

Alkindi

M R (F)

FrostPharma

Granulat i kapslar avsedda att öppnas 0,5 mg
(Granulatet är vitt till benvitt, inneslutet i en transparent, färglös
hård kapsel)

Kortikosteroider för systemiskt bruk, glukokortikoider

Aktiv substans:

Hydrokortison

ATC-kod:

H02AB09

Läkemedel från FrostPharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen

Texten nedan gäller för:

Alkindi granulat i kapslar avsedda att öppnas 0,5 mg, 1 mg, 2 mg
och 5 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Subventioneras endast för patienter för vilka tablettbehandling inte
är lämpligt.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-10-16.

Indikationer

Ersättningsbehandling vid binjurebarkinsufficiens hos spädbarn, barn och ungdomar (från födelsen till <18 års ålder).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Patienter med dysfagi eller prematura spädbarn som ännu inte börjat inta föda peroralt.

Dosering

Dosering

Dosen måste anpassas individuellt efter patientens svar på behandlingen. Lägsta möjliga dos ska användas.

Det kliniska svaret måste övervakas och patienterna noga observeras avseende tecken som kan tyda på att dosen behöver justeras, t.ex. förändring av klinisk status till följd av sjukdomsremission eller exacerbation, individens mottaglighet för läkemedlet samt inverkan av stressfaktorer (t.ex. operation, infektion eller trauma). Vid stress kan dosen behöva höjas tillfälligt.

Ersättningsbehandling vid primär och sekundär binjurebarkinsufficiens

Alkindi ges som ersättningsbehandling genom peroral administrering av granulat enligt klinisk praxis, med en dos som titreras i enlighet med individens kliniska svar på behandlingen.

Rekommenderad hydrokortison-dos vid ersättningsbehandling är 8-10 mg/m²/dag till patienter med enbart binjurebarkinsufficiens och 10-15 mg/m²/dag till patienter med kongenital binjurebarkshyperplasi (CAH), vanligen uppdelat på tre eller fyra doser.

Hos patienter med viss återstående endogen kortisolproduktion kan en lägre dos vara tillräcklig.

I situationer där kroppen utsätts för kraftig fysisk och/eller psykisk stress kan patienterna behöva en högre dos, särskilt på eftermiddagen eller kvällen.

Preoperativt, vid allvarligt trauma eller allvarlig sjukdom hos patient med känd binjurebarkinsufficiens eller osäker reserv av binjurebarkshormoner

Narkosläkaren måste före en operation informeras om huruvida patienten tar eller tidigare har tagit kortikosteroider.

I mindre allvarliga situationer som inte kräver parenteral administrering av hydrokortison, t.ex. vid låggradiga infektioner, måttlig feber oavsett orsak, samt påfrestande situationer som mindre operationer, måste man vara mycket uppmärksam på risken för akut binjurebarksvikt. Den normala orala dosen av ersättningsbehandlingen ska ökas tillfälligt, vilket innebär att den vanliga totala dagliga dosen Alkindi ska fördubblas eller tredubblas. När den tillstötande sjukdomen gått över kan patienten åter få Alkindi i normal ersättningsdos.

I svåra fall behövs omedelbar dosökning och den perorala administreringen av hydrokortison måste bytas ut mot parenteral behandling. Parenteral administrering av hydrokortison är

motiverat vid övergående sjukdomsepisoder såsom svåra infektioner, särskilt gastroenterit med kräkningar och/eller diarré, hög feber oavsett orsak eller stark fysisk stress, t.ex. svåra olyckor och operationer under narkos. Om parenteralt hydrokortison måste ges ska patienten behandlas på en inrättning där återupplivningsutrustning finns tillgänglig i händelse av binjurekris (akut binjurebarksvikt).

Byte från konventionell oral glukokortikoidbehandling till Alkindi

När patienter byter från konventionell oral ersättningsbehandling med hydrokortison till Alkindi kan samma totala dagliga dos ges. Alkindi är terapeutiskt likvärdigt med konventionella hydrokortison-tabletter.

Administreringsätt

Granulatet måste ges peroralt och ska inte tuggas. Kapselhöljet får inte sväljas utan ska försiktigt öppnas på följande sätt:

- Håll kapseln så att styrkan som är tryckt på kapseln är riktad uppåt. Knacka på kapseln så att allt granulat befinner sig i kapselns nedre halva.
- Kläm försiktigt ihop nederdelen på kapseln.
- Vrid av kapselns överdel.
- Granulatet hålls antingen direkt på barnets tunga eller på en sked som placeras i barnets mun. Till barn som kan äta mjuk mat kan granulatet strös över en sked kall eller rumstempererad mjuk mat (t.ex. yoghurt eller fruktpuré) och ges omedelbart.
- Oavsett vilken metod som används ska man knacka på kapseln för att säkerställa att allt granulat ges.

Omedelbart efter administreringen ska barnet dricka t.ex. vatten, mjölk, bröstmjök eller bröstmjölk ersättning för att säkert svälja allt granulat.

Om granulatet strös över en sked mjuk mat ska det ges direkt (inom 5 minuter) och får inte sparas för senare användning.

Granulatet får inte hällas i vätska eftersom det kan leda till att barnet inte får i sig hela dosen. Det kan också påverka smakmaskeringen och göra att hydrokortisonets bittra smak framträder.

Ge inte granulatet via sondmatningsslang – det finns risk för stopp i slangen.

Detaljerad information med bilder som illustrerar hur man ger granulatet finns i bipacksedeln.

Varningar och försiktighet

Akut binjurebarksvikt

Om ett barn kräks eller blir akut sjukt ska parenteralt hydrokortison ges utan dröjsmål. Vårdarna ska få utbildning i parenteral administrering i händelse av en akutsituation.

Plötsligt avbrott i behandlingen med Alkindi kan leda till akut binjurebarksvikt och dödsfall. Sekundär binjurebarkinsufficiens orsakad av läkemedelsanvändning kan bli följden om kortikosteroider sätts ut för snabbt. Risken kan minimeras genom gradvis dosminskning. Denna typ av relativa insufficiens kan kvarstå i flera månader efter att behandlingen avbrutits, varför behandling med kortikosteroider åter ska sättas in om en stressituation skulle uppkomma under denna period.

Infektioner och vaccinationer

Ersättningsbehandling med kortikosteroider till personer med binjurebarkinsufficiens orsakar inte immunsuppression och är därför inte någon kontraindikation för administrering av levande vacciner.

Sannolikheten för infektion vid ersättningsbehandling med hydrokortison bör inte vara högre, men alla infektioner ska tas på allvar och steroider med stressdosering sätts in tidigt (se avsnitt Dosering). Patienter med binjurebarkinsufficiens löper risk att drabbas av livshotande akut binjurebarksvikt vid en infektion, varför vaksamheten på infektioner ska vara hög och specialistråd sökas tidigt.

Biverkningar av ersättningsbehandling med kortikosteroider

De flesta biverkningarna av kortikosteroider är relaterade till dosens storlek och behandlingstidens längd. Biverkningar är därför mindre sannolika när kortikosteroider används som ersättningsbehandling.

Kortikosteroider kan orsaka tillväxthämning hos spädbarn, barn och ungdomar, något som kan vara irreversibelt. Behandlingen ska begränsas till minsta möjliga dos som krävs för att nå önskad klinisk respons. När dosminskning är möjlig ska den ske stegvis. Kraftig viktökning med minskad längdtillväxt eller andra symtom och tecken på Cushings syndrom tyder på alltför höga doser av ersättningsbehandling med glukokortikoider. Spädbarn måste genomgå täta kontroller och bedömas minst var tredje till fjärde månad avseende tillväxt, blodtryck och allmänt välbefinnande.

Bentätheten kan bli lägre hos barn som får högre doser ersättningssteroider. Den lägsta steroiddos som ger lämplig respons hos den enskilda patienten ska användas.

Patienterna och/eller deras vårdare ska informeras om de potentiellt allvarliga psykiatriska biverkningarna eufori, mani, psykos med hallucinationer och delirium som har setts hos vuxna patienter vid ersättningsbehandling med hydrokortison (se avsnitt Biverkningar). Symtomen uppstår vanligtvis inom några få dagar eller veckor efter behandlingsstarten. Risken kan vara högre vid höga doser/systemisk exponering (se även avsnitt Interaktioner), även om dosnivån inte gör det möjligt att förutsäga reaktionens debut, typ, svårighetsgrad eller varaktighet. De flesta biverkningar går tillbaka antingen efter att dosen reducerats eller behandlingen satts ut, men specifik behandling kan behövas. Patienter/vårdare ska uppmanas att söka vård om oroväckande psykologiska symtom utvecklas, särskilt om depression eller självmordstankar misstänks. Patienter/vårdare ska även vara uppmärksamma på möjliga psykiska störningar som kan uppträda antingen under eller omedelbart efter en stegvis dosreducering/utsättning av systemiska steroider, även om dessa reaktioner är sällsynta.

Sällsynta fall av anafylaktoida reaktioner har inträffat hos patienter som får kortikosteroider, särskilt hos patienter som tidigare haft allergiska reaktioner mot läkemedel.

Synrubbning

Synrubbning kan förekomma vid systemisk och lokal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom som dimsyn eller andra synrubbningar ska remiss till oftalmolog övervägas för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta

katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar som central serös korioretinopati, som har rapporterats efter användning av systemiska och lokala kortikosteroider.

Utsöndring av granulat

Granulaten kan ibland ses i avföringen eftersom kärnan i granulatet inte absorberas i tarmen när den aktiva substansen har frisatts. Det betyder inte att läkemedlet inte har haft effekt och patienten ska inte ta någon extra dos av denna anledning.

Sondmatning

Alkindi granulat är inte lämpligt för användning via nasogastrisk sond eftersom det kan leda till stopp i sonden.

Interaktioner

Hydrokortison metaboliseras av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig administrering av läkemedel som hämmar eller inducerar CYP3A4 kan därför leda till oönskade förändringar av Alkindi-koncentrationen i serum med risk för biverkningar, särskilt akut binjurebarksvikt. När sådana läkemedel används kan dosjusteringar förväntas och patienterna ska övervakas noga. Läkemedel som inducerar CYP3A4 och eventuellt kräver högre dos Alkindi är bland annat följande:

- antiepileptika: fenytoin, karbamazepin och oxkarbazepin
- antibiotika: rifampicin och rifabutin
- barbiturater som fenobarbital och primidon
- antiretrovirala läkemedel: efavirenz och nevirapin.

Läkemedel/substanser som hämmar CYP3A4 och eventuellt kräver lägre dos Alkindi är bland annat följande:

- antimykotika: itrakonazol, posakonazol och vorikonazol
- antibiotika: erytromycin och klaritromycin
- antiretrovirala läkemedel: ritonavir - grapefruktjuice - lakrits.

Graviditet

Kategori A.

Hydrokortison som ersättningsbehandling kan användas under graviditet. Kortikosteroidernas förmåga att passera moderkakan varierar mellan olika typer av kortikosteroider, men hydrokortison passerar moderkakan med lätthet.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter av kortikosteroider (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Amning

Grupp II.

Hydrokortison som ersättningsbehandling kan användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om eventuella effekter av Alkindi på fertiliteten.

Trafik

Alkindi har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt 30 friska (men dexametasonsupprimerade) vuxna män i två fas 1-studier, och 24 pediatrika patienter med

binjurebarkinsufficiens i två fas 3-studier, har behandlats med Alkindi. Man såg inga biverkningar och inga episoder med akut binjurebarksvikt i någon av studierna.

Sammanfattande tabell över biverkningar

I den vetenskapliga litteraturen har följande biverkningar rapporterats hos vuxna patienter som använt andra hydrokortisonläkemedel när dessa givits som ersättningsbehandling vid binjurebarkinsufficiens, med ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem enligt MedDRA	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Psykos med hallucinationer och delirium Mani Eufori
Magtarmkanalen	Gastrit Illamående
Njurar och urinvägar	Hypokalemisk alkalos

I historiska kohorter med vuxna som behandlats för CAH sedan barndomen har man konstaterat reducerad bentäthet och ökad frakturfrekvens samt tillväxthämning (se avsnitt Varningar och försiktighet). Det är oklart om detta har samband med hydrokortisonbehandling med gällande behandlingsregimer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal

uppmannas att rapportera varje misstänkt biverkning till
Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Rapporter om akut toxicitet och/eller dödsfall efter överdosering av hydrokortison är sällsynta. Det finns ingen antidot. Behandling är troligen inte indicerad för reaktioner på grund av kronisk förgiftning såvida inte patienten lider av en sjukdom som gör honom/henne ovanligt känslig för negativa effekter av hydrokortison.

Symtomatisk behandling ska sättas in efter behov.

Den biologiska halveringstiden för hydrokortison är cirka 100 minuter.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Hydrokortison är en glukokortikoid. Glukokortikoider är binjurebarkssteroider, såväl naturligt förekommande som syntetiska, som snabbt tas upp i kroppen från magtarmkanalen.

Farmakodynamisk effekt

Hydrokortison antas vara den viktigaste kortikosteroid som utsöndras av binjurebarken. Naturligt förekommande glukokortikoider (hydrokortison och kortison), som även har saltretinerande egenskaper, används som ersättningsbehandling vid brist på binjurebarkshormoner. De används också på grund av sin kraftiga antiinflammatoriska verkan vid sjukdomar i många organsystem.

Glukokortikoider har djupgående och varierande metabola effekter. Dessutom modifierar de kroppens immunsvär på olika stimuli.

Klinisk effekt

Pediatrik population

Den pivotala studien var en öppen prövning vid ett enda prövningscentrum, där en engångsdos gavs till 24 pediatrika patienter som var yngre än 6 år och som behövde ersättningsbehandling på grund av binjurebarkinsufficiens orsakad av CAH, primär binjuresvikt eller hypopituitarism. I studien deltog tre konsekutiva kohorter: den första omfattade 12 patienter i åldern 2 till <6 år, den andra omfattade 6 patienter i åldern 28 dagar till <2 år, och den tredje omfattade 6 nyfödda barn i åldern från födelsen till <28 dagar.

Av dessa 24 patienter hade 23 diagnosen CAH och 1 hade diagnosen hypopituitarism med hypotyreos. 1 patient hade njurhypoplasi, 1 patient hade atopisk dermatit och 1 patient hade rinit. I studien användes en engångsdos Alkindi granulat motsvarande föregående morgons dos för varje patients vanliga glukokortikoidbehandling. Den Alkindidos som gavs varierade från 1 mg till 4 mg.

Föräldrar/vårdare (och om möjligt barnen) bedömde smaken hos Alkindi efter administreringen med användning av en 5-punkts Likertskala.

Eftersom detta var en studie av en engångsdos var det primära effektmåttet serumkortisol efter 60 minuter. Alkindi befanns öka kortisolvärdena från baslinjen hos alla 24 patienterna så som

förväntat: medianvärdet för baslinjekortisol var 14,1 mmol/l (intervall 14,1-104,5), medianvärdet för C_{\max} var 535,2 mmol/l (intervall 346,2-1 445,1).

Alkindi fick positiva omdömen vad gällde smaken. Bland föräldrar och vårdare som tillfrågades om hur barnet upplevde läkemedlet (n=23), instämde eller instämde 82,6 procent helt i att barnet tyckte det var lätt att svälja Alkindi. 65,2 procent instämde eller instämde helt i att barnet uppvisade en positiv reaktion efter att ha fått Alkindi, 95,5 procent skulle gärna ge barnet Alkindi i framtiden, och 95,5 procent uppgav att de föredrog Alkindi som behandling till sitt barn framför det kortison de brukade ge. Av de 12 barnen i kohort 1 (ålder 2,6-4,7 år) besvarade 6 stycken ett anpassat frågeformulär om läkemedlets smak. ≥ 50 procent av deltagarna uppgav att smaken, munkänslan och nedsväljningen var mycket bra och att de troligen skulle ta läkemedlet igen. 68,8 procent av friska vuxna frivilliga har beskrivit smaken som neutral.

Farmakokinetik

Absorption

Efter peroral administrering absorberas hydrokortison snabbt från magtarmkanalen.

Biotillgängligheten för oralt Alkindi 4x5 mg var cirka 87 procent vid jämförelse med intravenöst hydrokortison hos friska vuxna frivilliga män som var dexametasonsupprimerade.

Administrering av Alkindi tillsammans med mjuk mat (yoghurt och fruktpuré) har studerats *in vitro* utan att några signifikanta effekter på upplösningen har observerats.

Distribution

Minst 90 procent av det cirkulerande hydrokortisonet är reversibelt bundet till proteiner.

Två proteinfraktioner binder hydrokortison. Ett av dem, kortikosteroidbindande globulin, är ett glykoprotein och det andra är albumin.

Metabolism och eliminering

Hydrokortison metaboliseras i levern och i de flesta av kroppens vävnader till hydrerade och metaboliserade former som tetrahydrokortison och tetrahydrokortisol som utsöndras i urinen, främst konjugerade till glukuronider, tillsammans med en mycket liten andel oförändrat hydrokortison.

Terminal halveringstid för hydrokortison är cirka 1,5 timme efter intravenös och peroral dosering av hydrokortisontabletter och Alkindi hos dexametasonsupprimerade friska vuxna frivilliga män. Inga studier har utförts på patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Prekliniska uppgifter

Administrering av kortikosteroider till dräktiga djur kan orsaka onormal fosterutveckling med bland annat gomspalt, intrauterin tillväxthämning och effekter på hjärnans tillväxt och utveckling.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Alkindi 0,5 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas

Varje kapsel innehåller 0,5 mg hydrokortison

Alkindi 1 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas

Varje kapsel innehåller 1 mg hydrokortison

Alkindi 2 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas

Varje kapsel innehåller 2 mg hydrokortison

Alkindi 5 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas

Varje kapsel innehåller 5 mg hydrokortison

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Granulat

Mikrokristallin cellulosa

Hypromellos

Magnesiumstearat

Etylcellulosa

Kapsel

Hypromellos

Tryckbläck

Alla tryckbläck innehåller	shellack, propylenglykol, ammoniak, koncentrerad
Styrka (bläckets färg)	Innehåller även:
0,5 mg (rött)	röd järnoxid (E172), kaliumhydroxid
1 mg (blått)	indigokarmin (E132)
2 mg (grönt)	

	indigokarmin (E132), gul järnoxid (E172), titandioxid (E171)
5 mg (grått)	titandioxid (E171), svart järnoxid (E172), kaliumhydroxid

Blandbarhet

Ej relevant

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för hydrokortison är framtagen av företaget McNeil för Daktacort®

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av hydrokortison kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att hydrokortison är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Det kan inte uteslutas att hydrokortison kan bioackumuleras, då data saknas.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Efter första öppnandet: 60 dagar.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalburken. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Granulat i kapslar avsedda att öppnas 0,5 mg Granulatet är vitt till benvitt, inneslutet i en transparent, färglös hård kapsel
1 x 50 kapsel/kapslar burk, 518:66, (F), Övriga förskrivare:
tandläkare

Granulat i kapslar avsedda att öppnas 1 mg Granulatet är vitt till benvitt, inneslutet i en transparent, färglös hård kapsel
1 x 50 kapsel/kapslar burk, 991:08, (F), Övriga förskrivare:
tandläkare

Granulat i kapslar avsedda att öppnas 2 mg Granulatet är vitt till benvitt, inneslutet i en transparent, färglös hård kapsel
1 x 50 kapsel/kapslar burk, 1935:89, (F), Övriga förskrivare:
tandläkare

Granulat i kapslar avsedda att öppnas 5 mg Granulatet är vitt till benvitt, inneslutet i en transparent, färglös hård kapsel
1 x 50 kapsel/kapslar burk, 4770:36, (F), Övriga förskrivare:
tandläkare

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

- Granulat i kapslar avsedda att öppnas 0,5 mg
- Granulat i kapslar avsedda att öppnas 1 mg
- Granulat i kapslar avsedda att öppnas 2 mg
- Granulat i kapslar avsedda att öppnas 5 mg