NEUROCRINE® BIOSCIENCES

Efmody 5 mg/10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Efmody 5 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Efmody 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Efmody 5 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 5 mg Hydrocortison.

Efmody 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 10 mg Hydrocortison.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Efmody 5 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Eine Kapsel (ca. 19 mm lang) mit einem lichtundurchlässigen blauen Kapseloberteil und einem lichtundurchlässigen weißen Kapselunterteil mit der Aufschrift „CHC 5 mg“, die weißes bis cremefarbenes Granulat enthält.

Efmody 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Eine Kapsel (ca. 19 mm lang) mit einem lichtundurchlässigen grünen Kapseloberteil und einem lichtundurchlässigen weißen Kapselunterteil mit der Aufschrift „CHC 10 mg“, die weißes bis cremefarbenes Granulat enthält.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der kongenitalen Nebennierenhyperplasie (CAH) bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung in der Behandlung von CAH haben.

Bei der Erhaltungstherapie muss die Dosis entsprechend dem Ansprechen des Patienten individuell eingestellt werden. Es sollte die geringstmögliche Dosis gewählt werden.

Die Patienten sind auf ihr klinisches Ansprechen sowie auf Anzeichen, die eine Anpassung der Dosis erforderlich machen könnten, engmaschig zu überwachen, beispielsweise Veränderungen im klinischen Status aufgrund von Remissionen oder Exazerbationen der Erkrankung, Veränderungen der Elektrolyte, insbesondere Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.4) oder Hyponatriämie, individuelles Ansprechen auf das Arzneimittel und die Auswirkungen von Stress (z. B. Operation, Infektion, Trauma). Da die Behandlung ein verändertes Wirkstofffreisetzungsprofil hat, werden Bluttests zur Überwachung der klinischen Reaktion vorgenommen, wobei die Bewertung der Abenddosis mit einem Bluttest am Morgen und die Bewertung der Morgendosis mit einem Bluttest am frühen Nachmittag erfolgen sollte.

Bei übermäßiger körperlicher und/oder geistiger Belastung muss die Dosis von Efmody möglicherweise erhöht und/oder zusätzliches Hydrocortison mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, insbesondere am Nachmittag oder Abend, verabreicht werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von starken CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren sollte eine Dosisanpassung erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Behandlung bei CAH

Die empfohlenen Ersatzdosen von Hydrocortison betragen 10 – 15 mg/m^2/Tag bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die noch im Wachstum sind, und 15 – 25 mg/Tag bei Jugendlichen, die nicht mehr im Wachstum sind, sowie bei erwachsenen Patienten mit CAH. Bei Patienten, bei denen körpereigenes Kortisol noch in geringen Mengen hergestellt wird, kann eine niedrigere Dosierung ausreichend sein.

Zu Beginn sollte die Tagesdosis auf zwei Dosen aufgeteilt werden, wobei zwei Drittel bis drei Viertel der Dosis abends vor dem Schlafengehen und der Rest morgens eingenommen werden. Die Patienten sollten dann je nach individueller Reaktion titriert werden.

Die morgendliche Dosis sollte auf nüchternen Magen, mindestens 1 Stunde vor der ersten Mahlzeit, und die abendliche Dosis zur Schlafenszeit, mindestens 2 Stunden nach der letzten Mahlzeit des Tages, eingenommen werden.

Umstellung von herkömmlichem oralem Glukokortikoid auf Efmody

Wenn Patienten von einer konventionellen oralen Hydrocortison-Ersatztherapie auf Efmody umgestellt werden, sollte die identische tägliche Gesamtdosis gegeben werden, aber die Dosis sollte in zwei Dosen gegeben werden, wobei zwei Drittel bis drei Viertel der Dosis abends vor dem Schlafengehen und der Rest morgens gegeben werden sollte.

Wenn Patienten von anderen Glukokortikoiden auf Efmody umgestellt werden, sollte ein geeigneter Umrechnungsfaktor verwendet und der Patient hinsichtlich der Reaktion sorgfältig überwacht werden.

Die Umstellung auf Efmody kann während der Optimierung der Dosis Symptome einer Nebenniereninsuffizienz oder einer Überdosierung hervorrufen.

Eine Anfangsdosis von mehr als 40 mg Hydrocortison pro Tag wird nicht empfohlen.

Bei schwerem Trauma, interkurrenten Erkrankungen oder in Stresssituationen

In schwerwiegenden Situationen ist die Dosis unverzüglich zu erhöhen und die orale Anwendung von Hydrocortison durch eine parenterale Behandlung zu ersetzen (siehe Abschnitt 4.4).

In weniger schwerwiegenden Situationen, in denen eine parenterale Verabreichung von Hydrocortison nicht erforderlich ist, sollte in Zeiten körperlicher und/oder geistiger Belastung zusätzlich Hydrocortison mit sofortiger Wirkstofffreisetzung in der gleichen Gesamttagesdosis wie Efmody in drei geteilten Dosen verabreicht werden; die Behandlung mit Efmody sollte ebenfalls nach dem üblichen Schema (d. h. einer doppelten Tagesdosis Hydrocortison) fortgesetzt werden, um eine einfache Rückkehr zur normalen Ersatzdosis von Efmody zu ermöglichen, sobald kein zusätzliches Hydrocortison mehr erforderlich ist.

Bei langfristigen Erhöhungen der Hydrocortison-Tagesdosis aufgrund längerer Stress- oder Krankheitsphasen sollte das zusätzliche Hydrocortison vorsichtig abgesetzt werden.

Versäumte Dosen

Wenn eine Dosis von Efmody versäumt wurde, wird empfohlen, sie so bald wie möglich nachzuholen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen keine klinischen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Efmody bei älteren Patienten über 65 Jahren vor.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Überwachung der klinischen Reaktion empfohlen und kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Überwachung der klinischen Reaktion empfohlen und kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine klinischen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Efmody bei Kindern unter 12 Jahren vor. Für Kinder unter 12 Jahren gibt es andere hydrocortisonhaltige Arzneimittel.

Jugendliche

Es liegen keine klinischen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Efmody bei Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren vor.

Art der Verabreichung

Die Kapseln müssen oral verabreicht werden.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, die Kapseln mit Wasser herunterzuschlucken.

Die Kapseln sollten nicht gekaut werden, um das Wirkstofffreisetzungsprofil nicht zu beeinflussen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebennierenkrise

Bei Patienten mit bekannter Nebenniereninsuffizienz, die eine unzureichende Tagesdosis erhalten, oder in Situationen mit erhöhtem Kortisolbedarf, kann eine akute Nebenniereninsuffizienz auftreten. Daher sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome einer akuten Nebenniereninsuffizienz und einer Nebennierenkrise sowie auf die Notwendigkeit hingewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen. Eine plötzliche Unterbrechung der Therapie mit Hydrocortison kann zu einer Nebennierenkrise sowie zum Tod führen.

Während einer Nebennierenkrise sollte die parenterale, vorzugsweise intravenöse Gabe von Hydrocortison in hohen Dosen zusammen mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung als Infusion gemäß den aktuellen Behandlungsrichtlinien erfolgen.

Präoperativ, bei schwerem Trauma oder interkurrenter Erkrankung

Präoperativ sind Anästhesisten darüber zu informieren, ob der Patient derzeit Kortikosteroide einnimmt oder zuvor eingenommen hat.

Die parenterale Anwendung von Hydrocortison ist angezeigt bei vorübergehenden Krankheitsepisoden, wie schweren Infektionen, insbesondere Gastroenteritis einhergehend mit Erbrechen und/oder Durchfall, hohem Fieber jeglicher Ätiologie oder übermäßigem körperlichem Stress, wie schweren Unfällen oder Operationen unter Vollnarkose. Bei Anwendung von parenteralem Hydrocortison sollte die Behandlung des Patienten für den Fall einer Nebennierenkrise in einer Einrichtung mit Reanimationsausrüstung erfolgen.

In weniger schwerwiegenden Situationen, in denen eine parenterale Verabreichung von Hydrocortison nicht erforderlich ist, z. B. bei geringgradigen Infektionen, mäßigem Fieber jeglicher Ätiologie und Stresssituationen, wie kleineren chirurgischen Eingriffen, sollte ein hohes Bewusstsein dafür vorhanden sein, dass das Risiko der Entwicklung einer akuten Nebenniereninsuffizienz besteht.

Infektionen

Das Infektionsrisiko steigt durch die Gabe einer Ersatzdosis von Hydrocortison nicht an, jedoch sollten jede Infektion ernsthaft behandelt und die Steroid-Dosis frühzeitig erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit CAH sind während einer Infektion dem Risiko einer lebensbedrohlichen Nebennierenkrise ausgesetzt. Daher ist dem klinischen Verdacht einer Infektion hohe Aufmerksamkeit zu widmen und frühzeitig Expertenrat einzuholen.

Immunisierung

Die Behandlung mit Kortikosteroiden bei Patienten mit CAH führt nicht zu Immunsuppression und stellt daher keine Gegenanzeige für die Anwendung von Lebendimpfstoffen dar.

Nebenwirkungen der Kortikosteroid-Ersatztherapie

Die meisten Nebenwirkungen von Kortikosteroiden stehen in Zusammenhang mit der jeweiligen Dosierung sowie der Anwendungsdauer. Die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen ist daher geringer, wenn Kortikosteroide als Ersatztherapie angewendet werden. Hohe (supraphysiologische) Dosierungen von Hydrocortison können zu erhöhtem Blutdruck, Salz- und Wasserretention und zu erhöhter Kaliumausscheidung führen.

Eine langfristige Behandlung mit höheren als physiologischen Hydrocortisondosen kann zu klinischen Merkmalen führen, die dem Cushing-Syndrom ähneln, mit erhöhter Adiposität, abdominaler Adipositas, Hypertonie und Diabetes, und damit zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität führen.

Patienten sollten in Bezug auf Anzeichen von Diabetes gewarnt und auf die Notwendigkeit hingewiesen werden, bei deren Auftreten einen Arzt aufzusuchen.
Alle Glukokortikoide erhöhen die Kalziumausscheidung und reduzieren die Knochenumbaugeschwindigkeit. Eine langfristige Ersatztherapie mit Glukokortikoiden kann daher die Knochenmineraldichte verringern (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass bei erwachsenen Patienten, die mit Hydrocortison-Ersatztherapien behandelt wurden, potenziell schwere psychische Nebenwirkungen, wie Euphorie, Manie, Psychosen mit Halluzinationen und Delirium aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.8). Die Symptome treten typischerweise innerhalb weniger Tage oder Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Die Risiken können bei hoher Dosierung/systemischer Exposition (siehe auch Abschnitt 4.5) höher sein, obwohl die Höhe der Dosierung keine Vorhersagen zu Beginn, Art, Schweregrad oder Dauer der Reaktionen erlaubt. Die meisten Reaktionen klingen entweder nach der Reduzierung oder dem Absetzen der Dosis ab, obwohl eine spezifische Behandlung notwendig sein kann. Patienten sollten angehalten werden, medizinischen Rat einzuholen, wenn bedenkliche psychische Symptome auftreten, vor allem wenn depressive Stimmungen oder Selbstmordgedanken vermutet werden. Patienten sollten auch auf mögliche psychische Störungen achten, die entweder während oder unmittelbar nach einer schrittweisen Reduzierung/einem Absetzen systemischer Steroide auftreten können, obwohl solche Reaktionen selten berichtet wurden.

Bei Patienten, die Kortikosteroide erhalten, sind seltene Fälle von anaphylaktoiden Reaktionen aufgetreten, daher sollte bei anaphylaktoiden Symptomen sofort medizinische Beratung eingeholt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Magenentleerungs- und Motilitätsbeschwerden

Formulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung, wie z. B. Efmody, werden bei Patienten mit erhöhter gastrointestinaler Motilität, d. h. chronischer Diarrhö, aufgrund des Risikos einer beeinträchtigten Kortisolexposition nicht empfohlen. Es gibt keine Daten zu Patienten mit nachgewiesener verlangsamter Magenentleerung oder Erkrankungen/Störungen der Motilität. Bei Patienten mit diesen Beschwerden sollte die klinische Reaktion überwacht werden.

Wachstumshemmung

Kortikosteroide können zu einer ggf. irreversiblen Wachstumsverzögerung in der Kindheit sowie bei Jugendlichen führen. Die Behandlung sollte auf die niedrigste Dosis beschränkt werden, die erforderlich ist, um die gewünschte klinische Reaktion zu erreichen. Sobald eine Verringerung der Dosis möglich ist, sollte dies stufenweise erfolgen. Übermäßige Gewichtszunahme bei geringerem Größenwachstum oder andere Symptome oder Anzeichen des Cushing-Syndroms deuten auf einen überhöhten Glucocorticoid-Ersatz hin. Kinder müssen engmaschig untersucht werden, um Wachstum, Blutdruck und allgemeines Wohlbefinden zu beurteilen.

Beschleunigter sexueller Reifeprozess

Jugendliche mit CAH können einen beschleunigten sexuellen Reifeprozess aufweisen. Patienten sollten engmaschig überwacht werden; bei Anzeichen einer frühen Pubertät oder einer beschleunigten sexuellen Reifung sollte eine Erhöhung der Dosis in Betracht gezogen werden. Eine sorgfältige und regelmäßige Überwachung jugendlicher Patienten mit Dosisanpassung entsprechend des Ansprechens des einzelnen Patienten wird empfohlen.

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Hypokaliämie

Die Behandlung einer CAH rechtfertigt häufig eine zusätzliche Behandlung mit Mineralcorticosteroiden.
Die Kaliumspiegel sollten überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Vorsichtsmaßnahme

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen, deren Fertilität aufgrund von CAH vermindert ist, kann es kurz nach Beginn der Behandlung mit Efmody zu einer Wiederherstellung der Fertilität und dadurch zu einer unerwarteten Schwangerschaft kommen. Die Patienten sind zu informieren, dass es bei Beginn der Behandlung mit Efmody zu einer Wiederherstellung der Fertiliät kommen kann, damit sie bei Bedarf die Anwendung einer Verhütungsmethode in Betracht ziehen können (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hydrocortison wird über das Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Hemmern oder CYP3A4-Induktoren kann daher zu unerwünschten Veränderungen in der Serumkonzentration von Hydrocortison mit dem Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere einer Nebennierenkrise, führen. Bei Anwendung von Arzneimitteln dieser Art ist absehbar, dass die Dosierung angepasst werden muss und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

Zu den CYP3A4-induzierenden Arzneimitteln, die eine Erhöhung der Dosierung von Efmody erforderlich machen können, gehören beispielsweise:

- Anticonvulsiva: Phenytoin, Carbamazepin und Oxcarbazepin
- Antibiotika: Rifampicin und Rifabutin
- Barbiturate wie Phenobarbital und Primidon
- Antiretrovirale Arzneimittel: Efavirenz und Nevirapin
- Pflanzliche Arzneimittel, wie Johanniskraut

Zu den CYP3A4-hemmenden Arzneimitteln/Wirkstoffen, die eine Verringerung der Dosierung von Hydrocortison erforderlich machen können, gehören beispielsweise:

- Antimykotika: Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol
- Antibiotika: Erythromycin und Clarithromycin
- Antiretrovirale Arzneimittel: Ritonavir
- Grapefruitsaft
- Lakritz

Die erwünschten Wirkungen von hypoglykämischen Arzneimitteln einschließlich Insulin werden durch Kortikosteroide antagonisiert.

Arzneimittel/Substanzen, die den Elektrolythaushalt beeinflussen, können bei Patienten, die mit Efmody behandelt werden, das Risiko von Hypokaliämie erhöhen. Dazu gehören kaliumsparende Diuretika, stimulierende Abführmittel, Mineralcorticosteroide (Fludrocortison), Tetracosactid (Synacthen), intravenöses Amphotericin B und Lakritz.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Hydrocortison durchdringt die Plazenta. Hydrocortison wird bevorzugt durch das plazentare 11βHSD2 zu unwirksamem Cortison metabolisiert, wodurch die fetale Exposition reduziert wird. Es gibt keine Hinweise darauf, dass eine Ersatztherapie mit Hydrocortison bei Schwangeren mit nachteiligen Folgen für den Fötus verbunden ist. Während der Schwangerschaft kann Hydrocortison als Ersatztherapie angewendet werden.
Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität von Kortikosteroiden gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Hydrocortison geht in die Muttermilch über. Die für die Ersatztherapie verwendeten Dosen von Hydrocortison haben jedoch wahrscheinlich keinen klinisch signifikanten Einfluss auf das Kind. Während der Stillzeit kann Hydrocortison als Ersatztherapie angewendet werden.

Fertilität

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen, deren Fertilität aufgrund von CAH vermindert ist, kann es kurz nach Beginn der Behandlung mit Efmody zu einer Wiederherstellung der Fertilität kommen. Bei Frauen führt eine Reduktion von 17-OH-Progesteron und Androstendion zu einer entsprechenden Abnahme des Progesteron- und Testosteronspiegels, durch die die Menses/Fertilität wiederhergestellt werden können (siehe Abschnitt 4.4).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Efmody hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurde über Ermüdung und Schwindel berichtet. Eine unbehandelte bzw. durch ungeeignete Ersatztherapie behandelte Nebenniereninsuffizienz kann die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien waren die insgesamt häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse akute Nebennierenrindeninsuffizienz (4,2 % der mit Efmody behandelten Patienten), eine weitere häufige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Efmody waren Ermüdung (11,7 % der Patienten), Kopfschmerzen (7,5 %), gesteigerter Appetit (5,8 %), Schwindel (5,8 %) und Gewichtszunahme (5,8 %). Zwei schwerwiegende Fälle von Hypokaliämie (2,2 %) wurden in der Langzeit-Verlängerungsstudie DIUR-006 bei Patienten berichtet, die ein Mineralocorticoid erhielten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die häufigsten Reaktionen, die in der Gesamtpopulation der klinischen Studien zu Efmody berichtet wurden, sind im Folgenden tabellarisch aufgeführt. Die Häufigkeiten werden definiert als sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100).

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1. Tabellarische Zusammenfassung der in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen

Systemorganklassifizierung gemäß MedDRA	Ereignis	Häufigkeit
Endokrine Erkrankungen	Nebenniereninsuffizienz einschließlich akuter Ereignisse	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gesteigerter Appetit	Häufig
	Verminderter Appetit	Häufig
	Gestörter Nüchternblutzucker	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Häufig
	Abnormale Träume	Häufig
	Depressive Verstimmung	Häufig
	Schlafstörungen	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Schwindel	Häufig
	Karpaltunnelsyndrom	Häufig
	Parästhesie	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
	Oberbauchschmerz	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Häufig
	Abnormale Behaarung	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Häufig
	Muskelermüdung*	Häufig
	Myalgie	Häufig
	Schmerzen in den Gliedmaßen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Häufig
	Ermüdung	Sehr häufig
Untersuchungen	Kalium im Blut erniedrigt	Häufig
	Low-Density-Lipoprotein erhöht	Häufig
	Renin erhöht	Häufig
	Gewichtszunahme	Häufig

* Beinhaltet Muskelschwäche

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nebenniereninsuffizienz (einschließlich akuter Ereignisse).

Während des klinischen Feldversuchs wurde von Ereignissen akuter Nebenniereninsuffizienz berichtet, die aber nicht mit Efmody in Verbindung gebracht wurden. Bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz sollte auf eine akute Nebenniereninsuffizienz geachtet und diese umgehend behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Ebenfalls wurden bei Patienten, die Kortikosteroide erhalten, in seltenen Fällen anaphylaktoide Reaktionen beobachtet, insbesondere wenn der Patient in der Vergangenheit allergisch auf Arzneimittel reagiert hat.

Bei historischen Kohorten von Erwachsenen, die seit der Kindheit in Bezug auf CAH behandelt wurden, zeigten sich eine Verringerung der Knochenmineraldichte sowie eine erhöhte Frakturrate (siehe Abschnitt 4.4). Es ist jedoch unklar, ob dies im Zusammenhang mit der Hydrocortison-Therapie unter Anwendung gängiger Ersatzschemata zu sehen ist.

Bei historischen Kohorten von Erwachsenen, die seit der Kindheit wegen CAH behandelt wurden, wurden erhöhte kardiovaskuläre Risikofaktoren und ein höheres Risiko für zerebrovaskuläre Erkrankungen festgestellt als in der Allgemeinbevölkerung. Es ist jedoch unklar, ob dies mit der Hydrocortison-Therapie unter den aktuellen Substitutionsschemata zusammenhängt.

Kinder und Jugendliche

In das klinische Entwicklungsprogramm für Efmody wurden keine pädiatrischen Patienten aufgenommen. Hydrocortison wird seit mehr als 60 Jahren in der Pädiatrie mit einem ähnlichen Sicherheitsprofil wie bei Erwachsenen eingesetzt. Bei Kindern, die wegen CAH mit Hydrocortison behandelt wurden, wurden Wachstumsverzögerungen beobachtet, die sowohl durch die Erkrankung als auch durch Hydrocortison verursacht werden können. Ein beschleunigter sexueller Reifungsprozess wurde bei mit Hydrocortison behandelten pädiatrischen Patienten mit CAH beobachtet und steht in Zusammenhang mit einer übermäßigen adrenalen Androgenproduktion (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über anzuzeigen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn. Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Berichte von akuter Toxizität und/oder Todesfällen nach einer Überdosis Hydrocortison sind selten. Ein Antidot existiert nicht. Eine Behandlung von Reaktionen auf chronische Vergiftung ist wahrscheinlich nicht indiziert, es sei denn, der Patient befindet sich in einem Gesundheitszustand, der ihn für negative Auswirkungen von Hydrocortison ungewöhnlich stark empfänglich macht. In diesem Fall sollte eine entsprechende symptomatische Behandlung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Corticosteroide zur systemischen Anwendung; Glucocorticoide. ATC-Code: H02AB09.

Wirkmechanismus

Hydrocortison ist ein Glucocorticoid. Glucocorticoide haben durch ihre Wirkung auf die intrazellulären Steroidrezeptoren vielfältige Effekte in verschiedenen Geweben.

Pharmakodynamische Wirkungen

Hydrocortison ist ein Glucocorticoid und die synthetische Form des körpereigenen Kortisols. Glucocorticoide sind adrenocorticale Steroide, die sowohl natürlich vorkommen als auch synthetisch hergestellt werden können und vom Magen-Darm-Trakt mühelos absorbiert werden. Kortisol ist das wichtigste von der Nebennierenrinde abgesonderte Kortikosteroid. Natürliche Glucocorticoide (Hydrocortison und Cortison), die auch salzrückhaltende Eigenschaften haben, werden als Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz verwendet. Sie werden ferner aufgrund ihrer starken entzündungshemmenden Wirkung bei Erkrankungen in zahlreichen Organsystemen eingesetzt. Glucocorticoide verursachen tiefgreifende und vielfältige Stoffwechselwirkungen. Darüber hinaus verändern sie die Immunreaktionen des Körpers auf unterschiedliche Reize.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Eine Studie mit 122 Teilnehmern mit genetisch diagnostiziertem 21-Hydroxylase-Mangel, die auf Efmody oder die Fortsetzung der Standardbehandlung mit verblindeter Titration der Dosis und regelmäßigen Nachtprofilen randomisiert wurden, konnte ihren primären Endpunkt der Überlegenheit in Bezug auf die Veränderung des Mittelwerts des 24-Stunden-Standardabweichungs-Scores (SDS) für 17-Hydroxyprogesteron 17-OHP vom Ausgangswert bis zu 24 Wochen nicht erreichen. Der 17-OHP-SDS war in der Efmody-Kohorte nach 4 und 12 Wochen niedriger als bei der Standardtherapie. Nach 24 Wochen war der 17-OHP-SDS am Vormittag (07.00 Uhr bis 15.00 Uhr) niedriger, jedoch nicht am Abend oder in der Nacht (siehe auch Abbildung 1: Geometrisches mittleres 24-Stunden-Profil von 17-OHP nach intensiver Behandlung über 24 Wochen). Eine Reduzierung der 17-OHP-Fläche unter der Kurve trat in beiden Gruppen auf, wobei die Reduzierung in der Efmody-Kohorte größer war. Der Prozentsatz der Patienten mit kontrolliertem 09.00 Uhr 17-OHP (< 36 nmol/l) lag zu Beginn der Studie bei 50 % und nach 24 Wochen bei 91 % in der Efmody-Kohorte und 71 % in der Standardtherapie-Kohorte. Efmody-Patienten erlitten keine Nebennierenkrisen (im Vergleich zu 3 Patienten im Kontrollarm) und hatten weniger Krankheitstage, an denen eine erhöhte Dosierung aufgrund von Stress erforderlich war (26 gegenüber 36 im Kontrollarm), obwohl sie von mehr Episoden von interkurrenten infektiösen oder gastrointestinalen Erkrankungen berichteten. Die tägliche Glucocorticoid-Dosis, gemessen als Hydrocortison-Äquivalentdosis, stieg bei den meisten Probanden während der Studie an (siehe Tabelle 2).

Siehe Tabelle 2 und Abbildung 1 auf Seite 5

Eine Sicherheitsverlängerungsstudie (DIUR-006) mit 91 Patienten, die von den Prüfärzten titriert wurden, war durch Dosisreduzierungen gekennzeichnet, wobei die mediane Tagesdosis von Efmody bei der 18-Monats-Zwischenanalyse (n = 50) 20 mg betrug (von einer medianen täglichen Ausgangsdosis von 30 mg), wobei die 17-OHP-Spiegel im klinisch festgelegten optimalen Bereich und Androstendion im oder unter dem Referenzbereich für normale Personen blieben.

Bei der Sicherheitsbewertung klinischer Studien wurden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse berichtet (nach bevorzugtem Begriff [PT]). Die bemerkenswertesten Unterschiede zwischen der Efmody-Gruppe und der Standard-Glucocorticoid-Gruppe wurde bei Kopfschmerzen (7,5 % bzw. 1,6 %), gesteigertem Appetit (5,8 % bzw. 3,3 %), Gewichtszunahme (einschließlich übermäßiger Gewichtszunahme) (9,2 % bzw. 1,6 %), vermindertem Appetit (5,0 % bzw. 0 %) und Übelkeit (4,2 % bzw. 1,6 %) beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

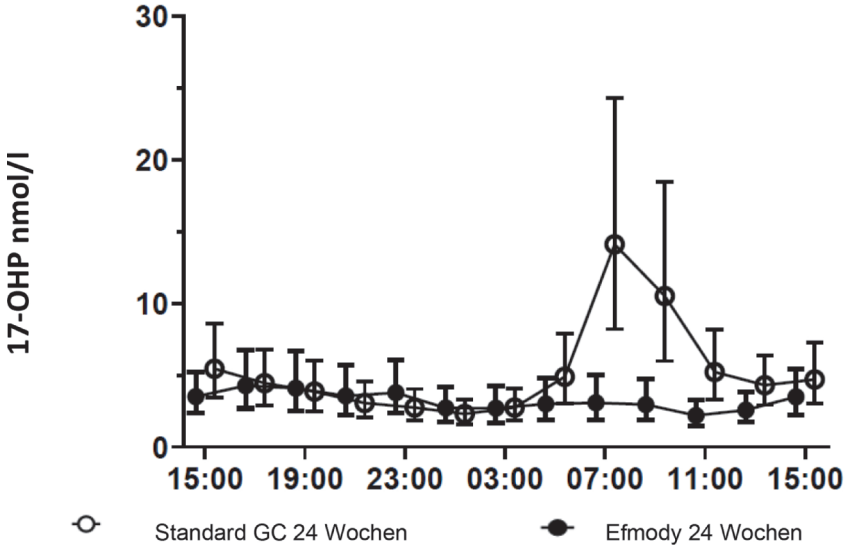
Nach einmaliger oraler Verabreichung bei nüchternen, dexamethason-supprimierten gesunden Erwachsenen war die Resorptionsrate von Hydrocortison aus Efmody 20 mg verzögert und im Vergleich zu Hydrocortison-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung 20 mg reduziert, was sich in einer niedrigeren C_{max} und einer signifikant längeren T_{max} für Efmody widerspiegelte (mediane T_{max} für SerumKortisol von 4,5 Stunden bzw. 0,88 Stunden für Efmody und Hydrocortison-Tabletten). Efmody schien im Vergleich zu Hydrocortison-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung eine bessere Bioverfügbarkeit aufzuweisen, wobei die Gesamtexposition von SerumKortisol und abgeleitetem freien Kortisol bei Efmody um etwa 19 % bzw. 13 % höher war.

In der gleichen Population wurde festgestellt, dass Essen (eine fettreiche Mahlzeit 30 Minuten vor der Dosis) die Absorptionsrate von Hydrocortison aus Efmody 20 mg verzögert und reduziert, was sich in einer längeren T_{max} (mediane T_{max} für SerumKortisol von 6,75 Stunden bzw. 4,5 Stunden für nicht-nüchterne und nüchterne Probanden) und einer niedrigeren C_{max} (reduziert um ca. 20 % bei nicht-nüchternen Probanden) widerspiegelt. Die Gesamtexposition schien bei nüchternen und nicht-nüchternen Probanden ähnlich zu sein (90 % Konfidenzintervalle für das Verhältnis zwischen nüchternen und nicht-nüchternen Probanden für das geometrische kleinste quadratische Mittel von AUC_{0-t} und AUC_{0-inf} lagen innerhalb von

Tabelle 2: Änderungen der Glucocorticoid-Tagesdosis während der Phase-3-Studie DIUR-005

Dosis	Gruppe mit Hydrocortison in Form von Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung		Standard-Glucocorticoid-Gruppe	
	Studienbeginn	24 Wochen	Studienbeginn	24 Wochen
Alle (Hydrocortison-Dosis-Äquivalente)				
Mediane Tagesdosis (mg)	25,0	30,0	25,0	31,3
Auf Hydrocortison bei Studienbeginn				
Mediane Tagesdosis (mg)	20,0	25,0	23,75	25,0
Auf Prednis(ol)one bei Studienbeginn				
Mediane Tagesdosis (mg)	30	27,5	26,6	32,8
Auf Dexamethason bei Studienbeginn				
Mediane Tagesdosis (mg)	30	30	40	40

Abbildung 1. Geometrisches mittleres 24-Stunden-Profil von 17-OHP nach intensiver Behandlung über 24 Wochen entweder mit Efmody (geschlossene Kreise) oder einer Standardtherapie (offene Kreise) nach Ende der Studie.



80 – 125 %). Diese Wirkung wird nicht als klinisch signifikant angesehen.

Verteilung

Mindestens 90 % des zirkulierenden Hydrocortisons ist reversibel an Protein gebunden.

Die Bindung ist auf zwei Proteinfraktionen zurückzuführen. Bei dem einen Kortikosteroid-bindenden Globulin handelt es sich um ein Glycoprotein, bei dem anderen um Albumin.

Biotransformation

Hydrocortison wird in der Leber metabolisiert und ein Großteil des Gewebes nimmt hydrierte oder degradierte Formen wie Tetrahydrocortison und TetrahydroKortisol an, die, zumeist konjugiert als Glucuronide, zusammen mit einem sehr kleinen Anteil an unverändertem Hydrocortison über den Urin ausgeschieden werden. Hydrocortison wird sowohl durch CYP3A4 verstoffwechselt als auch durch dieses reguliert.

Elimination

In der oben beschriebenen nüchternen Dexamethason-supprimierten gesunden erwachsenen Population waren die Werte der terminalen Eliminationshalbwertszeit für Efmody und Hydrocortison-Tabletten ähnlich (geometrisches Mittel $t_{1/2}$ für SerumKortisol von 1,38 Stunden bzw. 1,40 Stunden). Der Abstand schien bei Hydrocortisontabletten höher zu sein als bei Efmody (geometrisches Mittel CL/F für SerumKortisol von 22,24 L/h bzw. 18,48 L/h).

Pädiatrie

Die Pharmakokinetik von Efmody wurde in der pädiatrischen Population nicht untersucht.

Andere Populationen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion wurden keine Studien durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Anwendung von Kortikosteroiden bei trächtigen Tieren kann zu Anomalien bei der Fötusentwicklung wie Gaumenspalten, intrauterine Wachstumsverzögerungen sowie Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung des Gehirns führen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Granulat

Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2)
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1)
Talkum
Dibutyldecandioat

Kapsel

Gelatine

Efmody 5 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung (weiß/blau)

Titandioxid (E 171)
Indigocarmin (E 132)

Efmody 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung (weiß/grün)

Titandioxid (E 171)
Indigocarmin (E 132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)

Drucktinte

Schellack
Eisen(II, III)-oxid (E 172)
Propylenglycol
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf die Lagertemperatur erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Kapseln werden in Flaschen aus hochdichtem Polyethylen mit kindergesichertem, manipulationssicherem Schraubverschluss aus Polypropylen mit integriertem Trockenmittel geliefert.
Jede Flasche enthält 50 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Packungsgröße:
Umkarton mit 1 Flasche à 50 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung.
Umkarton mit 2 Flaschen à 50 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung (100 Kapseln).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Efmody 5 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung EU/1/21/1549/001 (50 Kapseln)
Efmody 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung EU/1/21/1549/002 (50 Kapseln)
Efmody 5 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung EU/1/21/1549/004 (100 (2 × 50) Kapseln)
Efmody 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung EU/1/21/1549/005 (100 (2 × 50) Kapseln)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. Mai 2021

10. STAND DER INFORMATION

27/03/2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt