institusjon med gjenopplivingsutstyr i tilfelle utvikling av binyrebarkkrise.

I mindre alvorlige situasjoner, når parenteral administrering av hydrokortison ikke er nødvendig, for eksempel ved lavgradige infeksjoner, moderat feber av enhver etiologi og stressende situasjoner, for eksempel mindre kirurgiske inngrep, skal man være svært oppmerksom på risikoen for å utvikle akutt binyrebarkinsuffisiens.

Infeksjoner

Sannsynligheten for infeksjon skal ikke være høyere ved substitusjonsdose av hydrokortison, men alle infeksjoner skal behandles som alvorlige og en økning av steroiddosen skal initieres tidlig (se pkt. 4.2). Siden pasienter med binyrebarkinsuffisiens er utsatt for livstruende binyrebarkkrise ved infeksjon, skal klinisk mistanke om infeksjon være høy og spesialistrådgivning skal oppsøkes tidlig.

Immunisering

Behandlingsregimer med kortikosteroider for personer med binyrebarkinsuffisiens forårsaker ikke immunsuppresjon, og er derfor ikke kontraindikasjoner for administrering av levende vaksiner.

Bivirkninger forbundet med kortikosteroidsubstitusjonsbehandling

De fleste bivirkningene til kortikosteroider er forbundet med dose eller eksponeringsvarighet. Bivirkninger er derfor mindre sannsynlig ved bruk av kortikosteroider som substitusjonsbehandling.

Nedsatt glukosetoleranse og diabetes er forbundet med behandling med glukokortikoider. Pasienter bør advares om tegnene på diabetes og behovet for å oppsøke lege dersom de forekommer. Alle glukokortikoider øker utskillelsen av kalsium og reduserer hastigheten av benremodelleringen. Langsiktig glukokortikoidsubstitusjonsbehandling kan derfor redusere benmineraltetthet (se pkt. 4.8).

Pasienter bør advares om at potensielt alvorlige psykiatriske bivirkninger: eufori, mani, psykose med hallusinasjoner og delirium, er observert hos voksne pasienter ved substitusjonsdoser med hydrokortison (se pkt. 4.8). Symptomer oppstår som regel innen noen få dager eller uker etter behandlingsstart. Risikoen kan være høyere med høye doser/systemisk eksponering (se pkt. 4.5), selv om dosenivåer ikke gjør det mulig å forutse debut, type, alvorlighetsgrad eller varighet av bivirkningene. De fleste bivirkningene forsvinner etter enten dosereduksjon eller seponering, men spesifikk behandling kan være nødvendig. Pasienter bør oppfordres til å oppsøke medisinsk rådgivning hvis det forekommer urovekkende psykiske symptomer, spesielt ved mistanke om depresjon eller suicidale tanker. Pasienter bør også være oppmerksomme på mulige psykiske forstyrrelser som kan forekomme i løpet av eller rett etter dosereduksjon/seponering av systemiske steroider, selv om slike bivirkninger sjelden er rapportert.

Sjeldne tilfeller av anafylaktoide reaksjoner har forekommet hos pasienter som får kortikosteroider. Lege bør oppsøkes umiddelbart i tilfeller av anafylaktoide symptomer (se pkt. 4.8).

Gastrisk tømming og motilitetsforstyrrelser

Sammensetninger med modifisert frisetting, slik som Efmody, anbefales ikke til pasienter med økt gastrointestinal motilitet, f.eks. kronisk diaré, på grunn av risikoen for nedsatt kortisoleksponering. Det foreligger ingen data om pasienter med bekreftet langsom gastrisk tømming eller sykdom/forstyrrelse med nedsatt motilitet. Den kliniske responsen bør overvåkes hos pasienter med disse tilstandene.

Vekstretardasjon

Kortikosteroider kan forårsake vekstretardasjon hos barn og ungdom, som kan være irreversibel. Behandling bør være begrenset til minimumsdosen som kreves for å oppnå ønsket klinisk respons, og en eventuell dosereduksjon skal skje gradvis. Kraftig vektøkning med langsom høydevekst eller andre symptomer eller tegn på Cushings syndrom, tyder på overdreven glukokortikoidsubstitusjon. Barn bør evalueres hyppig for å evaluere vekst, blodtrykk og allmenntilstand.

Akselerert kjønnsmodning

Ungdom med CAH kan ha akselerert kjønnsmodning. Pasienter bør overvåkes nøye, og hvis tegn på tidlig pubertet eller akselerert kjønnsmodning forekommer, bør man vurdere en doseøkning. Varsom og regelmessig overvåkning av ungdom med dosejustering i samsvar med responsen til den individuelle pasienten, anbefales.

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres med systemisk og topisk bruk av kortikosteroider. Hvis en pasient har symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til oftalmolog for evaluering av mulige årsaker, som kan inkludere katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer, for eksempel sentral serøs korioretinopati, som er rapportert etter bruk av systemiske og topiske kortikosteroider.

Behandling av CAH krever ofte ekstra behandling med mineralkortikosteroider.

Forsiktighetsregel

Hos både menn og kvinner med lavere fertilitet grunnet CAH kan fertiliteten gjenopprettes raskt etter oppstart av behandling med Efmody, noe som kan føre til uventet graviditet. Pasienter skal informeres om muligheten for gjenopprettet fertilitet når de starter behandling med Efmody, slik at de kan vurdere behov for antikonsepsjon (se pkt. 4.6).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hydrokortison metaboliseres av cytokromet P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig administrasjon av legemidler som er hemmere eller induktorer av CYP3A4, kan derfor resultere i uønskede endringer i serumkonsentrasjoner av hydrokortison med risiko for bivirkninger, spesielt binyrebarkkrise. Behov for dosejustering ved bruk av slike legemidler kan forventes, og pasientene bør overvåkes nøye.

Legemidler som induserer CYP3A4 og kan nødvendiggjøre doseøkning av Efmody, inkluderer blant annet:

- Antikonvulsiva: fenytoin, karbamazepin og okskarbazepin
- Antibiotika: rifampicin og rifabutin
- Barbiturater, inkludert fenobarbital og primidon
- Antiretrovirale legemidler: efavirenz og nevirapin
- Naturlegemidler som johannesurt

Legemidler/stoffer som hemmer CYP3A4 og kan nødvendiggjøre dosereduksjon av Efmody, inkluderer blant annet:

- Antimykotika: itrakonazol, posakonazol, vorikonazol
- Antibiotika: erytromycin og klaritromycin
- Antiretrovirale legemidler: ritonavir
- Grapefruktjuice
- Lakris

Den ønskede effekten av hypoglykemiske legemidler som insulin, antagoniseres av kortikosteroider.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Hydrokortison krysser placenta. Hydrokortison metaboliseres fortrinnsvis av 11betaHSD2 i placenta til inaktivt kortison. Dette reduserer fostereksposering. Det finnes ingen indikasjoner på at substitusjonsbehandling med hydrokortison hos gravide er forbundet med negative konsekvenser for fosteret. Hydrokortison til substitusjonsbehandling kan brukes under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter av kortikosteroider (se pkt. 5.3).

Amming

Hydrokortison skilles ut i morsmelk hos mennesker. Dosene med hydrokortison som brukes til substitusjonsbehandling har derimot trolig ingen klinisk signifikant virkning på barnet. Hydrokortison til substitusjonsbehandling kan brukes ved amming.

Fertilitet

Hos både menn og kvinner med lavere fertilitet grunnet CAH kan fertiliteten gjenopprettes raskt etter oppstart av Efmody-behandling. Hos kvinner vil en reduksjon av 17-OH-progesteron og androstenedion føre til en tilsvarende nedgang av progesteron og testosteron, noe som kan føre til gjenopprettet menstruasjon/fertilitet (se pkt. 4.4).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Efmody har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Utmattelse og svimmelhet er rapportert. Ubehandlet og dårlig erstattet binyrebarkinsuffisiens kan påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

I det kliniske studieprogrammet var den totalt vanligste alvorlige bivirkningen akutt binyrebarkinsuffisiens (4,2 % av pasienter behandlet med Efmody). En annen vanlig bivirkning forbundet med Efmody, var tretthet (11,7 % av pasienter), hodepine (7,5 %), økt appetitt (5,8 %), svimmelhet (5,8 %) og vektøkning (5,8 %).

Tabell med bivirkninger

De vanligste bivirkningene som ble rapportert om Efmody i en sammenslått populasjon i det kliniske studieprogrammet, er angitt i tabellen nedenfor. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Tabell 1 – Tabell med sammendrag av bivirkninger som sett i det kliniske studieprogrammet

MedDRA-organklasser	Hendelse	Frekvens
Endokrine sykdommer	Binyrebarkinsuffisiens, inkludert akutte hendelser	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Økt appetitt	Vanlige
	Redusert appetitt	Vanlige
	Nedsatt fastende glukose	Vanlige
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Vanlige
	Unormale drømmer	Vanlige
	Depresjon	Vanlige
	Søvnproblemer	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Svimmelhet	Vanlige
	Karpaltunnelsyndrom	Vanlige
	Parestesi	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Vanlige
	Smerter i øvre abdomen	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Akne	Vanlige
	Uvanlig hårvekst	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Leddsmerter	Vanlige
	Muskeltretthet*	Vanlige
	Myalgi	Vanlige
	Smerter i ekstremiteter	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni	Vanlige
	Tretthet	Svært vanlige
Undersøkelser	Vektøkning	Vanlige
	Økning i reninnivå	Vanlige

*Inkluderer muskelsvakhet

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Binyrebarkinsuffisiens (inkludert akutte hendelser).

Hendelser av akutt binyrebarkinsuffisiens ble rapportert i løpet av det kliniske studieprogrammet, men ingen ble ansett for å være relevante for Efmody. Akutt binyrebarkinsuffisiens bør overvåkes og behandles umiddelbart hos pasienter med binyrebarkinsuffisiens (se pkt. 4.2 og 4.4).

Sjeldne tilfeller av anafylaktoide reaksjoner har forekommet hos pasienter som mottar kortikosteroider, og da spesielt når en pasient har en sykehistorie med legemiddelallergi.

Historiske kohorter av voksne som har vært behandlet for CAH fra barndommen av, har vist en reduksjon i benmineraltetthet og økt forekomst av benbrudd (se pkt. 4.4) – det er ikke klart om disse er forbundet med hydrokortisonbehandling med nåværende substitusjonsregimer.

Historiske kohorter av voksne som har vært behandlet for CAH fra barndommen av, har vist tiltagende kardiovaskulære risikofaktorer og en høyere risiko for cerebrovaskulær sykdom enn i den øvrige populasjonen – det er ikke klart om disse er forbundet med hydrokortisonbehandling med nåværende substitusjonsregimer.

Pediatrik populasjon

Ingen pediatrik pasienter ble inkludert i det kliniske utviklingsprogrammet for Efmody. Hydrokortison har vært brukt i over 60 år hos barn med en lignende sikkerhetsprofil som hos voksne.

Vekstretardasjon har forekommet hos barn behandlet for CAH med hydrokortison, og kan være forårsaket av både sykdommen og hydrokortison. Akselerert kjønnsmodning har forekommet hos pediatrike CAH-pasienter behandlet med hydrokortison, og er forbundet med overflødig produksjon av binyrehormon (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Rapporter med akutt toksisitet og/eller dødsfall etter overdosering med hydrokortison er sjeldne. Det finnes ikke et antidot. Behandling er sannsynligvis ikke indisert for reaksjoner grunnet kronisk forgiftning, med mindre pasienten har en tilstand som gjør dem unormalt utsatt for negative effekter fra hydrokortison. I dette tilfellet bør symptomatisk behandling initieres etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kortikosteroider til systemisk bruk; glukokortikoider. ATC-kode: H02AB09.

Virkningsmekanisme

Hydrokortison er et glukokortikoid. Glukokortikoider har flere virkninger i flere vev gjennom effekten til de intracellulære steroidreseptorene.

Farmakodynamiske effekter

Hydrokortison er et glukokortikoid og den syntetiske formen av endogent produsert kortisol. Glukokortikoider er adrenokortikale steroider, både naturlig forekommende og syntetiske, som absorberes lett fra gastrointestinalkanalen. Hydrokortison antas å være det primære kortikosteroidet utskilt av binyrebarken. Naturlig forekommende glukokortikoider (hydrokortison og kortison), som også har saltbevarende egenskaper, brukes som substitusjonsbehandling ved adrenokortikale mangeltilstander. De brukes også for sine potente antiinflammatoriske effekter ved sykdommer i mange organsystemer. Glukokortikoider forårsaker signifikante og varierte metabolske effekter. I tillegg modifierer de kroppens immunrespons på diverse stimuli.

Klinisk effekt og sikkerhet

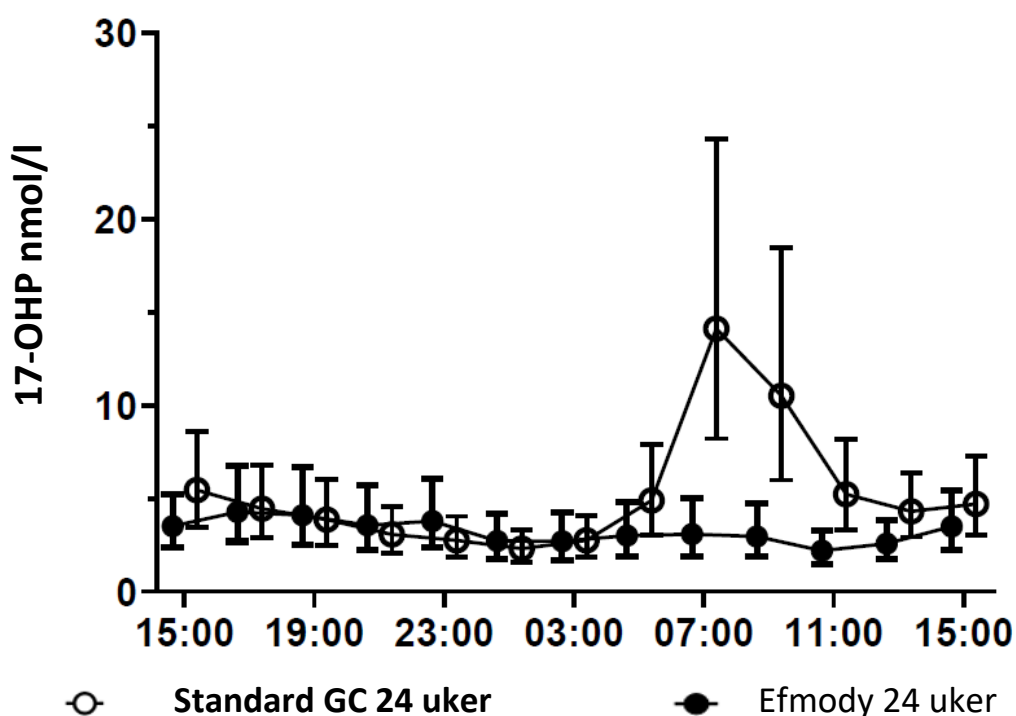
En studie med 122 deltagere med genetisk diagnostisert 21-hydroksylasemangel som ble randomisert med Efmody eller fortsatt standardbehandling med blindet dosetitrering og regelmessige natteprofiler, oppfylte ikke det primære endepunktet for overlegenhet i endring fra baseline til 24 uker av gjennomsnittet av profilen for 24-timers standardavviksscore (SDS) for 17-hydroksyprogesteron 17-OHP. 17-OHP SDS var lavere i Efmody-kohorten enn standardbehandling etter 4 og 12 uker. Etter 24 uker var 17-OHP SDS lavere i morgenperioden (kl. 7–15), men ikke om kvelden eller natten (se også figur 1 for 24-timers profilen for geometrisk gjennomsnitt av 17-OHP etter 24 ukers intensiv behandling). En reduksjon i 17-OHP-området under kurven forekom i begge kohortene, med en større reduksjon i Efmody-kohorten. Prosentandelen av pasienter med kontrollert 17-OHP (< 36 nmol/l) kl. 9 var 50 % ved baseline, og 91 % etter 24 uker i Efmody-kohorten, og 71 % i standardbehandlingskohorten. Efmody-pasienter opplevde ingen binyrebarkkriser (sammenlignet med 3 i kontrollarmen) og hadde færre sykedager der det var nødvendig å øke dosen på grunn av stress

(26 mot 36 i kontrollarmen), til tross for at flere episoder med samtidig smittsom eller gastrointestinal sykdom ble rapportert. Daglig dose av glukokortikoider, målt som en tilsvarende hydrokortisondose, økte hos de fleste forsøkspersonene i løpet av studien (se tabell 2).

Tabell 2. Endringer i daglig dose av glukokortikoider i løpet av fase 3-studien DIUR-005

Dose	Gruppe som fikk harde hydrokortisonkapsler med modifisert frisetting		Gruppe med standard glukokortikoider	
	Baseline	24 uker	Baseline	24 uker
Alle (tilsvarende hydrokortisondoser)*				
Median daglig dose (mg)	25,0	30,0	25,0	31,3
På hydrokortison ved baseline				
Median daglig dose (mg)	20,0	25,0	23,75	25,0
På prednis(ol)on ved baseline				
Median daglig dose (mg)	30	27,5	26,6	32,8
På deksametason ved baseline				
Median daglig dose (mg)	30	30	40	40

Figur 1. 24-timers profilen for geometrisk gjennomsnitt av 17-OHP ved slutten av studien etter 24 ukers intensiv behandling med enten Efmody (lukkede sirkler) eller standardbehandling (åpne sirkler).



En sikkerhetsoppfølgingsstudie med 91 pasienter med titrering av utprøvere ble karakterisert ved dosereduksjoner der median daglig Efmody-dose i interimanalysen ved 18 måneder (n=50) var 20 mg (fra en median baseline daglig dose på 30 mg) med 17-OHP-nivåer gjenstående i det klinisk vurderte optimale området og androstenedion ved eller under referanseområdet for normale individer.

I sikkerhetsvurderingen av kliniske studier ble forskjeller mellom behandlingsarmene i behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert (etter foretrukket begrep [PT]). De mest merkable forskjellene mellom Efmody og grupper med standard glukokortikoidbehandling ble observert henholdsvis for hodepine (7,5 % vs. 1,6 %), økt appetitt (5,8 % vs. 3,3 %), vektøkning (deriblant unormal vektøkning) (9,2 % vs. 1,6 %), redusert appetitt (5,0 % vs. 0 %) og kvalme (4,2 % vs. 1,6 %).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter en enkel oral administrering hos fastende, deksametasonsupprimerte, friske voksne, var absorpsjonsfrekvensen av hydrokortison fra Efmody 20 mg forsinket og redusert sammenlignet med hydrokortisontabletter 20 mg med umiddelbar frisetting, som reflektert i en lavere $C_{\max}$ og en betydelig lengre $T_{\max}$ for Efmody (median $T_{\max}$ for serumkortisol på henholdsvis 4,5 timer og 0,88 timer for Efmody og hydrokortisontabletter). Efmody viste mer biotilgjengelighet enn hydrokortisontabletter med umiddelbar frisetting, med total eksponering for serumkortisol og derivert fritt kortisol på henholdsvis ca. 19 % og 13 % for Efmody.

I den samme populasjonen, ble det påvist at mat (fettrikt måltid startet 30 minutter før dosering) forsinket og reduserte absorpsjonsfrekvensen av hydrokortison fra Efmody 20 mg, som reflektert av en lengre $T_{\max}$ (median $T_{\max}$ for serumkortisol på henholdsvis 6,75 timer og 4,5 timer for forsøkspersoner som fikk mat og de som fastet) og lavere $C_{\max}$ (reduert med ca. 20 % hos forsøkspersoner som fikk mat). Total eksponering fremstod som tilsvarende i forsøkspersoner som spiste og de som fastet (90 % konfidensintervall for spise/faste-forholdet av det geometriske minste kvadratiske gjennomsnittet av AUC_{0-t} og AUC_{0-inf} var innenfor 80-125 %). Denne effekten er derfor ikke ansett å være klinisk signifikant.

Distribusjon

90 % eller mer av sirkulerende hydrokortison er reversibelt bundet til protein.

Bindingen består av to proteinfraksjoner. Det ene, kortikosteroidbindende globulin, er et glykoprotein, det andre er albumin.

Biotransformasjon

Hydrokortison metaboliseres i leveren og i de fleste kroppsvev til hydrogenerte og nedbrutte former, for eksempel tetrahydrokortison og tetrahydrokortisol som utskilles i urin, primært konjugert som glukuronider, sammen med en svært liten andel uendret hydrokortison. Hydrokortison blir både metabolisert av og er en regulator av CYP3A4.

Eliminasjon

Hos den ovennevnte fastende, deksametasonsupprimerte, friske voksenpopulasjonen var verdiene til terminal eliminasjonshalveringstid tilsvarende for Efmody og hydrokortisontablettene (geometrisk gjennomsnitt $t_{1/2}$ for serumkortisol på henholdsvis 1,38 timer og 1,40 timer). Clearance var høyere for hydrokortisontabletter i forhold til Efmody (geometrisk gjennomsnitt CL/F for serumkortisol på henholdsvis 22,24 l/t og 18,48 l/t).

Pediatrisk

Farmakokinetikken til Efmody har ikke vært studert i den pediatrike populasjonen.

Andre populasjoner

Ingen studier ble foretatt hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Administrasjon av kortikosteroider til drektige dyr kan forårsake unormal føtal utvikling, inkludert ganespalte, intrauterin vekstretardasjon og effekter på hjernens vekst og utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Granulat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Povidon
Metakrylsyre-metylmetakrylatkopolymer (1:2)
Metakrylsyre-metylmetakrylatkopolymer (1:1)
Talkum
Dibutylsebacat

Kapsel

Gelatin

Efmody 5 mg med modifisert frisetting, harde kapsler (hvit/blå)

Titandioksid (E171)
Indigotin (E132)

Efmody 10 mg med modifisert frisetting, harde kapsler (hvit/grønn)

Titandioksid (E171)
Indigotin (E132)
Jernoksid, gult (E172)

Efmody 20 mg med modifisert frisetting, harde kapsler (hvit/oransje)

Titandioksid (E171)
Jernoksid, gult (E172)
Jernoksid, rødt (E172)

Trykkblekk

Skjellakk
Jernoksid, svart (E172)
Propylenglykol
Kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen.

Hold flasken tett lukket for å beskytte legemidlet mot fuktighet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kapslene leveres i høytetthets polyetylenflasker med barnesikret og manipuleringsikret skrulokk av poplypropylen utstyrt med tørkestoff. Hver flaske inneholder 50 harde kapsler med modifisert frisetting.

Pakningsstørrelse:

Kartong inneholder 1 flaske med 50 harde kapsler med modifisert frisetting.

Kartong inneholder 2 flasker med 50 harde kapsler med modifisert frisetting (100 kapsler).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Diurnal Europe B.V.

Van Heuven Goedhartlaan 935 A, 1181LD Amstelveen, Nederland

Tlf.: +31 (0)20 6615 072

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Efmody 5 mg kapsel med modifisert frisetting, hard EU/1/21/1549/001 (50 kapsler)

Efmody 10 mg kapsel med modifisert frisetting, hard EU/1/21/1549/002 (50 kapsler)

Efmody 20 mg kapsel med modifisert frisetting, hard EU/1/21/1549/003 (50 kapsler)

Efmody 5 mg kapsel med modifisert frisetting, hard EU/1/21/1549/004 (100 (2x50) kapsler)

Efmody 10 mg kapsel med modifisert frisetting, hard EU/1/21/1549/005 (100 (2x50) kapsler)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. mai 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV
BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

Wasdell Europe Limited
IDA Dundalk Science and Technology Park
Mullagharlin
Dundalk
Co. Louth, A91 DET0
Irland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE 5 MG HARDE KAPSLER- 50 KAPSLER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Efmody 5 mg , harde kapsler med modifisert frisetting
hydrokortison

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 5 mg hydrokortison.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Harde kapsler med modifisert frisetting

50 harde kapsler med modifisert frisetting

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen.

Hold flasken tett lukket for å beskytte legemidlet mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Diurnal Europe B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A
1181LD Amstelveen
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1549/001 50 kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Efmody 5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKEETIKETT 5 MG HARDE KAPSLER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Efmody 5 mg harde kapsler med modifisert frisetting
hydrokortison

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 5 mg hydrokortison.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Harde kapsler med modifisert frisetting

50 kapsler med modifisert frisetting

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen.

Hold flasken tett lukket for å beskytte legemidlet mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Diurnal Europe B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A
1181LD Amstelveen
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/21/1549/001 50 kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE 10 MG HARDE KAPSLER- 50 KAPSLER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Efmody 10 mg harde kapsler med modifisert frisetting
hydrokortison

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 10 mg hydrokortison.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Harde kapsler med modifisert frisetting

50 harde kapsler med modifisert frisetting

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen.

Hold flasken tett lukket for å beskytte legemidlet mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Diurnal Europe B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A 1
181LD Amstelveen
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1549/002 50 kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Efmody 10 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKEETIKETT 10 MG HARDE KAPSLER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Efmody 10 mg harde kapsler med modifisert frisetting
hydrokortison

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 10 mg hydrokortison.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Harde kapsler med modifisert frisetting

50 kapsler med modifisert frisetting

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen.

Hold flasken tett lukket for å beskytte legemidlet mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Diurnal Europe B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A
1181LD Amstelveen
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1549/002 50 kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE 20 MG HARDE KAPSLER- 50 KAPSLER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Efmody 20 mg harde kapsler med modifisert frisetting
hydrokortison

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 20 mg hydrokortison.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Harde kapsler med modifisert frisetting

50 harde kapsler med modifisert frisetting

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen.

Hold flasken tett lukket for å beskytte legemidlet mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Diurnal Europe B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A
1181LD Amstelveen
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1549/003 50 kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Efmody 20 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKEETIKETT 20 MG HARDE KAPSLER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Efmody 20 mg harde kapsler med modifisert frisetting
hydrokortison

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 20 mg hydrokortison.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Harde kapsler med modifisert frisetting

50 kapsler med modifisert frisetting

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen.

Hold flasken tett lukket for å beskytte legemidlet mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Diurnal Europe B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A
1181LD Amstelveen
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/21/1549/003 50 kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE 5 MG HARDE KAPSLER- 100 (2X50) KAPSLER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Efmody 5 mg , harde kapsler med modifisert frisetting
hydrokortison

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 5 mg hydrokortison.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Harde kapsler med modifisert frisetting

100 (2x50) harde kapsler med modifisert frisetting

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen.

Hold flasken tett lukket for å beskytte legemidlet mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Diurnal Europe B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A
1181LD Amstelveen
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Efmody 5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE 10 MG HARDE KAPSLER- 100 (2X50) KAPSLER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Efmody 10 mg harde kapsler med modifisert frisetting
hydrokortison

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 10 mg hydrokortison.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Harde kapsler med modifisert frisetting

100 (2x50) harde kapsler med modifisert frisetting

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen.

Hold flasken tett lukket for å beskytte legemidlet mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Diurnal Europe B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A 1
181LD Amstelveen
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Efmody 10 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Efmody 5 mg kapsel med modifisert frisetting, hard
Efmody 10 mg kapsel med modifisert frisetting, hard
Efmody 20 mg kapsel med modifisert frisetting, hard

hydrokortison

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Efmody er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Efmody
3. Hvordan du bruker Efmody
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Efmody
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Efmody er og hva det brukes mot

Legemidlet inneholder virkestoffet hydrokortison. Hydrokortison tilhører en gruppe legemidler som kalles kortikosteroider.

Hydrokortison er en kopi av kortisolhormonet. Kortisol lages naturlig av binyrene i kroppen. Efmody brukes når binyren ikke produserer nok kortisol, på grunn av en arvelig tilstand kalt medfødt binyrebarkhyperplasi. Det er beregnet til bruk hos voksne og ungdom fra 12-årsalderen.

2. Hva du må vite før du bruker Efmody

Bruk ikke Efmody

- dersom du er allergisk overfor hydrokortison eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Efmody hvis følgende er tilfelle:

Binyrebarkkrise

- Du opplever en binyrebarkkrise. Dersom du kaster opp eller er alvorlig syk, kan du trenge en sprøyte med hydrokortison. Legen vil vise deg hvordan du gjør det i et nødstilfelle.

Infeksjoner

- Du har en infeksjon eller føler deg syk. Legen kan forskrive ekstra hydrokortison midlertidig.

Immunisering

- Du skal vaksineres. Vanligvis skal ikke Efmody komme i veien for vaksinasjoner.

Fertilitet

- Hvis du hadde nedsatt fertilitet grunnet medfødt binyrehyperplasi, kan fertiliteten din gjenopprettes, av og til raskt etter oppstart av Efmody. Dette gjelder både menn og kvinner. Snakk med legen om dine prevensjonsbehov før du starter Efmody.

Annet

- Du skal opereres. Underrett kirurgen eller anestesilegen om at du tar Efmody før operasjonen.
- Du har en langsiktig sykdom i fordøyelsessystemet (slik som kronisk diaré) som innvirker på hvor godt tarmen absorberer mat. Legen kan forskrive et annet legemiddel isteden eller overvåke deg nærmere for å se om du får i deg riktig mengde av legemidlet.

Du skal ikke slutte å ta Efmody uten å rådføre deg med legen, ettersom det kan veldig raskt gjøre deg alvorlig syk.

Ettersom Efmody erstatter det normale hormonet kroppen din mangler, er bivirkninger mindre vanlige. Vær derimot oppmerksom på følgende:

- Ettersom for mye Efmody kan påvirke benmassen din, vil legen overvåke dosen nøye.
- Noen pasienter som tok hydrokortisonet Efmody ble engstelige, deprimerte eller forvirrede. Underrett legen hvis du utvikler en uvanlig atferd eller får suicidale tanker etter oppstart av legemidlet (se avsnitt 4).
- I sjeldne tilfeller kan allergi overfor hydrokortison forekomme. Enkelte pasienter med allergier overfor andre legemidler, kan også vært allergiske for hydrokortison. Fortell legen øyeblikkelig hvis du får en reaksjon som opphovning eller kortpusthet etter inntak av Efmody (se avsnitt 4).
- Hydrokortison kan forårsake diabetes. Underrett legen umiddelbart hvis du har symptomer på kraftig tørste, eller urinerer oftere og i større mengder.
- Behandling med steroider kan gi lavt kaliuminnhold i blodet. Legen vil overvåke kaliumnivåene dine for å se om det er noen forandring.
- Hydrokortison kan redusere veksten hos barn. Legen vil overvåke veksten din når du tar Efmody.
- Barn med medfødt binyrebarkhyperplasi som tar hydrokortison, kan vise tegn på kjønnsmodning eller pubertet tidligere enn vanligvis forventet. Legen vil overvåke utviklingen din når du tar Efmody.
- Ta kontakt med legen hvis du har tåkesyn eller andre synsforstyrrelser.

Andre legemidler og Efmody

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Noen legemidler kan påvirke måten Efmody virker på, og kan gjøre at legen må endre dosen av Efmody.

Legemidler som kan gjøre at legen kan måtte øke dosen din av Efmody, inkluderer:

- Legemidler brukt til å behandle epilepsi: fenytoin, karbamazepin, okskarbazepin og barbiturater som fenobarbital og primidon.
- Legemidler brukt til å behandle infeksjoner (antibiotika): rifampicin og rifabutin.
- Legemidler brukt til å behandle infeksjonen humant immunsviktvirus (hiv) og AIDS: efavirenz og nevirapin.
- Naturlegemidler brukt til behandling av depresjon, f.eks. johannesurt.

Legen må kanskje redusere Efmody-dosen din hvis du tar visse legemidler, inkludert:

- Legemidler brukt til å behandle soppsykdommer; itrakonazol, posakonazol og vorikonazol.
- Legemidler brukt til å behandle infeksjoner (antibiotika): erytromycin og klaritromycin.
- Legemidler brukt til å behandle infeksjonen humant immunsviktvirus (hiv) og AIDS: ritonavir.

Inntak av Efmody sammen med mat og drikke

Noen typer mat og drikke kan påvirke måten Efmody virker på, og kan gjøre at legen må redusere dosen din. Disse inkluderer:

- Grapefruktjuice
- Lakris

Graviditet, amming og fertilitet

Hydrokortison er kjent for å krysse morkaken ved graviditet og forekommer i morsmelk. Det er derimot ingen bevis for at dette forårsaker skade på spedbarnet. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du er en kvinne som ikke har vært gjennom overgangsalder, kan menstruasjonen din vende tilbake eller bli mer regelmessig. Den gjenopprettede fertiliteten kan føre til uventet graviditet, selv før menstruasjonen har kommet tilbake. Se også avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler» om fertilitet hos både menn og kvinner.

Kjøring og bruk av maskiner

Efmody har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Binyrebarkinsuffisiens som går ubehandlet, kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Underrett legen umiddelbart dersom du føler deg trøtt eller svimmel når du tar Efmody.

3. Hvordan du bruker Efmody

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen, sykepleieren eller apoteket har fortalt deg. Kontakt dem hvis du er usikker.

Legen vil bestemme den riktige oppstartsdosen av Efmody og deretter justere dosen etter behov. I perioder med sykdom, kirurgiske inngrep og sterkt stress, kan legen anbefale andre former for hydrokortison i stedet, eller i tillegg til, Efmody.

Den daglige startdosen kan deles opp i to doser med to tredjedeler til tre fjerdedeler av din daglige dose om kvelden ved sengetid og resten om morgenen.

Morgendosen av hydrokortison med modifisert frisetting, harde kapsler, bør bli tatt på tom mage minst én time før mat, og kveldsdosen ved sengetid minst to timer etter dagens siste måltid.

Bruk hos barn

Det finnes ingen informasjon om sikkerheten og virkningen av Efmody hos barn som er yngre enn 12 år. Andre legemidler som inneholder hydrokortison, er tilgjengelige for barn som er yngre enn 12 år.

Hvordan du bruker legemidlet

Svelg kapslene med vann

Ikke tygg kapslene siden det kan endre frisettingen av legemidlet.

Dersom du tar for mye av Efmody

Dersom du tar for mye Efmody, må du rådføre deg med lege eller apotek så snart som mulig.

Dersom du har glemt å ta Efmody

Hvis du har glemt å ta en dose, må du ta dosen så snart som mulig.

Dersom du avbryter behandling med Efmody

Ikke avbryt bruken av Efmody uten først å rådføre deg med lege. Hvis legemidlet stanses brått, kan det raskt føre til en binyrebarkkrise.

Hvis du blir dårlig

Fortell legen eller apoteket dersom du blir syk, opplever kraftig stress, blir skadet eller skal ha en operasjon, siden legen kan anbefale et annet kortikosteroid istedenfor, eller i tillegg til, Efmody (se avsnitt 2).

Dersom du tar for mye av Efmody

Forgiftning eller død er sjelden dersom man tar for mye av Efmody, men du bør umiddelbart informere legen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

- Hvis du opplever reaksjoner som opphovning eller kortpusthet etter å ha tatt Efmody, oppsøk lege umiddelbart, siden disse kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktoide reaksjoner) (se avsnitt 2).
- Binyrebarkkrise og symptomer på binyrebarkinsuffisiens er vanlige rapporterte bivirkninger (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer). Hvis du får mindre hydrokortison enn det du trenger, kan du bli alvorlig syk. Hvis du føler deg dårlig og spesielt dersom du begynner å kaste opp, må du underrette legen umiddelbart, siden du kan trenge ekstra hydrokortison eller en injeksjon av hydrokortison.

Underrett legen så snart som mulig om følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan påvirke opp til 1 av 10 personer)

- Tretthet

Vanlige (kan påvirke opp til 1 av 10 personer)

- Kvalme
- Magesmerter (bukesmerter)
- Manglende energi eller svakhet
- Økt eller redusert appetitt og vektøkning eller -tap
- Muskelsmerter og -svakhet
- Leddsmerter
- Hodepine
- Svimmelhet
- Smerte eller kribling i tommelen eller fingrene (karpaltunnelsyndrom)
- Kribling
- Søvnløshet, søvnvansker eller uvanlige drømmer
- Depresjon
- Akne
- Hårvekst
- Endringer i blodprøver av nyrer og glukose

Langsiktig behandling med hydrokortison kan redusere bentetthet. Legen vil overvåke benmassen din (se avsnitt 2).

Personer som trenger behandling med steroider, kan ha en høyere risiko for hjertesykdom. Legen vil overvåke deg for dette.

Langsiktig behandling med hydrokortison kan påvirke veksten til barn og unge. Legen vil overvåke veksten til unge mennesker. Noen barn med medfødt binyrebarkhyperplasi som behandles med hydrokortison, kan komme i puberteten tidligere enn forventet. Legen vil overvåke utviklingen din (se avsnitt 2).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget.

Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Efmody

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet har ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalpakningen.

Hold flasken tett lukket for å beskytte legemidlet mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Efmody

- Virkestoff er hydrokortison
 - Efmody 5 mg med modifisert frisetting, harde kapsler: hver kapsel med modifisert frisetting inneholder 5 mg hydrokortison
 - Efmody 10 mg med modifisert frisetting, harde kapsler: hver kapsel med modifisert frisetting inneholder 10 mg hydrokortison
 - Efmody 20 mg med modifisert frisetting, harde kapsler: hver kapsel med modifisert frisetting inneholder 20 mg hydrokortison
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, povidon, metakrylsyre-metylmetakrylatkopolymer, talkum og dibutylsebacat.

Kapsel

Kapselen består av gelatin.

Efmody 5 mg harde kapsler med modifisert frisetting (hvit/blå)

Titandioksid (E171) og indigotin (E132)

Efmody 10 mg harde kapsler med modifisert frisetting (hvit/grønn)

Titandioksid (E171), indigotin (E132) og gult jernoksid (E172)

Efmody 20 mg harde kapsler med modifisert frisetting (hvit/oransje)
Titandioksid (E171), gult jernoksid (E172) Og rødt jernoksid (E172)

Trykkblekk

Trykkblekket på kapslene inneholder skjellakk, svart jernoksid (E172), propylenglykol Og kaliumhydroksid

Hvordan Efmody ser ut og innholdet i pakningen

- Efmody 5 mg harde kapsler med modifisert frisetting:
En kapsel (ca. 19 mm lang) med en opak blå topp og en opak hvit hoveddel merket med "CHC 5mg" inneholder hvitt til gråaktig granulat.
- Efmody 10 mg harde kapsler med modifisert frisetting:
En kapsel (ca. 19 mm lang) med en opak grønn topp og en opak hvit hoveddel merket med "CHC 10mg" inneholder hvitt til gråaktig granulat.
- Efmody 20 mg harde kapsler med modifisert frisetting:
En kapsel (ca. 22 mm lang) med en opak oransje topp og en opak hvit hoveddel merket med "CHC 20mg" inneholder hvitt til gråaktig granulat.

Efmody leveres i høytetthets polyetylenflasker med barnesikret og manipuleringssikret skrulokk av poplypropylen utstyrt med tørkestoff. Hver flaske inneholder 50 harde kapsler med modifisert frisetting.

Pakningsstørrelse:

Kartong inneholder 1 flaske med 50 harde kapsler med modifisert frisetting.

Kartong inneholder 2 flasker med 50 harde kapsler med modifisert frisetting (100 kapsler).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Diurnal Europe B.V.
Van Heuven Goedhartlaan 935 A
1181LD Amstelveen
Nederland

Tilvirker

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

Wasdell Europe Limited
IDA Dundalk Science and Technology Park
Mullagharlin
Dundalk
Co. Louth, A91 DET0
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for hydrokortison (for sentralt autoriserte produkter for binyrebarksvikt, medfødt binyrehyperplasi, formuleringer med modifisert frisetting) har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data om tidlig forbedret fertilitet fra kliniske studier og spontane rapporter, inkludert syv tilfeller med et nært tidsmessig forhold, og med tanke på en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at det i det minste er en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom Efmody og tidlig forbedring av infertilitet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for Efmody bør endres tilsvarende.

Oppdatering av pkt. 4.4 og 4.6 av preparatomtalen for å legge til en forsiktighetsregel om uventet tidlig forbedring av infertilitet (4.4) og slette informasjon om fertilitet (4.6). Pakningsvedlegget oppdateres tilsvarende.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for hydrokortison (for sentralt autoriserte produkter for binyrebarksvikt, medfødt binyrehyperplasi, formuleringer med modifisert frisetting) mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for Efmody er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e) for Efmody.