NEUROCRINE® BIOSCIENCES

Alkindi 0,5 mg/-, 1 mg/-, 2 mg/-, 5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alkindi 0,5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Alkindi 1 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Alkindi 2 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Alkindi 5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Alkindi 0,5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Jede Kapsel enthält 0,5 mg Hydrocortison.

Alkindi 1 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Jede Kapsel enthält 1 mg Hydrocortison.

Alkindi 2 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Jede Kapsel enthält 2 mg Hydrocortison.

Alkindi 5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Jede Kapsel enthält 5 mg Hydrocortison.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Entnahme aus Kapseln.

Das Granulat ist weiß bis gebrochen weiß und in einer transparenten farblosen Hartkapsel (Größe 00el) enthalten.

Alkindi 0,5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Die Kapsel trägt den Aufdruck „INF-0.5“ in roter Tinte.

Alkindi 1 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Die Kapsel trägt den Aufdruck „INF-1.0“ in blauer Tinte.

Alkindi 2 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Die Kapsel trägt den Aufdruck „INF-2.0“ in grüner Tinte.

Alkindi 5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Die Kapsel trägt den Aufdruck „INF-5.0“ in grauer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahre).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis muss abhängig vom Ansprechen des Patienten individuell angepasst werden. Es soll die niedrigstmögliche Dosis angewendet werden.

Das klinische Ansprechen auf die Behandlung ist zu überwachen und die Patienten müssen engmaschig auf Anzeichen beobachtet werden, die möglicherweise eine Dosisanpassung erforderlich machen. Hierzu zählen Veränderungen im klinischen Zustand, die infolge einer Remission oder Verschlechterung der Krankheit, durch das individuelle Ansprechen auf das Arzneimittel oder durch Stress (z. B. Operation, Infektion, Trauma) auftreten können. In Zeiten mit hoher Stressbelastung kann eine zeitweilige Erhöhung der Dosis erforderlich sein.

Ersatztherapie bei primärer und sekundärer Nebenniereninsuffizienz
Alkindi wird als orale Ersatztherapie in Form eines Granulats gegeben und gemäß der klinischen Praxis angewendet. Die Dosiseinstellung erfolgt individuell abhängig vom klinischen Ansprechen des Patienten.

Die empfohlenen Ersatzdosen von Hydrocortison betragen 8–10 mg/m^2/Tag bei Patienten mit reiner Nebenniereninsuffizienz und 10–15 mg/m^2/Tag bei Patienten, die zusätzlich am adrenogenitalen Syndrom (AGS) leiden. Die Anwendung erfolgt normalerweise aufgeteilt auf drei oder vier Einzelgaben.

Bei Patienten, bei denen noch eine verbleibende endogene Cortisolproduktion besteht, ist eine niedrigere Dosierung möglicherweise ausreichend.

In Situationen mit hoher körperlicher und/oder psychischer Stressbelastung benötigen die Patienten möglicherweise höhere Dosisgaben, vor allem nachmittags oder abends.

Vor Operationen, während schwerer Verletzungen oder Erkrankungen bei Patienten mit bekannter Nebenniereninsuffizienz oder zweifelhaften Nebennierenreserven
Vor Operationen muss der Anästhesist informiert werden, wenn der Patient Corticosteroide anwendet oder angewendet hat.

In weniger schwerwiegenden Situationen, in denen keine parenterale Gabe von Hydrocortison erforderlich ist (z. B. bei leichten Infektionen, mittelschwerem Fieber jeglicher Ursache und Stresssituationen wie kleineren chirurgischen Eingriffen), sollte besonders auf die Möglichkeit des Auftretens einer akuten Nebenniereninsuffizienz geachtet werden und die normale tägliche orale Ersatzdosis sollte zeitweilig erhöht werden. Die tägliche Gesamtdosis von Alkindi sollte in diesem Fall auf das Doppelte oder Dreifache der üblichen Dosis gesteigert werden. Am Ende der zeitweiligen Erkrankungsepisode können die Patienten wieder zu ihrer normalen Ersatzdosis von Alkindi zurückkehren.

In schwerwiegenden Situationen ist eine sofortige Dosiserhöhung erforderlich, und die orale Hydrocortisongabe muss durch eine parenterale Behandlung ersetzt werden. Eine parenterale Anwendung von Hydrocortison ist während vorübergehender Krankheitsepisoden wie schweren Infektionen, insbesondere bei Gastroenteritis mit Erbrechen und/oder Durchfall, hohem Fieber jeglicher Ursache sowie bei starkem körperlichem Stress, beispielsweise bei einem schweren Unfall oder einer Operation unter Allgemeinnarkose, angezeigt. Wenn eine parenterale Gabe von Hydrocortison erforderlich ist, sollte die Anwendung in einer Einrichtung erfolgen, in der Reanimationsausrüstungen für den Fall einer adrenalen Krise vorhanden sind.

Umstellung von herkömmlichem oralem Glucocorticoid auf Alkindi
Bei der Umstellung von Patienten von einer herkömmlichen oralen Hydrocortisonersatztherapie, in Form von zerkleinerten Tabletten oder als Rezeptur hergestellt, auf Alkindi kann eine identische tägliche Gesamtdosis gegeben werden. Alkindi ist therapeutisch gleichwertig mit herkömmlichen oralen Hydrocortisonformulierungen. Wenn ein Patient von einer anderen Hydrocortisonformulierung auf Alkindi umgestellt wird, kann eine ungenaue Dosierung, die bei anderen oralen Hydrocortisonformulierungen möglich ist, einen relativen Abfall der Hydrocortisonexposition unter der gleichen nominalen Dosis hervorrufen, was zu Symptomen einer Nebenniereninsuffizienz bzw. adrenalen Krise führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Versäumte oder unvollständig eingenommene Dosis

Wenn eine volle Dosis Alkindi ausgelassen wurde, muss diese Dosis so bald wie möglich gegeben werden. Die nächste Dosis ist zum üblichen Zeitpunkt zu geben, auch wenn das Kind dadurch zwei Dosen gleichzeitig erhält.

Patienten und/oder Betreuungspersonen sollten angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren, wenn der Großteil des Granulats einer Dosis hochgewürgt, erbrochen oder ausgespuckt wird. Eine zusätzliche Dosis kann erforderlich sein, um eine Nebenniereninsuffizienz zu vermeiden.

Art der Anwendung
Das Granulat muss oral angewendet werden und darf nicht gekaut werden. Die Kapselhülle darf nicht geschluckt werden, sondern muss wie folgt vorsichtig geöffnet werden:

- Die Kapsel wird mit dem Dosisaufdruck nach oben gehalten und mit dem Finger angetippt, so dass sich das gesamte Granulat in der unteren Kapselhälfte absetzt.
- Das Unterteil der Kapsel wird leicht zusammengedrückt.
- Das Oberteil der Kapsel wird abgedreht.
- Das Granulat wird entweder direkt auf die Zunge des Kindes gestreut, oder das Granulat wird auf einen Löffel gestreut und damit in den Mund des Kindes geben. Falls das Kind weiche Speisen zu sich nehmen kann, kann das Granulat auf einen Löffel mit kalter oder zimmertemperierter weicher Nahrung (z. B. Joghurt oder Fruchtpüree) gestreut und danach sofort gegeben werden.
- Unabhängig von der verwendeten Methode wird die Kapsel angetippt, um sicherzustellen, dass das gesamte Granulat entnommen wird.

Sofort nach der Einnahme sollte Flüssigkeit zum Nachtrinken gegeben werden (z. B. Wasser, Milch, Brustmilch oder Flaschennahrung), um sicherzustellen, dass das gesamte Granulat geschluckt wird.

Wenn das Granulat auf einen Löffel mit weicher Nahrung gestreut wird, sollte diese sofort (innerhalb von 5 Minuten) gegeben werden und nicht zur späteren Verwendung aufbewahrt werden.

Das Granulat darf nicht in Flüssigkeit gegeben werden, da dabei möglicherweise nicht die gesamte Dosis eingenommen würde. Die Flüssigkeit könnte auch die Geschmacksmaskierung beeinträchtigen und so den bitteren Geschmack von Hydrocortison zum Vorschein bringen.

Granulat nicht über eine transnasale Magensonde geben, da die Gefahr besteht, dass die Sonde blockiert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Genaue Abbildungen zur Anwendung des Granulats sind in der Packungsbeilage enthalten.

4.3 Gegenanzeigen

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

Patienten mit Dysphagie oder frühgeborene Säuglinge, bei denen die orale Nahrungsaufnahme noch nicht etabliert ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Adrenale Krise
Wenn das Kind erbricht oder akut erkrankt, sollte unverzüglich eine parenterale Hydrocortisongabe eingeleitet werden. Die Betreuungspersonen des Kindes sollten darin geschult sein, in Notfällen eine solche Anwendung vorzunehmen.

Bei plötzlichem Absetzen der Behandlung mit Hydrocortison besteht die Gefahr, dass es zu einer adrenalen Krise und zum Tod kommt. Durch zu schnelles Absetzen von Corticosteroiden kann eine arzneimittelinduzierte sekundäre Nebenniereninsuffizienz auftreten; das Risiko hierfür kann durch eine allmähliche Dosisreduktion reduziert werden. Eine solche relative Insuffizienz kann nach Absetzen der Therapie noch mehrere Monate fortbestehen. Wenn in dieser Zeit Stresssituationen auftreten, sollte die Corticosteroidtherapie daher wieder aufgenommen werden.

Bei der Umstellung von herkömmlichen oralen Hydrocortisonformulierungen, zerkleinert oder als Rezeptur hergestellt, auf Alkindi kann eine adrenale Krise auftreten. In der ersten Woche nach der Umstellung wird eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen. Angehörige der Gesundheitsberufe sollten Pflegepersonen und Patienten darauf hinweisen, dass zusätzliche Dosen von Alkindi verabreicht werden sollten, wenn Symptome einer Nebenniereninsuffizienz festgestellt werden. Wenn dies erforderlich ist, sollte eine Erhöhung der täglichen Gesamtdosis von Alkindi in Erwägung gezogen und unverzüglich ärztlicher Rat eingeholt werden.

Impfungen
Ein Ersatz von Corticosteroiden bei Nebenniereninsuffizienz führt nicht zu Immunsuppression und stellt daher keine Kontraindikation für die Gabe von Lebendimpfstoffen dar.

Infektionen
Bei der Hydrocortison-Ersatztherapie ist keine Erhöhung des Infektionsrisikos zu erwarten, alle auftretenden Infektionen sind jedoch stringent zu behandeln und es muss frühzeitig mit der Gabe von Stressdosen von Steroiden begonnen werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz besteht bei Infektionen die Gefahr einer lebensbedrohlichen adrenalen Krise. Daher ist eine erhöhte klinische Wachsamkeit für Infektionen erforderlich und bei Infektionsverdacht ist frühzeitig ein Spezialist zu konsultieren.

Unerwünschte Wirkungen der Corticosteroid-Ersatztherapie
Die meisten unerwünschten Wirkungen von Corticosteroiden sind von der Dosis und der Expositionsdauer abhängig. Bei der Anwendung von Corticosteroiden als Ersatztherapie sind unerwünschte Wirkungen daher weniger wahrscheinlich.

Corticosteroide können bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen zu möglicherweise irreversiblen Wachstumsverzögerungen führen. Zur Behandlung sollte die geringstmögliche Dosis eingesetzt werden, die zur Erzielung der gewünschten klinischen Wirkung erforderlich ist. Falls eine Dosisreduktion möglich ist, sollte diese allmählich erfolgen. Eine übermäßige Gewichtszunahme bei gleichzeitiger Verringerung des Längenwachstums und andere Anzeichen oder Symptome eines Cushing-Syndroms sind ein Hinweis darauf, dass die Glucocorticoid-Ersatztherapie zu hoch dosiert ist. Bei Säuglingen ist eine engmaschige Überwachung erforderlich. Wachstum, Blutdruck und Allgemeinbefinden sollten mindestens alle drei bis vier Monate kontrolliert werden.

Eine hoch dosierte Steroid-Ersatztherapie kann bei Kindern zu einer Beeinträchtigung der Knochenmineraldichte führen. Es sollte, abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten, die niedrigste wirksame Steroiddosis gegeben werden.

Die Patienten und/oder ihre Betreuungspersonen sind darauf hinzuweisen, dass bei erwachsenen Patienten unter Ersatzdosen von Hydrocortison potenziell schwere psychiatrische Nebenwirkungen wie Euphorie, Manie, Psychose mit Halluzinationen und Delirium beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8). Die Symptome treten meist innerhalb einiger Tage oder Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Bei hoher Dosierung/systemischer Exposition ist das Risiko möglicherweise höher (siehe auch Abschnitt 4.5), die Dosierung lässt jedoch keine Vorhersage bezüglich des Einsetzens, der Art, des Schweregrads oder der Dauer der Reaktionen zu. Die meisten Reaktionen klingen nach einer Dosisreduktion oder nach Absetzen der Behandlung ab, es kann jedoch eine spezifische Behandlung erforderlich sein. Die Patienten/Betreuungspersonen sollten angehalten werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn bedenkliche psychologische Symptome auftreten, insbesondere wenn ein Verdacht auf depressive Verstimmung oder auf Suizidgedanken besteht. Die Patienten/Betreuungspersonen sollten auch wachsam für mögliche psychische Störungen sein, die während oder unmittelbar nach dem Ausschleichen/Absetzen systemischer Steroide auftreten können; solche Reaktionen wurden jedoch nur selten berichtet.

In seltenen Fällen wurden unter Corticosteroidbehandlung anaphylaktoide Reaktionen beobachtet, insbesondere bei Patienten, bei denen bereits anamnestisch Arzneimittelallergien aufgetreten waren.

Sehstörungen
Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen berichtet werden. Wenn Patienten mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig werden, sollten sie zur Ursachenabklärung an einen Augenarzt überwiesen werden. Zu den möglichen Ursachen gehören Katarakte, Glaukome oder seltene Erkrankungen wie die zentrale seröse Chorioretinopathie, die nach der systemischen und topischen Therapie mit Corticosteroiden berichtet wurden.

Ausscheidung von Granulat
Da der innere Teil der Körnchen nach Freisetzung des Wirkstoffs nicht vom Darm resorbiert wird, sind im Stuhl manchmal Granulatreste sichtbar. Dies bedeutet nicht, dass das Arzneimittel seine Wirkung nicht entfaltet hat, und der Patient sollte deshalb keine zusätzliche Dosis einnehmen.

Ernährung über transnasale Magensonde
Alkindi Granulat ist nicht zur nasogastralen Anwendung geeignet, da es die Sonde blockieren kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hydrocortison wird über das Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert. Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die als CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren wirken, kann daher zu unerwünschten Veränderungen in der Serumkonzentration von Alkindi und zum Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere einer adrenalen Krise, führen. Bei der Anwendung solcher Arzneimittel ist vermutlich eine Dosisanpassung erforderlich und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren und bei denen die Dosis von Alkindi möglicherweise erhöht werden muss, sind unter anderem:

- Antikonvulsiva: Phenytoin, Carbamazepin und Oxcarbazepin
- Antibiotika: Rifampicin und Rifabutin
- Barbiturate einschließlich Phenobarbital und Primidon
- Antiretrovirale Arzneimittel: Efavirenz und Nevirapin

Arzneimittel/Substanzen, die CYP3A4 hemmen und bei denen die Dosis von Alkindi möglicherweise reduziert werden muss, sind unter anderem:

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Hydrocortison kann als Ersatztherapie während der Schwangerschaft angewendet werden. Hydrocortison wird vorzugsweise durch plazentare 11βHSD2 zu inaktivem Cortison metabolisiert, wodurch die fetale Exposition reduziert wird. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass eine Hydrocortisonersatztherapie bei schwangeren Frauen mit negativen Auswirkungen für den Fetus assoziiert ist..

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität von Corticosteroiden gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Hydrocortison kann als Ersatztherapie während der Stillzeit angewendet werden. Hydrocortison geht in die Muttermilch über. Die bei der Hydrocortisonersatztherapie verwendeten Hydrocortisondosen haben vermutlich jedoch keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf das Kind.

Fertilität

Zu den möglichen Auswirkungen von Alkindi auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

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

Alkindi hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Fähigkeit, Geschick erfordernde Aufgaben (z. B. Fahrrad fahren) auszuführen oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt 30 gesunde (jedoch Dexamethason-supprimierte) erwachsene männliche Probanden in zwei Phase-I-Studien sowie 24 pädiatrische Patienten mit Nebenniereninsuffizienz in zwei Phase-III-Studien wurden mit Alkindi behandelt. In keiner der Studien traten irgendwelche Nebenwirkungen oder adrenalen Krisen auf.

In der klinischen Praxis waren die meisten Nebenwirkungen vorübergehend und selbstlimitierend, adrenale Krisen wurden jedoch bei der Umstellung von anderen Hydrocortisonpräparaten beobachtet. Daher wird eine Überwachung der Patienten während der Umstellung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in der Fachliteratur bei erwachsenen Patienten unter anderen Hydrocortison-haltigen Arzneimitteln berichtet, wenn diese als Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz gegeben wurden; die Häufigkeit ist nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 – Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit: nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Psychose mit Halluzinationen und Delirium Manie Euphorie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastritis Übelkeit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Hypokaliämische Alkalose

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Wenn ein Patient von einer anderen Hydrocortisonformulierung auf Alkindi umgestellt wird, kann eine ungenaue Dosierung, die bei anderen oralen Hydrocortisonformulierungen möglich ist, einen relativen Abfall der Hydrocortisonexposition unter der gleichen nominalen Dosis hervorrufen, was zu Symptomen einer Nebenniereninsuffizienz wie Müdigkeit, übermäßigem Schlafen und Trinkschwäche bzw. zu einer adrenalen Krise führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Bei historischen Kohorten erwachsener Patienten, die seit ihrer Kindheit gegen AGS behandelt werden, wurden eine verringerte Knochenmineraldichte und eine erhöhte Frakturhäufigkeit sowie Wachstumsverzögerungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Es ist unklar, ob diese mit dem aktuellen Hydrocortison-Ersatzregime im Zusammenhang stehen.

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 an: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de .

4.9 Überdosierung

In seltenen Fällen wurden nach einer Überdosierung von Hydrocortison eine akute Toxizität und/oder Todesfälle berichtet. Ein Antidot existiert nicht. Bei durch chronische Vergiftung verursachten Reaktionen ist vermutlich keine Behandlung erforderlich, es sei denn der Patient leidet an einer Erkrankung, die ihn besonders anfällig für negative Effekte von Hydrocortison macht. In diesem Fall sollte bei Bedarf eine systematische Behandlung eingeleitet werden.

Die biologische Halbwertszeit von Hydrocortison beträgt etwa 100 Minuten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Hydrocortison ist ein Glucocorticoid. Glucocorticoide sind natürlich vorkommende und synthetisch hergestellte Nebennieren-Steroide, die schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert werden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Hydrocortison gilt als das wichtigste von der Nebennierenrinde gebildete Corticosteroid. Natürlich vorkommende Glucocorticoide (Hydrocortison und Cortison), die auch salzretinierend wirken, werden als Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz eingesetzt. Wegen ihrer potenten entzündungshemmenden Wirkungen werden sie auch bei Erkrankungen zahlreicher Organsysteme eingesetzt. Glucocorticoide haben tiefgreifende und vielseitige metabolische Wirkungen. Sie modifizieren zudem die Immunantwort des Körpers auf verschiedene Reize.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kinder und Jugendliche

Die pivotale Studie war eine offene, monozentrische Einzeldosisstudie mit 24 pädiatrischen Patienten unter 6 Jahren, die aufgrund von AGS, primärer Nebenniereninsuffizienz oder Hypopituitarismus eine Nebenniereninsuffizienz-Ersatztherapie benötigen. An der Studie nahmen drei konsekutive Kohorten teil; die erste umfasste 12 Patienten von 2 Jahren bis unter 6 Jahre, die zweite umfasste 6 Patienten von 28 Tagen bis unter 2 Jahre, und die dritte umfasste 6 Neugeborene von der Geburt bis unter 28 Tage.

Bei 23 dieser 24 Patienten bestand ein diagnostiziertes AGS und bei einem Patienten ein diagnostizierter Hypopituitarismus mit Hypothyreose. Bei einem Patienten lag eine renale Hypoplasie, bei einem Patienten eine atopische Dermatitis und bei einem Patienten eine Rhinitis vor. Die Studie beinhaltete eine einzelne Gabe von Alkindi-Granulat in einer Dosis, die der Dosierung des üblicherweise von dem Patienten verwendeten Glucocorticoids am Morgen zuvor entsprach. Die Alkindi-Dosis reichte von 1 mg bis 4 mg. Die Eltern/Pflegepersonen (und nach Möglichkeit die Kinder) beurteilten nach der Gabe den Geschmack von Alkindi auf einer 5-stufigen Likert-Skala.

Da es sich um eine Einzeldosisstudie handelte, erfolgte die primäre Wirksamkeitsbeurteilung durch Messung des Serumcortisols nach 60 Minuten. Bei allen 24 Patienten erhöhte Alkindi die Cortisol-Werte gegenüber der Baseline erwartungsgemäß: medianer Cortisol-Wert bei Baseline 14,1 nmol/l (Spannweite 14,1 – 104,5), mediane C_{max} 535,2 nmol/l (Spannweite 346,2 – 1445,1).

Der Geschmack von Alkindi wurde positiv beurteilt. Von den Eltern und Pflegepersonen, die die Erfahrung des Kindes mit der Einnahme des Arzneimittels beurteilen sollten, stimmten 82,6 % (n = 23) zu bzw. stark zu, dass Alkindi für das Kind leicht zu schlucken war; 65,2 % stimmten zu/stark zu, dass das Kind nach Gabe von Alkindi eine positive Reaktion zeigte; 95,5 % wären damit einverstanden, ihrem Kind in Zukunft Alkindi zu geben; und 95,5 % gaben an, dass sie Alkindi für die Behandlung des Kindes der gewöhnlichen Hydrocortison-Formulierung vorziehen würden. Sechs der 12 Kinder in Kohorte 1 (Altersbereich 2,6 bis 4,7 Jahre) füllten einen angepassten Geschmacksfragebogen aus. ≥ 50 % der Befragten beurteilten den Geschmack, das

Mundgefühl und die Schluckbarkeit als sehr gut und gaben an, dass sie das Arzneimittel wahrscheinlich wieder anwenden würden. 68,8 % der gesunden erwachsenen Probanden beschrieben den Geschmack als neutral.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Gabe wird Hydrocortison rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert; orales Alkindi 4 × 5 mg wies bei Dexamethason-supprimierten gesunden erwachsenen männlichen Probanden im Vergleich zu intravenös angewendetem Hydrocortison eine Bioverfügbarkeit von ca. 87 % auf.

Die Gabe von Alkindi zusammen mit weichen Speisen (Joghurt und Fruchtpüree) wurde *in vitro* untersucht; dabei wurde keine signifikante Auswirkung auf die Auflösung festgestellt. Eine In-vivo- Studie an gesunden Freiwilligen zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtexposition, wenn Alkindi nüchtern oder zusammen mit Nahrung angewendet wurde.

Verteilung
90 % oder mehr des zirkulierenden Hydrocortisons sind reversibel an Protein gebunden.

Die Bindung erfolgt an zwei Proteinfraktionen: das eine, ein Corticosteroid-bindendes Globulin, ist ein Glykoprotein; das andere ist Albumin.

Biotransformation
Hydrocortison wird in der Leber und in den meisten Körpergeweben zu seinen hydrierten Formen und Abbauprodukten wie Tetrahydrocortison und Tetrahydrocortisol metabolisiert. Diese werden über den Harn ausgeschieden, größtenteils in Form von Glucuronid-Konjugaten, ein sehr kleiner Anteil aber auch als unverändertes Hydrocortison.

Die terminale Halbwertszeit von Hydrocortison beträgt bei Dexamethason-supprimierten gesunden erwachsenen männlichen Probanden nach intravenöser Anwendung und nach oraler Gabe von Hydrocortison-Tabletten und Alkindi 1,5 Stunden.

Es sind keine Untersuchungen bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion durchgeführt worden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Gabe von Corticosteroiden an trächtige Tiere kann Abnormalitäten in der fetalen Entwicklung wie Gaumenspalten, intrauterine Wachstumsverzögerungen und Auswirkungen auf Gehirnwachstum und -entwicklung verursachen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Granulat
Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Magnesiumstearat
Ethylcellulose

Kapsel
Hypromellose

Drucktinte
Schellack
Propylenglycol
konzentrierte Ammoniak-Lösung

Alkindi 0,5-mg-Kapseln (rote Tinte)
Eisen(III)-oxid (E172)
Kaliumhydroxid

Alkindi 1-mg-Kapseln (blaue Tinte)
Indigocarmin (E132)

Alkindi 2-mg-Kapseln (grüne Tinte)
Indigocarmin (E132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E172)
Titandioxid (E171)

Alkindi 5-mg-Kapseln (graue Tinte)
Titandioxid (E171)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen: 60 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Kapseln werden in Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte mit Polypropylenverschluss mit integriertem Trockenmittel geliefert.

Packungsgröße:
1 Flasche mit 50 Kapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien ist entsprechend den nationalen Vorschriften zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1260/001
EU/1/17/1260/002
EU/1/17/1260/003
EU/1/17/1260/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. Februar 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. November 2022

10. STAND DER INFORMATION

28/10/2024

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

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