

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Alkindi 0,5 mg granulés en gélules à ouvrir  
Alkindi 1 mg granulés en gélules à ouvrir  
Alkindi 2 mg granulés en gélules à ouvrir  
Alkindi 5 mg granulés en gélules à ouvrir

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Alkindi 0,5 mg granulés en gélules à ouvrir

Chaque gélule contient 0,5 mg d'hydrocortisone

Alkindi 1 mg granulés en gélules à ouvrir

Chaque gélule contient 1 mg d'hydrocortisone

Alkindi 2 mg granulés en gélules à ouvrir

Chaque gélule contient 2 mg d'hydrocortisone

Alkindi 5 mg granulés en gélules à ouvrir

Chaque gélule contient 5 mg d'hydrocortisone

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés en gélules à ouvrir.

Les granulés sont de couleur blanche à blanc cassé et contenus dans une gélule incolore transparente (de taille 00el).

Alkindi 0,5 mg granulés en gélules à ouvrir

La gélule porte la mention « INF-0.5 » imprimée à l'encre rouge.

Alkindi 1 mg granulés en gélules à ouvrir

La gélule porte la mention « INF-1.0 » imprimée à l'encre bleue.

Alkindi 2 mg granulés en gélules à ouvrir

La gélule porte la mention « INF-2.0 » imprimée à l'encre verte.

Alkindi 5 mg granulés en gélules à ouvrir

La gélule porte la mention « INF-5.0 » imprimée à l'encre grise.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de substitution au cours de l'insuffisance surrénale chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent (de la naissance à un âge < 18 ans).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La dose doit être ajustée individuellement en fonction de la réponse du patient. La plus faible dose possible doit être utilisée.

Une surveillance de la réponse clinique est nécessaire et il convient d'observer attentivement les patients afin de déceler des signes qui pourraient nécessiter une adaptation posologique, y compris des modifications de l'état clinique résultant de rémissions ou d'exacerbations de la maladie, d'une réponse individuelle au médicament et de l'effet du stress (par exemple, intervention chirurgicale, infection, traumatisme). Lors d'un stress, il peut être nécessaire d'augmenter temporairement la dose.

#### Traitement de substitution au cours de l'insuffisance surrénale primaire et secondaire

Alkindi est un traitement de substitution composé de granulés administrés par voie orale, conformément à la pratique clinique, en une dose devant être titrée en fonction de la réponse clinique individuelle.

Les doses substitutives recommandées d'hydrocortisone sont de 8-10 mg/m<sup>2</sup>/jour pour les patients présentant une insuffisance surrénale et de 10-15 mg/m<sup>2</sup>/jour pour les patients présentant une hyperplasie surrénale congénitale (HSC), généralement en trois ou quatre doses fractionnées.

Chez les patients présentant une production endogène de cortisol résiduelle, une dose plus faible peut être suffisante.

Dans les situations où l'organisme est exposé à un stress physique et/ou mental excessif, les patients peuvent avoir besoin d'une dose plus élevée, en particulier l'après-midi ou le soir.

#### En préopératoire, dans le cas d'un traumatisme ou d'une maladie grave chez des patients présentant une insuffisance surrénale connue ou une réserve surrénalienne incertaine

En préopératoire, les anesthésistes doivent être informés que le patient prend des corticostéroïdes ou a pris auparavant des corticostéroïdes.

Dans les situations moins sévères où l'administration parentérale d'hydrocortisone n'est pas nécessaire, par exemple lors d'infections de bas grade, de fièvre modérée, quelle qu'en soit la cause, et de situations génératrices de stress telles que des interventions chirurgicales mineures, le risque de développer une insuffisance surrénale aiguë doit être pris en compte et la dose substitutive quotidienne normale administrée par voie orale doit être temporairement augmentée. Il convient d'augmenter la dose quotidienne totale d'Alkindi en doublant ou en triplant la dose habituelle. Une fois l'épisode de maladie intercurrente terminé, une dose substitutive normale d'Alkindi peut à nouveau être administrée.

Dans les cas sévères, une augmentation de la dose est nécessaire immédiatement et l'administration d'hydrocortisone par voie orale doit être remplacée par une administration parentérale. L'administration parentérale d'hydrocortisone est justifiée en cas de maladies transitoires telles qu'une infection sévère, en particulier la gastroentérite accompagnée de vomissements et/ou de diarrhées, les épisodes de fièvre élevée, quelle qu'en soit la cause, ou de stress physique important, par exemple en

cas d'accidents graves ou d'interventions chirurgicales sous anesthésie générale. Lorsqu'une administration parentérale d'hydrocortisone est nécessaire, le patient doit être traité dans une infrastructure disposant d'un équipement de réanimation en cas d'évolution vers une poussée d'insuffisance surrénalienne.

#### Remplacement du traitement classique avec les glucocorticoïdes oraux par Alkindi

Lors du remplacement d'un traitement de substitution classique avec de l'hydrocortisone par voie orale, écrasée ou composée, par Alkindi, il est possible de donner une dose quotidienne totale identique. Alkindi est un équivalent thérapeutique des formulations orales classiques d'hydrocortisone. Lorsqu'un patient remplace d'autres formulations orales d'hydrocortisone par Alkindi, une éventuelle imprécision dans le dosage de ces autres formulations peut entraîner une baisse relative de l'exposition à l'hydrocortisone pour la même dose nominale, provoquant l'apparition de symptômes d'insuffisance ou de crise surrénaliennes (voir rubrique 4.4).

#### Dose oubliée

Si vous oubliez de donner à votre enfant une dose, donnez-lui cette dose dès que vous vous en souvenez ainsi que la dose suivante à l'heure habituelle même si vous êtes amené à donner à votre enfant deux doses en même temps.

#### Mode d'administration

Les granules doivent être administrés par voie orale et ne doivent pas être mâchés. L'enveloppe de la gélule ne doit pas être avalée mais soigneusement ouverte comme indiqué ci-après.

- La gélule est maintenue de sorte que le texte imprimée sur la gélule soit sur sa partie supérieure, et tapotée pour s'assurer que tous les granules se trouvent dans sa partie inférieure.
- La partie inférieure de la gélule est pressée doucement.
- La partie supérieure de la gélule est dévissée.
- Les granules sont soit versés directement sur la langue de l'enfant, soit versés dans une cuillère, qui est placée dans la bouche de l'enfant. Pour les enfants qui sont capables de prendre de la nourriture semi-solide, les granules peuvent être saupoudrés sur une cuillerée de nourriture semi-solide froide ou à température ambiante (telle que du yaourt ou de la compote de fruits) et donnés immédiatement.
- Quelle que soit la méthode utilisée, la gélule est tapotée pour s'assurer que tous les granules en sont extraits.

Immédiatement après l'administration, une boisson, telle que de l'eau, du lait, du lait maternel ou du lait maternisé doit être donnée pour faire en sorte que tous les granules soient avalés.

Si les granules sont saupoudrés sur une cuillerée de nourriture semi-solide, celle-ci doit être donnée immédiatement (dans les 5 minutes) et ne pas être conservée pour une utilisation ultérieure.

Les granules ne doivent pas être ajoutés à un liquide, car la dose ainsi délivrée peut être inférieure à la dose complète et le masquage du goût des granules peut être altéré, ce qui peut faire ressortir l'amertume de l'hydrocortisone.

Ne pas administrer par sonde nasogastrique en raison du risque d'obstruction de la sonde nasogastrique (voir rubrique 4.4).

Des schémas détaillés sur les modalités d'administration des granules sont inclus dans la notice.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients atteints de dysphagie ou nourrissons prématurés pour lesquels une alimentation par voie orale n'a pas été établie.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Poussée d'insuffisance surrénalienne

Lorsqu'un enfant vomit ou est souffrant de manière aiguë, une administration parentérale d'hydrocortisone doit être initiée sans tarder, les soignants doivent être formés à cette administration en urgence.

Une interruption brutale du traitement par hydrocortisone risque d'entraîner une poussée d'insuffisance surrénalienne et un décès. Une insuffisance corticosurrénalienne secondaire d'origine médicamenteuse peut résulter d'un sevrage trop rapide de corticostéroïdes et peut être minimisée par une réduction graduelle de la dose. Ce type d'insuffisance relative peut persister pendant des mois après l'interruption du traitement. Par conséquent, dans toute situation de stress survenant durant cette période, le traitement par corticostéroïde doit être rétabli.

Une crise surrénalienne peut se produire lors du remplacement des formulations orales classiques d'hydrocortisone, écrasées ou composées, par Alkindi. Dans la semaine qui suit ce remplacement, il est recommandé de procéder à une surveillance étroite des patients. Les professionnels de santé doivent informer les soignants et les patients que des doses supplémentaires d'Alkindi doivent être administrées si des symptômes d'insuffisance surrénalienne sont observés. Si cela s'avère nécessaire, une augmentation de la dose quotidienne totale d'Alkindi doit être envisagée et un médecin doit être consulté immédiatement.

##### Immunisation

Les traitements de substitution par corticostéroïdes pour les personnes atteintes d'insuffisance surrénale ne causent pas d'immunosuppression et ne sont donc pas des contre-indications à l'administration de vaccins vivants.

##### Infections

Une infection ne doit pas être plus susceptible de se produire avec une dose substitutive d'hydrocortisone, mais il convient de traiter sérieusement toutes les infections et d'instaurer rapidement l'administration de la dose supplémentaire de stéroïdes lié au stress (voir rubrique 4.2). Les patients atteints d'insuffisance surrénalienne présentent un risque de poussée d'insuffisance surrénalienne engageant le pronostic vital durant une infection. Par conséquent, lorsque la suspicion clinique d'infection est élevée, il convient de demander rapidement l'avis d'un spécialiste.

##### Effets indésirables du traitement de substitution par corticostéroïde

La plupart des effets indésirables des corticostéroïdes sont liés à la dose et à la durée de l'exposition. Des effets indésirables sont de ce fait moins susceptibles de se produire lorsque des corticostéroïdes sont utilisés comme traitement de substitution.

Les corticostéroïdes peuvent entraîner un retard de croissance chez les nourrissons, les enfants et les adolescents, qui peut être irréversible. Le traitement doit être limité à la dose minimale requise pour obtenir la réponse clinique souhaitée et lorsqu'une réduction de la dose est possible, la réduction doit être graduelle. Une prise de poids excessive ainsi qu'une vitesse de croissance ralentie ou d'autres symptômes ou signes du syndrome de Cushing indiquent une substitution excessive des glucocorticoïdes. Les nourrissons nécessitent un suivi fréquent et doivent être auscultés au minimum tous les 3 à 4 mois pour évaluer leur croissance, leur tension artérielle et leur bien-être général.

La densité minérale osseuse peut être impactée chez les enfants lorsque des doses plus élevées de stéroïdes de substitution sont utilisées. La dose minimale appropriée de stéroïde doit être utilisée en fonction de la réponse de chaque patient.

Les patients/et ou les soignants doivent être avertis que des effets indésirables psychiatriques potentiellement graves (euphorie, manie, psychose avec hallucinations et délire) ont été observés chez des patients adultes recevant des doses substitutives d'hydrocortisone (voir rubrique 4.8). Les symptômes mettent généralement quelques jours ou quelques semaines à apparaître après l'instauration du traitement. Les risques peuvent être accrus avec des doses élevées/une exposition systémique (voir également rubrique 4.5), mais les niveaux de dose ne permettent pas de prédire l'apparition, le type, la sévérité ou la durée de ces effets indésirables. La plupart des effets indésirables disparaissent après réduction de la dose ou suppression du médicament, mais parfois un traitement particulier peut s'avérer nécessaire. Il faut encourager les patients/soignants à consulter un médecin si des symptômes psychologiques inquiétants se développent, notamment en cas de suspicion d'humeur dépressive ou d'idées suicidaires. Les patients/soignants doivent également être conscients de l'apparition possible de troubles psychiatriques, soit pendant, soit immédiatement après la diminution de la dose ou de l'arrêt des stéroïdes systémiques, bien que des effets indésirables de ce type n'aient été que rarement signalés.

De rares cas de réactions anaphylactiques se sont produits chez des patients recevant des corticostéroïdes, en particulier lorsque le patient a des antécédents d'allergie aux médicaments.

#### Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent être signalés lors de la prise de corticostéroïdes systémiques et topiques. Si un patient présente des symptômes tels qu'une vision floue ou d'autres troubles visuels, il convient de l'adresser à un ophtalmologue pour une évaluation des causes possibles, qui peuvent inclure la cataracte, le glaucome ou des maladies rares telles que la chorioretinopathie séreuse centrale qui ont été signalées après la prise de corticostéroïdes systémiques et topiques.

#### Excrétion des granulés

Des granulés peuvent parfois être observés dans les selles, comme le centre du granulé n'est pas absorbé dans l'intestin après qu'il a libéré la substance active. Cela ne signifie pas que le médicament a été inefficace et le patient ne doit pas prendre une autre dose pour cette raison.

#### Alimentation par sonde nasogastrique

Les granulés d'Alkindi ne sont pas appropriés pour une administration nasogastrique car ils peuvent provoquer une obstruction de la sonde.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'hydrocortisone est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 peut par conséquent conduire à des altérations indésirables des concentrations sériques d'Alkindi avec un risque de réactions indésirables, en particulier de poussée d'insuffisance surrénalienne. La nécessité d'une adaptation posologique lors de l'utilisation de ces médicaments peut être anticipée et il convient de surveiller étroitement les patients.

Les médicaments inducteurs du CYP3A4, qui nécessitent une possible augmentation de la dose d'Alkindi, comprennent sans toutefois s'y limiter :

- les anticonvulsivants phénytoïne, carbamazépine et oxcarbazépine ;
- les antibiotiques rifampicine et rifabutine ;
- les barbituriques tels que phénobarbital et primidone ;
- les médicaments antirétroviraux éfavirenz et névirapine.

Les médicaments/substances inhibiteurs du CYP3A4, qui nécessitent une possible diminution de la dose d'Alkindi, comprennent sans toutefois s'y limiter :

- les antifongiques itraconazole, posaconazole, voriconazole ;
- les antibiotiques érythromycine et clarithromycine ;
- le médicament antirétroviral ritonavir ;
- le jus de pamplemousse ;
- la réglisse.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

L'hydrocortisone comme traitement de substitution peut être utilisée pendant la grossesse. L'hydrocortisone est préférentiellement métabolisée par la 11 $\beta$ HSD2 placentaire en cortisone inactive, ce qui réduit l'exposition fœtale. Rien ne semble suggérer que le traitement de substitution avec l'hydrocortisone chez les femmes enceintes soit associé à des conséquences néfastes pour le fœtus. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité des corticostéroïdes sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

##### Allaitement

L'hydrocortisone comme traitement de substitution peut être utilisée pendant l'allaitement. L'hydrocortisone est excrétée dans le lait maternel. Toutefois, les doses d'hydrocortisone utilisées comme traitement de substitution n'ont probablement pas d'effet clinique significatif sur l'enfant.

##### Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur les effets potentiels d'Alkindi sur la fertilité.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Alkindi n'a aucun effet ou a un effet négligeable sur l'aptitude à exécuter des tâches spécialisées (par ex. rouler à bicyclette) ou à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Un total de 30 sujets mâles adultes sains (mais pour lesquels la dexaméthasone a été supprimée) dans deux études de phase 1 et 24 patients pédiatriques atteints d'insuffisance surrénale dans deux études de phase 3 ont été traités par Alkindi. Aucun effet indésirable ni aucun épisode de poussée d'insuffisance surrénalienne n'ont été observés lors de ces études.

En pratique clinique, la plupart des effets indésirables ont été d'intensité légère et ont disparu spontanément, mais une poussée d'insuffisance surrénalienne a été observée au moment de remplacer d'autres produits à base d'hydrocortisone ; il est donc conseillé de surveiller les patients au moment du changement de traitement (voir rubrique 4.4).

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans la littérature scientifique chez des patients adultes pour d'autres médicaments à base d'hydrocortisone administrés comme traitement de substitution au cours de l'insuffisance surrénale avec une fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 – Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence : indéterminée
Affections psychiatriques	Psychose avec hallucinations et délire Manie Euphorie
Affections gastro-intestinales	Gastrite Nausées
Affections du rein et des voies urinaires	Alcalose hypokaliémique

#### Description de certains effets indésirables

Lors du remplacement d'autres formulations d'hydrocortisone par Alkindi, l'imprécision posologique possible avec les autres formulations orales d'hydrocortisone peut entraîner une chute relative de l'exposition à l'hydrocortisone pour la même dose nominale, donnant lieu à des symptômes d'insuffisance surrénalienne tels que : fatigue, sommeil excessif, manque d'appétit ou poussée d'insuffisance surrénalienne (voir rubrique 4.4).

Des cohortes historiques d'adultes traités depuis l'enfance pour une HSC se sont avérées présenter une baisse de la densité minérale osseuse, des taux accrus de fracture et un retard de croissance (voir rubrique 4.4). Il ne peut être clairement établi si ces observations sont liées au traitement par hydrocortisone en utilisant les posologies actuelles de substitution.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Les cas de toxicité aiguë et/ou de décès suite à un surdosage d'hydrocortisone sont rares. Il n'existe pas d'antidote. Un traitement n'est probablement pas indiqué pour les effets liés à une intoxication chronique, sauf si le patient est atteint d'une affection le rendant inhabituellement sensible aux effets délétères de l'hydrocortisone. Dans ce cas, il convient de mettre en place un traitement symptomatique adapté.

La demi-vie biologique de l'hydrocortisone est d'environ 100 minutes.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : corticostéroïdes à usage systémique ; glucocorticoïdes. Code ATC : H02AB09.



## Mécanisme d'action

L'hydrocortisone est un glucocorticoïde. Les glucocorticoïdes sont des stéroïdes corticosurrénaux, d'origine naturelle ou synthétiques, qui sont facilement absorbés dans le tractus gastro-intestinal.

## Effets pharmacodynamiques

L'hydrocortisone semble être le principal corticostéroïde sécrété par la corticosurrénale. Les glucocorticoïdes naturels (hydrocortisone et cortisone), qui possèdent également des propriétés de rétention sodée, sont utilisés en tant que traitement de substitution au cours des états d'insuffisance corticosurrénale. Ils sont également employés pour leur action anti-inflammatoire puissante au cours d'affections de nombreux systèmes d'organes. Les glucocorticoïdes ont des effets métaboliques profonds et variés. En outre, ils modifient la réaction immunitaire de l'organisme à divers stimuli.

## Efficacité et sécurité cliniques

### *Population pédiatrique*

L'étude pivot était un essai en ouvert, à dose unique, monocentrique mené sur 24 patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans nécessitant un traitement de substitution pour insuffisance surrénale due à une HCS, à une insuffisance surrénale primitive ou à un hypopituitarisme. L'étude comportait trois cohortes consécutives, la première comprenant 12 patients âgés de 2 à moins de 6 ans, la deuxième comprenant 6 patients âgés de 28 jours à moins de 2 ans, et la troisième comprenant 6 nouveau-nés, de la naissance à moins de 28 jours.

Parmi ces 24 patients, 23 présentaient un diagnostic d'HCS et 1 présentait un diagnostic d'hypopituitarisme accompagné d'hypothyroïdie. 1 patient présentait une hypoplasie rénale, 1 patient présentait une dermatite atopique et 1 patient présentait une rhinite. Une dose unique de granulés d'Alkindi équivalente à la dose du traitement habituel par glucocorticoïde administrée le matin précédent à chaque patient a été utilisée lors de l'étude. L'intervalle des doses d'Alkindi qui ont été administrées était de 1 mg à 4 mg. Les parents/soignants (et, dans la mesure du possible, les enfants) ont évalué la palatabilité d'Alkindi après son administration en utilisant une échelle de Likert à 5 points.

Comme cette étude était une étude à dose unique, le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la concentration sérique du cortisol à 60 minutes. Chez les 24 patients, Alkindi a montré qu'il augmentait, comme prévu, les taux de cortisol par rapport aux taux initiaux : taux médian initial de cortisol de 14,1 nmol/L (intervalle entre 14,1 et 104,5),  $C_{max}$  médiane de 535,2 nmol/L (intervalle entre 346,2 et 1445,1).

Alkindi a reçu une appréciation positive en termes de palatabilité. Parmi les parents et les soignants interrogés sur l'expérience de leur enfant quant à la prise de la médication ( $n = 23$ ), 82,6 % étaient d'accord ou fortement d'accord pour affirmer que leur enfant avait pu avaler facilement Alkindi; 65,2 % étaient d'accord ou fortement d'accord pour affirmer que leur enfant avait montré une réaction positive après administration d'Alkindi ; 95,5% seraient disposés à donner Alkindi à leur enfant à l'avenir ; et 95,5 % ont indiqué qu'ils préféreraient Alkindi pour le traitement de leur enfant par rapport à la formulation à base d'hydrocortisone habituellement utilisée. Six des 12 enfants de la cohorte 1 (âgés de 2,6 à 4,7 ans) ont répondu à un questionnaire d'évaluation de la palatabilité ajustée. Pour une proportion  $\geq 50$  %, les sujets ont observé que le goût, la sensation en bouche et la facilité d'ingestion étaient très satisfaisants et qu'ils prendraient probablement à nouveau le médicament. 68,8 % des volontaires sains adultes ont décrit le goût comme étant neutre.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Suite à une administration orale, l'hydrocortisone est rapidement absorbée dans le tractus gastro-intestinal et la dose orale de 4 x 5 mg d'Alkindi présentait une biodisponibilité de 87 % environ par

comparaison à une administration intraveineuse d'hydrocortisone chez des volontaires mâles adultes sains pour lesquels la dexaméthasone avait été supprimée.

La co-administration d'Alkindi avec de la nourriture semi-solide (yaourt et compote de fruits) a été étudiée *in vitro* sans qu'aucun effet significatif n'ait été observé sur la dissolution.

Une étude *in vivo* menée chez des volontaires en bonne santé n'a pas révélé de différence significative en termes d'exposition globale lorsqu'Alkindi était administré avec de la nourriture ou à jeun.

### Distribution

90 % ou plus de l'hydrocortisone circulante est liée de façon réversible à des protéines.

Cette liaison concerne deux fractions de protéines. L'une, la transcortine, est une glycoprotéine ; l'autre est l'albumine.

### Biotransformation

L'hydrocortisone est métabolisée dans le foie et dans la plupart des tissus corporels en métabolites hydrogénés et des formes dégradées, tels que la tétrahydrocortisone et le tétrahydrocortisol, qui sont excrétés dans l'urine, principalement sous forme conjuguée de glucuronides, conjointement avec une très faible proportion d'hydrocortisone sous forme inchangée.

La demi-vie terminale de l'hydrocortisone est d'environ 1,5 heure après administration intraveineuse ou orale (comprimés) d'hydrocortisone et d'Alkindi chez des volontaires mâles adultes sains pour lesquels la dexaméthasone a été supprimée.

Aucune étude n'a été réalisée chez des patients insuffisants rénaux ou hépatiques.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

L'administration de corticostéroïdes chez les animaux gravides peut provoquer des anomalies du développement fœtal, notamment une fente palatine, un retard de croissance intra-utérine et des effets sur la croissance et le développement du cerveau.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Granulés

Cellulose microcristalline  
Hypromellose  
Stéarate de magnésium  
Éthylcellulose

#### Gélule

Hypromellose

#### Encre de marquage

Gomme laque  
Propylène glycol  
Solution d'ammoniaque concentrée

Alkindi 0,5 mg gélules (encre rouge)

Oxyde de fer rouge (E172)  
Hydroxyde de potassium

Alkindi 1 mg gélules (encre bleue)

Indigotine (E132)

Alkindi 2 mg gélules (encre verte)

Indigotine (E132)  
Oxyde de fer jaune (E172)

Alkindi 5 mg gélules (encre grise)

Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer noir (E172)  
Hydroxyde de potassium

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Après la première ouverture : 60 jours.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les gélules sont conditionnées dans un flacon en polyéthylène haute densité muni d'un bouchon en polypropylène comportant un agent déshydratant.

Présentation :

1 flacon contenant 50 gélules

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Diurnal Europe B.V.  
Van Heuven Goedhartlaan 935 A  
1181LD Amstelveen  
Pays-Bas  
Tél. : +31 (0)20 6615 072  
info@diurnal.co.uk

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1260/001

EU/1/17/1260/002

EU/1/17/1260/003

EU/1/17/1260/004

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 09 Février 2018

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

Wasdell Europe Limited  
IDA Dundalk Science and Technology Park  
Mullagharlin  
Dundalk  
Co. Louth, A91 DET0  
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 *quater*, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EN CARTON CONTENANT DES GÉLULES DE 0,5 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alkindi 0,5 mg granulés en gélules à ouvrir  
hydrocortisone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 0,5 mg d'hydrocortisone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Granulés en gélules à ouvrir

50 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Administration par voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Ne pas faire avaler la gélule – risque d'étouffement.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser les gélules dans les 60 jours après ouverture du flacon.

Date d'ouverture :

**9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Diurnal Europe B.V., Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1260/001 (50 gélules)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Alkindi 0,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON CONTENANT DES GÉLULES DE 0,5 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alkindi 0,5 mg granulés en gélules à ouvrir  
hydrocortisone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 0,5 mg d'hydrocortisone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Granulés en gélules à ouvrir

50 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Administration par voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Ne pas faire avaler la gélule – risque d'étouffement.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser les gélules dans les 60 jours après ouverture du flacon.

**9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Diurnal Europe B.V., Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1260/001 (50 gélules)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EN CARTON CONTENANT DES GÉLULES DE 1 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alkindi 1 mg granulés en gélules à ouvrir  
hydrocortisone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 1 mg d'hydrocortisone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Granulés en gélules à ouvrir

50 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Administration par voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Ne pas faire avaler la gélule – risque d'étouffement.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser les gélules dans les 60 jours après ouverture du flacon.

Date d'ouverture :

**9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Diurnal Europe B.V., Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1260/002 (50 gélules)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Alkindi 1 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
NS  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON CONTENANT DES GÉLULES DE 1 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alkindi 1 mg granulés en gélules à ouvrir  
hydrocortisone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 1 mg d'hydrocortisone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Granulés contenant des gélules à ouvrir

50 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Administration par voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Ne pas faire avaler la gélule – risque d'étouffement.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser les gélules dans les 60 jours après ouverture du flacon.

**9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Diurnal Europe B.V., Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1260/002 (50 gélules)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EN CARTON CONTENANT DES GÉLULES DE 2 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alkindi 2 mg granulés en gélules à ouvrir  
hydrocortisone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 2 mg d'hydrocortisone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Granulés en gélules à ouvrir

50 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Administration par voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Ne pas faire avaler la gélule – risque d'étouffement.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser les gélules dans les 60 jours après ouverture du flacon.

Date d'ouverture :

**9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Diurnal Europe B.V., Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1260/003 (50 gélules)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Alkindi 2 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON CONTENANT DES GÉLULES DE 2 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alkindi 2 mg granulés en gélules à ouvrir  
hydrocortisone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 2 mg d'hydrocortisone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Granulés en gélules à ouvrir

50 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Administration par voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Ne pas faire avaler la gélule – risque d'étouffement.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser les gélules dans les 60 jours après ouverture du flacon.

**9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Diurnal Europe B.V., Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1260/003 (50 gélules)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EN CARTON CONTENANT DES GÉLULES DE 5 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alkindi 5 mg granulés en gélules à ouvrir  
hydrocortisone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 5 mg d'hydrocortisone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Granulés en gélules à ouvrir

50 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Administration par voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Ne pas faire avaler la gélule – risque d'étouffement.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser les gélules dans les 60 jours après ouverture du flacon.

Date d'ouverture :

**9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Diurnal Europe B.V., Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1260/004 (50 gélules)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Alkindi 5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON CONTENANT DES GÉLULES DE 5 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alkindi 5 mg granulés en gélules à ouvrir  
hydrocortisone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 5 mg d'hydrocortisone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Granulés en gélules à ouvrir

50 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Administration par voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Ne pas faire avaler la gélule – risque d'étouffement.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser les gélules dans les 60 jours après ouverture du flacon.

**9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Diurnal Europe B.V., Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1260/004 (50 gélules)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**



**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

**Alkindi 0,5 mg granulés en gélules à ouvrir**

**Alkindi 1 mg granulés en gélules à ouvrir**

**Alkindi 2 mg granulés en gélules à ouvrir**

**Alkindi 5 mg granulés en gélules à ouvrir**

Hydrocortisone



**Mise en garde** Les granulés d'Alkindi sont contenus dans une gélule qui doit être ouverte avant utilisation ; jetez la gélule vide après utilisation, hors de la portée des enfants. **NE faites PAS avaler la gélule** – les jeunes enfants peuvent s'étouffer.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'administrer ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament a été personnellement prescrit à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques à ceux de l'enfant auquel ce médicament a été prescrit.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice

1. Qu'est-ce qu'Alkindi et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'administrer Alkindi
3. Comment administrer Alkindi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Alkindi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'Alkindi et dans quel cas est-il utilisé

Alkindi contient la substance active hydrocortisone. L'hydrocortisone appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom de corticostéroïdes.

L'hydrocortisone est une version synthétique de l'hormone cortisol naturelle. Le cortisol est produit par les glandes surrénales dans l'organisme. Alkindi est à utiliser chez les enfants et les adolescents, de la naissance à 18 ans lorsque l'organisme ne produit pas suffisamment de cortisol, parce qu'une partie des glandes surrénales ne fonctionne pas (insuffisance surrénale, souvent causée par une affection héréditaire appelée hyperplasie congénitale des surrénales).

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'administrer Alkindi

##### **N'administrez jamais Alkindi :**

- si votre enfant est allergique à l'hydrocortisone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;

- si votre enfant a des difficultés à avaler la nourriture ou s'il est un nourrisson prématuré qui ne peut pas encore être nourri par voie orale.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre endocrinologue ou votre pharmacien avant d'administrer Alkindi :

- si votre enfant est souffrant ou a une infection. L'endocrinologue peut avoir besoin d'augmenter temporairement la dose d'Alkindi ; adressez-vous à votre endocrinologue si votre enfant est souffrant.
- si votre enfant fait une crise surrénalienne. Si votre enfant vomit ou est sérieusement souffrant, il peut avoir besoin d'une injection d'hydrocortisone. Votre endocrinologue vous formera à cette injection en urgence ;
- si votre enfant doit être vacciné. La prise d'Alkindi ne doit pas empêcher votre enfant d'être vacciné. Informez votre endocrinologue quand votre enfant doit être vacciné ;
- si votre enfant doit être opéré. Informez l'anesthésiste que votre enfant reçoit un traitement par Alkindi avant que votre enfant ne subisse cette opération ;
- si votre enfant est alimenté par sonde nasogastrique. Les granulés d'Alkindi ne sont pas adaptés pour une administration par sonde nasogastrique car ils peuvent obstruer la sonde.
- lorsque le traitement de votre enfant avec une autre préparation à base d'hydrocortisone est remplacé par Alkindi.  
Les différences entre préparations d'hydrocortisone lors du remplacement par Alkindi peuvent avoir pour conséquence que votre enfant risque de recevoir une dose incorrecte d'hydrocortisone au cours de la première semaine qui suit ce remplacement. Cela peut entraîner un risque de crise surrénalienne. Vous devez surveiller attentivement votre enfant au cours de la semaine suivant le remplacement par Alkindi. Votre médecin vous indiquera quand vous pourrez augmenter la dose d'Alkindi en cas de symptômes de crise surrénalienne tels qu'une fatigue inhabituelle, des maux de tête, une température élevée ou basse, ou des vomissements. Si cela se produit, il faut immédiatement consulter un médecin.

Vous ne devez pas arrêter d'administrer Alkindi sans prendre l'avis de votre endocrinologue car cela pourrait rendre très rapidement votre enfant gravement malade.

Comme Alkindi remplace l'hormone naturelle dont manque votre enfant, les effets indésirables sont moins probables. Toutefois :

- Une dose trop importante d'Alkindi peut affecter la croissance de votre enfant ; votre endocrinologue ajustera donc la dose en fonction de la taille de votre enfant et surveillera étroitement sa croissance. Faites savoir à votre endocrinologue si vous vous inquiétez de la croissance de votre enfant (voir rubrique 4) ;
- Une dose trop importante d'Alkindi peut affecter les os de votre enfant ; votre endocrinologue ajustera donc la dose en fonction de la taille de votre enfant.
- Certains patients adultes ayant reçu de l'hydrocortisone sont devenus anxieux, déprimés ou confus. On ne sait pas si ces effets peuvent être observés chez les enfants, mais informez votre endocrinologue si votre enfant développe un comportement anormal après l'instauration du traitement par Alkindi (voir rubrique 4).
- Chez certains patients présentant des allergies à d'autres médicaments, une allergie à l'hydrocortisone a été constatée. Informez immédiatement votre endocrinologue si votre enfant présente une réaction telle qu'un gonflement ou une difficulté respiratoire après avoir reçu Alkindi.

- Contactez votre endocrinologue si votre enfant a une vision floue ou d'autres troubles visuels.

Des granulés d'Alkindi peuvent parfois apparaître dans la couche ou les selles de votre enfant après avoir pris Alkindi. En effet, le centre du granulé n'est pas absorbé dans l'intestin après qu'il a libéré la substance active. Cela ne signifie pas que le médicament ne sera pas efficace et vous n'avez pas besoin de donner à votre enfant une autre dose.

### **Autres médicaments et Alkindi**

Informez votre médecin ou pharmacien si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent affecter la manière dont agit Alkindi et conduire votre endocrinologue à modifier la dose d'Alkindi de votre enfant.

Votre endocrinologue peut être amené à augmenter la dose d'Alkindi de votre enfant si celui-ci prend certains médicaments, notamment :

- les médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie : phénytoïne, carbamazépine et oxcarbazépine ;
- les médicaments utilisés dans le traitement des infections (antibiotiques) : rifampicine et rifabutine ;
- les médicaments appelés barbituriques, qui peuvent être utilisés dans le traitement des convulsions (y compris phénobarbital et primidone) ;
- les médicaments utilisés dans le traitement du SIDA : éfavirenz et névirapine.

Votre endocrinologue peut être amené à diminuer la dose d'Alkindi de votre enfant si celui-ci prend certains médicaments, notamment :

- les médicaments utilisés dans le traitement des maladies fongiques : itraconazole, posaconazole, et voriconazole ;
- les médicaments utilisés dans le traitement des infections (antibiotiques) : érythromycine et clarithromycine ;
- les médicaments utilisés dans le traitement des infections par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) et du SIDA : ritonavir.

### **Alkindi avec des aliments et boissons**

Certains aliments et boissons peuvent affecter la manière dont agit Alkindi et amener votre médecin à devoir diminuer la dose de votre enfant. Ceux-ci comprennent :

- le jus de pamplemousse ;
- la réglisse.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

L'hydrocortisone peut être utilisée chez les femmes enceintes ou qui allaitent lorsque l'organisme ne produit pas suffisamment de cortisol.

Aucune information n'est disponible sur les effets d'Alkindi sur la fertilité.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Alkindi n'a aucun effet sur l'aptitude d'un enfant à réaliser des tâches spécialisées (par exemple, rouler à bicyclette) ou à utiliser des machines.

### **3. Comment administrer Alkindi**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien. Vérifiez auprès de ces derniers en cas de doute.

Votre endocrinologue décidera de la dose appropriée d'Alkindi en fonction du poids et de la taille de votre enfant (surface corporelle) puis ajustera ensuite la dose d'Alkindi à mesure que votre enfant grandira. En cas de maladie, pendant la période périopératoire et lors de périodes de stress intense, votre endocrinologue peut recommander des doses supplémentaires d'Alkindi et peut aussi conseiller que votre enfant reçoive un autre glucocorticoïde à la place ou en plus d'Alkindi.

#### **Comment administrer ce médicament**

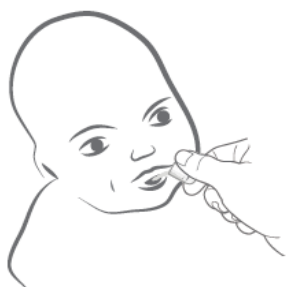
Les granulés doivent être administrés par voie buccale et ne doivent pas être mâchés. L'enveloppe de la gélule ne doit pas être avalée mais soigneusement ouverte comme suit :

# Comment ouvrir la gélule d'Alkindi et administrer les granulés

- 1** Tenez la gélule de sorte que le texte soit sur sa partie supérieure et tapotez-la pour vous assurer que les granulés sont dans sa partie inférieure.
- 2** Pressez doucement la partie inférieure de la gélule.
- 3** Dévissez la partie supérieure de la gélule.



- 4** Versez tous les granulés hors de la gélule.



Versez tous les granulés directement sur la langue de l'enfant.

Quelle que soit la méthode utilisée, tapotez la gélule pour vous assurer que tous les granulés en sont extraits.

Si vous donnez les granulés directement dans la bouche, donnez une boisson (par exemple, de l'eau, du lait, du lait maternel ou du lait maternisé) immédiatement après l'administration pour faire en sorte que tous les granulés soient avalés.



**OU** versez tous les granulés directement dans une cuillère et placez-la dans la bouche.

Si vous donnez les granulés saupoudrés sur une cuillerée de nourriture semi-solide, administrez-la immédiatement (dans les 5 minutes) et ne la conservez pas pour une utilisation ultérieure.

**N'ajoutez PAS** les granulés à un liquide avant l'administration, car la dose ainsi délivrée peut être inférieure à la dose complète et le masquage du goût des granulés peut être altéré, ce qui peut faire ressortir l'amertume de l'hydrocortisone.

**OU** pour les enfants qui sont capables de prendre de la nourriture semi-solide, saupoudrez les granulés sur une cuillerée de nourriture semi-solide froide ou à température ambiante (telle que du yaourt ou de la compote de fruits) et donnez-la immédiatement.



**Mise en garde** Les granulés d'Alkindi sont contenus dans une gélule qui doit être ouverte avant utilisation ; jetez la gélule vide après utilisation, hors de la portée des enfants. **NE** faites **PAS** avaler la gélule – les jeunes enfants peuvent

**Si vous avez administré plus d'Alkindi que vous n'auriez dû**

Si vous avez administré à votre enfant plus d'Alkindi que vous n'auriez dû, demandez conseil à votre endocrinologue ou pharmacien dès que possible.

**Si vous oubliez d'administrer Alkindi**

Si vous oubliez de donner à votre enfant une dose, donnez-lui cette dose dès que vous vous en souvenez ainsi que la dose suivante à l'heure habituelle même si vous êtes amené à donner à votre enfant deux doses en même temps.

**Si vous arrêtez d'administrer Alkindi**

N'arrêtez pas de d'administrer Alkindi à votre enfant sans consulter d'abord votre endocrinologue. Arrêter subitement le médicament pourrait rapidement rendre votre enfant très malade.

**Si votre enfant est malade**

Informez votre endocrinologue ou pharmacien si votre enfant tombe malade, souffre d'un stress sévère, se blesse ou est sur le point de subir une intervention chirurgicale parce que votre endocrinologue peut avoir besoin d'augmenter la dose d'Alkindi dans ces circonstances (voir rubrique 2).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

**4. Quels sont les effets indésirables éventuels?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés pour des médicaments à base d'hydrocortisone utilisés pour remplacer le cortisol :

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Modifications comportementales comprenant :
  - perte de contact avec la réalité (psychose) avec perception de choses qui ne sont pas réelles (hallucinations) et confusion mentale (délire) ;
  - surexcitation et hyperactivité (manie) ;
  - sensation de bonheur intense et excitation (euphorie).

Si votre enfant présente une modification drastique de comportement, contactez votre endocrinologue (voir rubrique 2).

- Douleurs à l'estomac (gastrite) ou sensations de malaise (nausées).

Contactez votre endocrinologue si votre enfant se plaint de ces symptômes.

- Modification du taux de potassium dans le sang, conduisant à une alcalinité excessive des tissus ou liquides physiologiques de l'organisme (alcalose hypokaliémique).

Votre endocrinologue surveillera le taux de potassium de votre enfant pour détecter d'éventuelles modifications.

Un traitement à long terme par hydrocortisone peut être associé à des modifications du développement des os et à un retard de croissance. Votre endocrinologue surveillera la croissance et les os de votre enfant (voir rubrique 2).

## Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Alkindi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur la boîte en carton après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

Après ouverture du flacon, utilisez les gélules dans les 60 jours.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Alkindi

- La substance active est l'hydrocortisone.
- Alkindi 0,5 mg granulés en gélules à ouvrir : chaque gélule contient 0,5 mg of hydrocortisone
- Alkindi 1 mg granulés en gélules à ouvrir : chaque gélule contient 1 mg of hydrocortisone
- Alkindi 2 mg granulés en gélules à ouvrir : chaque gélule contient 2 mg of hydrocortisone
- Alkindi 5 mg granulés en gélules à ouvrir : chaque gélule contient 5 mg of hydrocortisone
- Les autres composants sont la cellulose microcristalline, l'hypermellose, le stéarate de magnésium et l'éthylcellulose.
- La gélule est constituée d'hypermellose.
- L'encre d'impression utilisée sur les gélules de 0,5 mg contient de la gomme laque, du propylène glycol, une solution d'ammoniaque concentrée, de l'hydroxyde de potassium et de l'oxyde de fer rouge (E172).
- L'encre d'impression utilisée sur la gélule de 1 mg contient de la gomme laque, du propylène glycol, une solution d'ammoniaque concentrée et de l'indigotine (E132).
- L'encre d'impression utilisée sur la gélule de 2 mg contient de la gomme laque, du propylène glycol, une solution d'ammoniaque concentrée, de l'indigotine (E132), de l'oxyde de fer jaune (E172) et du dioxyde de titane (E171).
- L'encre d'impression utilisée sur la gélule de 5 mg contient de la gomme laque, du propylène glycol, une solution d'ammoniaque concentrée, de l'hydroxyde de potassium, du dioxyde de titane (E171) et de l'oxyde de fer noir (E172).

### Comment se présente Alkindi et contenu de l'emballage extérieur

Les granulés de couleur blanche à blanc cassé sont contenus dans une gélule incolore transparente à ouvrir ; le dosage est imprimé sur la gélule.

- Alkindi 0,5 mg granulés en gélules à ouvrir : la gélule (environ 25,3 mm de long) porte la mention « INF-0.5 » imprimée à l'encre rouge.
- Alkindi 1 mg granulés en gélules à ouvrir : la gélule (environ 25,3 mm de long) porte la mention « INF-1.0 » imprimée à l'encre bleue.



- Alkindi 2 mg granulés en gélules à ouvrir : la gélule (environ 25,3 mm de long) porte la mention « INF-2.0 » imprimée à l'encre verte.
- Alkindi 5 mg granulés en gélules à ouvrir : la gélule (environ 25,3 mm de long) porte la mention « INF-5.0 » imprimée à l'encre grise.

Alkindi est conditionné dans un flacon en polyéthylène haute densité.  
Présentation : 1 flacon contenant 50 gélules.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Diurnal Europe B.V.  
Van Heuven Goedhartlaan 935 A  
1181LD Amstelveen  
Pays-Bas  
Tél. : +31 (0)20 6615 072  
info@diurnal.co.uk

**Fabricant**

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

Wasdell Europe Limited  
IDA Dundalk Science and Technology Park  
Mullagharlin  
Dundalk  
Co. Louth, A91 DET0  
Irlande

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.