

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alkindi 0,5 mg granulaat in capsules om te openen  
Alkindi 1 mg granulaat in capsules om te openen  
Alkindi 2 mg granulaat in capsules om te openen  
Alkindi 5 mg granulaat in capsules om te openen

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Alkindi 0,5 mg granulaat in capsules om te openen

Elke capsule bevat 0,5 mg hydrocortison.

Alkindi 1 mg granulaat in capsules om te openen

Elke capsule bevat 1 mg hydrocortison.

Alkindi 2 mg granulaat in capsules om te openen

Elke capsule bevat 2 mg hydrocortison.

Alkindi 5 mg granulaat in capsules om te openen

Elke capsule bevat 5 mg hydrocortison.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat in capsules om te openen.

Het granulaat is wit tot gebroken wit en bevindt zich in een doorzichtige kleurloze harde capsule (maat 00el).

Alkindi 0,5 mg granulaat in capsules om te openen

Op de capsule is met rode inkt "INF-0.5" gedrukt.

Alkindi 1 mg granulaat in capsules om te openen

Op de capsule is met blauwe inkt "INF-1.0" gedrukt.

Alkindi 2 mg granulaat in capsules om te openen

Op de capsule is met groene inkt "INF-2.0" gedrukt.

Alkindi 5 mg granulaat in capsules om te openen

Op de capsule is met grijze inkt "INF-5.0" gedrukt.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Vervangingstherapie voor bijnierinsufficiëntie bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (vanaf de geboorte tot < 18 jaar oud).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De dosis moet worden afgestemd op de respons van de individuele patiënt. De laagst mogelijke dosis moet worden gebruikt.

De klinische respons moet worden gecontroleerd en patiënten moeten nauwkeurig worden geobserveerd op tekenen die dosisaanpassing noodzakelijk maken, waaronder veranderingen in de klinische status als gevolg van remissies of exacerbaties van de ziekte, de individuele respons op het geneesmiddel en het effect van stress (bijvoorbeeld een operatieve ingreep, infectie of trauma). Tijdens stress kan het nodig zijn de dosis tijdelijk te verhogen.

#### Vervangingstherapie bij primaire en secundaire bijnierinsufficiëntie

Alkindi wordt gebruikt als vervangingstherapie via orale toediening van granulaat volgens richtlijnen voor de klinische praktijk, in een dosis die moet worden getitreerd op basis van de individuele klinische respons.

De aanbevolen vervangingsdoses hydrocortison zijn 8-10 mg/m<sup>2</sup>/dag voor patiënten met alleen bijnierinsufficiëntie en 10-15 mg/m<sup>2</sup>/dag bij patiënten met congenitale bijnierhyperplasie (CAH), doorgaans verdeeld over drie of vier doses.

Bij patiënten die zelf nog een kleine hoeveelheid endogeen cortisol aanmaken, volstaat mogelijk een lagere dosis.

In situaties waarbij het lichaam wordt blootgesteld aan overmatige lichamelijke en/of geestelijke stress dienen patiënten mogelijk een verhoogde dosis te krijgen, vooral 's middags of 's avonds.

#### Preoperatief, tijdens ernstig trauma of ernstige ziekte bij patiënten met bekende bijnierinsufficiëntie of twijfelachtige bijnierschorsreserve

Anesthesisten moeten er preoperatief op worden gewezen als de patiënt corticosteroiden gebruikt of eerder heeft gebruikt.

In minder ernstige situaties waarbij parenterale toediening van hydrocortison niet nodig is, bijvoorbeeld bij lichte infecties, matige koorts ongeacht de etiologie en stressvolle situaties zoals kleine chirurgische procedures, dient ernstig rekening te worden gehouden met het risico op het ontstaan van acute bijnierinsufficiëntie en moet de normale dagelijkse orale vervangingsdosis tijdelijk worden verhoogd; de totale dagdosis Alkindi moet worden verhoogd door de gebruikelijke dosis te verdubbelen of verdrievoudigen. Zodra de bijkomende ziekteperiode voorbij is, kunnen de patiënten terug naar de normale vervangingsdosis van Alkindi.

In ernstige omstandigheden moet de dosis onmiddellijk worden verhoogd en moet de orale toediening van hydrocortison worden vervangen door parenterale behandeling. Parenterale toediening van hydrocortison is aangewezen tijdens voorbijgaande ziekteperiodes. Hieronder vallen ernstige infecties, in het bijzonder gastro-enteritis die gepaard gaat met braken en/of diarree, hoge koorts ongeacht de etiologie of zware lichamelijke stress, zoals ernstige ongelukken of operatieve ingrepen onder algehele verdoving. Wanneer parenterale hydrocortison nodig is, moet de patiënt worden behandeld op een locatie met reanimatiefaciliteiten voor het geval zich een bijniercrisis voordoet.

### Van een conventionele orale glucocorticoïdbehandeling overgaan op Alkindi

Wanneer patiënten van een conventionele orale hydrocortisonvervangingstherapie, toegediend in fijnge maakte of vermengde vorm, overgaan op Alkindi, kan een identieke totale dagdosis worden toegediend. Alkindi is therapeutisch gelijkwaardig aan conventionele orale hydrocortison-formuleringen. Wanneer een patiënt van andere orale hydrocortison-formuleringen overgaat op Alkindi, kan een onnauwkeurige dosering, die mogelijk is bij andere orale hydrocortison-formuleringen, leiden tot een relatieve daling van de blootstelling aan hydrocortison bij dezelfde nominale dosis, wat leidt tot symptomen van bijnierinsufficiëntie of - crisis (zie rubriek 4.4).

### Gemiste dosis

Als er een dosis Alkindi gemist wordt, geef uw kind die dosis dan zodra u eraan denkt, evenals zijn/haar volgende dosis op de gebruikelijke tijd, ook als dit betekent dat uw kind twee doses tegelijk krijgt.

### Wijze van toediening

Het granulaat moet oraal worden toegediend en mag niet worden gekauwd. Het omhulsel van de capsule dient niet te worden doorgeslikt maar moet als volgt voorzichtig worden geopend:

- Houd de capsule zo vast dat de op de capsule gedrukte sterkte zich aan de bovenzijde bevindt en tik ertegen om ervoor te zorgen dat al het granulaat zich in de onderste helft van de capsule bevindt.
- Knijp voorzichtig in de onderkant van de capsule.
- Draai de bovenkant van de capsule af.
- Strooi het granulaat rechtstreeks op de tong van het kind of strooi het granulaat op een lepel en doe het in de mond van het kind. Bij kinderen die zacht voedsel kunnen eten kan het granulaat op een lepel met zacht voedsel dat koud of op kamertemperatuur is (zoals yoghurt of fruitpuree) worden gestrooid en meteen worden toegediend.
- Tik bij beide methoden tegen de capsule om ervoor te zorgen dat al het granulaat uit de capsule wordt verwijderd.

Geef het kind onmiddellijk na toediening drinken, bijvoorbeeld water, melk, moedermelk of flesvoeding, om ervoor te zorgen dat al het granulaat wordt doorgeslikt.

Als het granulaat op een lepel met zacht voedsel wordt gestrooid, moet dit meteen (binnen vijf minuten) worden toegediend en niet worden bewaard voor later gebruik.

Het granulaat mag niet aan vloeistof worden toegevoegd aangezien dan mogelijk niet de gehele dosis wordt toegediend en de bittere smaak van hydrocortison niet goed meer wordt gemaskeerd.

Niet toedienen via een nasogastrische sonde vanwege het risico op verstopping van de sonde (zie rubriek 4.4).

Gedetailleerde pictogrammen over de wijze waarop het granulaat moet worden toegediend zijn opgenomen in de bijsluiters.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met dysfagie of te vroeg geboren baby's bij wie nog geen orale voeding is ingesteld.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

### Bijniercrisis

Wanneer een kind braakt of zich acuut onwel voelt, moet onmiddellijk met parenterale hydrocortison worden gestart. Verzorgers moet worden aangeleerd hoe ze deze vorm van toediening in geval van nood kunnen uitvoeren.

Bij plotselinge stopzetting van de behandeling met hydrocortison bestaat het risico op een bijniercrisis en overlijden. Geneesmiddelgeïnduceerde secundaire bijnierschorsinsufficiëntie kan het gevolg zijn van een te snelle stopzetting van de toediening van corticosteroiden en het risico hierop kan tot een minimum worden beperkt door een geleidelijke dosisverlaging. Dit type relatieve insufficiëntie kan aanhouden tot maanden na stopzetting van de behandeling; daarom moet de behandeling met corticosteroiden bij iedere stresssituatie tijdens die periode worden hervat.

Bijniercrisis kan optreden wanneer wordt overgeschakeld van conventionele orale hydrocortison-formuleringen, fijngemaakt of vermengd, op Alkindi. Het wordt aanbevolen patiënten de eerste week na overschakeling nauwlettend te controleren. Professionele zorgverleners dienen verzorgers en patiënten erop te wijzen dat er extra doses Alkindi moeten worden toegediend wanneer symptomen van bijnierinsufficiëntie worden waargenomen. Als dit nodig is, moet een verhoging van de totale dagelijkse dosis Alkindi worden overwogen en moet onmiddellijk een arts worden geraadpleegd.

### Immunisatie

Vervangingsschema's voor corticosteroiden voor patiënten met bijnierinsufficiëntie veroorzaken geen immunosuppressie en zijn dus geen contra-indicaties voor toediening van levende vaccins.

### Infecties

Het risico op infectie zou niet groter moeten zijn bij een vervangingsdosis hydrocortison, maar alle infecties moeten serieus worden behandeld en de stressdosering van steroïden moet vroegtijdig worden geïnitieerd (zie rubriek 4.2). Patiënten met bijnierinsufficiëntie lopen bij infectie risico op een levensbedreigende bijniercrisis; met betrekking tot infectie moet er derhalve sterke klinische verdenking bestaan en dient er in een vroeg stadium advies bij een specialist te worden ingewonnen.

### Bijwerkingen van vervangingstherapie met corticosteroiden

De meeste bijwerkingen van corticosteroiden zijn gerelateerd aan de dosis en de blootstellingsduur. Bijwerkingen zijn derhalve minder waarschijnlijk wanneer corticosteroiden als vervangingstherapie worden gebruikt.

Corticosteroiden kunnen tijdens de (vroeg) kinderjaren en de adolescentie groeivertraging veroorzaken; dit kan irreversibel zijn. De behandeling moet worden beperkt tot de minimumdosis die nodig is voor de gewenste klinische respons en wanneer dosisverlaging mogelijk is, moet deze geleidelijk plaatsvinden. Overmatige gewichtstoename met een verminderde groeisnelheid of andere symptomen of tekenen van het syndroom van Cushing wijzen op overmatige vervanging van glucocorticoiden. Zuigelingen moeten regelmatig worden beoordeeld en moeten ten minste elke 3 tot 4 maanden worden gecontroleerd op groei, bloeddruk en algeheel welzijn.

De toediening van hogere doses vervangingssteroïden kan van invloed zijn op de botmineraaldichtheid. De laagst mogelijke dosis steroïden op basis van de respons van de individuele patiënt moet worden toegediend.

Patiënten en/of verzorgers moeten erop worden gewezen dat mogelijk ernstige psychische bijwerkingen (euforie, manie, psychose met hallucinaties en delirium) zijn waargenomen bij volwassen patiënten bij vervangingsdoses hydrocortison (zie rubriek 4.8). De symptomen openbaren zich doorgaans binnen enkele dagen of weken na aanvang van de behandeling. De risico's kunnen

hoger zijn bij hoge doses/systemische blootstelling (zie ook rubriek 4.5), hoewel op basis van dosisniveaus geen voorspellingen kunnen worden gedaan over de aanvang, soort, ernst of duur van bijwerkingen. De meeste bijwerkingen verdwijnen na dosisverlaging of stopzetting van de toediening, hoewel specifieke behandeling noodzakelijk kan zijn. Patiënten/verzorgers moeten worden aangemoedigd medisch advies in te winnen als er zorgwekkende psychische symptomen optreden, vooral bij vermoeden van een depressieve stemming of zelfmoordgedachten. Patiënten/verzorgers moeten tevens alert zijn op mogelijke psychische stoornissen die tijdens of direct na afbouwen/stopzetting van de toediening van systemische steroïden kunnen optreden, hoewel dergelijke bijwerkingen zelden zijn gemeld.

Er hebben zich zeldzame gevallen van anafylactoïde reacties voorgedaan bij patiënten die corticosteroïden kregen toegediend, vooral wanneer een patiënt een voorgeschiedenis heeft van allergieën voor geneesmiddelen.

### Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

### Uitscheiding van granulaat

Het granulaat is soms zichtbaar in de ontlasting. Dit komt doordat de kern van het granulaat na afgifte van de werkzame stof niet door de darmen wordt opgenomen. Dit betekent niet dat het geneesmiddel niet werkzaam is geweest en de patiënt hoeft om deze reden geen extra dosis in te nemen.

### Voeding via een nasogastrische sonde

Alkindi-granulaat is niet geschikt voor toediening via een nasogastrische sonde omdat de sonde door het granulaat verstopt kan raken.

## **4.5 Interactie(s) met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Hydrocortison wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die CYP3A4 remmen of induceren kunnen derhalve leiden tot ongewenste veranderingen in de serumconcentraties van Alkindi met een risico op bijwerkingen, met name bijniercrisis. Het valt te verwachten dat dosisaanpassing bij gebruik van dergelijke geneesmiddelen nodig is. Patiënten moeten derhalve nauwlettend worden gecontroleerd.

Geneesmiddelen die CYP3A4 induceren en waarbij een verhoging van de dosis Alkindi nodig kan zijn, zijn onder andere:

- anticonvulsiva: fenytoïne, carbamazepine en oxcarbazepine
- antibiotica: rifampicine en rifabutine
- barbituraten waaronder fenobarbital en primidon
- antiretrovirale geneesmiddelen: efavirenz en nevirapine

Geneesmiddelen/stoffen die CYP3A4 remmen, waarbij een mogelijke verlaging van de dosis Alkindi nodig is, zijn onder andere:

- antischimmelmiddelen: itraconazol, posaconazol, voriconazol
- antibiotica: erytromycine en claritromycine
- antiretrovirale geneesmiddelen: ritonavir
- grapefruitsap
- drop

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Hydrocortison als vervangingstherapie kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Hydrocortison wordt preferentieel gemetaboliseerd door 11 $\beta$ HSD2 in de placenta tot inactief cortison, waardoor de blootstelling van de foetus wordt verminderd. Er zijn geen aanwijzingen dat vervangingstherapie met hydrocortison bij zwangere vrouwen verband houdt met schadelijke gevolgen voor de foetus. Uit experimenteel dieronderzoek is reproductietoxiciteit van corticosteroiden gebleken (zie rubriek 5.3).

### Borstvoeding

Hydrocortison als vervangingstherapie kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt. Hydrocortison wordt in de moedermelk uitgescheiden. De dosis hydrocortison die voor vervangingstherapie wordt gebruikt, heeft echter waarschijnlijk geen klinisch significante invloed op het kind.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mogelijke effecten van de behandeling met Alkindi op de vruchtbaarheid.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Alkindi heeft geen of een verwaarloosbare invloed op het vermogen om vaardigheden uit te voeren (bijv. fietsen) of om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In totaal 30 gezonde (maar dexamethason-onderdrukte) volwassen mannelijke proefpersonen in twee fase 1-onderzoeken en 24 pediatrie patiënten met bijnierinsufficiëntie in twee fase 3-onderzoeken werden behandeld met Alkindi. In geen van de onderzoeken werden bijwerkingen en episodes van bijniercrises waargenomen.

In de klinische praktijk waren de meeste bijwerkingen licht en zelflimiterend, maar ten tijde van het overschakelen van andere hydrocortisonproducten is bijniercrisis waargenomen. Controle van patiënten tijdens het overschakelen wordt geadviseerd (zie rubriek 4.4).

### Tabel met de lijst van bijwerkingen

In de wetenschappelijke literatuur werden bij volwassen patiënten de volgende bijwerkingen gemeld met onbekende frequentie (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) voor andere geneesmiddelen die hydrocortison bevatten wanneer deze werden toegediend als vervangingstherapie voor bijnierinsufficiëntie.

Tabel 1 – Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie: niet bekend
Psychische stoornissen	Psychose met hallucinaties en delirium Manie Euforie
Maag-darmstelselaandoeningen	Gastritis Misselijkheid
Nier- en urinewegaandoeningen	Hypokaliëmische alkalose

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij het overschakelen van een patiënt van andere orale hydrocortisonformuleringen op Alkindi kan mogelijke onnauwkeurigheid in de dosering van andere orale hydrocortisonformuleringen leiden tot een relatieve daling van de blootstelling aan hydrocortison met dezelfde nominale dosis. Dit leidt tot symptomen van bijnierinsufficiëntie, zoals vermoeidheid, overmatig slapen, slechte voeding of bijniercrisis (zie rubriek 4.4).

Bij historische cohorten volwassenen die vanaf de kindertijd voor CAH werden behandeld, bleken verminderde botmineraaldichtheid en verhoogde percentages botbreuken en groeivertraging op te treden (zie rubriek 4.4). Het is onduidelijk of dit in verband staat met de behandeling met hydrocortison volgens de huidige vervangingsregimes.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Meldingen van acute toxiciteit en/of overlijden na overdosering met hydrocortison zijn zeldzaam. Er is geen antidotum beschikbaar. Behandeling wordt waarschijnlijk niet geïndiceerd voor reacties als gevolg van chronische vergiftiging, tenzij de patiënt een aandoening heeft die hem/haar ongewoon gevoelig maakt voor nadelige effecten van hydrocortison. In dat geval moet naar behoefte een symptomatische behandeling worden ingesteld.

De biologische halfwaardetijd van hydrocortison is ongeveer 100 minuten.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: corticosteroïden voor systemisch gebruik, glucocorticoïden, ATC-code: H02AB09.

#### Werkingsmechanisme

Hydrocortison is een glucocorticoïd. Glucocorticoïden zijn bijnierschorssteroiden, zowel van nature voorkomende als synthetische, die gemakkelijk worden geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal.



## Farmacodynamische effecten

Men vermoedt dat hydrocortison het voornaamste corticosteroïd is dat de bijnierschors afscheidt. Van nature voorkomende glucocorticoïden (hydrocortison en cortison), die ook zoutretentie-eigenschappen hebben, worden gebruikt als vervangingstherapie bij bijnierschorsinsufficiëntie. Ze worden ook gebruikt wegens hun krachtige ontstekingsremmende effecten bij aandoeningen van vele orgaansystemen. Glucocorticoïden veroorzaken aanzienlijke en gevarieerde metabole effecten. Bovendien veranderen ze de immunoreacties van het lichaam op uiteenlopende prikkels.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

### *Pediatrische patiënten*

Het hoofdonderzoek was een monocentrisch open-labelonderzoek met een enkelvoudige dosis onder 24 pediatrische patiënten jonger dan 6 jaar die vanwege CAH, primair bijnierfalen of hypopituitarisme vervangingstherapie voor bijnierinsufficiëntie nodig hadden. Het onderzoek bestond uit 3 opeenvolgende cohorten, waarvan de eerste bestond uit 12 patiënten van 2 tot jonger dan 6 jaar, de tweede uit 6 patiënten van 28 dagen tot jonger dan 2 jaar en de derde uit 6 pasgeborenen vanaf de geboorte tot jonger dan 28 dagen.

Van deze 24 patiënten hadden er 23 de diagnose CAH en 1 de diagnose hypopituitarisme waaronder hypothyreoïdie. Eén patiënt had nierhypoplasie, 1 patiënt atopische dermatitis en 1 patiënt rinitis. In het onderzoek werd een enkelvoudige dosis Alkindi-granulaat gebruikt die overeenkwam met de dosis van de gebruikelijke behandeling met glucocorticoïden van de vorige ochtend van iedere patiënt. Het dosisbereik van de toegediende Alkindi was 1 mg - 4 mg. Ouders/verzorgers (en waar mogelijk de kinderen) beoordeelden na toediening de smakelijkheid van Alkindi aan de hand van een 5-punts Likert-schaal.

Aangezien het een onderzoek met een enkelvoudige dosis betrof, was de primaire beoordeling van de werkzaamheid de serumconcentratie van cortisol na 60 minuten. Bij alle 24 patiënten bleek Alkindi de cortisolwaarden vanaf baseline te verhogen zoals verwacht: mediane baseline cortisol 14,1 nmol/l (spreiding 14,1 - 104,5), mediane  $C_{max}$  535,2 nmol/l (spreiding 346,2 - 1445,1).

Alkindi werd positief beoordeeld in termen van smakelijkheid. Onder ouders en verzorgers aan wie werd gevraagd naar de ervaring van hun kind met het gebruik van het geneesmiddel (n=23), was 82,6% het er (zeer) mee eens dat zijn/haar kind het makkelijk vond om Alkindi door te slikken; 65,2% was het er (zeer) mee eens dat zijn/haar kind positief reageerde na toediening van Alkindi; 95,5% zou zijn/haar kind in de toekomst graag Alkindi geven en 95,5% zei dat hij/zij voor de behandeling van zijn/haar kind de voorkeur zou geven aan Alkindi boven de voor hem/haar gebruikelijke hydrocortison-formulering. Zes van de 12 kinderen in cohort 1 (leeftijdsbereik 2,6 tot 4,7 jaar) reageerden op een aangepaste vragenlijst over smakelijkheid.  $\geq 50\%$  van de proefpersonen meldde dat de smaak, het gevoel in de mond en het gemak van doorslikken zeer goed waren en dat ze het geneesmiddel waarschijnlijk opnieuw zouden gebruiken. 68,8% van de gezonde volwassen vrijwilligers beschreef de smaak als neutraal.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Bij orale toediening wordt hydrocortison snel uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd en de orale Alkindi 4x5 mg was ongeveer 87% biologisch beschikbaar wanneer het werd vergeleken met intraveneus hydrocortison bij dexamethason-onderdrukte gezonde volwassen mannelijke vrijwilligers.

Bij *in-vitro*-onderzoek naar de gelijktijdige toediening van Alkindi met zacht voedsel (yoghurt en fruitpuree) werd geen significant effect op de oplosbaarheid waargenomen.

Bij *in-vivo*-onderzoek onder gezonde vrijwilligers werd geen significant verschil waargenomen in de totale blootstelling als Alkindi op een volle of lege maag werd toegediend.

## Distributie

90% of meer van het circulerende hydrocortison is reversibel gebonden aan eiwitten.

De binding wordt veroorzaakt door twee eiwitfracties. De ene, corticosteroïd-bindend globuline, is een glycoproteïne; de andere is albumine.

## Biotransformatie

Hydrocortison wordt in de lever en de meeste lichaamsweefsels gemetaboliseerd tot gehydrogeneerde en afgebroken vormen zoals tetrahydrocortison en tetrahydrocortisol die, voornamelijk geconjugeerd als glucuroniden, samen met een heel kleine hoeveelheid onveranderd hydrocortison in de urine worden uitgescheiden.

De terminale halfwaardetijd van hydrocortison is ongeveer 1,5 uur na intraveneuze en orale dosering van hydrocortison-tabletten en Alkindi bij dexamethason-onderdrukte gezonde volwassen mannelijke vrijwilligers.

Er zijn geen studies uitgevoerd bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De toediening van corticosteroïden aan drachtige dieren kan afwijkingen van de foetale ontwikkeling veroorzaken, waaronder gespleten gehemelte, intra-uteriene groeivertraging en effecten op de groei en ontwikkeling van de hersenen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Granulaat

Microkristallijne cellulose  
Hypromellose  
Magnesiumstearaat  
Ethylcellulose

#### Capsule

Hypromellose

#### Drukinkt

Schellak  
Propyleenglycol  
Geconcentreerde ammoniakoplossing

#### *Alkindi 0,5 mg capsules (rode inkt)*

Rood ijzeroxide (E172)  
Kaliumhydroxide

#### *Alkindi 1 mg capsules (blauwe inkt)*

Indigotine (E132)

Alkindi 2 mg capsules (groene inkt)

Indigotine (E132)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Titaandioxide (E171)

Alkindi 5 mg capsules (grijze inkt)

Titaandioxide (E171)  
Zwart ijzeroxide (E172)  
Kaliumhydroxide

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Na de eerste opening: 60 dagen.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de originele fles ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De capsules zijn verkrijgbaar in flessen van polyethyleen met hoge dichtheid met een sluiting van polypropyleen met geïntegreerd droogmiddel.

Verpakkingsgrootte:  
1 fles met 50 capsules

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Diurnal Europe B.V.  
Van Heuven Goedhartlaan 935 A  
1181LD Amstelveen  
Nederland  
Tel. +31 (0)20 6615 072  
[info@diurnal.co.uk](mailto:info@diurnal.co.uk)

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 februari 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **RMP-risicobeheerplan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS 0,5 MG CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Alkindi 0,5 mg granulaat in capsules om te openen  
hydrocortison

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke capsule bevat 0,5 mg hydrocortison.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat in capsules om te openen

50 capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Slik de capsules niet in, risico op verstikken.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na opening van de fles moeten de capsules binnen 60 dagen worden gebruikt.

Datum van opening:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de originele fles ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Diurnal Europe B.V., Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1260/001 50 capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Alkindi 0,5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLESETIKET 0,5 MG CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Alkindi 0,5 mg granulaat in capsules om te openen  
hydrocortison

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke capsule bevat 0,5 mg hydrocortison.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat in capsules om te openen

50 capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Slik de capsules niet in, risico op verstikken.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na opening van de fles moeten de capsules binnen 60 dagen worden gebruikt.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de originele fles ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Diurnal Europe B.V., Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1260/001 50 capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS 1 MG CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Alkindi 1 mg granulaat in capsules om te openen  
hydrocortison

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke capsule bevat 1 mg hydrocortison.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat in capsules om te openen

50 capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Slik de capsules niet in, risico op verstikken.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na opening van de fles moeten de capsules binnen 60 dagen worden gebruikt.

Datum van opening:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de originele fles ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Diurnal Europe B.V., Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1260/002 50 capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Alkindi 1 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLESETIKET 1 MG CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Alkindi 1 mg granulaat in capsules om te openen  
hydrocortison

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke capsule bevat 1 mg hydrocortison.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat in capsules om te openen

50 capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Slik de capsules niet in, risico op verstikken.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na opening van de fles moeten de capsules binnen 60 dagen worden gebruikt.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de originele fles ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Diurnal Europe B.V., Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1260/002 50 capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS 2 MG CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Alkindi 2 mg granulaat in capsules om te openen  
hydrocortison

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke capsule bevat 2 mg hydrocortison.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat in capsules om te openen

50 capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Slik de capsules niet in, risico op verstikken.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na opening van de fles moeten de capsules binnen 60 dagen worden gebruikt.

Datum van opening:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de originele fles ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Diurnal Europe B.V., Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1260/003 50 capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Alkindi 2 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLESETIKET 2 MG CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Alkindi 2 mg granulaat in capsules om te openen  
hydrocortison

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke capsule bevat 2 mg hydrocortison.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat in capsules om te openen

50 capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Slik de capsules niet in, risico op verstikken.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na opening van de fles moeten de capsules binnen 60 dagen worden gebruikt.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de originele fles ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Diurnal Europe B.V., Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1260/003 50 capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS 5 MG CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Alkindi 5 mg granulaat in capsules om te openen  
hydrocortison

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke capsule bevat 5 mg hydrocortison.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat in capsules om te openen

50 capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Slik de capsules niet in, risico op verstikken.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na opening van de fles moeten de capsules binnen 60 dagen worden gebruikt.

Datum van opening:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de originele fles ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Diurnal Europe B.V., Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1260/004 50 capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Alkindi 5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLESETIKET 5 MG CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Alkindi 5 mg granulaat in capsules om te openen  
hydrocortison

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke capsule bevat 5 mg hydrocortison.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat in capsules om te openen

50 capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Slik de capsules niet in, risico op verstikken.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na opening van de fles moeten de capsules binnen 60 dagen worden gebruikt.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de originele fles ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Diurnal Europe B.V., Van Heuven Goedhartlaan 935 A,  
1181LD Amstelveen,  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1260/004 50 capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Alkindi 0,5 mg granulaat in capsules om te openen**

**Alkindi 1 mg granulaat in capsules om te openen**

**Alkindi 2 mg granulaat in capsules om te openen**

**Alkindi 5 mg granulaat in capsules om te openen**

hydrocortison



**Waarschuwing** Alkindi-granulaat wordt geleverd in een capsule die vóór gebruik moet worden geopend. Gooi de lege capsule na gebruik weg, buiten het bereik van kinderen. Slik de capsule **NIET** door – na inslikken van de capsule kunnen kleine kinderen hierin stikken.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat toedienen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als het kind aan wie dit geneesmiddel is voorgeschreven.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Alkindi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toedienen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe dient u dit middel toe?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Alkindi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Alkindi bevat de werkzame stof hydrocortison. Hydrocortison behoort tot een groep geneesmiddelen die corticosteroïden worden genoemd.

Hydrocortison is een synthetische versie van het natuurlijke hormoon cortisol. Cortisol wordt aangemaakt door de bijnieren in het lichaam. Alkindi is voor gebruik bij kinderen en jongeren in de leeftijd vanaf geboorte tot 18 jaar wanneer het lichaam niet genoeg cortisol aanmaakt omdat een deel van de bijnier niet werkt (bijnierinsufficiëntie, vaak als gevolg van een erfelijke aandoening genaamd congenitale bijnierhyperplasie).

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet toedienen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet toedienen?**

- Uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- Uw kind heeft moeite met het doorslikken van voedsel of uw kind is te vroeg geboren en kan nog niet via de mond worden gevoed.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw endocrinoloog of apotheker voordat u dit middel toedient:

- als uw kind zich onwel voelt of een infectie heeft. De endocrinoloog moet de dosis Alkindi mogelijk tijdelijk verhogen; neem contact op met uw endocrinoloog als uw kind zich onwel voelt.
- als uw kind een bijniercrisis heeft. Als uw kind braakt of zich zeer onwel voelt, heeft uw kind mogelijk een injectie hydrocortison nodig. Uw endocrinoloog zal u aanleren hoe u in geval van nood een injectie kunt toedienen.
- als uw kind moet worden gevaccineerd. Als uw kind Alkindi gebruikt, kan het nog steeds worden gevaccineerd. Laat uw endocrinoloog weten wanneer uw kind moet worden gevaccineerd.
- als uw kind een operatie moet ondergaan. Laat de anesthesist vóór de operatie weten dat uw kind Alkindi gebruikt.
- als uw kind via een neusmaagsonde wordt gevoed. Alkindi-granulaat is niet geschikt voor toediening via een neusmaagsonde omdat de sonde door het granulaat verstopt kan raken.
- wanneer uw kind van een ander hydrocortison-middel overgaat op Alkindi. Wanneer uw kind overstapt op Alkindi kunnen verschillen tussen hydrocortison-geneesmiddelen betekenen dat, tijdens de eerste week na overstappen op Alkindi, uw kind het risico loopt een onjuiste dosis hydrocortison te krijgen. Dit kan leiden tot een risico op bijniercrisis. U moet uw kind de eerste week na overstappen op Alkindi nauwlettend in de gaten houden. Uw arts vertelt u wanneer u de dosis Alkindi moet verhogen als er symptomen van bijniercrisis optreden, zoals ongewone vermoeidheid, hoofdpijn, een verhoogde of verlaagde temperatuur of braken. Als dit gebeurt, moet u onmiddellijk contact opnemen met een arts.

U mag de toediening van Alkindi niet stopzetten zonder uw endocrinoloog te raadplegen, aangezien uw kind zich hierdoor heel snel zeer onwel kan gaan voelen.

Alkindi vervangt het normale hormoon dat bij uw kind ontbreekt en bijwerkingen zijn minder waarschijnlijk. Houd echter rekening met het hiernavolgende:

- Te veel Alkindi kan van invloed zijn op de groei van uw kind; uw endocrinoloog zal de dosis dus aanpassen aan de grootte van uw kind en de groei van uw kind nauwlettend controleren. Laat het uw endocrinoloog weten als u zich zorgen maakt over de groei van uw kind (zie rubriek 4).
- Te veel Alkindi kan van invloed zijn op de botten van uw kind; uw endocrinoloog zal de dosis dus aanpassen aan de grootte van uw kind.
- Sommige volwassen patiënten die hydrocortison gebruikten, kregen last van angst, depressie of verwardheid. Het is niet bekend of deze klachten bij kinderen zouden optreden, maar laat het uw endocrinoloog weten als uw kind ongewoon gedrag gaat vertonen nadat de toediening van Alkindi is gestart (zie rubriek 4).
- Bij sommige patiënten met allergieën voor andere geneesmiddelen werd een allergie voor hydrocortison waargenomen. Laat het uw endocrinoloog onmiddellijk weten als bij uw kind na toediening van Alkindi reacties zoals zwelling of kortademigheid optreden.

- Neem contact op met uw endocrinoloog als uw kind last heeft van wazig zien of andere stoornissen van het gezichtsvermogen.

Na toediening van Alkindi is soms Alkindi-granulaat zichtbaar in de luier of de ontlasting van uw kind. Dit komt doordat de kern van het granulaat na afgifte van het geneesmiddel niet door de darmen wordt opgenomen. Dit betekent niet dat het geneesmiddel niet werkt en u hoeft uw kind geen extra dosis te geven.

### **Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?**

Neemt uw kind naast Alkindi nog andere geneesmiddelen in, heeft uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Sommige geneesmiddelen kunnen van invloed zijn op de manier waarop Alkindi werkt en dit kan betekenen dat uw endocrinoloog de dosis Alkindi voor uw kind moet wijzigen.

Uw endocrinoloog moet de dosis Alkindi van uw kind mogelijk verhogen als uw kind bepaalde geneesmiddelen gebruikt, zoals:

- geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie: fenytoïne, carbamazepine en oxcarbazepine;
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van infecties (antibiotica): rifampicine en rifabutine;
- geneesmiddelen die worden aangeduid als barbituraten, die kunnen worden gebruikt voor de behandeling van stuipen (waaronder fenobarbital en primidon);
- geneesmiddelen voor de behandeling van aids: efavirenz en nevirapine.

Uw endocrinoloog moet de dosis Alkindi van uw kind mogelijk verlagen als uw kind bepaalde geneesmiddelen gebruikt, zoals:

- geneesmiddelen voor de behandeling van schimmelinfecties: itraconazol, posaconazol en voriconazol;
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van infecties (antibiotica): erytromycine en claritromycine;
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van infectie met hiv (humaan immunodeficiëntievirus) en aids: ritonavir.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Sommige soorten eten en drinken kunnen van invloed zijn op de manier waarop Alkindi werkt en dit kan betekenen dat uw arts de dosis voor uw kind moet verlagen. Het betreft onder andere:

- grapefruitsap
- drop

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Hydrocortison kan tijdens de zwangerschap en de borstvoeding worden gebruikt wanneer het lichaam niet genoeg cortisol aanmaakt.

Er zijn geen gegevens over de mogelijke effecten van de behandeling met Alkindi op de vruchtbaarheid.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Alkindi is niet van invloed op het vermogen van het kind om geofende vaardigheden uit te voeren (bijvoorbeeld fietsen) of machines te bedienen.

### **3. Hoe dient u dit middel toe?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts, verpleegkundige of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Uw endocrinoloog zal de juiste dosis Alkindi bepalen op basis van het gewicht of de grootte van uw kind (lichaamsoppervlak) en de dosis Alkindi vervolgens aanpassen tijdens de groei van uw kind. Tijdens ziekten, rond operaties en tijdens zware stress kan uw endocrinoloog de toediening adviseren van aanvullende doses Alkindi of van andere corticosteroiden in plaats van of naast Alkindi aan uw kind.

#### **Hoe dient u dit geneesmiddel toe?**

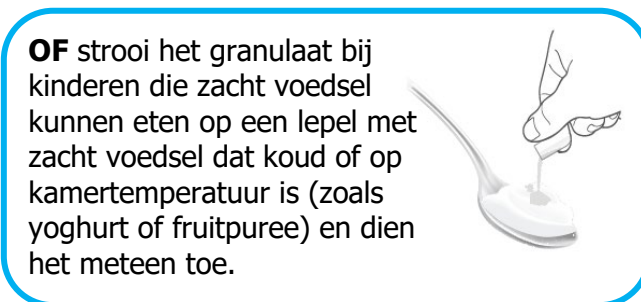
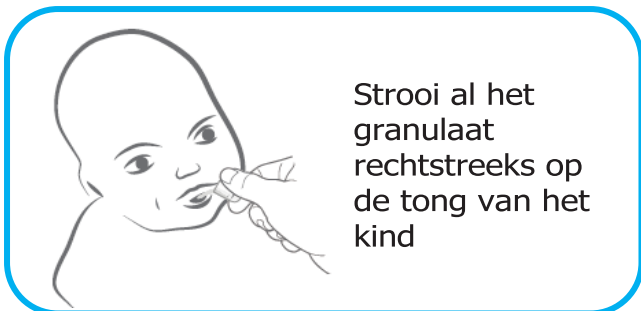
Het granulaat moet via de mond worden toegediend en mag niet worden gekauwd. Het omhulsel van de capsule mag niet worden doorgeslikt maar moet als volgt voorzichtig worden geopend:

# Hoe opent u de Alkindi-capsule en dient u het granulaat toe?

- 1** Houd de capsule zo vast dat de tekst zich aan de bovenzijde bevindt en tik tegen de capsule om ervoor te zorgen dat het granulaat zich in de onderste helft van de capsule bevindt
- 2** Knijp voorzichtig in de onderkant van de capsule
- 3** Draai de bovenkant van de capsule af



- 4** Giet al het granulaat uit de capsule



Tik bij beide methoden tegen de capsule om ervoor te zorgen dat al het granulaat uit de capsule wordt verwijderd.

Als u het granulaat rechtstreeks in de mond geeft, geeft u het kind onmiddellijk na toediening drinken (bijvoorbeeld water, melk, moedermelk of flesvoeding) om ervoor te zorgen dat al het granulaat wordt doorgeslikt.

Als het granulaat op een lepel met zacht voedsel wordt gestrooid, moet dit meteen (binnen vijf minuten) worden toegediend en niet worden bewaard voor later gebruik.

Voeg het granulaat vóór toediening **NIET** toe aan vloeistof aangezien dan mogelijk niet de gehele dosis wordt toegediend en de bittere smaak van hydrocortison niet goed meer wordt gemaskeerd.

**⚠ Waarschuwing** Alkindi-granulaat wordt geleverd in een capsule die vóór gebruik moet worden geopend. Gooi de lege capsule na gebruik weg, buiten het bereik van kinderen. Slik de capsule **NIET** door – na inslikken van de capsule kunnen kleine kinderen hierin stikken.

**Heeft u te veel van dit middel toegediend?**

Als u uw kind te veel Alkindi heeft gegeven, neemt u zo snel mogelijk contact op met uw endocrinoloog of apotheker voor verder advies.

**Bent u vergeten dit middel toe te dienen?**

Als u bent vergeten een dosis aan uw kind toe te dienen, geeft u de dosis zodra u eraan denkt en geeft u de volgende dosis op het voor u gebruikelijke tijdstip, ook als dit betekent dat uw kind twee doses tegelijk krijgt.

**Als u stopt met het toedienen van dit middel**

Stop de toediening van Alkindi aan uw kind niet zonder overleg met uw endocrinoloog. Plotselinge stopzetting van de toediening van het geneesmiddel kan ervoor zorgen dat uw kind zich snel zeer onwel kan gaan voelen.

**Als uw kind zich onwel gaat voelen**

Laat het uw endocrinoloog of apotheker weten als uw kind ziek wordt, lijdt aan zware stress, verwond raakt of op het punt staat een operatie te ondergaan omdat uw endocrinoloog de dosis Alkindi onder deze omstandigheden mogelijk moet verhogen (zie rubriek 2).

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen werden gemeld voor geneesmiddelen die hydrocortison bevatten die worden gebruikt ter vervanging van cortisol:

Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Veranderingen in het gedrag, waaronder:
  - verlies van contact met de werkelijkheid (psychose) met gewaarwordingen die niet echt zijn (hallucinaties) en geestelijke verwardheid (delirium);
  - overmatige opwinding en overactiviteit (manie);
  - intens gevoel van blijdschap en opwinding (euforie).

Neem contact op met uw endocrinoloog als bij uw kind een ingrijpende gedragsverandering optreedt (zie rubriek 2).

- Maagpijn (gastritis) of misselijkheid (nausea).

Neem contact op met uw endocrinoloog als uw kind hierover klaagt.

- Veranderingen in het kaliumgehalte in het bloed, die leiden tot overmatige alkaliteit van lichaamswefsels of -vloeistoffen (hypokaliëmische alkalose).

Uw endocrinoloog zal het kaliumgehalte van uw kind controleren om te zien of er veranderingen zijn opgetreden.

Langdurige behandeling met hydrocortison kan in verband worden gebracht met veranderingen in de ontwikkeling van botten en verminderde groei. Uw endocrinoloog zal de groei en de botten van uw kind controleren (zie rubriek 2).

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de fles en de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de originele fles ter bescherming tegen licht.

Na opening van de fles moeten de capsules binnen 60 dagen worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is hydrocortison.  
Alkindi 0,5 mg granulaat in capsules om te openen: elke capsule bevat 0,5 mg hydrocortison  
Alkindi 1 mg granulaat in capsules om te openen: elke capsule bevat 1 mg hydrocortison  
Alkindi 2 mg granulaat in capsules om te openen: elke capsule bevat 2 mg hydrocortison  
Alkindi 5 mg granulaat in capsules om te openen: elke capsule bevat 5 mg hydrocortison
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, hypromellose, magnesiumstearaat en ethylcellulose.
- De capsule is gemaakt van hypromellose.
- De drukinkt op de capsules met een sterkte van 0,5 mg bevat schellak, propyleenglycol, geconcentreerde ammoniakoplossing, kaliumhydroxide en rood ijzeroxide (E172).
- De drukinkt op de capsule met een sterkte van 1 mg bevat schellak, propyleenglycol, geconcentreerde ammoniakoplossing en indigotine (E132).
- De drukinkt op de capsule met een sterkte van 2 mg bevat schellak, propyleenglycol, geconcentreerde ammoniakoplossing, indigotine (E132), geel ijzeroxide (E172) en titaniumdioxide (E171).
- De drukinkt op de capsule met een sterkte van 5 mg bevat schellak, propyleenglycol, geconcentreerde ammoniakoplossing, kaliumhydroxide, titaniumdioxide (E171) en zwart ijzeroxide (E172).

### Hoe ziet Alkindi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Wit tot gebroken wit granulaat in een doorzichtige kleurloze harde capsule om te openen; de sterkte staat op de capsule gedrukt.

- Alkindi 0,5 mg granulaat in capsules om te openen: op de capsule (ongeveer 25,3 mm lang) is met rode inkt "INF-0.5" gedrukt.
- Alkindi 1 mg granulaat in capsules om te openen: op de capsule (ongeveer 25,3 mm lang) is met blauwe inkt "INF-1.0" gedrukt.
- Alkindi 2 mg granulaat in capsules om te openen: op de capsule (ongeveer 25,3 mm lang) is met groene inkt "INF-2.0" gedrukt.



- Alkindi 5 mg granulaat in capsules om te openen: op de capsule (ongeveer 25,3 mm lang) is met grijze inkt "INF-5.0" gedrukt.

Alkindi is verkrijgbaar in plastic flessen van polyethyleen met hoge dichtheid.  
Verpakkingsgrootte: 1 fles met 50 capsules.

#### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Diurnal Europe B.V.  
Van Heuven Goedhartlaan 935 A  
1181LD Amstelveen  
Nederland  
Tel. +31 (0)20 6615 072  
info@diurnal.co.uk

#### **Fabrikant**

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

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

#### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.