

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lilinorm 1 mg filmdrasjerte tabletter
Lilinorm 5 mg filmdrasjerte tabletter
Lilinorm 10 mg filmdrasjerte tabletter
Lilinorm 10 og 5 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lilinorm 1 mg filmdrasjerte tabletter inneholder 1 mg hydrokortison
Lilinorm 5 mg filmdrasjerte tabletter inneholder 5 mg hydrokortison
Lilinorm 10 mg filmdrasjerte tabletter inneholder 10 mg hydrokortison

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Lilinorm inneholder laktose, paraoransje (E110, Lilinorm 5 og 10 mg), nykockin (E124, Lilinorm 5 mg) og allurarød (E129, Lilinorm 10 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjerte tabletter.
Tablettene er runde og har en diameter på 8 millimeter.

Lilinorm 1 mg filmdrasjerte tabletter er hvite og preget med HC 1.
Lilinorm 5 mg filmdrasjerte tabletter er oransje og preget med HC 5.
Lilinorm 10 mg filmdrasjerte tabletter er røde og preget med HC 10.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Lilinorm brukes til behandling av pasienter med binyrebarkinsuffisiens:

- som ikke kan få forskrevet hydrokortison med modifisert frisetting, eller
- som krever ekstra hormoner fra binyrebarken på grunn av stress eller ekstra anstrengelse

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Når hydrokortison med modifisert frisetting ikke kan forskrives

Den vanlige dosen varierer mellom 15 mg og 25 mg hydrokortison per dag. Denne dosen bør tas tre ganger daglig (morgen, tidlig ettermiddag og tidlig kveld). Morgendosen er generelt 2 ganger høyere enn ettermiddags -og kveldsdosen.

Tidspunktet for hver dosering burde titreres individuelt for hver pasient, basert på laboratorieverdier og pasientens tilstand.

Ved stress

Det kan tas tilleggsdoser av Lilinorm i situasjoner der pasienten er utsatt for overdreven fysisk og/eller psykisk stress mens de er i vedlikeholdsterapi.

Tilleggsdosene av Lilinorm bør tas om ettermiddagen/kvelden, når det er mindre hydrokortison i kroppen. Mengden stress bestemmer den ekstra dosen med hydrokortison, som kan variere fra 2 mg til 20 mg, eller fordobling av den vanlige dagsdosen med hydrokortison. Pasienter og deres pleiere burde informeres om nødvendige dosejusteringer ved stress. I tillegg burde pasienter og deres pleiere være oppmerksomme på symptomer på akutt binyrebarkinsuffisiens som kan utvikles.

Ved midlertidig doseøkning i perioder med stress, bør tilbakevending til tidligere dosering gjøres så snart den akutte perioden er over.

Pediatrisk populasjon

For barn og ungdom er anbefalte erstatningsdoser av hydrokortison 8–10 mg/m²/dag for pasienter som kun har binyrebarkinsuffisiens, og 10–15 mg/m²/dag for pasienter med medfødt binyrehyperplasi, vanligvis fordelt på tre doser, hvor den første dosen er dobbelt så høy som den andre og tredje dosen. Dosen burde økes 3 til 5 ganger ved stress eller økt anstrengelse.

Administrasjonsmåte

De filmdrasjerte tablettene kan tas med eller uten mat.

Nedsatt nyre -og leverfunksjon

For pasienter med binyrebarkinsuffisiens anbefales det å overvåke den kliniske responsen.

Pediatrisk populasjon

Dette legemidlet er egnet for barn. Barn som ikke kan svelge tabletter bør behandles med en mer egnet legemiddelform.

Eldre

Ved lav kroppsvekt på grunn av alder, er det anbefalt at en klinisk respons overvåkes og at dosen justeres etter behov. Det kan være nødvendig å redusere dosen.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nøye overvåking av pasienten, inkludert vekt-, blodtrykk- og elektrolyttnivå, er nødvendig under behandling med hydrokortison.

De fleste bivirkningene av kortikosteroider er relatert til dose og varighet av behandling. Bivirkninger er derfor mindre sannsynlige når kortikosteroider brukes som erstatningsbehandling. Hos alle pasienter som lider av bivirkninger bør under- og/eller overdosering vurderes. Forskrivere oppfordres til å undersøke årsaken til bivirkningene og øke eller redusere dosen.

Akutt binyrebarkinsuffisiens

Hos pasienter med binyrebarkinsuffisiens, kan akutt binyrebarkinsuffisiens og binyrebarkkrise utvikles selv om man tar hydrokortison. Pasienter burde derfor være klar over tegn og symptomer på akutt binyrebarkinsuffisiens og binyrebarkinsuffisiens, og snakke med legen umiddelbart. Ved binyrebarkinsuffisiens, bør parenteral, fortrinnsvis intravenøs administrering av hydrokortison (i høye doser) med natriumklorid for infusjon (9 mg/ml (0,9 %)) brukes etter nåværende behandlingsveiledninger.

Pasienter som opplever oppkast eller diaré absorberer kanskje ikke nok oralt hydrokortison. I slike tilfeller bør parenteral hydrokortison administreres.

Psykiatriske effekter

Psykiatriske bivirkninger kan oppstå med systemiske glukokortikoider. Dette kan oppstå under oppstart av behandling og under dosejusteringer. Risikoen kan være høyere når høye doser gis. De fleste bivirkninger forsvinner etter dosereduksjon, selv om spesifikk behandling kan være nødvendig.

Infeksjoner og immunisering

Substitusjonsbehandling med kortikosteroider til personer med binyrebarkinsuffisiens forårsaker ikke immunsuppresjon, og er derfor ikke en kontraindikasjon for administrasjon av levende vaksiner.

Infeksjon bør ikke være mer sannsynlig ved en substitusjonsdose av hydrokortison, men alle infeksjoner bør behandles alvorlig og stressdosering av steroider initieres tidlig (se pkt. 4.2). Pasienter med binyrebarkinsuffisiens har risiko for livstruende binyrebarkkrise under infeksjon, så klinisk mistanke om infeksjonen bør være høy og spesialistråd bør søkes tidlig.

Når doser høyere enn fysiologiske doser administreres i et visst tidsrom, bør forekomst av infeksjonskomplikasjoner (på grunn av bakterier som Mycobacteria eller gjær) overvåkes, og vaksineringsbør unngås.

Hydrokortisondoser høyere enn fysiologiske doser

Høye (suprafysiologiske) doser med hydrokortison kan føre til økt blodtrykk, salt- og vannretensjon og økt ekskresjon av kalium. Lange behandlingsperioder med høyere enn fysiologisk dose med hydrokortison, kan føre til kliniske egenskaper lik de av Cushings syndromet (økt fedme, hypertensjon og diabetes). Slike lange behandlingsperioder kan føre til økt risiko for kardiovaskulær morbiditet og dødelighet.

Høyere doser med glukokortikoidsubstitusjon kan potensielt føre til redusert benmineraltetthet.

Ekstra forsiktighet bør utvises til pasienter som viser tegn på å være predisponert for komplikasjoner forårsaket av:

- En historie med gastrointestinal sår sykdom
- latent tuberkulose (nylig Mantoux-utslett)
- alvorlig osteoporose
- alvorlig hypertensjon
- diabetes mellitus
- kortikosteroidindusert psykose
- økt gastrointestinal motilitet
- hjertesvikt
- du eller et familiemedlem har historie med glaukom

Glukokortikoider kan øke insulinresistens. Kliniske tegn på pasienter med diabetes mellitus bør derfor overvåkes. Pasienter med subklinisk diabetes mellitus kan utvikle klinisk diabetes mellitus.

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved systemisk og lokal bruk av kortikosteroider. Hvis en pasient har symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, bør det vurderes å henvise pasienten til øyelege for vurdering av mulige årsaker som kan inkludere katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs retinopati som er rapportert ved bruk av kortikosteroider.

Hypertrofisk kardiomyopati

Hypertrofisk kardiomyopati har blitt rapportert etter administrasjon av hydrokortison til premature nyfødte. Det skal derfor gjennomføres egnet diagnostisk evaluering og overvåking av hjertets funksjon og struktur.

Laktoseintoleranse

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig behandling med CYP3A4-indusere eller inhibitorer

Bruken av CYP3A4-indusere eller inhibitorer kan øke eller redusere den systemiske effekten av kortikosteroider. Dosen med hydrokortison må kanskje økes eller reduseres ved bruk av CYP3A4-indusere (slik som karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampin og efavirenz) eller inhibitorer (slik som ketokonazol og erytromycin).

Samtidig behandling med CYP3A-inhibitorer, inkludert legemidler som inneholder cobisistat, er forventet å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinasjonen burde unngås med mindre fordelene veier opp for den økte risikoen. Dersom dette er tilfellet bør pasientene overvåkes for systemiske bivirkninger fra kortikosteroider.

Andre interaksjoner

Effekten av kortikosteroider kan reduseres etter behandlingen med mifepriston.

Bruk av glukokortikoider sammen med diuretika, og spesielt kaliumnedbrytende diuretika, kan forårsake hypokalemi. Pasienter bør overvåkes for hypokalemi.

Glukokortikoider kan øke utskillelsen av acetylsalisylsyre. Salisylatnivået bør overvåkes.

Glukokortikoider kan redusere blodverdien av antikoagulantia, og overvåking av ønsket antikoagulerende effekt vil derfor være nødvendig.

Glukokortikoider kan svekke effekten av antidiabetika (inkludert insulin), og en doseøkning kan derfor være nødvendig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Kortikosteroider kan nå fosteret gjennom morkaken. Observasjoner gjort i dyrestudier tyder på ingen fosterskadelige effekter i mennesker (se pkt. 5.3). Det er ingen bevis på at substitusjonsbehandling av hydrokortison i gravide kvinner med binyrebarkinsuffisiens er assosiert med bivirkninger hos moren og/eller fosteret. Lilinorm kan brukes som substitusjonsbehandling under graviditet. Det anbefales med veiledning fra en endokrinolog under graviditet.

Amming

Små mengder med kortikosteroider utskilles i morsmelk. Det forventes ingen bivirkninger for det diende barnet under substitusjonsbehandling med hydrokortison.

Substitusjonsbehandling med hydrokortison kan anvendes under amming.

Fertilitet

Pasienter med binyrebarkinsuffisiens har vist seg å ha nedsatt evne til å bære et barn i en full graviditet, noe som mest sannsynlig skyldes den underliggende sykdommen. Det er ikke bevist at fertilitet blir påvirket av substitusjonsbehandling med hydrokortison.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Hydrokortison har en liten påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Utmattelse og svimmelhet er rapportert. Ubehandlet eller utilstrekkelig behandlet binyrebarkinsuffisiens kan påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Hydrokortison gis som substitusjonsbehandling med sikte på å gjenopprette normale kortisolnivåer. Bivirkningsprofilen ved behandling av binyrebarkinsuffisiens er derfor ikke sammenlignbar med den ved andre tilstander som krever mye høyere doser av orale eller parenterale glukokortikoider. Bivirkninger hos pasienter med binyrebarkinsuffisiens som behandles med fysiologiske nivåer av hydrokortison, er hovedsakelig relatert til overdosering eller underdosering (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger observert i kliniske studier hos binyrebarkinsuffisiens-pasienter behandlet med hydrokortison (modifisert frisetting eller kontinuerlig subkutan hydrokortisoninfusjon) er vist i følgende tabell:

MedDRA-system/organklasse	Bivirkninger
Nevrologiske sykdommer	Vertigo, hodepine
Gastrointestinale sykdommer	Gastroenteritt, diarè og kvalme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Utmattelse
Hjertesykdommer	Hypertrofisk kardiomyopati hos premature nyfødte
Undersøkelser	Vektøkning

I tillegg er følgende bivirkninger rapportert for andre hydrokortisonlegemidler gitt for andre indikasjoner enn binyrebarkinsuffisiens substitusjonsbehandling i høyere doser (hyppighet ikke kjent):

Forstyrrelser i immunsystemet

Aktivering av en infeksjon (tuberkulose, sopp- og virusinfeksjoner inkludert herpes)

Endokrine sykdommer

Induksjon av glukoseintoleranse eller diabetes mellitus

Stoffskiftesykdommer

Salt- og vannretensjon som kan føre til ødem, hypertensjon, hypokalemi

Psykiatriske lidelser

Eufori, psykose, søvnløshet

Øyesykdommer

Økt intraokulær trykk og katarakt

Gastrointestinale sykdommer

Dyspepsi og forverring av et tidligere sår

Hudsykdommer

Symptomer som ligner på Cushing, strekkmerker, ekkymose, akne og hirsutisme, svekket sårheling

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Osteoporose med spontanfraktur og muskelsvakhet

Forstyrrelser i immunsystemet

Overfølsomhet

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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Akutt overdosering med hydrokortison hos pasienter med binyrebarkinsuffisiens er ikke kjent. Det er ingen motgift tilgjengelig. Hvis det oppstår bivirkninger bør symptomatisk behandling igangsettes etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: glukokortikoider. ATC-kode: H02A B09

Hydrokortison er et glukokortikoid og er den syntetiske formen for hormonet kortisol som utskilles av binyrebarken. Glukokortikoider binder til cytosolisk glukokortikoidreseptorer som fører til aktivering eller undertrykking av proteinsyntese, som blant annet spiller en rolle i immunsystemet. Glukokortikoider er viktige for metabolismen, immunsystemene, muskel- og skjelettsystemet og homeostatiske funksjoner. Hydrokortison har egenskaper som saltretensjon og anvendes som en substitusjonsbehandling for binyrebarkinsuffisiens.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hydrokortison absorberes godt i mage-tarm-kanalen etter oral administrasjon. Maksimal plasmakonsentrasjon er nådd omtrent 1 time etter administrasjon.

Distribusjon

I plasma bindes kortisol til kortikosteroidbindende globulin (CBG, også kalt transkortin) og albumin. Bindingen er omtrent 90 %. Hydrokortison krysser morkaken og små mengder oppdages i morsmelken.

Biotransformasjon

Hydrokortison metaboliseres i leveren og i andre bindevev til hydrogenerte og nedbrutte produkter inkludert dihydrocortisole og tetrahydrocortisol. Dihydrocortisole er et substrat av CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Metabolitene utskilles hovedsaklig i urinen som glukuronider sammen med en liten mengde med uendret hydrokortison. Hydrokortison krysser morkaken og små mengder har blitt oppdaget i morsmelken. Eliminasjonens halveringstid er 1-2 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Ved en dose på 5 mg til 40 mg, er eksponeringen for hydrokortison mindre enn dose proporsjonalt. Den mest sannsynlige årsaken til denne doseavhengigheten er en høyere første pass-effekt ved høyere doser. Det er usikkert om hvorvidt eksponering for hydrokortison er tidsavhengig.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Hydrokortison er et supplement for mangelen på kroppens egne kortisol. Det er derfor et direkte farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold.

Farmakokinetikk hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon

En forsinket metabolisme av hydrokortison kan oppstå hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Dette kan føre til økt hydrokortisonkonsentrasjon. Hos nyrepasienter kan forsinket inaktivering og eliminasjon av hydrokortison via nyrene føre til økt hydrokortisonkonsentrasjon. Den kliniske responsen til hydrokortison bør derfor overvåkes i både pasienter med lever- og nyreproblemer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksisitetsstudier på hydrokortison i mus og rotter har resultert i ganespalte og vekstretardasjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Hver Lilinorm 1 mg, 5 mg og 10 mg filmdrasjerte tabletter inneholder:

Laktosemonohydrat
natriumstivelseglykolat
magnesiumstearat

I tillegg inneholder Lilinorm 1 mg:

polyvinylalkohol (E1203)
titandioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
talkum (E553b)

I tillegg inneholder Lilinorm 5 mg:

polyvinylalkohol (E1203)
titandioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
talkum (E553b)
paraoransje (E110)
gul jernoksid (E172)
nykockin (E124)

I tillegg inneholder Lilinorm 10 mg:

polyvinylalkohol (E1203)
titandioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
talkum (E553b)
paraoransje (E110)
allura rød AC (E129)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Lilinorm 1 mg filmdrasjerte tabletter: 1 år

Lilinorm 5 mg, Lilinorm 10 mg og Lilinorm 10 mg og 5 mg filmdrasjerte tabletter: 2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C

Oppbevar PVC-PE-PVdC/Alu-blisterpakningene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

6.5 Emballasje (type og innhold)

Lilinorm 5 mg, Lilinorm 10 mg og Lilinorm 1 mg filmdrasjerte tabletter: 20, 30, 50 eller 100 tabletter per pakke.

En pakning med multipel PVC-PE-PVdC/Alu blistre som hver inneholder 10 filmdrasjerte tabletter.

Lilinorm 10 og 5 mg filmdrasjerte tabletter: 84 tabletter per pakke

Kombinasjonspakning: en sammenleggbare eske med 4 blisterbrett som inneholder 21 filmdrasjerte tabletter for én uke. En blister inneholder 7 røde 10 mg filmdrasjerte tabletter (morgendose) og 14 oransje 5 mg filmdrasjerte tabletter (ettermiddags- og kveldsdose).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ace Pharmaceuticals BV
Schepenveld 41
3891 ZK Zeewolde
Nederland

Lokal representant
Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 København NV
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Lilinorm 1 mg filmdrasjerte tabletter	21-14004
Lilinorm 5 mg filmdrasjerte tabletter	21-14005
Lilinorm 10 mg filmdrasjerte tabletter	21-14006
Lilinorm 10 og 5 mg filmdrasjerte tabletter	21-14007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. november 2021

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

09.03.2023