

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alkindi 0,5 mg granulat i kapsler, der skal åbnes
Alkindi 1 mg granulat i kapsler, der skal åbnes
Alkindi 2 mg granulat i kapsler, der skal åbnes
Alkindi 5 mg granulat i kapsler, der skal åbnes

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Alkindi 0,5 mg granulat i kapsler, der skal åbnes
En kapsel indeholder 0,5 mg hydrocortison.

Alkindi 1 mg granulat i kapsler, der skal åbnes
En kapsel indeholder 1 mg hydrocortison.

Alkindi 2 mg granulat i kapsler, der skal åbnes
En kapsel indeholder 2 mg hydrocortison.

Alkindi 5 mg granulat i kapsler, der skal åbnes
En kapsel indeholder 5 mg hydrocortison.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Granulat i kapsler, der skal åbnes.

Granulatet er hvidt til offwhite og er indeholdt i en gennemsigtig, farveløs hård kapsel (størrelse 00e1).

Alkindi 0,5 mg granulat i kapsler, der skal åbnes
Kapslen er påtrykt "INF-0.5" med rødt blæk.

Alkindi 1 mg granulat i kapsler, der skal åbnes
Kapslen er påtrykt "INF-1.0" med blå blæk.

Alkindi 2 mg granulat i kapsler, der skal åbnes
Kapslen er påtrykt "INF-2.0" med grønt blæk.

Alkindi 5 mg granulat i kapsler, der skal åbnes
Kapslen er påtrykt "INF-5.0" med gråt blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Erstatningsterapi ved binyreinsufficiens hos spædbørn, børn og unge (fra 0 til <18 år).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Dosis skal tilpasses individuelt efter patientens respons på behandlingen. Den lavest mulige dosis bør anvendes.

Det er nødvendigt at overvåge den kliniske respons, og patienterne bør observeres tæt for tegn, der kan kræve dosisjustering, herunder ændringer i klinisk status ved remission eller forværring af sygdommen, individuel respons på lægemidlet og stresspåvirkning (f.eks. kirurgi, infektion, traume). Ved stresspåvirkning kan det være nødvendigt at øge dosis midlertidigt.

Erstatningsterapi ved primær og sekundær binyreinsufficiens

Alkindi gives som erstatningsterapi ved oral administration af granulat i henhold til klinisk praksis i en dosis, der skal titreres i forhold til den individuelle kliniske respons på behandlingen.

Den anbefalede dosis hydrocortison ved erstatningsterapi er 8-10 mg/m²/dag for patienter med binyreinsufficiens alene og 10-15 mg/m²/dag hos patienter med adrenogenitalt syndrom, typisk fordelt på tre eller fire doser.

Hos patienter med nogen resterende endogen cortisolproduktion kan en lavere dosis være tilstrækkelig.

I situationer, hvor kroppen udsættes for voldsom fysisk og/eller psykisk stress, kan patienterne have brug for en øget dosis, navnlig om eftermiddagen eller aftenen.

Før operative indgreb, ved alvorlige traumer eller ved alvorlige sygdomstilstande hos patienter med kendt binyreinsufficiens eller tvivlsomme binyrereserver

Før operative indgreb skal narkoselægen orienteres, hvis patienten tager eller tidligere har taget cortikosteroider.

I mindre alvorlige situationer, hvor parenteral administration af hydrocortison ikke er påkrævet, f.eks. lavgradsinfektioner, moderat feber uanset årsag og stressende situationer som f.eks. mindre kirurgiske procedurer, skal man være meget opmærksom på risikoen for at udvikle akut binyreinsufficiens. Den normale daglige orale erstatningsterapidosis bør øges midlertidigt, hvilket indebærer, at den samlede daglige dosis af Alkindi skal øges til to eller tre gange den sædvanlige dosis. Så snart den tilstødende sygdom er ovre, kan patienterne vende tilbage til den normale dosis Alkindi som erstatningsterapi.

I alvorlige situationer kræves en øjeblikkelig dosisøgning, og oral administration af hydrocortison skal erstattes med parenteral behandling. Parenteral administration af hydrocortison er indiceret ved forbigående sygdomstilstande som f.eks. svære infektioner, herunder navnlig gastroenteritis med opkastning og/eller diarré, høj feber uanset årsag eller voldsom fysisk stress ved f.eks. alvorlige uheld eller kirurgi under fuld narkose. Hvis parenteral hydrocortison er påkrævet, skal patienten behandles på en klinik med genoplivningsudstyr i tilfælde af Addison krise.

Skift fra konventionel oral glucocorticoidbehandling til Alkindi

Når patienter skifter fra konventionel oral hydrocortison-erstatningsterapi, knuste tabletter eller magistrelt fremstillede produkter, til Alkindi, kan der gives en tilsvarende samlet daglig dosis. Alkindi svarer terapeutisk til konventionelle orale hydrocortisonformuleringer. Når en patient skifter fra andre orale hydrocortisonformuleringer til Alkindi, kan unøjagtighed ved den dosering, der er mulig med andre orale hydrocortisonformuleringer, medføre et relativt fald i hydrocortisoneksposering ved samme nominelle dosis, der fører til symptomer på binyrebarkinsufficiens eller -krise (se pkt. 4.4).

Administration

Granulatet skal indgives peroralt og må ikke tygges. Kapselskallen må ikke sluges, men skal åbnes forsigtigt på følgende måde:

- Kapslen holdes, så den påtrykte styrke vender opad. Bank forsigtigt på den øverste halvdel af kapslen for at sikre, at alt granulatet kommer ned i den nederste halvdel.
- Klem forsigtigt om kapselbunden.
- Kapseltoppen drejes forsigtigt af.
- Granulatet kan enten hældes direkte på barnets tunge eller kommes på en ske, der puttes i munden på barnet. Hos børn, der kan spise blød mad, kan granulatet kommes på en skefuld kold eller stuevarm yoghurt, frugtmos eller lignende og gives direkte.
- Uanset metode skal der bankes forsigtigt på kapslen for at sikre, at alt granulatet kommer med.

Lige efter administrationen skal barnet have noget at drikke, f.eks. vand, mælk, brystmælk eller modernælkserstatning, for at sikre, at alt granulatet synkes.

Hvis granulatet hældes ud på en skefuld blød mad, skal det indgives med det samme (inden for 5 minutter) og må ikke gemmes til senere.

Granulatet må ikke kommes i væske, da det kan mindske dosen og påvirke smagsmaskeringen, hvorved hydrocortisonets bitterhed kan smages.

Må ikke administreres via næsesonde, da der er risiko for blokering af sonden.

Detaljerede piktogrammer, som illustrerer, hvordan granulatet skal administreres, fremgår af indlægssedlen.

4.3 Kontraindikationer

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

Patienter med dysfagi eller for tidligt fødte børn, der endnu ikke får mad gennem munden.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Addison krise

Hvis et barn kaster op eller bliver akut utilpas, skal der straks indgives parenteral hydrocortison. Omsorgspersoner skal oplæres i, hvordan dette gøres i nødsituationer.

Pludselig seponering af behandlingen med Alkindi kan udløse Addison krise og dødsfald. Lægemiddel induceret sekundær binyrebarkinsufficiens kan opstå ved for hurtig seponering af corticosteroider og minimeres ved gradvis nedtrapning af dosen. Denne type relativ insufficiens kan vare ved i flere måneder efter seponering af behandlingen; hvis der opstår stressende situationer i den periode, bør behandling med corticosteroid derfor genoptages.

Addison krise kan opstå ved skift fra konventionelle orale hydrocortisonformuleringer, knuste tableter eller magistrelt fremstillede produkter, til Alkindi. Det anbefales at overvåge patienterne tæt i den første uge efter skiftet. Sundhedspersoner bør informere omsorgspersoner og patienter om, at der bør gives ekstra doser af Alkindi, hvis der ses symptomer på binyrebarkinsufficiens. Hvis det er påkrævet, bør en øgning af den samlede daglige dosis Alkindi overvejes, og der bør søges øjeblikkelig lægehjælp.

Infektioner og immunisering

Corticosteroider som erstatningsterapi hos personer med binyreinsufficiens medfører ikke immunsuppression, og administration af levende vacciner er derfor ikke kontraindiceret.

Der er formodentlig ikke større sandsynlighed for infektion ved indgivelse af hydrocortison som erstatningsterapi, men alle infektioner bør tages alvorligt, og steroidbehandling i dosering som ved stresspåvirkning bør påbegyndes tidligt (se pkt. 4.2). Hos patienter med binyreinsufficiens er der risiko for livstruende Addison krise under en infektion, så den kliniske opmærksomhed på infektion bør være skærpet, og man bør rådføre sig med en speciallæge hurtigt.

Bivirkninger ved corticosteroider som erstatningsterapi

De fleste bivirkninger ved corticosteroider er relateret til dosen og behandlingsvarigheden. Bivirkninger er derfor mindre sandsynlige ved brug af corticosteroider som erstatningsterapi.

Hos spædbørn, børn og teenagere kan corticosteroider forårsage vækstretardering, som kan være irreversibel. Behandlingen skal begrænses til mindst mulige dosis til opnåelse af den ønskede kliniske respons, og når det er muligt at reducere dosen, skal dette gøres gradvist. Voldsom vægtøgning med nedsat højdevæksthastighed eller andre symptomer eller tegn på Cushings syndrom er et tegn på, at dosen af glucocorticoid som erstatningsterapi er for stor. Spædbørn kræver hyppig evaluering og bør kontrolleres mindst hver 3.-4. måned til vurdering af vækst, blodtryk og almentilstand.

Knoglemineraltætheden kan blive påvirket hos børn ved højere doser steroider som erstatningsterapi. Den lavest effektive dosis steroid, som giver respons hos den enkelte patient, skal anvendes.

Patienter og/eller omsorgspersoner bør advares om de potentielt svære psykiatriske bivirkninger eufori, mani, psykose med hallucinationer og delirium, som er set hos voksne patienter ved indgivelse af hydrocortison som erstatningsterapi (se pkt. 4.8). Symptomerne ses typisk få dage eller uger efter påbegyndelse af behandlingen. Risikoen kan være større ved høje doser/systemisk eksponering (se også pkt. 4.5), selvom bivirkningernes debut, type, sværhedsgrad eller varighed ikke kan forudsiges ud fra dosisniveauet. De fleste bivirkninger svinder efter dosisreduktion eller seponering, men specifik behandling kan være nødvendig. Patienter/omsorgspersoner bør tilskyndes til at søge læge ved foruroligende psykiske symptomer, navnlig ved mistanke om nedtrykthed eller selvmordstanker. Patienter/omsorgspersoner bør desuden være opmærksomme på psykiske forstyrrelser, der eventuelt kan optræde enten under eller umiddelbart efter dosisedtrapning/seponering af systemiske steroider, selvom sådanne bivirkninger ikke er indberettet ofte.

Sjældne tilfælde af anafylaktoide reaktioner er set hos patienter, der har fået corticosteroider, navnlig patienter med tidligere lægemiddelallergier.

Synsforstyrrelser

Brug af systemisk og topikal corticosteroid kan medføre synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog til vurdering af de mulige årsager, der kan omfatte grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme som f.eks. central serøs korioretinopati, som er indberettet efter brug af systemiske og topikale corticosteroider.

Udskillelse af granulat

Indimellem kan der ses granulat i afføringen, da granulatets midte ikke absorberes i tarmen, når det har frigivet det aktive stof. Det betyder ikke, at lægemidlet ikke har virket. Patienten skal ikke tage en ny dosis af den grund.

Næsesonde

Alkindi granulat er ikke egnet til administration gennem næsesonde, da det kan blokere sonden.

4.5 Interaktioner med andre lægemidler og andre former for interaktion

Hydrocortison metaboliseres via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig administration af lægemidler, der er hæmmere eller inducere af CYP3A4, kan derfor føre til uønskede ændringer i serumkoncentrationen af Alkindi med risiko for bivirkninger, navnlig Addison krise. Behov for dosisjustering ved brug af sådanne lægemidler kan forventes, og patienterne bør overvåges nøje.

Lægemidler, der er inducere af CYP3A4, og som kan nødvendiggøre en øgning af dosis af Alkindi, omfatter, men er ikke begrænset til:

- Krampestillende midler: phenytoin, carbamazepin og oxcarbazepin
- Antibiotika: rifampicin og rifabutin
- Barbiturater, herunder phenobarbital og primidon
- Antiretrovirale lægemidler: efavirenz og nevirapin

Lægemidler/stoffer, der er hæmmere af CYP3A4, og som kan nødvendiggøre en reduktion af dosis af Alkindi, omfatter, men er ikke begrænset til:

- Svampemidler: itraconazol, posaconazol, voriconazol
- Antibiotika: erythromycin og clarithromycin
- Antiretrovirale lægemidler: ritonavir
- Grapefrugtjuice
- Lakrids

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Hydrocortison som erstatningsterapi kan anvendes under graviditet. Corticosteroiders evne til at passere placenta varierer alt efter typen; hydrocortison passerer imidlertid nemt placenta. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved brug af corticosteroider (se pkt. 5.3).

Amning

Hydrocortison som erstatningsterapi kan anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om Alkindis mulige virkning på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Alkindi påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I alt 30 raske (men dexamethason-supprimerede) voksne mandlige forsøgspersoner i to fase 1-studier og 24 pædiatriske patienter med binyreinsufficiens i to fase 3-studier er blevet behandlet med Alkindi. Der sås ingen bivirkninger eller episoder med Addison krise i nogen af studierne.

Oversigt over bivirkninger

Den videnskabelige litteratur beskriver nedenstående bivirkninger hos voksne patienter ved brug af andre lægemidler med hydrocortison givet som erstatningsterapi ved nyreinsufficiens med hyppigheden ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| MedDRAs systemorganklasse | Hyppighed: ikke kendt |
|----------------------------------|---|
| Psykkiske forstyrrelser | Psykose med hallucinationer og delirium Mani Eufori |
| Mave-tarm-kanalen | Gastritis Kvalme |
| Nyrer og urinveje | Hypokaliæmisk alkalose |

Hos historiske kohorter af voksne behandlet fra barnsben for adrenogenitalt syndrom er der set reduceret knoglemineraltæthed og øget forekomst af frakturer og vækstretardering (se pkt. 4.4); det er uklart, om disse er relateret til hydrocortison som erstatningsterapi ved de aktuelle substitutionsregimer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S, Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Indberetninger af akut toksicitet og/eller dødsfald efter overdosering med hydrocortison er sjældne. Der er ingen tilgængelig antidot. Behandling er formodentlig ikke indiceret ved reaktioner, der skyldes kronisk forgiftning, medmindre patienten har en tilstand, der gør ham/hende særligt modtagelig over for uønskede virkninger ved hydrocortison. I et sådant tilfælde bør symptomatisk behandling iværksættes efter behov.

Den biologiske halveringstid for hydrocortison er ca. 100 minutter.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Corticosteroider til systemisk brug, glucocorticoider. ATC-kode: H02AB09

Virkningsmekanisme

Hydrocortison er et glucocorticoid. Glucocorticoider er (naturlige og syntetiske) binyrebarkhormoner, som nemt absorberes i mave-tarm-kanalen.

Farmakodynamisk virkning

Hydrocortison menes at være det vigtigste corticosteroid, der udskilles af binyrebarken. Naturligt forekommende glucocorticoider (hydrocortison og cortison), som også har saltretinerende egenskaber, anvendes som erstatningsterapi ved binyreinsufficiens. De anvendes desuden på grund af deres potente antiinflammatoriske effekt ved lidelser i mange organsystemer. Glucocorticoider giver omfattende og forskelligartede metaboliske virkninger. Desuden modificerer de kroppens immunrespons på diverse stimuli.

Klinisk virkning

Pædiatrisk population

Hovedundersøgelsen var et åbent enkeltdosis-studie udført på ét center, der omfattede 24 pædiatriske patienter under 6 år med behov for erstatningsterapi på grund af nyreinsufficiens ved adrenogenitalt syndrom, primært binyresvigt eller hypopituitarisme. Studiet bestod af tre konsekutive kohorter, hvoraf den første omfattede 12 patienter i alderen 2 til < 6 år, den anden omfattede 6 patienter i alderen 28 dage til < 2 år, og den tredje omfattede 6 nyfødte i alderen 0 til < 28 dage.

Af disse 24 patienter var 23 diagnosticeret med adrenogenitalt syndrom, og 1 var diagnosticeret med hypopituitarisme, herunder hypothyreose. 1 patient havde nyrehypoplasi, 1 patient havde atopisk dermatitis, og 1 patient havde rhinitis. I undersøgelsen blev der givet en enkeltdosis Alkindi granulat svarende til den enkelte patients sædvanlige morgendosis glucocorticoid. Den administrerede dosis af Alkindi lå på mellem 1 og 4 mg. Forældrene/omsorgspersonerne (og om muligt børnene) vurderede smagen af Alkindi efter indgivelsen ved brug af en Likert-skala med 5 trin.

Da der var tale om et enkelt dosis-studie, var det primære effektmål cortisol-niveauet i serum efter 60 minutter. Hos alle 24 patienter øgede Alkindi cortisol-værdierne i forhold til *baseline* som forventet: median cortisol-værdi ved *baseline* 14,1 nmol/l (interval 14,1-104,5), median C_{max} 535,2 nmol/l (interval 346,2-1445,1).

Alkindi blev vurderet positivt, hvad smagen angår. Blandt forældre og omsorgspersoner, der blev spurgt om deres barns oplevelse ved indtagelse af lægemidlet (n = 23), svarede 82,6 %, at de var enige/meget enige i, at deres barn fandt det let at synke Alkindi; 65,2 % svarede, at de var enige/meget enige i, at deres barn udviste en positiv reaktion efter indgivelsen af Alkindi; 95,5 % svarede, at de gerne ville give deres barn Alkindi fremadrettet, og 95,5 % svarede, at de ville foretrække Alkindi til behandling af deres barn frem for den sædvanlige formulering af hydrocortison. 6 ud af 12 børn i kohorte 1 (i alderen 2,6-4,7 år) besvarede et justeret spørgeskema vedrørende smagen. ≥ 50 % af patienterne svarede 'meget god' til smagen, fornemmelsen i munden og synkeligheden, og at de sandsynligvis ville tage lægemidlet igen. 68,8 % af de raske voksne forsøgspersoner har beskrevet smagen som neutral.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration absorberes hydrocortison hurtigt fra mave-tarm-kanalen, og oralt Alkindi 4x5 mg var ca. 87 % biotilgængeligt sammenholdt med intravenøst hydrocortison hos dexamethason-supprimerede raske voksne mandlige frivillige.

Administration af Alkindi sammen med blød mad (yoghurt eller frugtmos) er undersøgt *in vitro*, hvor der ikke er set nogen signifikant effekt på opløsning.

Fordeling

90 % eller derover af cirkulerende hydrocortison er reversibelt bundet til protein.

Bindingen sker ved to proteinfraktioner. Den ene proteinfraktion, corticosteroid-bindende globulin, er et glykoprotein; den anden proteinfraktion er albumin.

Biotransformation og elimination

Hydrocortison metaboliseres i leveren og de fleste kropsvæv til hydrogenerede og nedbrudte former, herunder tetrahydrocortison og tetrahydrocortisol, der udskilles i urinen, primært konjugeret som glucuronider, sammen med en meget lille mængde uomdannet hydrocortison.

Den terminale halveringstid for hydrocortison er ca. 1,5 timer efter intravenøs og oral administration af hydrocortison tabletter og Alkindi hos dexamethason-supprimerede raske voksne mandlige frivillige.

Der er ikke gennemført studier hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Administration af corticosteroider til drægtige dyr kan forårsage anomalier i fosterets udvikling, herunder ganespalte, intrauterin vækstretardering og påvirkning af hjernens vækst og udvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Granulat

Mikrokrystallinsk cellulose

Hypromellose

Magnesiumstearat

Ethylcellulose

Kapsel

Hypromellose

Blæk

Alt blæk indeholder Shellac, propylenglycol, koncentreret ammoniumopløsning

Styrke (blækfarve) Indeholder også:

0,5 mg (rød) Rød jernoxid (E172), kaliumhydroxid

1 mg (blå) Indigotin (E132)

2 mg (grøn) Indigotin (E132), gul jernoxid (E172), titandioxid (E171)

5 mg (grå) Titandioxid (E171), sort jernoxid (E172), kaliumhydroxid

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter første åbning: 60 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C. Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hård kapsel, der skal åbnes; indeholder en enkelt dosis granulat. Kapslerne fås i beholdere af højdensitetspolyetylen med polypropylenlåg med integreret tørremiddel.

Pakningsstørrelser:

1 beholder med 50 kapsler

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Diurnal Europe B.V.

Van Heuven Goedhartlaan 935 A

1181LD Amstelveen

Holland

Tlf. +31 (0)20 6615 072

info@diurnal.co.uk

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

| | |
|--|------------------|
| Alkindi 0,5 mg granulat i kapsler, der skal åbnes: | EU/1/17/1260/001 |
| Alkindi 1 mg granulat i kapsler, der skal åbnes: | EU/1/17/1260/002 |
| Alkindi 2 mg granulat i kapsler, der skal åbnes: | EU/1/17/1260/003 |
| Alkindi 5 mg granulat i kapsler, der skal åbnes: | EU/1/17/1260/004 |

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 09. februar 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

08/05/2021

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.