

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Alkindi 0,5 mg granule u kapsulama za otvaranje  
Alkindi 1 mg granule u kapsulama za otvaranje  
Alkindi 2 mg granule u kapsulama za otvaranje  
Alkindi 5 mg granule u kapsulama za otvaranje

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Alkindi 0,5 mg granule u kapsulama za otvaranje

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg hidrokortizona.

Alkindi 1 mg granule u kapsulama za otvaranje

Jedna kapsula sadrži 1 mg hidrokortizona.

Alkindi 2 mg granule u kapsulama za otvaranje

Jedna kapsula sadrži 2 mg hidrokortizona.

Alkindi 5 mg granule u kapsulama za otvaranje

Jedna kapsula sadrži 5 mg hidrokortizona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule u kapsulama za otvaranje.

Granule su bijele do bjelkaste i nalaze se u prozirnoj tvrdoj kapsuli (veličine 00el) bez boje.

Alkindi 0,5 mg granule u kapsulama za otvaranje

Na kapsuli je oznaka „INF-0.5” otisnuta crvenom tintom.

Alkindi 1 mg granule u kapsulama za otvaranje

Na kapsuli je oznaka „INF-1.0” otisnuta plavom tintom.

Alkindi 2 mg granule u kapsulama za otvaranje

Na kapsuli je oznaka „INF-2.0” otisnuta zelenom tintom.

Alkindi 5 mg granule u kapsulama za otvaranje

Na kapsuli je oznaka „INF-5.0” otisnuta sivom tintom.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Nadomjesna terapija za liječenje adrenalne insuficijencije u dojenčadi, djece i adolescenata (od rođenja do < 18 godina starosti).

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Doziranje mora biti prilagođeno pojedincu sukladno odgovoru u pojedinog bolesnika. Treba primjenjivati najnižu moguću dozu.

Potrebno je praćenje kliničkog odgovora, a bolesnike treba pomno motriti radi uočavanja znakova koji ukazuju da je potrebna prilagodba doze, uključujući promjene u kliničkom statusu prouzročene remisijama ili pogoršanjima bolesti, individualni odgovor na lijek i učinak stresa (npr. kirurški zahvat, infekcija, trauma). Za vrijeme stresa možda će biti potrebno privremeno povećati dozu.

#### Nadomjesna terapija primarne i sekundarne adrenalne insuficijencije

Lijek Alkindi daje se kao nadomjesna terapija peroralnom primjenom granula u skladu s kliničkom praksom, u dozi koju treba titrirati prema pojedinačnom kliničkom odgovoru.

Preporučene nadomjesne doze hidrokortizona su 8-10 mg/m<sup>2</sup>/dan u bolesnika samo s adrenalnom insuficijencijom i 10-15 mg/m<sup>2</sup>/dan u bolesnika s kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom (KAH), uglavnom primijenjeno u trima ili četirima odvojenim dozama.

U bolesnika u kojih još donekle postoji proizvodnja endogenog kortizola niža doza može biti dovoljna.

U situacijama kada je tijelo izloženo prekomjernom tjelesnom i/ili mentalnom stresu, bolesnicima može trebati povećana doza, osobito poslijepodne ili uvečer.

#### Prije kirurškog zahvata, za vrijeme ozbiljne traume ili bolesti u bolesnika s potvrđenom adrenalnom insuficijencijom ili s upitnom adrenalnom rezervom

Prije kirurškog zahvata treba obavijestiti anesteziologa uzima li bolesnik kortikosteroide ili ih je prethodno uzimao.

U manje teškim situacijama kada nije potrebna parenteralna primjena hidrokortizona, na primjer kod manjih infekcija, umjerene vrućice bilo koje etiologije i stresnih situacija kao što su manji kirurški zahvati, potrebna je visoka razina svijesti o riziku od razvoja akutne adrenalne insuficijencije te treba privremeno povećati uobičajenu peroralnu primjenu dnevne nadomjesne doze; ukupnu dnevnu dozu lijeka Alkindi treba povećati tako da se udvostruči ili utrostruči uobičajena doza. Kada epizoda istovremene bolesti završi, bolesnici se mogu vratiti na uobičajenu nadomjesnu dozu lijeka Alkindi.

U težim situacijama potrebno je odmah povećati dozu, a peroralna primjena hidrokortizona mora se zamijeniti parenteralnim liječenjem. Parenteralna primjena hidrokortizona nužna je tijekom prolaznih epizoda bolesti kao što su teške infekcije, posebice gastroenteritis povezan s povraćanjem i/ili proljevom, visoka vrućica bilo koje etiologije ili velik tjelesni stres prouzročen primjerice ozbiljnom nesrećom i kirurškim zahvatom pod općom anestezijom. Ako je potrebna parenteralna primjena hidrokortizona, bolesnika treba liječiti u ustanovi u kojoj su dostupni uređaji za oživljavanje u slučaju razvoja adrenalne krize.

## Prijelaz s konvencionalnog peroralnog liječenja glukokortikoidima na liječenje lijekom Alkindi

Pri prijelazu bolesnika s konvencionalne peroralne nadomjesne terapije hidrokortizonom, u drobljenom obliku ili magistralnom pripravku, na liječenje lijekom Alkindi može se davati jednaka ukupna dnevna doza. Lijek Alkindi terapijski je ekvivalentan konvencionalnim peroralnim formulacijama hidrokortizona. Kada bolesnik prelazi s drugih peroralnih formulacija hidrokortizona na lijek Alkindi, netočnost u doziranju moguća s drugim peroralnim formulacijama hidrokortizona može dovesti do relativnog pada u izloženosti hidrokortizonu pri jednakoj nominalnoj dozi, što dovodi do simptoma adrenalne insuficijencije ili krize (vidjeti dio 4.4).

### Propuštena ili nepotpuna doza

Ako se propusti potpuna doza lijeka Alkindi, propuštenu dozu treba dati što prije, a potom sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme, čak i ako to znači da će dijete primiti dvije doze u isto vrijeme.

Bolesnike i/ili njegovatelje treba uputiti da se obrate liječniku ako se većina granula u dozi povrati ili ispljune jer može biti potrebno ponoviti dozu da bi se izbjegla adrenalna insuficijencija.

### Način primjene

Granule se moraju davati peroralno i ne smiju se žvakati. Ovojnica kapsule ne smije se progutati, nego je treba pažljivo otvoriti na sljedeći način:

- Kapsulu držite tako da se otisnuta jačina nalazi na gornjem dijelu, potom kucnite prstom po kapsuli kako biste bili sigurni da se sve granule nalaze u donjem dijelu.
- Nježno stisnite donji dio kapsule.
- Odvrnite gornji dio kapsule.
- Granule sipajte izravno na jezik djeteta ili u žlicu koju potom stavite u usta djeteta. Kod djece koja mogu jesti kašastu hranu, granule možete posipati na žlicu kašaste hrane koja je hladna ili na sobnoj temperaturi (kao što je jogurt ili voćni pire) te je odmah dati djetetu.
- Bez obzira na način primjene, kapsulu treba kucnuti prstom kako bi se u potpunosti ispraznila.

Neposredno nakon primjene djetetu treba dati piće kao što je voda, mlijeko, majčino mlijeko ili mliječna formula kako biste bili sigurni da je progutalo sve granule.

Ako se granule posipaju na žlicu kašaste hrane, treba je odmah dati djetetu (unutar pet minuta), a ne ostavljati za kasniju uporabu.

Granule se ne smiju dodavati u tekućinu jer to može rezultirati davanjem manje od pune doze, a može i utjecati na prikrivanje okusa, zbog čega bi se mogao osjetiti gorak okus hidrokortizona.

Nemojte primjenjivati putem nazogastrične sonde jer postoji rizik od začepljenja nazogastrične sonde (vidjeti dio 4.4).

Piktogrami s pojedinostima o načinu primjene granula nalaze se u uputi o lijeku.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s disfagijom ili prijevremeno rođena djeca koja se još ne hrane oralnim putem.

## 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

### Adrenalna kriza

Ako dijete povraća ili se izrazito loše osjeća, treba bez odgađanja započeti s parenteralnom primjenom hidrokortizona, a njegovatelje treba osposobiti za takvu primjenu lijeka u hitnim situacijama.

U slučaju naglog prekida liječenja hidrokortizonom postoji rizik od izazivanja adrenalne krize i smrtnog ishoda. Prebrza obustava liječenja kortikosteroidima može prouzročiti sekundarnu adrenokortikalnu insuficijenciju induciranu lijekom koja se može ublažiti postupnim smanjenjem doze. Ovakva vrsta relativne insuficijencije može trajati mjesecima nakon prekida liječenja, te bi stoga u slučaju bilo kakve stresne situacije tijekom tog razdoblja trebalo ponovno započeti liječenje kortikosteroidima.

Do adrenalne krize može doći pri prelasku s konvencionalnih peroralnih formulacija hidrokortizona, u drobljenom obliku ili magistralnom pripravku, na lijek Alkindi. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika u prvom tjednu nakon prelaska. Zdravstveni radnici moraju obavijestiti njegovatelje i bolesnike da je potrebno dati dodatne doze lijeka Alkindi ako se uoče simptomi adrenalne insuficijencije. Ako je to potrebno, treba razmotriti povećanje ukupne dnevne doze lijeka Alkindi i hitno zatražiti liječnički savjet.

### Imunizacija

Raspored davanja nadomjesne terapije kortikosteroidima ne uzrokuje imunosupresiju u osoba s adrenalnom insuficijencijom te stoga ne predstavlja kotraindikaciju za primjenu živih cjepiva.

### Infekcije

Prilikom primjene nadomjesne doze hidrokortizona vjerojatnost nastanka infekcije ne bi trebala rasti, no svim infekcijama treba pristupiti ozbiljno i u ranoj fazi započeti s doziranjem steroida prilagođenim razini stresa (vidjeti dio 4.2). Bolesnici s adrenalnom insuficijencijom izloženi su tijekom infekcije riziku od adrenalne krize opasne po život, stoga klinička sumnja mora biti visokog stupnja te treba potražiti savjet specijalista u ranoj fazi.

### Nuspojave nadomjesne terapije kortikosteroidima

Većina nuspojava uzrokovanih kortikosteroidima povezana je s doziranjem i trajanjem izloženosti. Stoga je pri primjeni kortikosteroida kao nadomjesne terapije manja vjerojatnost od nuspojava.

Kortikosteroidi mogu prouzročiti zastoj rasta u ranom djetinjstvu, djetinjstvu i adolescenciji, koji može biti nepovratan. Liječenje treba ograničiti na najmanju dozu potrebnu za postizanje željenog kliničkog odgovora, a kada je moguće smanjenje doze, ono mora biti postupno. Pretjerano povećanje tjelesne težine praćeno smanjenom brzinom rasta ili drugim simptomima ili znacima Cushingova sindroma ukazuju na pretjeranu nadomjesnu terapiju glukokortikoidima. Potrebno je učestalo praćenje dojenčadi i provođenje evaluacije najmanje svaka tri do četiri mjeseca kako bi se ocijenio rast, krvni tlak i općenito zdravlje.

Primjena viših doza nadomjesnih steroida može utjecati na gustoću minerala u kostima u djece. Sukladno odgovoru u pojedinog bolesnika, treba primjenjivati najnižu odgovarajuću dozu steroida.

Bolesnike i/ili njegovatelje treba upozoriti na potencijalno teške psihijatrijske nuspojave; euforija, manija, psihoza s halucinacijama i delirijem zabilježene su pri primjeni nadomjesnih doza hidrokortizona u odraslih bolesnika (vidjeti dio 4.8). Simptomi se uglavnom javljaju unutar nekoliko dana ili tjedana od početka liječenja. Rizici mogu biti povišeni pri velikim dozama / sistemskoj izloženosti (vidjeti također dio 4.5), iako razine doza ne omogućavaju predviđanje početka, vrste, ozbiljnosti ili trajanja reakcija. Većina se reakcija povuče nakon smanjivanja ili ustezanja doze, iako specifično liječenje može biti potrebno. Potrebno je potaknuti bolesnike/njegovatelje da potraže savjet

liječnika ako dođe do razvoja zabrinjavajućih psiholoških simptoma, posebice ako se sumnja na depresivno raspoloženje ili suicidalna razmišljanja. Potrebno je upozoriti bolesnike/njegovatelje na moguće psihijatrijske poremećaje koji mogu nastupiti tijekom ili neposredno nakon smanjivanja/ustezanja doze sistemskih steroida, iako takve reakcije nisu često prijavljivane.

Zabilježeni su rijetki slučajevi anafilaktičkih reakcija u bolesnika koji su primali kortikosteroide, osobito kada bolesnik u povijesti bolesti ima alergijske reakcije na lijekove.

#### Poremećaj vida

Pri sistemskoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neki drugi poremećaji vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija koja je zabilježena nakon sistemske i topikalne uporabe kortikosteroida.

#### Izlučivanje granula

Granule se ponekad mogu opaziti u stolici jer se središte granula ne apsorbira u crijevima nakon oslobađanja djelatne tvari. To ne znači da je lijek bio neučinkovit i bolesnik ne smije zbog toga uzeti još jednu dozu.

#### Hranjenje nazogastričnom sondom

Granule lijeka Alkindi nisu prikladne za primjenu putem nazogastrične sonde jer mogu dovesti do začepjenja sonde.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Hidrokortizon se metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Stoga istodobna primjena lijekova koji su inhibitori ili induktori CYP3A4 može uzrokovati neželjene izmjene u koncentracijama lijeka Alkindi u serumu i rizik od nuspojava, osobito adrenalne krize. Može se očekivati da će trebati prilagoditi dozu prilikom primjene takvih lijekova, a bolesnike treba pomno pratiti.

Lijekovi koji induciraju CYP3A4 i kod kojih može trebati povećanje doze lijeka Alkindi uključuju, ali nisu ograničeni na:

- Antikonvulzive: fenitoin, karbamazepin i okskarbazepin
- Antibiotike: rifampicin i rifabutin
- Barbiturate, uključujući fenobarbital i primidon
- Antiretrovirusne lijekove: efavirenz i nevirapin

Lijekovi/tvari koji inhibiraju CYP3A4 i kod kojih može trebati smanjenje doze lijeka Alkindi uključuju, ali nisu ograničeni na:

- Antimikotici: itraconazol, posakonazol, vorikonazol
- Antibiotike: eritromicin i klaritromicin
- Antiretrovirusne lijekove: ritonavir
- Sok od grejpa
- Sladić

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nadomjesna terapija hidrokortizonom se može primjenjivati tijekom trudnoće. Hidrokortizon se prvenstveno metabolizira pomoću placentalnog 11 $\beta$ HSD2 u neaktivni kortizon, čime se smanjuje

izloženost fetusa. Nema naznaka da je nadomjesna terapija hidrokortizonom u trudnica povezana sa štetnim posljedicama za fetus.

Ispitivanja provedena na životinjama dokazala su reproduktivnu toksičnost kortikosteroida (vidjeti dio 5.3).

### Dojenje

Nadomjesna terapija hidrokortizonom se može primjenjivati tijekom dojenja. Hidrokortizon se izlučuje u majčino mlijeko. Međutim, doze hidrokortizona koje se koriste za nadomjesnu terapiju vjerojatno nemaju klinički značajan učinak na dijete.

### Plodnost

Nema dostupnih podataka o mogućim učincima lijeka Alkindi na plodnost.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Alkindi ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost obavljanja zadataka koji podrazumijevaju primjenu vještina (npr. vožnja bicikla) ili rada sa strojevima..

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Lijekom Alkindi liječeno je ukupno 30 zdravih (ali deksametazonom suprimiranih) odraslih muških ispitanika u dvama ispitivanjima faze I i 24 pedijatrijska bolesnika s adrenalnom insuficijencijom u dvama ispitivanjima faze III. U tim ispitivanjima nisu zabilježene nuspojave niti epizode adrenalne krize.

U kliničkoj praksi većina nuspojava bila je blaga i samoograničavajuća, ali adrenalna kriza primijećena je prilikom prelaska s drugih lijekova koji sadrže hidrokortizon te se savjetuje praćenje bolesnika tijekom prelaska (vidjeti dio 4.4).

### Tablični popis nuspojava

U znanstvenoj literaturi zabilježene su sljedeće nuspojave u odraslih bolesnika pri primjeni drugih lijekova s hidrokortizonom u nadomjesnoj terapiji adrenalne insuficijencije, uz kategoriju učestalosti nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Tablica 1 – Nuspojave

<b>Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i</b>	<b>Učestalost: nepoznata</b>
Psihijatrijski poremećaji	Psihoza s halucinacijama i delirijem Manija Euforija
Poremećaji probavnog sustava	Gastritis Mučnina
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Hipokalemička alkalozna

### Opis odabranih nuspojava

Kada bolesnik prelazi s drugih oralnih formulacija hidrokortizona na lijek Alkindi, neprecizno doziranje koje je moguće kod primjene drugih oralnih formulacija hidrokortizona može dovesti do

relativnog pada izloženosti hidrokortizonu pri istoj nominalnoj dozi, što dovodi do simptoma insuficijencije nadbubrežne žlijezde kao što su umor, prekomjerno spavanje, smanjeno uzimanje hrane ili adrenalna kriza (vidjeti dio 4.4).

U povijesnim kohortama odraslih osoba liječenih od djetinjstvu zbog kongenitalne adrenalne hiperplazije utvrđeno je smanjenje gustoće minerala u kostima i povišena stopa prijeloma te zastoj rasta (vidjeti dio 4.4). Nije jasno je li to povezano s terapijom hidrokortizonom u skladu s trenutnim režimima nadomještanja.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

### **4.9 Predoziranje**

Akutna toksičnost i/ili smrtni slučajevi nakon predoziranja hidrokortizonom rijetko su prijavljeni. Nema antidota. Liječenje vjerojatno nije indicirano za reakcije nastale zbog kroničnog trovanja, osim kada se u bolesnika radi o stanju koje ga čini neobično osjetljivim na štetne učinke hidrokortizona. U tom slučaju treba uvesti simptomatsko liječenje prema potrebi.

Biološki poluvijek hidrokortizona je otprilike 100 minuta.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: kortikosteroidi za sistemsku uporabu; glukokortikoidi. ATK oznaka: H02AB09

#### Mehanizam djelovanja

Hidrokortizon je glukokortikoid. Glukokortikoidi su adrenokortikalni steroidi, i prirodno prisutni i sintetski, koji se lako apsorbiraju iz probavnog sustava.

#### Farmakodinamički učinci

Smatra se da je hidrokortizon glavni kortikosteroid koji izlučuje kora nadbubrežne žlijezde. Prirodno prisutni glukokortikoidi (hidrokortizon i kortizon), koji imaju i svojstva zadržavanja soli, koriste se kao nadomjesna terapija u stanjima adrenokortikalne insuficijencije. Upotrebljavaju se također zbog svojih snažnih protuupalnih učinaka pri poremećajima mnogih organskih sustava. Glukokortikoidi uzrokuju snažne i različite metaboličke učinke. Nadalje, oni mijenjaju imunski odgovor organizma na različite podražaje.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### *Pedijatrijska populacija*

Ključno ispitivanje bilo je otvoreno, monocentrično ispitivanje primjene jedne doze u 24 pedijatrijska bolesnika mlađa od šest godina kojima je trebala nadomjesna terapija adrenalne insuficijencije uzrokovane kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom, primarnim zatajenjem nadbubrežnih žlijezda ili hipopituitarizmom. Ispitivanje je obuhvatilo tri skupine s dobnim slijedom, od kojih je prva uključivala 12 bolesnika u dobi od dvije do manje od šest godina, druga šest bolesnika u dobi od 28 dana do manje od dvije godine, i treća šestoro novorođenčadi u dobi od rođenja do manje od 28 dana.

Od tih 24 bolesnika, 23 bolesnika imalo je dijagnozu kongenitalne adrenalne hiperplazije, a jedan bolesnik imao je dijagnozu hipopituitarizma i hipotireoidizma. Jedan bolesnik imao je renalnu hipoplaziju, jedan bolesnik imao je atopijski dermatitis i jedan bolesnik imao je rinitis. U ispitivanju je primijenjena jedna doza granula lijeka Alkindi koja je bila ekvivalent dozi uobičajenog glukokortikoida kojeg je pojedini bolesnik dobio prethodnog jutra. Primijenjena doza lijeka Alkindi bila je u rasponu od 1 mg do 4 mg. Roditelji/njegovatelji (i kada je to bilo moguće, djeca) ocijenili su nakon primjene palatabilnost lijeka Alkindi prema Likertovoj ljestvici od pet stupnjeva.

Budući da je to bilo ispitivanje primjene jedne doze, primarna ocjena djelotvornosti bila je koncentracija kortizola u serumu nakon 60 minuta. Ustanovljeno je da je lijek Alkindi povećao vrijednosti kortizola u svih 24 bolesnika u odnosu na početne vrijednosti, u skladu s očekivanjima: medijan početne vrijednosti kortizola je bio 14,1 nmol/l (raspon 14,1 – 104,5), medijan vrijednost  $C_{maks}$  535,2 nmol/l (raspon 346,2 – 1445,1).

U pogledu palatabilnosti, lijek Alkindi pozitivno je ocijenjen. Između roditelja i njegovatelja kojima je postavljeno pitanje o iskustvu djeteta s uzimanjem lijeka (n = 23), 82,6 % složilo se / izrazilo se složilo da je njihovom djetetu gutanje lijeka Alkindi bilo lagano; 65,2 % složilo se / izrazilo se složilo da je njihovo dijete pozitivno reagiralo nakon primjene lijeka Alkindi; 95,5 % je izjavilo da bi voljeli svom djetetu u budućnosti davati lijek Alkindi; i 95,5 % je izjavilo da bi dali prednost liječenju svog djeteta lijekom Alkindi u odnosu na uobičajenu formulaciju hidrokortizona. Šestero od 12 djece u prvoj kohorti (u dobi od 2,6 do 4,7 godina) odgovorilo je na prilagođeni upitnik o palatabilnosti. Zabilježeno je da je  $\geq 50$  % ispitanika prijavilo vrlo dobar okus, osjećaj u ustima i lakoću gutanja, te da bi vjerojatno ponovo uzeli taj lijek. U skupini zdravih odraslih dobrovoljaca, 68,8 % opisalo je okus kao neutralan.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, hidrokortizon se brzo apsorbira iz probavnog sustava te je lijek Alkindi 4 x 5 mg za peroralnu primjenu bio otprilike 87 % bioraspoloživ u usporedbi s intravenskom primjenom hidrokortizona u zdravih, deksametazonom suprimiranih odraslih muških dobrovoljaca.

Istodobna primjena lijeka Alkindi i kašaste hrane (jogurt i voćni pire) ispitivana je *in vitro* te nije uočen značajan učinak na otapanje.

U ispitivanju *in vivo* na zdravim dobrovoljcima pokazalo se da nema značajne razlike u ukupnoj izloženosti kada se lijek Alkindi primjenjuje nakon obroka ili natašte.

### Distribucija

Hidrokortizon u krvi se reverzibilno vezuje (90 % ili više) na proteine.

U vezivanju sudjeluju dvije frakcije proteina. Jedna je glikoprotein, globulin koji veže kortikosteroide, a druga je albumin.

### Biotransformacija

Hidrokortizon se metabolizira u jetri i u većini tjelesnih tkiva u hidrogenirane razgradne produkte kao što su tetrahidrokortizon i tetrahidrokortizol, koji se izlučuju putem mokraće, najvećim dijelom konjugirani kao glukuronidi, zajedno s vrlo malim udjelom hidrokortizona u nepromijenjenom obliku.

Terminalni poluvijek hidrokortizona iznosi oko 1,5 sata nakon intravenske i peroralne doze tableta hidrokortizona i lijeka Alkindi u zdravih, deksametazonom suprimiranih odraslih muških dobrovoljaca.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem jetre ili bubrega.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primjena kortikosteroida u gravidnih životinja može prouzročiti abnormalnosti u razvoju fetusa, uključujući rascjep nepca, intrauterini zastoje rasta i učinke na rast i razvoj mozga.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Granule

Mikrokristalična celuloza  
Hipromeloza  
Magnezijev stearat  
Etilceluloza

#### Kapsula

Hipromeloza

#### Tinta za označavanje

Šelak  
Propilenglikol  
Koncentrirana otopina amonijaka

#### Alkindi 0,5 mg kapsule (crvena tinta)

Crveni željezov oksid (E172)  
Kalijev hidroksid

#### Alkindi 1 mg kapsule (plava tinta)

Indigotin (E132)

#### Alkindi 2 mg kapsule (zelena tinta)

Indigotin (E132)  
Žuti željezov oksid (E172)  
Titanijev dioksid (E171)

#### Alkindi 5 mg kapsule (siva tinta)

Titanijev dioksid (E171)  
Crni željezov oksid (E172)  
Kalijev hidroksid

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

### 6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon prvog otvaranja: 60 dana.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Kapsule se nalaze u polietilenskim bocama visoke gustoće s polipropilenskim zatvaračem koji ima umetnuto sredstvo za sušenje.

Veličina pakiranja:

Jedna boca koja sadrži 50 kapsula

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 09. veljače 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 09. studenog 2022.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Delpharm Lille SAS  
Parc d'Activités Roubaix-Est  
22 rue de Toufflers CS 50070  
Lys Lez Lannoy, 59 452  
Francuska

Skyepharma Production S.A.S.  
Zone Industrielle Chesnes Ouest  
55 Rue du Montmurier  
Saint-Quentin-Fallavier, 38070  
Francuska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA S KAPSULAMA OD 0,5 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Alkindi 0,5 mg granule u kapsulama za otvaranje  
hidrokortizon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg hidrokortizona

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule u kapsulama za otvaranje

50 kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne gutati kapsulu, rizik od gušenja.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Nakon otvaranja boce upotrijebiti kapsule unutar 60 dana.

Datum otvaranja:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Neurocrine Netherlands B.V.,  
Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1260/001 50 kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Alkindi 0,5 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**OZNAKA NA BOCI S KAPSULAMA OD 0,5 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Alkindi 0,5 mg granule u kapsulama za otvaranje  
hidrokortizon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg hidrokortizona

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule u kapsulama za otvaranje

50 kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne gutati kapsulu, rizik od gušenja.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Nakon otvaranja boce upotrijebiti kapsule unutar 60 dana.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U  
PROMET**

Neurocrine Netherlands B.V.,  
Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1260/001 50 kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA S KAPSULAMA OD 1 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Alkindi 1 mg granule u kapsulama za otvaranje  
hidrokortizon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 1 mg hidrokortizona

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule u kapsulama za otvaranje

50 kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne gutati kapsulu, rizik od gušenja.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Nakon otvaranja boce upotrijebiti kapsule unutar 60 dana.

Datum otvaranja:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Neurocrine Netherlands B.V.,  
Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1260/002 50 kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Alkindi 1 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**OZNAKA NA BOCI S KAPSULAMA OD 1 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Alkindi 1 mg granule u kapsulama za otvaranje  
hidrokortizon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 1 mg hidrokortizona.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule u kapsulama za otvaranje

50 kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne gutati kapsulu, rizik od gušenja.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Nakon otvaranja boce upotrijebiti kapsule unutar 60 dana.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Neurocrine Netherlands B.V.,  
Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1260/002 50 kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA S KAPSULAMA OD 2 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Alkindi 2 mg granule u kapsulama za otvaranje  
hidrokortizon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 2 mg hidrokortizona.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule u kapsulama za otvaranje

50 kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne gutati kapsulu, rizik od gušenja.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Nakon otvaranja boce upotrijebiti kapsule unutar 60 dana.

Datum otvaranja:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Neurocrine Netherlands B.V.,  
Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1260/003 50 kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Alkindi 2 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**OZNAKA NA BOCI S KAPSULAMA OD 2 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Alkindi 2 mg granule u kapsulama za otvaranje  
hidrokortizon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 2 mg hidrokortizona.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule u kapsulama za otvaranje

50 kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne gutati kapsulu, rizik od gušenja.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Nakon otvaranja boce upotrijebiti kapsule unutar 60 dana.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Neurocrine Netherlands B.V.,  
Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1260/003 50 kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA S KAPSULAMA OD 5 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Alkindi 5 mg granule u kapsulama za otvaranje  
hidrokortizon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 5 mg hidrokortizona.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule u kapsulama za otvaranje

50 kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne gutati kapsulu, rizik od gušenja.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Nakon otvaranja boce upotrijebiti kapsule unutar 60 dana.

Datum otvaranja:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Neurocrine Netherlands B.V.,  
Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1260/004 50 kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Alkindi 5 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**OZNAKA NA BOCI S KAPSULAMA OD 5 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Alkindi 5 mg granule u kapsulama za otvaranje  
hidrokortizon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 5 mg hidrokortizona.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule u kapsulama za otvaranje

50 kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne gutati kapsulu, rizik od gušenja.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Nakon otvaranja boce upotrijebiti kapsule unutar 60 dana.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Neurocrine Netherlands B.V.,  
Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1260/004 50 kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**Alkindi 0,5 mg granule u kapsulama za otvaranje**

**Alkindi 1 mg granule u kapsulama za otvaranje**

**Alkindi 2 mg granule u kapsulama za otvaranje**

**Alkindi 5 mg granule u kapsulama za otvaranje**

hidrokortizon



**Upozorenje** Granule Alkindi dolaze u kapsuli koja se mora otvoriti prije uporabe, a nakon uporabe odložite praznu kapsulu izvan dosega djece. NE gutati kapsulu – može doći do gušenja kod male djece.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete davati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki onima u djeteta za kojeg je ovaj lijek propisan.
- Ako u djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Alkindi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete davati Alkindi
3. Kako davati Alkindi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Alkindi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### 1. Što je Alkindi i za što se koristi

Alkindi sadrži djelatnu tvar hidrokortizon. Hidrokortizon pripada skupini lijekova koji se nazivaju kortikosteroidi.

Hidrokortizon je sintetski oblik prirodnog hormona kortizola. Kortizol nastaje u nadbubrežnim žlijezdama u tijelu. Lijek Alkindi primjenjuje se u djece i adolescenata u dobi do 18 godina kada tijelo ne proizvodi dovoljno kortizola jer dio nadbubrežne žlijezde ne radi (adrenalna insuficijencija, koju često uzrokuje nasljedna bolest, koja se naziva kongenitalna adrenalna hiperplazija).

### 2. Što morate znati prije nego počnete davati Alkindi

**Nemojte davati Alkindi:**

- Ako je Vaše dijete alergično na hidrokortizon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Ako Vaše dijete ima poteškoće s gutanjem hrane ili je nedonošče koje se još ne može hraniti kroz usta.

## **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svojem endokrinologu ili ljekarniku prije davanja lijeka Alkindi:

- ako je Vašem djetetu loše ili ima infekciju. Endokrinolog će možda privremeno morati povećati dozu lijeka Alkindi; obratite se svojem endokrinologu ako je Vašem djetetu loše.
- ako Vaše dijete ima adrenalnu krizu. Ako Vaše dijete povraća ili mu je izrazito loše, možda mu je potrebna injekcija hidrokortizona. Vaš endokrinolog će Vas osposobiti za takvu primjenu lijeka u hitnim situacijama.
- ako se Vaše dijete mora cijepiti. Uzimanje lijeka Alkindi ne smije onemogućiti cijepljenje Vašeg djeteta. Obavijestite svojeg endokrinologa kada se Vaše dijete treba cijepiti.
- ako se Vaše dijete mora podvrgnuti operaciji. Prije operacije pravovremeno obavijestite anesteziologa da Vaše dijete dobiva lijek Alkindi.
- ako se Vaše dijete hrani putem nazogastrične sonde. Lijek Alkindi u granulama nije prikladan za davanje putem nazogastrične sonde jer granule mogu začepiti sondu.
- Kada Vaše dijete prelazi na lijek Alkindi s drugog pripravka hidrokortizona. Razlike između pripravaka hidrokortizona pri prelasku na lijek Alkindi mogu značiti da bi Vaše dijete moglo biti izloženo riziku od primanja netočne doze hidrokortizona u prvom tjednu nakon prelaska na lijek Alkindi. To može dovesti do rizika od adrenalne krize. Morate pažljivo pratiti svoje dijete u tjednu nakon prelaska na lijek Alkindi. Liječnik će Vam reći kad možete povećati dozu lijeka Alkindi ako postoje simptomi adrenalne krize, kao što su neuobičajen umor, glavobolja, povišena ili snižena temperatura ili povraćanje. Ako se to dogodi, potrebno je odmah potražiti liječničku pomoć.

Ne smijete prestati s davanjem lijeka Alkindi bez prethodne provjere sa svojim endokrinologom jer bi Vašem djetetu zbog toga vrlo brzo moglo biti izrazito loše.

Budući da lijek Alkindi zamjenjuje prirodni hormon kojeg Vaše dijete nema dovoljno, nuspojave su manje vjerojatne, međutim:

- Prevelike količine lijeka Alkindi mogu utjecati na rast Vašeg djeteta, stoga će endokrinolog prilagoditi dozu ovisno o veličini djeteta te će pomno pratiti rast Vašeg djeteta. Obavijestite svog endokrinologa ako ste zabrinuti zbog rasta svog djeteta (pogledajte dio 4).
- Prevelike količine lijeka Alkindi mogu utjecati na kosti Vašeg djeteta, stoga će endokrinolog prilagoditi dozu ovisno o veličini djeteta.
- Neki odrasli bolesnici koji su uzimali hidrokortizon postali su tjeskobni, deprimirani ili smeteni. Nije poznato može li se to dogoditi i djeci, ali obratite se svojem endokrinologu ako se Vaše dijete počne neuobičajeno ponašati nakon početka liječenja lijekom Alkindi (pogledajte dio 4).
- U nekih bolesnika koji su alergični na druge lijekove zabilježena je alergija na hidrokortizon. Odmah obavijestite svog endokrinologa ako Vaše dijete ima reakcije kao što su oticanje ili nedostatak zraka nakon dobivanja lijeka Alkindi.
- Obratite se svojem endokrinologu ako Vaše dijete ima zamućen vid ili druge poremećaje vida.

Nakon uzimanja lijeka Alkindi ponekad se granule lijeka mogu pojaviti u pelenama ili stolici djeteta. To je zbog toga što središte granula nije apsorbirano u crijevima nakon oslobađanja djelatne tvari. To ne znači da lijek neće djelovati i nema potrebe da djetetu dajete još jednu dozu lijeka.

## **Drugi lijekovi i Alkindi**

Obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Alkindi, što može značiti da će endokrinolog morati promijeniti dozu lijeka Alkindi koju Vaše dijete dobiva.

Endokrinolog može povećati dozu lijeka Alkindi koju Vaše dijete dobiva ako Vaše dijete prima neke druge lijekove, uključujući:

- lijekove za liječenje epilepsije: fenitoin, karbamazepin i okskarbazepin
- lijekove za liječenje infekcija (antibiotici): rifampicin i rifabutin
- lijekove naziva barbiturati, koji se mogu primjenjivati u liječenju konvulzija (uključujući fenobarbital i primidon)
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje AIDS-a: efavirenz i nevirapin.

Endokrinolog može smanjiti dozu lijeka Alkindi koju Vaše dijete dobiva ako Vaše dijete prima neke druge lijekove, uključujući:

- lijekove koji se primjenjuju za liječenje gljivičnih oboljenja: itraconazol, posakonazol i vorikonazol
- lijekove za liječenje infekcija (antibiotici): eritromicin i klaritromicin
- lijek koji se primjenjuje za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) i AIDS-a: ritonavir.

### **Alkindi s hranom i pićem**

Neke vrste hrane i pića mogu utjecati na način djelovanja lijeka Alkindi i zahtijevati da endokrinolog smanji dozu lijeka koju Vaše dijete dobiva. One uključuju:

- sok od grejpa.
- sladić.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Hidrokortizon se može primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja, kada tijelo ne proizvodi dovoljno kortizola.

Nema podataka o učincima lijeka Alkindi na plodnost.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Lijek Alkindi ne utječe na sposobnost djeteta da obavlja zadatke koji zahtijevaju određene vještine (npr. vožnja bicikla) ili upravlja strojevima.

## **3. Kako davati Alkindi**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik. Provjerite s njima ako niste sigurni.

Vaš će endokrinolog odrediti pravu dozu lijeka Alkindi na temelju tjelesne težine ili veličine (površine tijela) Vašeg djeteta te će kasnije, kako dijete raste, prilagođavati i dozu lijeka. Tijekom bolesti, kod kirurških zahvata i u vrijeme ozbiljnog stresa endokrinolog može predložiti uzimanje dodatnih doza lijeka Alkindi te preporučiti da Vaše dijete dobiva drugi kortikosteroid umjesto lijeka Alkindi ili u kombinaciji s lijekom Alkindi.

### **Kako davati ovaj lijek**

Granule se moraju davati u usta i ne smiju se žvakati. Ovojnica kapsule ne smije se progutati, nego je treba pažljivo otvoriti na sljedeći način:

## Kako otvoriti kapsulu lijeka Alkindi i dati granule

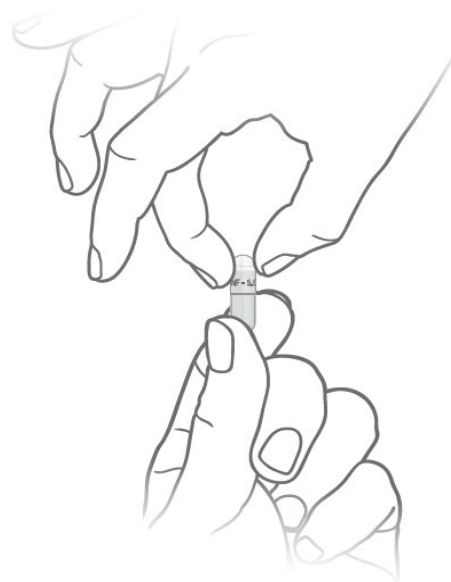
**1** Držite kapsulu tako da se tekst nalazi na gornjem dijelu i kucnite kapsulu prstom kako biste bili sigurni da se granule nalaze u donjem dijelu



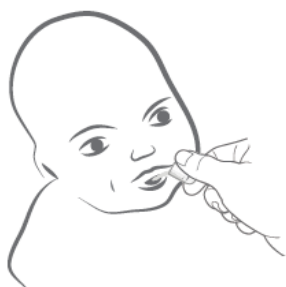
**2** Lagano stisnite donji dio kapsule



**3** Odvrnite gornji dio kapsule



**4** Isipajte sve granule iz kapsule



Granule sipajte izravno na jezik djeteta

Bez obzira na način primjene, kucnite kapsulu prstom kako bi se u potpunosti ispraznila.

Ako granule dajete izravno u usta, neposredno nakon primjene dajte djetetu piće (npr. vodu, mlijeko, majčino mlijeko ili mliječnu formulu) kako biste bili sigurni da je progutalo sve granule.

Ako dajete granule posipane na žlicu kašaste hrane, odmah je dajte djetetu (unutar 5 minuta) i nemojte ostavljati za kasniju uporabu.

**NEMOJTE** dodavati granule u tekućinu prije primjene jer to može dovesti do primjene manje od pune doze, a može i narušiti prikrivanje okusa te bi se mogao osjetiti gorak okus hidrokortizona.



**ILI** isipajte sve granule izravno na žlicu koju potom stavite u usta djetetu

**⚠ Upozorenje** Granule Alkindi dolaze u kapsuli koja se mora otvoriti prije uporabe, a nakon uporabe odložite praznu kapsulu izvan dosega djece. **NE** gutati kapsulu – može doći do gušenja kod male djece.

**ILI** kod djece koja mogu jesti kašastu hranu, posipajte granule na žlicu kašaste hrane koja je hladna ili sobne temperature (kao što je jogurt ili voćni pire) te je odmah dajte djetetu



**Ako ste dali više lijeka Alkindi nego što ste trebali**

Ako ste djetetu dali više lijeka Alkindi nego što ste trebali, što prije se obratite svojem endokrinologu ili ljekarniku radi daljnjih savjeta.

**Ako ste zaboravili dati Alkindi ili je dijete primilo nepotpunu dozu**

Ako djetetu niste dali potpunu dozu lijeka Alkindi, dajte mu tu dozu čim se sjetite, te sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme, čak i ako to znači da će dijete dobiti dvije doze odjednom.

Obratite se liječniku ako Vaše dijete povrati ili ispljune većinu granula u dozi koju ste mu dali jer može biti potrebno ponoviti dozu da bi se izbjegla adrenalna insuficijencija.

**Ako prestanete davati Alkindi**

Nemojte prestati s davanjem lijeka Alkindi djetetu bez prethodnog savjetovanja s endokrinologom. Nagli prekid uzimanja lijeka mogao bi brzo dovesti do toga da Vašem djetetu bude izrazito loše.

**Ako Vašem djetetu bude loše**

Obavijestite svojeg endokrinologa ili ljekarnika ako se Vaše dijete razboli, doživi težak stres, ozljedu ili se treba podvrgnuti kirurškom zahvatu jer će endokrinolog u tim okolnostima možda morati povećati dozu lijeka Alkindi (pogledajte dio 2.).

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

**4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti u svakoga.

Kod lijekova s hidrokortizonom koji se primjenjuju kao zamjena za kortizol zabilježene su sljedeće nuspojave:

Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

- Promjene u ponašanju, uključujući:
  - gubitak dodira sa stvarnošću (psihoza) s doživljavanjem stvari koje nisu stvarne (halucinacije) i mentalnu zbunjenost (delirij)
  - osjećaj prevelike uzbuđenosti i prekomjernu aktivnost (manija)
  - intenzivan osjećaj sreće i uzbuđenja (euforija).

Ako Vaše dijete izrazito promijeni ponašanje, obratite se svojem endokrinologu (pogledajte dio 2.).

- Bol u želucu (gastritis) ili mučnina.

Obratite se svojem endokrinologu ako se dijete žali na navedene poteškoće.

- Promjene u razini kalija u krvi koje uzrokuju pretjeranu lužnatost tjelesnih tkiva ili tekućina (hipokalemička alkaloza).

Endokrinolog će pratiti razine kalija u Vašeg djeteta kako bi uočio bilo kakve promjene.

Dugotrajno liječenje hidrokortizonom može biti povezano s promjenama u razvoju kostiju i usporenim rastom. Endokrinolog će pratiti rast Vašeg djeteta i njegove kosti (pogledajte dio 2.).

## Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Alkindi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

Nakon otvaranja boce upotrijebiti kapsule unutar 60 dana.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svojeg ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Alkindi sadrži

- Djelatna tvar je hidrokortizon.
- Alkindi 0,5 mg granule u kapsulama za otvaranje: jedna kapsula sadrži 0,5 mg hidrokortizona.
- Alkindi 1 mg granule u kapsulama za otvaranje: jedna kapsula sadrži 1 mg hidrokortizona.
- Alkindi 2 mg granule u kapsulama za otvaranje: jedna kapsula sadrži 2 mg hidrokortizona.
- Alkindi 5 mg granule u kapsulama za otvaranje: jedna kapsula sadrži 5 mg hidrokortizona.
- Ostali sastojci su mikrokristalična celuloza, hipromeloza, magnezijev stearat i etilceluloza.
- Kapsula se sastoji od hipromeloze.
- Tinta za označavanje na kapsuli jačine 0,5 mg sadrži šelak, propilenglikol, koncentriranu otopinu amonijaka, kalijev hidroksid i crveni željezov oksid (E172).
- Tinta za označavanje na kapsuli jačine 1 mg sadrži šelak, propilenglikol, koncentriranu otopinu amonijaka i indigotin (E132).
- Tinta za označavanje na kapsuli jačine 2 mg sadrži šelak, propilenglikol, koncentriranu otopinu amonijaka, indigotin (E132), žuti željezov oksid (E172) i titanijev dioksid (E171).
- Tinta za označavanje na kapsuli jačine 5 mg sadrži šelak, propilenglikol, koncentriranu otopinu amonijaka, kalijev hidroksid, titanijev dioksid (E171) i crni željezov oksid (E172).

### Kako Alkindi izgleda i sadržaj pakiranja

Granule su bijele do bjelkaste i nalaze se u prozirnoj i bezbojnoj tvrdoj kapsuli za otvaranje: jačina je otisnuta na kapsuli.

- Alkindi 0,5 mg granule u kapsulama za otvaranje: na kapsuli (dužine oko 25,3 mm) je oznaka „INF-0.5” otisnuta crvenom tintom.
- Alkindi 1 mg granule u kapsulama za otvaranje: na kapsuli (dužine oko 25,3 mm) je oznaka „INF-1.0” otisnuta plavom tintom.
- Alkindi 2 mg granule u kapsulama za otvaranje: na kapsuli (dužine oko 25,3 mm) je oznaka „INF-2.0” otisnuta zelenom tintom.
- Alkindi 5 mg granule u kapsulama za otvaranje: na kapsuli (dužine oko 25,3 mm) je oznaka „INF-5.0” otisnuta sivom tintom.

Lijek Alkindi dostupan je u plastičnim bocama od polietilena visoke gustoće.  
Veličina pakiranja: jedna boca koja sadrži 50 kapsula.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

Delpharm Lille SAS  
Parc d'Activités Roubaix-Est  
22 rue de Toufflers CS 50070  
Lys Lez Lannoy, 59 452  
Francuska

Skyepharma Production S.A.S.  
Zone Industrielle Chesnes Ouest  
55 Rue du Montmurier  
Saint-Quentin-Fallavier, 38070  
Francuska

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.