

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lilinorm 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
Lilinorm 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Lilinorm 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Lilinorm 10 mg ja 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lilinorm 1 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät 1 mg hydrokortisonia
Lilinorm 5 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät 5 mg hydrokortisonia
Lilinorm 10 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät 10 mg hydrokortisonia

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Lilinorm sisältää laktoosia, paraoranssia (E110, Lilinorm 5 ja 10 mg), kokkeniilipunaista (E124, Lilinorm 5 mg) ja allurapunaista (E129, Lilinorm 10 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteiset tabletit.

Kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreitä ja niiden läpimitta on 8 millimetriä.

Lilinorm 1 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, ja niihin on painettu HC 1
Lilinorm 5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat oransseja, ja niihin on painettu HC 5
Lilinorm 10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat punaisia, ja niihin on painettu HC 10

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lilinorm on indikoitu lisämunuaisten vajaatoiminnan hoitoon potilailla:

- joille ei voida määrätä hydrokortisonia säädellysti vapauttavaa valmistetta tai
- jotka tarvitsevat ylimääräistä lisämunuaiskuoren hormonia stressin tai fyysisen lisäkuormituksen vuoksi

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset potilaat

Kun hydrokortisonia säädellysti vapauttavaa valmistetta ei voida määrätä

Tavanomainen annos on 15–25 mg hydrokortisonia vuorokaudessa. Tämä annos on otettava kolme kertaa (aamulla, iltapäivällä ja alkuillasta). Aamuannos on yleensä 2 kertaa iltapäivän ja alkuillan annoksia suurempi.

Oikea annosteluaikataulu on titrattava yksilöllisesti kullekin potilaalle laboratorio-arvojen ja potilaan hyvinvoinnin perusteella.

Mikäli ilmenee stressiä

Tilanteissa, joissa potilas altistuu liialliselle fyysiselle ja/tai psyykkiselle stressille saadessaan ylläpitohoitoa, voidaan ottaa lisäannoksia Lilinorm-valmistetta.

Lilinorm-valmisteen lisäannokset on otettava iltapäivällä/illalla, kun kehon hydrokortisonitasot ovat laskeneet. Stressin aste määrittää tarvittavan lisähydrokortisoniannoksen, joka saattaa vaihdella 2 mg:sta 20 mg:aan tai tavanomaisen päivittäisen hydrokortisoniannoksen kaksinkertaistamiseen. Potilaille ja heidän hoitajilleen on ilmoitettava tarvittavasta annoksen säätämisestä, mikäli ilmenee stressiä. Lisäksi potilaiden ja heidän hoitajiensa on seurattava tarkasti mahdollisesti ilmeneviä akuutin lisämunuaisten vajaatoiminnan oireita.

Jos annosta suurennetaan tilapäisesti rasitusjaksojen aikana, edelliseen annokseen on palattava heti akuutin jakson päätyttyä.

Pediatriset potilaat

Lapsille ja nuorille suositeltu hydrokortisonikorvausannos on 8–10 mg/m²/vrk pelkkää lisämunuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja 10–15 mg/m²/vrk synnyntäistä lisämunuaisten liikakasvua sairastavilla potilailla. Vuorokausiannos jaetaan yleensä kolmeen annokseen, jolloin ensimmäinen annos on kaksi kertaa suurempi kuin toinen ja kolmas annos. Mikäli ilmenee stressiä tai fyysisiä lisäponnistuksia, annosta on lisättävä 3–5 kertaa.

Antotapa

Kalvopäällysteiset tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Munuaisten ja maksan toimintahäiriöt

On suositeltavaa tarkkailla lisämunuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kliinistä vastetta.

Pediatriset potilaat

Tämä tuote soveltuu käytettäväksi lapsilla. Lapsia, jotka eivät pysty nielemään kalvopäällysteisiä tabletteja, on hoidettava sopivammalla annostelutavalla.

Vanhukset

Mikäli ikään liittyen ilmenee alhaista ruumiinpainoa, on suositeltavaa tarkkailla kliinistä vastetta ja säätää annosta asianmukaisesti. Annosta on ehkä vähennettävä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilasta ja muun muassa potilaan painoa, verenpainetta ja elektrolyyttitasoa on seurattava tarkasti hydrokortisonihoidon aikana.

Kortikosteroidien yleisimmät haittavaikutukset liittyvät annokseen ja altistuksen keston. Siksi haittavaikutukset ovat epätodennäköisempiä käytettäessä kortikosteroideja korvaushoitona. Kaikilla potilailla, jotka kärsivät haittavaikutuksista, on harkittava yli- ja/tai aliannostusta, ja lääkäreitä on kehoitettava selvittämään haittavaikutusten syy ja lisäämään tai pienentämään annosta.

Akuutti lisämunuaisten vajaatoiminta

Lisämunuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla saattaa ilmetä akuuttia lisämunuaisten vajaatoimintaa ja lisämunuaiskriisejä hydrokortisonin ottamisesta huolimatta. Potilaille on näin ollen kerrottava akuutin lisämunuaisten vajaatoiminnan merkeistä ja oireista sekä lisämunuaiskriisistä ja kehoitettava kääntymään välittömästi lääkärin puoleen. Lisämunuaiskriisissä hydrokortisonin parenteraalinen, mieluiten suonensisäinen anto (suurina annoksina) on tehtävä yhdessä

natriumkloridiliuoksen kanssa infuusiota varten (9 mg/ml, 0,9 %) kulloistenkin hoito-ohjeiden mukaisesti.

Suun kautta otettu hydrokortisoni ei ehkä imeydy riittävän hyvin potilailla, joilla esiintyy oksentelua tai ripulia. Näissä tapauksissa on annettava hydrokortisonia parenteraalisesti.

Psyykkiset vaikutukset

Systeemisten glukokortikoidien käytön yhteydessä voi esiintyä psyykkisiä haittavaikutuksia. Niitä voi esiintyä hoidon alussa ja annoksen säätämisen aikana. Suuria annoksia käytettäessä riskit voivat olla suuremmat. Useimmat reaktiot häviävät annoksen pienentämisen jälkeen, vaikka erityishoito saattaa olla tarpeen.

Infektiot ja immunisaatio

Lisämunaisten vajaatoimintaa sairastaville annettu kortikosteroidien korvaushoito ei heikennä immuunivastetta eikä sen käyttö siksi ole vasta-aiheista elävien rokotteiden antamiselle.

Infektioiden ei pitäisi olla todennäköisempiä hydrokortisonin korvaavalla annoksella, mutta kaikki infektiot on otettava tosissaan ja stressihoito steroideilla on aloitettava varhaisessa vaiheessa (ks. kohta 4.2). Lisämunaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on riski saada hengenvaarallinen lisämunaiskriisi infektion aikana, joten infektiota on epäiltävä kliinisesti herkästi ja erikoislääkärin puoleen on käännyttävä varhaisessa vaiheessa.

Kun fysiologisia annoksia suurempia annoksia annetaan tietyn ajanjakson aikana, on seurattava esiintyykö infektiokomplikaatioita (bakteerien, kuten mykobakteerien tai hiivojen, aiheuttamia komplikaatioita) ja vältettävä rokotusten antamista.

Hydrokortisonin fysiologisia annoksia suuremmat annokset

Suuret (suprafysiologiset) hydrokortisoniannokset saattavat nostaa verenpainetta, aiheuttaa suolojen ja veden kertymistä ja lisääntynyttä kaliumin erittymistä. Pitkäaikainen hoito fysiologista annosta suuremmilla hydrokortisoniannoksilla saattaa johtaa Cushingin oireyhtymää muistuttaviin kliinisiin merkkeihin (liiallinen painonnousu, vyötärölihavuus, hypertensio ja diabetes). Tällainen pitkäaikainen hoito saattaa johtaa lisääntyneeseen kardiovaskulaarisen morbiditeetin ja mortaliteetin riskiin.

Suuret glukokortikoidikorvausannokset saattavat johtaa luun mineraalitiheyden alenemiseen.

On oltava erityisen varovainen sellaisten potilaiden suhteen, joilla näyttää olevan taipumusta saada seuraavista johtuvia komplikaatioita:

- aiempi ruoansulatuskanavan haavaumatauti
- latentti tuberkuloosi (äskettäinen Mantoux'n ihottuma)
- vaikea osteoporoosi
- vaikea hypertensio
- diabetes mellitus
- kortikosteroidien aiheuttama psykoosi
- lisääntynyt ruoansulatuskanavan motiliteetti
- sydämen vajaatoiminta
- glaukoomahistoria tai perheenjäsen, jolla on glaukoomahistoria

Glukokortikosteroidit saattavat lisätä insuliiniresistenssiä, joten diabetestä sairastavien potilaiden kliinisiä oireita on tarkkailtava. Subkliinistä diabetesta sairastavilla potilailla saattaa puhjeta kliininen diabetes.

Näköhäiriöt

Kortikosteroidien systeemisen ja paikallisen käytön yhteydessä voi esiintyä näköhäiriöitä. Jos potilaalla ilmenee näön hämärtyminen tai muita näköhäiriöitä, on harkittava potilaan ohjaamista

silmälääkärille, joka selvittää mahdolliset syyt, kuten kaihin, glaukooman tai harvinaiset sairaudet, kuten keskushermoston seroosin korioretinopatian, joita on havaittu esiintyvän kortikosteroidien käytön jälkeen.

Hypertrofinen kardiomyopatia

Keskosilla raportoitiin hydrokortisonin annon jälkeen hypertrofista kardiomyopatiaa, joten näille potilaille pitää tehdä asianmukaiset diagnostiset tutkimukset, ja potilaan sydämen toimintaa ja rakennetta pitää seurata.

Laktoosi-intoleranssi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssihäiriö, laktaasinpuute tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei pidä ottaa tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Anto yhdessä CYP3A4-indusojien tai -estäjien kanssa

CYP3A4-indusojien tai -estäjien käyttö saattaa lisätä tai vähentää kortikosteroidien systeemistä vaikutusta. Hydrokortisoniannosta on ehkä lisättävä tai vähennettävä CYP3A4-indusojia (kuten karbamatsepiinia, fenobarbitaalia, fenytoiinia, rifabutiinia, rifampisiiniä ja efavirentsiä) tai -estäjiä (kuten ketokonatsolia ja erytromysiiniä) otettaessa.

Samanaikaisen hoidon CYP3A-estäjillä, muun muassa kobisistaattia sisältävillä tuotteilla, odotetaan lisäävän systeemisten haittavaikutusten riskiä. Yhdistelmää on vältettävä, elleivät hyödyt ole systeemisten kortikosteroidien haittavaikutusten lisääntyntä riskiä suurempia, jolloin potilaita on tarkkailtava systeemisten kortikosteroidien haittavaikutusten varalta.

Muut yhteisvaikutukset

Kortikosteroidien vaikutus saattaa vähentyä mifepristonihoidon jälkeen.

Glukokortikoidien käyttö yhdessä diureettien ja erityisesti kaliumia vähentävien diureettien kanssa voi aiheuttaa hypokalemiaa. Potilaita on seurattava hypokalemian varalta.

Glukokortikoidit saattavat lisätä asetyylisalisyylihapon puhdistumaa, joten salisylaattimääriä on seurattava.

Glukokortikoidit saattavat alentaa veren antikoagulanttitasoa, joten on seurattava sitä, että antikoagulantti vaikuttaa halutulla tavalla.

Glukokortikoidit saattavat heikentää diabeteslääkkeiden (myös insuliinin) tehoa, ja annoksen suurentaminen voi olla tarpeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kortikosteroidit siirtyvät sikiöön istukan kautta. Ihmisiltä ei ole tähän mennessä löytynyt selkeitä todisteita teratogeenisistä vaikutuksista niin kuin eläintutkimuksissa (ks. kohta 5.3.). Ei ole todisteita siitä, että hydrokortisonikorvaushoito voitaisiin yhdistää lisämunaisten vajaatoimintaa sairastavilla raskaana olevilla naisilla haittavaikutuksiin äidillä ja/tai sikiöllä. Lilinorm-valmistetta voidaan käyttää korvaushoitona raskauden aikana. Raskauden aikana suositellaan endokrinologin opastusta.

Imetys

Pieniä määriä kortikosteroideja erittyä rintamaitoon. Rintamaitoa saavalla lapsella ei ole hydrokortisonikorvaushoidon aikana odotettavissa haittavaikutuksia. Hydrokortisonikorvaushoito voidaan antaa raskauden aikana.

Hedelmällisyys

Lisämunuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on osoitettu olevan alentunut kyky viedä raskaus loppuun saakka, mikä johtuu todennäköisimmin taustalla olevasta sairaudesta. Ei ole todisteita siitä, että hydrokortisonikorvaushoito vaikuttaa hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hydrokortisonilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. On ilmoitettu esiintyneen väsymystä ja huimausta. Hoitamaton ja huonosti hoidettu lisämunuaisten vajaatoiminta saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Hydrokortisonia annetaan korvaushoitoa, jonka tarkoituksena on palauttaa kortisolin normaali taso. Haittavaikutusprofiili lisämunuaisten vajaatoiminnan hoidossa ei siten ole verrattavissa muihin sairauksiin, jotka vaativat paljon suurempia suun kautta tai parenteraalisesti otettavien glukokortikoidien annoksia. Haittavaikutukset lisämunuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joita hoidetaan hydrokortisonin fysiologisilla pitoisuuksilla, liittyvät pääasiassa yli- tai aliannostukseen (ks. kohta 4.4).

Luettelo haittavaikutuksista taulukkomuodossa

Haittavaikutukset, joita on havaittu hydrokortisonilla (säädellysti vapauttava valmiste tai jatkuva ihonalainen hydrokortisoni-infuusio) hoidetuilla lisämunuaisten vajaatoimintapotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, on esitetty seuraavassa taulukossa:

MedDRA-järjestelmä/elinluokka	Haittavaikutukset
Hermosto	Huimaus, päänsärky
Ruoansulatuselimistö	Gastroenteriitti, ripuli ja pahoinvointi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Artralgia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys
Sydän	Hypertrofinen kardiomyopatia keskosilla
Tutkimukset	Painon nousu

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu käytettäessä muita hydrokortisonivalmisteita, joita on annettu korkeampina annoksina muihin käyttötarkoituksiin kuin lisämunuaisten vajaatoiminnan korvaushoitoon (esiintymistiheys tuntematon):

Immuunijärjestelmä

Infektion aktivoituminen (tuberkuloosi, sieni- ja virusinfektiot, muun muassa herpes)

Umpieritys

Glukoosi-intoleranssin ja diabetes mellituksen induktio

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Suolan ja veden kertyminen, joka johtaa edemaan, hypertensioon ja hypokalemiaan

Psyykkiset häiriöt

Euforia, psykoosi, unettomuus

Silmät

Silmänpaineen nousu ja kaihi

Ruoansulatuselimistö

Dyspepsia ja aiemman haavautuman paheneminen

Iho ja ihonalainen kudος

Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, raskausarvet, ekkymoosi, akne ja hirsutismi, haavojen paranemisen huononeminen

Luusto, lihakset ja sidekudos

Osteoporoosi, johon liittyy spontaaneja murtumia ja lihasheikkoutta

Immuunijärjestelmä

Yliherkkyys

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Akuuttia hydrokortisoniyliannostusta ei ole havaittu lisämunuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vastalääkkeitä ei ole saatavilla. Mikäli ilmenee haittavaikutuksia, on annettava oireenmukaista hoitoa tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: glukokortikoidi, ATC-koodi: H02AB09

Hydrokortisoni on glukokortikoidi, ja se on lisämunuaiskuoren erittämän kortisolihormonin synteettinen muoto. Glukokortikoidi sitoo sytosoliset glukokortikoidireseptorit, mikä johtaa proteiinien synteessin aktivointiin tai suppressioon, millä on muun muassa osansa immuunijärjestelmän toiminnassa. Glukokortikoideja tarvitaan aineenvaihdunnassa, immuunijärjestelmässä, tuki- ja liikuntaelimistössä sekä muun muassa homeostaattisissa toiminnoissa. Hydrokortisonilla on suolaa kerryttäviä ominaisuuksia, ja sitä käytetään lisämunuaisten vajaatoiminnan korvaushoitona.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Hydrokortisoni imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta suun kautta ottamisen jälkeen, ja plasman maksimipitoisuudet saavutetaan noin 1 tunnin kuluttua antamisesta.

Jakautuminen

Plasmassa kortisoli sitoutuu kortikosteroideja sitovaan globuliiniin (CBG, jota kutsutaan myös transkortiiniksi) ja albumiiniin. Sitoutumisaste on noin 90 %. Hydrokortisoni ylittää istukan, ja pieniä määriä ainetta on havaittu rintamaidossa.

Biotransformaatio

Hydrokortisoni metaboloituu maksassa ja muissa kudoksissa hydrogenoiduiksi ja degradoituneiksi tuotteiksi, muun muassa dihydrokortisoliksi ja tetrahydrokortisoliksi. Hydrokortisoni on CYP3A4:n substraatti (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Metaboliitteja erittyy pääasiassa virtsaan glukuronideina yhdessä erittäin pienen hydrokortisonimäärän kanssa, joka pysyy muuttumattomana. Hydrokortisoni ylittää istukan, ja pieniä määriä on havaittu rintamaidossa. Eliminaation puoliintumisaika on 1–2 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

5–40 mg:n annoksella altistuminen hydrokortisonille on alempi kuin suhteellisella annoksella. Tämä annosriippuvuus johtuu todennäköisimmin suuremmasta ensikierron vaikutuksesta suuremmilla annoksilla. On epäselvää, onko hydrokortisonille altistuminen ajasta riippuvaista.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Hydrokortisoni on täydentävä valmiste kehon oman kortisolin puutteen korjaukseen, ja näin ollen on olemassa suora farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde.

Farmakokinetiikka maksa- ja munuaispotilailla

Maksapotilailla saattaa esiintyä hydrokortisonin viivästynyttä aineenvaihduntaa. Tämä saattaa johtaa lisääntyneisiin hydrokortisonipitoisuuksiin. Munuaispotilailla hydrokortisonin viivästynyt inaktiivointi ja eliminaatio munuaisissa saattaa johtaa lisääntyneisiin hydrokortisonipitoisuuksiin. Näin ollen kliinistä hydrokortisonivastetta on seurattava tarkkaan sekä maksa- että munuaispotilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hydrokortisonia koskevissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa hiirillä ja rotilla on todettu kitalakihalkiota ja kasvun hidastumista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jokainen 1 mg, 5 mg ja 10 mg:n kalvopäällysteinen Lilinorm-tabletti sisältää:
laktoosimonohydraattia
natriumtärkkelysglykolaattia
magnesiumstearaattia

Lisäksi Lilinorm 1 mg sisältää:
polyvinyylialkoholia (E1203)
titaanidioksidia (E171)
makrogoli 3350:aa (E1521)
talkkia (E553b)

Lisäksi Lilinorm 5 mg sisältää:
polyvinyylialkoholia (E1203)
titaanidioksidia (E171)
makrogoli 3350:aa (E1521)
talkkia (E553b)
paraoranssia (E110)
keltaista rautaoksidia (E172)
kokkeniilipunaista (E124)

Lisäksi Lilinorm 10 mg sisältää:
polyvinyylialkoholia (E1203)
titaanidioksidia (E171)
makrogoli 3350:aa (E1521)
talkkia (E553b)
paraoranssia (E110)
allurapunaista AC (E129).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Lilinorm 1 mg kalvopäällysteiset tabletit: 1 vuosi
Lilinorm 5 mg, Lilinorm 10 mg sekä Lilinorm 10 ja 5 mg kalvopäällysteiset tabletit: 2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Pidä PVC-PE-PVdC/Alu-läpipainopakkaukset ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Lilinorm 5 mg, Lilinorm 10 mg sekä Lilinorm 1 mg kalvopäällysteiset tabletit: 20, 30, 50 tai 100 tablettia per pakkaus.
Yksi pakkaus sisältää PVC-PE-PVdC/Alu-läpipainolevyjä, joissa on 10 kalvopäällysteistä tablettia kussakin.

Lilinorm 10 ja 5 mg kalvopäällysteiset tabletit: 84 tablettia/pakkaus
Yhdistelmäpakkaus: yksi kokoontaitettava pakkaus sisältää 4 läpipainopakkausta, joissa kussakin on 21 kalvopäällysteistä tablettia yhdeksi viikoksi. Yksi läpipainopakkaus sisältää 7 punaista 10 mg:n kalvopäällysteistä tablettia (aamuannos) ja 14 oranssia 5 mg:n kalvopäällysteistä tablettia (iltapäivä- ja iltanaannos).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ace Pharmaceuticals BV
Schepenveld 41
3891 ZK Zeewolde
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Lilinorm 1 mg kalvopäällysteiset tabletit	39404
Lilinorm 5 mg kalvopäällysteiset tabletit	39405
Lilinorm 10 mg kalvopäällysteiset tabletit	39406
Lilinorm 10 mg ja 5 mg kalvopäällysteiset tabletit	39407

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.01.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.05.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lilinorm 1 mg filmdragerade tabletter
Lilinorm 5 mg filmdragerade tabletter
Lilinorm 10 mg filmdragerade tabletter
Lilinorm 10 mg och 5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lilinorm 1 mg filmdragerade tabletter innehåller 1 mg hydrokortison
Lilinorm 5 mg filmdragerade tabletter innehåller 5 mg hydrokortison
Lilinorm 10 mg filmdragerade tabletter innehåller 10 mg hydrokortison

Hjälpämne(n) med känd effekt

Lilinorm innehåller laktos, para-orange (E110, Lilinorm 5 och 10 mg), nykockin (E124, Lilinorm 5 mg) och allurarött (E129, Lilinorm 10 mg).
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

De filmdragerade tabletterna är runda och har en diameter på 8 mm.

Lilinorm 1 mg filmdragerade tabletter är vita och har HC 1 tryckt på sig
Lilinorm 5 mg filmdragerade tabletter är orange och har HC 5 tryckt på sig
Lilinorm 10 mg filmdragerade tabletter är röda och har HC 10 tryckt på sig

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lilinorm används för behandling av binjurebarksvikt hos patienter:

- som inte kan förskrivas hydrokortisonhaltiga läkemedel med modifierade frisättning, eller
- som behöver extra binjurehormon på grund av stress eller extra ansträngning

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

När hydrokortisonhaltiga läkemedel med modifierad frisättning inte kan förskrivas

Den vanliga dosen varierar mellan 15 mg och 25 mg hydrokortison per dag. Den här dosen ska tas tre gånger (morgon, tidig eftermiddag och tidig kväll). Morgondosen är vanligtvis 2 gånger högre än eftermiddags- och kvälldosen.

Korrekt doseringsschema bör titreras individuellt för varje patient baserat på laboratorievärden och patientens välbefinnande.

Vid stress

I situationer där patienten utsätts för mycket fysisk och/eller mental stress medan den är på underhållsbehandling, kan tilläggdoser av Lilinorm tas.

Tilläggsdoser av Lilinorm bör intas på eftermiddag/kväll när hydrokortisonnivåerna i kroppen är låga. Mängden stress avgör den ytterligare hydrokortisondoseringen som kan variera från 2 mg till 20 mg eller dubbelt den vanliga dagliga dosen hydrokortison. Patienter och deras vårdgivare bör informeras om nödvändiga dosjusteringar vid stress. Dessutom bör patienter och deras vårdgivare vara uppmärksamma på de symptom för akut binjurebarksvikt som kan uppstå.

Vid tillfällig dosökning under stressperioder ska återgång till den tidigare dosen göras så snart den akuta perioden har passerat.

Pediatrik population

För barn och ungdomar är rekommenderade ersättningsdoser av hydrokortison 8–10 mg/m²/dag för patienter med enbart binjurebarksvikt och 10–15 mg/m²/dag för patienter med medfödd binjurebarkshyperplasi, vanligen uppdelade i tre doser, varvid den första dosen är dubbelt så hög som den andra och tredje dosen. Vid stress eller ökad ansträngning bör dosen ökas med 3 till 5 gånger.

Administreringssätt

De filmdragerade tablettorna kan tas med eller utan mat.

Nedsatt njur- och leverfunktion

För patienter med binjurebarksvikt är det rekommenderat att övervaka klinisk respons.

Pediatrik population

Produkten är lämplig för användning med barn. Barn som inte kan svälja de filmdragerade tablettorna bör behandlas med en lämpligare doseringsform.

Äldre

Vid åldersrelaterad låg kroppsvikt rekommenderas det att klinisk respons övervakas och att doseringen justeras därefter. En dosminskning kan krävas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

4.4 Varningar och försiktighet

Vid behandling med hydrokortison krävs nära övervakning av patienten, inklusive vikt, blodtryck och elektrolytnivåer.

De flesta biverkningar av kortikosteroider är dos- och exponeringsrelaterade. Biverkningar är därför mindre sannolika när kortikosteroider används som substitutionsbehandling. Hos alla patienter som lider av biverkningar bör under- och/eller överdosering övervägas och förskrivare uppmanas att undersöka orsaken till biverkningarna och öka eller minska dosen.

Akut binjurebarksvikt

Hos patienter med binjurebarksvikt kan akut binjurebarksvikt och binjurekris utvecklas trots behandling med hydrokortison. Därmed bör patienterna informeras om tecken och symptom på akut binjurebarksvikt och binjurekris så att de uppsöker omedelbar läkarvård. Vid en binjurekris bör parenterala, helst intravenösa administreringar av hydrokortison (i höga doser) med natriumkloridlösning för infusion (9 mg/ml, 0,9 %) användas i enlighet med aktuella behandlingsriktlinjer.

Patienter som får kräkningar eller diarré kanske inte absorberar tillräckligt med oralt hydrokortison. I dessa situationer ska parenteralt hydrokortison administreras.

Psykiatriska effekter

Psykiatriska biverkningar kan uppträda med systemiska glukokortikoider. Detta kan inträffa under inställning av behandling och under dosjusteringar. Riskerna kan vara högre när höga doser ges. De flesta reaktioner försvinner efter dosreduktion, även om specifik behandling kan vara nödvändig.

Infektioner och immunisering

Substitutionsterapi med kortikosteroider för personer med binjurebarksvikt orsakar inte immunsuppression och är därför inte en kontraindikation för administrering av levande vacciner.

Infektioner bör inte vara mer sannolika vid en ersättningsdos av hydrokortison, men alla infektioner bör tas på allvar och stressdosering av steroider påbörjas tidigt (se avsnitt 4.2). Patienter med binjurebarksvikt löper risk för livshotande binjurekris under infektion, så klinisk misstanke om infektion bör vara hög och specialistrådgivning bör sökas tidigt.

När högre än fysiologiska doser skrivs ut under en viss tid, bör övervakning av förekomsten av infektiösa komplikationer (på grund av bakterier, såsom mykobakterier eller jästsvampar) göras och vaccinationer bör undvikas.

Högre än fysiologiska doser av hydrokortison

Höga (suprafysiologiska) doser med hydrokortison kan orsaka en ökning av blodtryck, kvarhållning av salt och vatten och en ökad utsöndring av kalium. Långvarig behandling med högre än fysiologiska doser hydrokortison kan leda till kliniska symptom liknande de för Cushings syndrom (ökad adipositet, bukfetma, högt blodtryck och diabetes). Sådan långvarig behandling kan leda till ökad risk för kardiovaskulär sjuklighet och dödlighet.

Högre doser av glukokortikoid substitution kan potentiellt leda till minskad mineraldensitet i benen.

Extra försiktighet bör iaktas för patienter som kan antas ha anlag för komplikationer på grund av:

- en historik av mag-tarmsår
- latent tuberkulos (nyligt Mantoux-utslag)
- allvarlig osteoporos
- allvarligt högt blodtryck
- diabetes mellitus
- kortikosteroidframkallad psykos
- ökad gastrointestinal motilitet
- hjärtsvikt
- en historik av eller familjemedlemmar med grön starr

Glukokortikosteroider kan öka insulinresistens, därmed bör de kliniska symptomen för patienter med diabetes mellitus övervakas. Patienter med subklinisk diabetes mellitus kan utveckla klinisk diabetes mellitus.

Synstörningar

Synstörningar kan rapporteras vid systemisk och lokal användning av kortikosteroider. Om en patient uppvisar symptom som dimsyn eller andra synstörningar, bör patienten övervägas för remiss till en ögonläkare för bedömning av möjliga orsaker som kan inkludera katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati som har rapporterats efter användning av kortikosteroider.

Hypertrofisk kardiomyopati

Hypertrofisk kardiomyopati har rapporterats efter administrering av hydrokortison till prematurt födda spädbarn och därför ska lämplig diagnostisk utvärdering och övervakning av hjärtats funktion och struktur utföras.

Laktosintolerans

Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta det här läkemedlet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samadministration av CYP3A4-inducerare eller -hämmare

Användning av CYP3A4-inducerare eller -hämmare kan öka eller minska den systemiska effekten av kortikosteroiderna. Dosen hydrokortison kan behöva ökas eller minskas vid behandling med CYP3A4-inducerare (som karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin och efavirenz) eller -hämmare (som ketokonazol och erytromycin).

Sambehandling med CYP3A-hämmare, inklusive produkter som innehåller kobicistat förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen bör undvikas om inte fördelarna överväger den ökade risken för systemiska biverkningar från kortikosteroider. I sådana fall bör patienten övervakas för kortikosteroidbiverkningar.

Andra interaktioner

Effekten från kortikosteroider kan minskas efter behandling med mifepriston.

Användning av glukokortikoider tillsammans med diuretika och särskilt kaliumnedbrytande diuretika kan orsaka hypokalemi. Patienterna ska övervakas med avseende på hypokalemi.

Glukokortikoider kan öka utsöndring av acetylsalicylsyra, salicylatnivåerna bör övervakas.

Glukokortikoider kan minska nivån av antikoagulantia i blodet, övervakning av önskad antikoagulerande effekt kommer därför att behövas.

Glukokortikoider kan försvaga effekten av diabetesläkemedel (inklusive insulin) och en dosökning kan vara nödvändig.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kortikosteroider kan nå fostret via moderkakan. Hos människor finns det inget tydligt evidens för fosterskador till dagens datum, enligt observation vid djurförsök (se avsnitt 5.3). Det finns inget evidens för att hydrokortisonersättningsbehandling hos gravida kvinnor med binjurebarksvikt är associerat med negativa effekter för moder och/eller foster. Lilinorm kan användas som ersättningsbehandling under graviditet. Vägledning från en endokrinolog under graviditeten rekommenderas.

Amning

Små mängder kortikosteroider utsöndras i bröstmjölken. Inga negativa effekter på ammande spädbarn förväntas under hydrokortisonersättningsbehandling. Hydrokortisonersättningsbehandling kan användas under amning.

Fertilitet

Patienter med binjurebarksvikt har visats ha en minskad förmåga till fullgånget havandeskap, vilket sannolikt beror på den underliggande sjukdomen. Det finns inga evidens för att hydrokortisonersättningsbehandling påverkar fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hydrokortison har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Utmattning och yrsel har rapporterats. Obehandlad och otillräckligt behandlad binjurebarksvikt kan påverka förmågan att köra och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Hydrokortison ges som ersättningsbehandling i syfte att återställa normala kortisolnivåer. Biverkningsprofilen vid behandling av binjurebarksvikt är därför inte jämförbar med behandling vid andra tillstånd som kräver mycket högre doser av orala eller parenterala glukokortikoider. Biverkningar hos patienter med binjurebarksvikt som behandlas med fysiologiska nivåer av hydrokortison är huvudsakligen relaterade till över- eller underdosering (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Biverkningar som observerats i kliniska studier med binjurebarksviktspatienter som behandlats med hydrokortison (modifierad frisättning eller kontinuerlig subkutan hydrokortisoninfusion) visas i följande tabell:

MedDRA-organsystem	Oönskade effekter
Centrala och perifera nervsystemet	Vertigo, huvudvärk
Magtarmkanalen	Gastroenterit, diarré och illamående
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ledvärk
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Utmattning
Hjärtat	Hypertrofisk kardiomyopati hos prematurt födda spädbarn
Undersökningar	Viktökning

Dessutom har följande biverkningar rapporterats för andra hydrokortisonläkemedel som ges för andra indikationer än binjurebarksviktsbehandling i högre doser (frekvens okänd):

Immunsystemet

Aktivering av en infektion (tuberkulos, svamp- och virusinfektioner inklusive herpes)

Endokrina systemet

Induktion av glukosintolerans eller diabetes mellitus

Metabolism

Kvarhållning av salt och vatten vilket leder till ödem, hypertoni, hypokalemi

Psykiska störningar

Eufori, psykos, sömnlöshet

Ögon

Ökat ögontryck och grå starr

Magtarmkanalen

Dyspepsi och förvärring av redan förekommande magsår

Hud

Cushingsliknande symptom, hudbristningar, ekkymos, akne och hirsutism, försämrad läkning av sår

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Osteoporos med spontana frakturer och muskelsvaghet

Immunsystemet Överkänslighet

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Akut överdos med hydrokortison hos patienter med binjurebarksvikt har inte identifierats. Inget motgift finns tillgängligt. Om negativa effekter uppstår bör symptomatisk behandling inledas efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: glukokortikoid, ATC-kod: H02AB09

Hydrokortison är en glukokortikoid och är den syntetiska formen av hormonet kortisol som utsöndras av binjurebarken. Glukokortikoider binder till cytosoliska glukokortikoidreceptorer vilket leder till aktivering och suppression av proteinsyntes, vilket bland annat spelar en roll inom immunsystemet. Glukokortikoider är bland annat nödvändiga för metabolism, immunsystem, det muskeloskeletala systemet och homeostatiska funktioner. Hydrokortison har saltkvarhållande egenskaper och används som ersättningsbehandling vid binjurebarksvikt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hydrokortison absorberas väl från mag-tarmkanalen efter oral administrering och max plasmakoncentrationer uppnås ungefär en timme efter administrering.

Distribution

I plasma är kortisol bundet till kortikosteroidbindande globulin (CBG, även kallat transkortin) och albumin. Bindningen är ungefär 90 %. Hydrokortison korsar moderkakan och små mängder av ämnet har detekterats i bröstmjolk.

Metabolism

Hydrokortison metaboliseras i levern och andra vävnader till hydrerade och degraderade produkter inklusive dihydrokortisol och tetrahydrokortisol. Hydrokortison är ett substrat för CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Metaboliterna utsöndras främst i urin som glukuronider tillsammans med en liten mängd oförändrat hydrokortison. Hydrokortison korsar moderkakan och små mängder har detekterats i bröstmjolk. Halveringstiden för eliminering är 1–2 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Vid en dos på 5 mg till 40 mg är exponeringen för hydrokortison mindre än dosproportionerlig. Den mest sannolika skälet för det här dosberoendet är en högre förstapassage-effekt vid högre doser. Det är oklart om exponering för hydrokortison är tidsberoende.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Hydrokortison är ett supplement vid brist på kroppseget kortisol, därmed är det en direkt farmakokinetisk/farmakodynamisk relation.

Farmakokinetik i lever- och njurpatienter

En fördröjd metabolism av hydrokortison kan förekomma hos leverpatienter. Det kan leda till ökade koncentrationer av hydrokortison. Hos njurpatienter kan fördröjd inaktivering och eliminering av hydrokortison av njurarna leda till ökade koncentrationer av hydrokortison. Klinisk respons på hydrokortison bör därmed övervakas noggrant både i lever- och njurpatienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier av reproduktionstoxicitet för hydrokortison hos möss och råttor har resulterat i gomsplatt och hämmad tillväxt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Varje Lilinorm filmdragerad tablett med styrkan 1 mg, 5 mg och 10 mg innehåller:

Laktosmonohydrat
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat

Dessutom innehåller Lilinorm 1 mg:

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)

Dessutom innehåller Lilinorm 5 mg:

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)
Para-orange (E110)
Gul järnoxid (E172)
Nykockin (E124)

Dessutom innehåller Lilinorm 10 mg:

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)
Para-orange (E110)
Alluraröd AC (E129)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Lilinorm 1 mg filmdragerade tabletter: 12 månader

Lilinorm 5 mg, Lilinorm 10 mg och Lilinorm 10 mg och 5 mg filmdragerade tabletter: 24 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C

Förvara PVC-PE-PVdC/Alu-blisterförpackningarna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Lilinorm 5 mg, Lilinorm 10 mg och Lilinorm 1 mg filmdragerade tabletter: 20, 30, 50 eller 100 tabletter per förpackning.

En förpackning med flere PVC-PE-PVdC/Alu blisterförpackningar innehållandes 10 filmdragerade tabletter.

Lilinorm 10 mg och 5 mg filmdragerade tabletter: 84 tabletter per förpackning

Kombinationsförpackning: en vikbar ask med 4 blisterförpackningar, som var och en innehåller 21 filmdragerade tabletter för en vecka. En blisterförpackningen innehåller 7 röda 10 mg filmdragerade tabletter (morgondos) och 14 orange 5 mg filmdragerade tabletter (eftermiddags- och kvällsdos).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ace Pharmaceuticals BV
Schepenveld 41
3891 ZK Zeewolde
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lilinorm 1 mg filmdragerade tabletter	39404
Lilinorm 5 mg filmdragerade tabletter	39405
Lilinorm 10 mg filmdragerade tabletter	39406
Lilinorm 10 och 5 mg filmdragerade tabletter	39407

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.01.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.05.2023