



PRODUKTRESUMÉ

for

Lilinorm, filmovertrukne tabletter

0. D.SP.NR.

32476

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lilinorm

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Lilinorm 1 mg filmovertrukne tabletter indeholder 1 mg hydrocortison.

Lilinorm 5 mg filmovertrukne tabletter indeholder 5 mg hydrocortison.

Lilinorm 10 mg filmovertrukne tabletter indeholder 10 mg hydrocortison.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Lilinorm indeholder lactose, Sunset Yellow FCF (E 110, Lilinorm 5 og 10 mg), ponceau 4R (E 124, Lilinorm 5 mg) samt Allura Red AC (E 129, Lilinorm 10 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter

De filmovertrukne tabletter er runde og har en diameter på 8 millimeter.

Lilinorm 1 mg filmovertrukne tabletter er hvide og påtrykt HC 1

Lilinorm 5 mg filmovertrukne tabletter er orange og påtrykt HC 5

Lilinorm 10 mg filmovertrukne tabletter er røde og påtrykt HC 10

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Lilinorm er indiceret til behandling af binyreinsufficiens hos patienter:

- som ikke kan få ordineret hydrocortison-indeholdende lægemiddel med modificeret udløsning, eller
- som har behov for ekstra binyrebarkhormon på grund af stress eller ekstra anstrengelse.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Voksne

Hvis hydrocortison-indeholdende lægemiddel med modificeret udløsning, ikke kan ordineres

Den sædvanlige dosis er mellem 15 mg og 25 mg hydrocortison om dagen. Denne dosering skal tages 3 gange (morgen, tidlig eftermiddag og tidlig aften). Morgendosen er generelt dobbelt så høj som eftermiddags- og aftendosen.

Det korrekte doseringsskema bør titreres individuelt for hver patient på baggrund af laboratorieværdierne og patientens tilstand.

Ved stress

Ekstra doser Lilinorm kan anvendes i situationer, hvor patienten under vedligeholdelsesbehandling er udsat for omfattende fysisk og/eller psykisk stress.

De ekstra doser Lilinorm skal tages eftermiddag/aften, når hydrocortison-niveauerne i kroppen er faldet. Graden af stress bestemmer den ekstra dosis hydrocortison, som kan variere fra 2 mg til 20 mg, eller den sædvanlige daglige dosis hydrocortison kan fordobles. Patienterne og deres omsorgspersoner skal informeres om de nødvendige dosisjusteringer i tilfælde af stress. Desuden skal patienterne og deres omsorgspersoner være meget opmærksomme på symptomerne på akut binyreinsufficiens, som kan opstå.

Ved midlertidig dosisøgning i perioder med stress skal den oprindelige dosis genoptages, så snart den akutte periode er ovre.

Pædiatrisk population

De anbefalede doser til substitution af hydrocortison hos børn og unge er 8-10 mg/m²/dag for patienter med binyreinsufficiens alene og 10-15 mg/m²/dag for patienter med kongenit adrenal hyperplasi; typisk inddelt i tre doser, og den første dosis er dobbelt så høj som den anden og tredje dosis. Dosis skal forhøjes 3-5 gange i tilfælde af stress eller øget anstrengelse.

Administration

De filmovertrukne tabletter kan tages med eller uden mad.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Det anbefales at monitorere den kliniske respons hos patienter med binyreinsufficiens.

Pædiatrisk population

Produktet er egnet til anvendelse til børn. Børn, der ikke kan synke de filmovertrukne tabletter, bør behandles med en mere velegnet lægemiddelform.

Ældre

I tilfælde af aldersrelateret lav legemsvægt anbefales det, at den kliniske respons monitoreres, og at dosis justeres i overensstemmelse dermed. Det kan være nødvendigt at reducere dosis.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nøje monitorering af patienten, herunder måling af vægt, blodtryk og elektrolytniveau, er påkrævet under behandling med hydrocortison.

De fleste bivirkninger af kortikosteroider er forbundet med dosen og behandlingens varighed. Bivirkninger er derfor mindre sandsynlige, når kortikosteroider anvendes som substitutionsbehandling. Hos alle patienter, der har bivirkninger, bør over- og/eller underdosering overvejes, og den ordinerende læge opfordres til at undersøge årsagen til bivirkningerne og forhøje eller sænke dosen.

Akut binyreinsufficiens

Der kan opstå akut binyreinsufficiens og binyrekrise hos patienter med binyreinsufficiens på trods af behandlingen med hydrocortison. Patienterne skal derfor informeres om tegnene og symptomerne på akut binyreinsufficiens og binyrekrise og om, at de i givet fald straks skal søge læge. Ved binyrekrise gives parenteral (helst intravenøs) administration af hydrocortison (i høje doser) med natriumchlorid som infusionsvæske (9 mg/ml, 0,9 %) i henhold til gældende retningslinjer for behandling.

Patienter med opkastninger eller diarré absorberer muligvis ikke tilstrækkelig oral hydrocortison. I sådanne situationer skal der administreres parenteral hydrocortison.

Psykiske bivirkninger

Der kan opstå psykiske reaktioner efter behandling med systemiske glukokortikoider. Disse kan forekomme under selve behandlingen og i forbindelse med dosisjusteringer. Risikoen kan være højere ved højere doser. De fleste reaktioner svinder efter reduktion af dosen, men der kan være behov for særlig behandling.

Infektioner og immunisering

Substitutionsbehandling med kortikosteroider til personer med binyreinsufficiens medfører ikke immunsuppression og er derfor ikke en kontraindikation ved administration af levende vacciner.

Infektioner bør ikke være mere sandsynlige ved behandling med en substitutionsdosis af hydrocortison, men alle infektioner skal tages alvorligt, og dosering i forbindelse med stress skal indledes tidligt (se pkt. 4.2). Under en infektion har patienter med binyreinsufficiens risiko for livstruende binyrekrise. Der skal derfor følges op på enhver klinisk mistanke om infektion, og der skal henvises til specialist på et tidligt tidspunkt.

Der skal monitoreres for forekomst af eventuelle infektionsrelaterede komplikationer (på grund af for eksempel mykobakterier eller gærinfektioner), og vaccinationer skal undgås, hvis der i et vist tidsrum administreres doser, som er højere end de fysiologiske doser.

Doser af hydrocortison, som er højere end de fysiologiske doser

Høje (suprafysiologiske) doser hydrocortison kan forårsage en stigning i blodtryk samt salt- og vandretention og øget udskillelse af kalium. Langtidsbehandling med doser af hydrocortison, som er højere end de fysiologiske doser, kan føre til kliniske karakteristika

svarende til Cushings syndrom (øget adipositas, abdominal fedme, hypertension og diabetes). En sådan langtidsbehandling kan føre til øget risiko for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet.

Højere doser glukokortikoids substitution kan potentielt føre til nedsat knoglemineraltæthed.

Der skal udvises ekstra forsigtighed hos patienter, der forekommer at være prædisponerede for at få komplikationer på grund af:

- Anamnese med gastrointestinalt ulcus
- latent tuberkulose (nylig Mantoux-test)
- svær osteoporose
- svær hypertension
- diabetes mellitus
- kortikosteroid-induceret psykose
- øget gastrointestinal motilitet
- hjertesvigt
- Anamnese med glaukom eller et familiemedlem med glaukom

Glukokortikosteroider kan øge insulinresistansen. De kliniske manifestationer hos patienter med diabetes mellitus skal derfor monitoreres. Patienter med subklinisk diabetes mellitus kan udvikle klinisk diabetes mellitus.

Synsforstyrrelser

Der kan opstå synsforstyrrelser efter anvendelse af systemiske og topiske kortikosteroider. Hos patienter med symptomer såsom sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør henvisning til øjnlæge overvejes med henblik på undersøgelse af de mulige årsager, der kan omfatte katarakt, glaukom eller sjældne sygdomme, for eksempel central serøs chorioretinopati, der er indberettet efter anvendelse af kortikosteroider.

Hypertrofisk kardiomyopati

Hypertrofisk kardiomyopati er blevet rapporteret efter administration af hydrocortison til for tidligt fødte spædbørn, og der skal derfor udføres relevant diagnostisk evaluering og monitorering af hjertefunktion og -struktur.

Tyrotoksisk periodisk paralyse

Der kan forekomme tyrotoksisk periodisk paralyse (TPP) hos patienter med hyperthyroidisme og med hydrocortison-induceret hypokaliæmi. TPP skal overvejes hos patienter i behandling med hydrocortison, som udviser tegn eller symptomer muskelsvækkelse, især hos patienter med hyperthyroidisme.

Ved mistanke om TPP skal niveauet af kalium i blodet straks overvåges, og der skal iværksættes passende behandling for at sikre, at niveauet af kalium i blodet vender tilbage til normalen.

Lactoseintolerans

Patienter med sjældne, arvelige problemer med galaktose-intolerans, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke bruge dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig administration af CYP3A4-induktorer eller -hæmmere

Anvendelse af CYP3A4-induktorer eller -hæmmere kan forhøje eller mindske den systemiske virkning af kortikosteroiderne. Dosis af hydrocortison skal muligvis forhøjes eller sænkes ved samtidig brug af CYP3A4-induktorer (for eksempel carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin og efavirenz) eller -hæmmere (for eksempel ketoconazol og erythromycin).

Samtidig behandling med CYP3A-hæmmere, herunder cobicistat-holdige produkter, forventes at øge risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinationen bør undgås, medmindre fordelene opvejer den forhøjede risiko for systemiske bivirkninger af kortikosteroidet, og i det tilfælde bør patienterne monitoreres for sådanne bivirkninger.

Andre interaktioner

Virksomheden af kortikosteroider kan være nedsat efter behandling med mifepriston.

Anvendelse af glukokortikoider sammen med diuretika, specifikt kaliumbesparende diuretika, kan medføre hypokaliæmi. Patienterne skal monitoreres for hypokaliæmi.

Glukokortikoider kan øge clearance af acetylsalicylsyre. Niveauerne af salicylater skal derfor monitoreres.

Glukokortikoider kan sænke niveauerne i blodet af antikoagulantia. Der er derfor behov for at kontrollere, at den ønskede antikoagulerende effekt opnås.

Glukokortikoider kan svække virkningen af antidiabetika (herunder insulin), og der kan være behov for øgning af dosis.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Kortikosteroider kan nå fosteret gennem placenta. Hos mennesker har der til dato ikke været nogen tydelig evidens for teratogene effekter, som det er observeret i dyreforsøg (se pkt. 5.3). Der er ingen tegn på, at substitutionsbehandling med hydrocortison hos gravide kvinder med binyreinsufficiens er forbundet med bivirkninger på moder og/eller foster. Lilinorm kan anvendes som substitutionsbehandling under graviditet. Vejledning under graviditeten hos endokrinolog anbefales.

Amning

Der udskilles små mængder kortikosteroider i modermælk. Der forventes ingen bivirkninger på det ammende spædbarn under substitutionsbehandling med hydrocortison. Substitutionsbehandling med hydrocortison kan anvendes under amning.

Fertilitet

Det er observeret, at patienter med binyreinsufficiens har nedsat evne til at fuldende en graviditet, hvilket sandsynligvis skyldes den underliggende sygdom. Der er ingen tegn på, at substitutionsbehandling med hydrocortison påvirker fertiliteten.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Hydrocortison påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er indberettet fatigue og svimmelhed. Ubehandlet og ringe behandlet binyreinsufficiens kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Hydrocortison gives som substitutionsbehandling med det formål at gendanne de normale niveauer af kortisol. Derfor kan bivirkningsprofilen ved behandling af binyreinsufficiens ikke sammenlignes med profilen ved behandling af andre tilstande, som kræver langt højere doser orale eller parenterale glukokortikoider. Bivirkninger hos patienter med binyreinsufficiens, der behandles med fysiologiske niveauer af hydrocortison, er fortrinsvis forbundet med over- eller underdosering (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabel

Bivirkninger, der er observeret i kliniske studier med patienter med binyreinsufficiens, som er blevet behandlet med hydrocortison (som modificeret udløsning eller kontinuerlig subkutan infusion), vises i nedenstående tabel:

MedDRA's systemorganklasse	Bivirkninger
Nervesystemet	Vertigo, hovedpine
Mave-tarm-kanalen	Gastroenteritis, diarré og kvalme
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed
Hjerte	Hypertrofisk kardiomyopati hos for tidligt fødte spædbørn
Undersøgelser	Vægtøgning

Desuden er nedenstående bivirkninger indberettet for andre lægemidler med hydrocortison, der er givet til andre indikationer end binyreinsufficiens, som behandles med substitutionsbehandling i højere doser (hyppighed ikke kendt):

Immunsystemet

Aktivering af en infektion (tuberkulose, svampe- og virusinfektioner, herunder herpes)

Det endokrine system

Induktion af glukoseintolerance eller diabetes mellitus

Metabolisme

Salt- og vandretention, som fører til ødem, hypertension, hypokaliæmi

Psykiske forstyrrelser

Eufori, psykose, søvnløshed

Øjne

Øget intraokulært tryk samt katarakter

Mave-tarm-kanalen

Dyspepsi og forværring af eksisterende ulcus

Hud og subkutane væv

Cushing-lignende symptomer, strækmærker, ekkymose, akne og hirsutisme, nedsat sårheling

Knogler, led, muskler og bindevæv

Osteoporose med spontane frakturer samt muskelsvækkelse

Immunsystemet

Overfølsomhed

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke observeret akut overdosis af hydrocortison hos patienter med binyreinsufficiens. Der findes intet antidot. I tilfælde af bivirkninger iværksættes symptomatisk behandling efter behov.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: H 02 AB 09. Glukokortikoider.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Hydrocortison er et glukokortikoid og den syntetiske form af hormonet kortisol, som udskilles af binyrebarken. Glukokortikoid binder til cytosoliske glukokortikoidreceptorer, hvilket fører til aktivering eller undertrykkelse af proteinsyntesen, der blandt andet spiller en rolle i immunsystemet. Glukokortikoider er nødvendige for blandt andet metabolismen, immunsystemet, bevægeapparatet og de homeostatiske funktioner. Hydrocortison kan medføre saltretention og anvendes som substitutionsbehandling ved binyreinsufficiens.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Hydrocortison absorberes godt fra mave-tarm-kanalen efter oral administration, og de maksimale plasmakoncentrationer nås cirka 1 time efter administration.

Fordeling

I plasma bindes kortisol til kortikosteroid-bindende globulin (CBG, også benævnt transcortin) og albumin. Bindingen er cirka 90 %. Hydrocortison krydser placenta, og der er påvist små mængder af midlet i modermælk.

Biotransformation

Hydrocortison metaboliseres i lever og andet væv til hydrogenerede og nedbrudte produkter, herunder dihydrokortisol og tetrahydrokortisol. Hydrocortison er et substrat af CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Elimination

Metabolitter udskilles fortrinsvis i urin som glucuronider sammen med en meget lille mængde uomdannet hydrocortison. Hydrocortison krydser placenta, og der er påvist små mængder i modermælk. Halveringstiden er 1-2 timer.

Linearitet/non-linearitet

I en dosis på 5 mg til 40 mg er eksponeringen for hydrocortison mindre end dosisproportional. Den mest sandsynlige årsag til denne dosisafhængighed er en øget first-pass-effekt ved højere doser. Det er uklart, om eksponeringen for hydrocortison er tidsafhængig.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Hydrocortison er et tilskud ved mangel på kroppens egen kortisol, og derfor er der en direkte farmakokinetisk/farmakodynamisk sammenhæng.

Farmakokinetik hos lever- og nyrepatienter

Der kan forekomme forsinket metabolisme af hydrocortison hos leverpatienter. Dette kan føre til forhøjede koncentrationer af hydrocortison. Hos nyrepatienter kan nyrenes forsinkede inaktivering og eliminering af hydrocortison føre til forhøjede koncentrationer af hydrocortison. Den kliniske respons på hydrocortison bør derfor monitoreres nøje hos både lever- og nyrepatienter.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Studier af hydrocortisons reproduktionstoksicitet hos mus og rotter har vist ganespaltedannelse og vækstforsinkelse.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Hver Lilinorm filmovertrukket tablet i styrken 1 mg, 5 mg og 10 mg indeholder:

Lactosemonohydrat

Natriumstivelsesglycolat

Magnesiumstearat

Desuden indeholder Lilinorm 1 mg:

Polyvinylalkohol (E 1203)

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350 (E 1521)

Talcum (E 553B)

Desuden indeholder Lilinorm 5 mg:

Polyvinylalkohol (E 1203)

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350 (E 1521)

Talcum (E 553B)

Sunset Yellow FCF (E 110)

Gul jernoxid (E 172)
Ponceau 4R (E 124)

Desuden indeholder Lilinorm 10 mg:
Polyvinylalkohol (E 1203)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350 (E 1521)
Talcum (E 553B)
Sunset Yellow FCF (E 110)
Allura Red AC (E129)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Lilinorm 1 mg filmovertrukne tabletter: 1 år

Lilinorm 5 mg, Lilinorm 10 mg samt Lilinorm 10 og 5 mg filmovertrukne tabletter: 2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C

Blisterkortene af PVC-PE-PVdC/aluminium skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Lilinorm 5 mg, Lilinorm 10 mg samt Lilinorm 1 mg filmovertrukne tabletter: 20, 30, 50 eller 100 tabletter pr. pakning.

En pakning med flere blisterkort af PVC-PE-PVdC/aluminium indeholdende 10 filmovertrukne tabletter.

Lilinorm 10 og 5 mg filmovertrukne tabletter: 84 tabletter pr. pakning.

Kombinationspakning: en sammenfoldelig æske indeholdende 4 blisterkort, der hver indeholder 21 filmovertrukne tabletter til 1 uge. Et blisterkort indeholder 7 røde 10 mg filmovertrukne tabletter (morgendosis) og 14 orange 5 mg filmovertrukne (eftermiddags- og aftendosis).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ace Pharmaceuticals BV
Schepenveld 41
3891 ZK Zeewolde
Holland

Repræsentant

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 København NV

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

1 mg: 66035

5 mg: 66037

10 mg: 66038

10 og 5 mg: 66039

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

29. oktober 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

07. august 2025