

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alkindi 0,5 mg granuli in capsule da aprire  
Alkindi 1 mg granuli in capsule da aprire  
Alkindi 2 mg granuli in capsule da aprire  
Alkindi 5 mg granuli in capsule da aprire

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Alkindi 0,5 mg granuli in capsule da aprire

Ciascuna capsula contiene 0,5 mg di idrocortisone.

Alkindi 1 mg granuli in capsule da aprire

Ciascuna capsula contiene 1 mg di idrocortisone.

Alkindi 2 mg granuli in capsule da aprire

Ciascuna capsula contiene 2 mg di idrocortisone.

Alkindi 5 mg granuli in capsule da aprire

Ciascuna capsula contiene 5 mg di idrocortisone.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Granuli in capsule da aprire.

I granuli sono di colore bianco/biancastro e sono contenuti in una capsula rigida incolore trasparente (dimensione 00el).

Alkindi 0,5 mg granuli in capsule da aprire

Sulla capsula è stampata la dicitura "INF-0.5" con inchiostro rosso.

Alkindi 1 mg granuli in capsule da aprire

Sulla capsula è stampata la dicitura "INF-1.0" con inchiostro blu.

Alkindi 2 mg granuli in capsule da aprire

Sulla capsula è stampata la dicitura "INF-2.0" con inchiostro verde.

Alkindi 5 mg granuli in capsule da aprire

Sulla capsula è stampata la dicitura "INF-5.0" con inchiostro grigio.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sostitutiva dell'insufficienza surrenalica nei neonati, nei bambini e negli adolescenti (dalla nascita a < 18 anni).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose deve essere personalizzata in base alla risposta del singolo paziente. Si deve utilizzare la dose più bassa possibile.

Il monitoraggio della risposta clinica è necessario e i pazienti devono essere osservati attentamente per evidenziare sintomi che potrebbero richiedere un adeguamento della dose, comprese alterazioni dello stato clinico derivanti da remissioni o esacerbazioni della malattia, dalla risposta individuale al medicinale e dall'effetto dello stress (ad esempio intervento chirurgico, infezione, trauma). Durante periodi di stress può essere necessario aumentare temporaneamente la dose.

#### Terapia sostitutiva nell'insufficienza surrenalica primaria e secondaria

Alkindi viene dato come terapia sostitutiva mediante somministrazione orale di granuli secondo la pratica clinica, in una dose da titolare a seconda della risposta clinica individuale.

Le dosi sostitutive raccomandate di idrocortisone sono di 8-10 mg/m<sup>2</sup>/giorno per i pazienti con sola insufficienza surrenalica e di 10-15 mg/m<sup>2</sup>/giorno per i pazienti con iperplasia surrenalica congenita (*congenital adrenal hyperplasia* - CAH), generalmente in tre o quattro dosi separate.

Nei pazienti in cui si riscontra ancora una produzione di cortisolo endogeno potrebbe essere sufficiente una dose inferiore.

In situazioni in cui l'organismo è esposto a stress fisico e/o mentale eccessivo, i pazienti potrebbero avere bisogno di una dose maggiore, specialmente nel pomeriggio o la sera.

#### Prima di un intervento chirurgico, in caso di traumi o malattie gravi in pazienti con insufficienza surrenalica nota o riserva surrenalica dubbia

Prima di un intervento chirurgico, l'anestesista deve essere informato se il paziente assume corticosteroidi o li ha assunti in precedenza.

In situazioni meno severe in cui non è necessaria la somministrazione parenterale di idrocortisone, ad esempio infezioni di basso grado, febbre moderata di qualsiasi eziologia e situazioni di stress, quali interventi chirurgici di minore rilevanza, deve esserci un'elevata consapevolezza del rischio di sviluppare insufficienza surrenalica acuta, e la normale dose sostitutiva giornaliera orale deve essere aumentata temporaneamente; la dose giornaliera totale di Alkindi deve essere aumentata raddoppiando o triplicando la dose abituale. Una volta che l'episodio di malattia intercorrente si è concluso, il paziente può tornare alla dose sostitutiva normale di Alkindi.

Nei casi più severi, si rende necessario un aumento immediato della dose e la somministrazione orale di idrocortisone deve essere sostituita dal trattamento parenterale. La somministrazione parenterale di idrocortisone è giustificata durante episodi transitori della malattia, come infezioni severe, in particolare gastroenterite associata a vomito e/o diarrea, febbre alta di qualsiasi eziologia o stress fisico intenso, per esempio nel caso di gravi incidenti e intervento chirurgico in anestesia generale. Ove sia richiesta la somministrazione parenterale di idrocortisone, il paziente deve essere trattato in una struttura in cui sono presenti apparecchiature di rianimazione in caso di evoluzione della crisi surrenalica.

### Passaggio dal trattamento glucocorticoide orale convenzionale ad Alkindi

Quando il paziente passa da una terapia sostitutiva convenzionale di idrocortisone orale, in polvere o composto, ad Alkindi, si può somministrare una dose giornaliera totale identica. Dal punto di vista terapeutico Alkindi è equivalente alle formulazioni di idrocortisone per via orale convenzionali. Quando un paziente passa da altre formulazioni di idrocortisone per via orale ad Alkindi, l'imprecisione del dosaggio possibile con altre formulazioni di idrocortisone per via orale può comportare una relativa diminuzione dell'esposizione a idrocortisone alla stessa dose nominale, determinando sintomi di insufficienza o crisi surrenalica (vedere paragrafo 4.4).

### Dose dimenticata o incompleta

Se si dimentica di prendere una dose completa di Alkindi, somministrare la dose non appena possibile, oltre alla dose successiva all'ora abituale, anche se ciò significa dare al bambino due dosi allo stesso momento.

I pazienti e/o i caregiver devono essere istruiti a contattare il proprio fornitore di assistenza sanitaria nel caso in cui la maggior parte dei granuli presenti in una dose vengono rigurgitati, vomitati o sputati, poiché potrebbe essere necessario ripetere la somministrazione per evitare l'insufficienza surrenalica.

### Modo di somministrazione

I granuli devono essere somministrati per via orale e non devono essere masticati. L'involucro della capsula non deve essere ingerito, ma va aperto con cautela come segue:

- La capsula va tenuta in modo che il dosaggio stampato appaia sulla parte superiore e va picchiettata con il dito per far sì che tutti i granuli si trovino nella metà inferiore della stessa.
- Il fondo della capsula va premuto delicatamente.
- La parte superiore della capsula va svitata.
- I granuli vanno versati direttamente sulla lingua del bambino oppure versati in un cucchiaino e inseriti nella bocca del bambino. Per i bambini che sono in grado di assumere cibi morbidi, i granuli possono essere distribuiti in un cucchiaino contenente cibo morbido freddo o a temperatura ambiente (ad esempio yogurt o purea di frutta) e somministrati immediatamente.
- Indipendentemente dal metodo usato, occorre scuotere la capsula in modo da far uscire tutti i granuli.

Subito dopo la somministrazione si deve dare da bere, ad esempio acqua, latte, latte materno o latte di formula, per aiutare ad ingerire tutti i granuli.

Se i granuli vengono distribuiti in un cucchiaino contenente cibo morbido, questo deve essere somministrato immediatamente (entro 5 minuti) e non conservato per un uso successivo.

I granuli non devono essere aggiunti a liquidi perché ciò può comportare un'assunzione inferiore rispetto alla dose completa e potrebbe inoltre influire sul mascheramento del gusto con conseguente sapore amaro di idrocortisone.

Non somministrare con tubo nasogastrico, dato il rischio di blocco di quest'ultimo (vedere paragrafo 4.4).

Il foglio illustrativo contiene immagini dettagliate sul modo di somministrazione dei granuli.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con disfagia o neonati prematuri per i quali non è stata stabilita l'alimentazione orale.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

### Crisi surrenalica

Se un bambino vomita o avverte un senso di malessere acuto si deve iniziare immediatamente il trattamento con idrocortisone parenterale; le persone preposte alla cura del bambino devono essere in grado di somministrarlo in caso di emergenza.

L'improvvisa sospensione della terapia con idrocortisone rischia di scatenare una crisi surrenalica e il decesso. L'insufficienza corticosurrenalica secondaria indotta da medicinali può derivare da una sospensione troppo rapida di corticosteroidi e può essere ridotta al minimo con una graduale riduzione del dosaggio. Questo tipo di insufficienza relativa può persistere per mesi dopo la sospensione della terapia; pertanto, in qualsiasi situazione di stress durante questo periodo, deve essere ripristinata la terapia corticosteroidica.

Può verificarsi una crisi surrenalica quando si passa da formulazioni convenzionali di idrocortisone per via orale, in polvere o composto, ad Alkindi. Si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti nella prima settimana dopo tale passaggio. Gli operatori sanitari devono informare chi assiste i pazienti e i pazienti stessi in merito alla necessità di somministrare dosi aggiuntive di Alkindi in presenza di sintomi di insufficienza surrenalica. Qualora ciò si riveli necessario, deve essere preso in considerazione un incremento della dose totale giornaliera di Alkindi e occorre consultare immediatamente un medico.

### Immunizzazione

I regimi sostitutivi di corticosteroidi per le persone con insufficienza surrenalica non causano immunosoppressione e non vi sono, pertanto, controindicazioni per la somministrazione di vaccini vivi.

### Infezioni

L'infezione non dovrebbe essere più probabile con una dose sostitutiva di idrocortisone, ma tutte le infezioni devono essere trattate attentamente e il dosaggio di steroidi in caso di stress deve iniziare precocemente (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con insufficienza surrenalica sono a rischio di crisi surrenalica letale durante l'infezione; quindi, il sospetto clinico di un'infezione deve essere elevato e bisogna consultare tempestivamente uno specialista.

### Effetti indesiderati della terapia sostitutiva corticosteroidica

La maggior parte degli effetti indesiderati dei corticosteroidi è legata alla dose e alla durata dell'esposizione. Pertanto, gli effetti indesiderati sono meno probabili quando i corticosteroidi sono utilizzati come terapia sostitutiva.

I corticosteroidi possono causare un ritardo della crescita nell'infanzia, nella preadolescenza e nell'adolescenza, innescando un processo irreversibile. Il trattamento deve essere limitato alla dose minima richiesta per ottenere la risposta clinica desiderata; quando la riduzione della dose è possibile, essa deve essere graduale. Un eccessivo aumento di peso accompagnato da una diminuzione dello sviluppo dell'altezza o da altri sintomi o segni della sindrome di Cushing indicano un'eccessiva sostituzione glucocorticoidica. I neonati necessitano di un controllo frequente e devono essere valutati come minimo ogni 3 - 4 mesi per accertare la crescita, la pressione sanguigna e il benessere generale.

La densità minerale ossea potrebbe essere compromessa nei bambini quando vengono utilizzate dosi più elevate di steroidi sostitutivi. Deve essere utilizzata la dose adeguata più bassa di steroidi in base alla risposta del singolo paziente.

I pazienti e/o le persone che se ne prendono cura devono essere avvisati del fatto che reazioni psichiatriche avverse potenzialmente severe, quali euforia, mania, psicosi con allucinazioni e delirio, sono state osservate in pazienti adulti con dosi sostitutive di idrocortisone (vedere paragrafo 4.8). I sintomi compaiono in genere entro alcuni giorni o settimane dall'inizio del trattamento. I rischi possono essere maggiori con dosi /esposizione sistemica elevate (vedere anche paragrafo 4.5), sebbene i livelli di dosaggio non consentano di prevedere l'insorgenza, il tipo, la severità o la durata delle reazioni. La maggior parte delle reazioni si risolve con la riduzione o la sospensione della dose, sebbene possa essere necessario un trattamento specifico. I pazienti/le persone che se ne prendono cura devono essere invitati a consultare il medico se insorgono sintomi psichiatrici preoccupanti, in particolare se si sospetta depressione o idea suicida. I pazienti/le persone che se ne prendono cura devono inoltre prestare attenzione all'insorgenza di possibili disturbi psichiatrici durante o subito dopo la riduzione della dose/sospensione degli steroidi per via sistemica, sebbene tali reazioni siano state segnalate raramente.

Rari casi di reazioni anafilattiche si sono verificati in pazienti trattati con corticosteroidi, specialmente quando il paziente ha una storia di allergie ai medicinali.

#### Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente presenta sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio ad un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare, come la corioretinopatia sierosa centrale, che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

#### Escrezione dei granuli

Talvolta i granuli possono essere osservati nelle feci perché la loro parte centrale non viene assorbita nell'intestino dopo il rilascio della sostanza attiva. Ciò non significa che il medicinale non sia stato efficace e che il paziente debba assumere un'altra dose per questo motivo.

#### Alimentazione con tubo nasogastrico

I granuli Alkindi non sono adatti per la somministrazione nasogastrica perché possono provocare il blocco del tubo.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Idrocortisone è metabolizzato tramite il citocromo P450 3A4 (CYP3A4). La co-somministrazione di medicinali inibitori o induttori del CYP3A4 può quindi provocare alterazioni indesiderate delle concentrazioni sieriche di Alkindi, con il rischio di reazioni avverse, in particolare crisi surrenalica. La necessità di un aggiustamento della dose quando sono utilizzati questi medicinali può essere anticipata e i pazienti devono essere monitorati attentamente.

I medicinali induttori del CYP3A4, che richiedono un potenziale aumento del dosaggio di Alkindi, includono, tra l'altro:

- anticonvulsivi – fenitoina, carbamazepina e oxcarbazepina;
- antibiotici – rifampicina e rifabutina;
- barbiturici, compresi fenobarbitale e primidone;
- medicinali antiretrovirali – efavirenz e nevirapina.

I medicinali/le sostanze che inibiscono il CYP3A4 con potenziale riduzione del dosaggio di Alkindi, includono, tra l'altro:

- antimicotici – itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo;
- antibiotici – eritromicina e claritromicina;

- medicinali antiretrovirali – ritonavir;
- succo di pompelmo;
- liquirizia.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Idrocortisone come terapia sostitutiva può essere usato durante la gravidanza. Idrocortisone è preferenzialmente metabolizzato dall'11 $\beta$ HSD2 placentare per disattivare il cortisone, riducendo l'esposizione del feto. Non vi sono indicazioni del fatto che la terapia sostitutiva con idrocortisone in donne gravide sia associata a conseguenze avverse per il feto.

Alcuni studi condotti sugli animali hanno rivelato una tossicità riproduttiva dei corticosteroidi (vedere paragrafo 5.3).

##### Allattamento

Idrocortisone come terapia sostitutiva può essere usato durante l'allattamento. Idrocortisone viene escreto nel latte materno. Tuttavia le dosi di idrocortisone utilizzate per la terapia sostitutiva probabilmente non incidono sul bambino in modo clinicamente significativo.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati concernenti i possibili effetti di Alkindi sulla fertilità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Alkindi non altera o altera in modo trascurabile la capacità di svolgere compiti che richiedano particolare abilità (ad es. andare in bicicletta) o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Complessivamente sono stati trattati con Alkindi 30 individui maschi adulti sani (ma con soppressione di desametasone) in due studi di fase 1 e 24 pazienti pediatriche con insufficienza surrenalica in due studi di fase 3. In nessuno di questi studi sono state osservate reazioni avverse né tantomeno episodi di crisi surrenalica.

Nella pratica clinica la maggior parte delle reazioni avverse sono state di lieve entità e auto-limitate. Tuttavia si sono verificati episodi di crisi surrenalica si sono verificati nel momento del passaggio da altri prodotti a base di idrocortisone, per cui si consiglia il monitoraggio dei pazienti nella fase di passaggio (vedere paragrafo 4.4).

##### Tabella delle reazioni avverse

Nella letteratura scientifica sono state segnalate le seguenti reazioni avverse in pazienti adulti relative a altri medicinali a base di idrocortisone somministrati come terapia sostitutiva per l'insufficienza surrenalica con frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 – Reazioni avverse

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza: non nota</b>
Disturbi psichiatrici	Psicosi con allucinazioni e delirio Mania Euforia
Patologie gastrointestinali	Gastrite Nausea
Patologie renali e urinarie	Alcalosi ipocaliémica

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Quando un paziente passa da altre formulazioni di idrocortisone per via orale ad Alkindi, l'imprecisione del dosaggio possibile con altre formulazioni di idrocortisone per via orale può comportare una relativa diminuzione dell'esposizione all'idrocortisone alla stessa dose nominale, determinando sintomi di insufficienza surrenalica, tra cui stanchezza, sonnolenza eccessiva e scarsa nutrizione, o crisi surrenalica (vedere paragrafo 4.4).

In alcune coorti storiche di adulti trattati fin dall'infanzia per la CAH sono stati riscontrati una riduzione della densità minerale ossea e un aumento delle percentuali di frattura e ritardo della crescita (vedere paragrafo 4.4). Non è chiaro se si riferiscano alla terapia con idrocortisone in base agli attuali regimi di sostituzione.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)

### **4.9 Sovradosaggio**

Si segnalano raramente casi di tossicità acuta e/o decesso in seguito a sovradosaggio di idrocortisone. Non esiste alcun antidoto. Il trattamento probabilmente non è indicato per reazioni dovute ad avvelenamento cronico, a meno che la condizione del paziente non lo renda insolitamente predisposto ad effetti avversi di idrocortisone. In tal caso, il trattamento sintomatico diviene necessario.

L'emivita biologica di idrocortisone è di circa 100 minuti.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: corticosteroidi per uso sistemico, glucocorticoidi, codice ATC: H02AB09.

#### Meccanismo d'azione

Idrocortisone è un glucocorticoide. I glucocorticoidi sono steroidi adrenocorticali, sia naturali sia sintetici, che vengono assorbiti facilmente dal tratto gastro-intestinale.



## Effetti farmacodinamici

Si ritiene che idrocortisone sia il corticosteroide principale secreto dalla corteccia surrenale. I glucocorticoidi naturali (idrocortisone e cortisone), che hanno anche proprietà di ritenzione di sali, vengono usati come terapia sostitutiva in stati di insufficienza corticosurrenalica. Vengono impiegati anche per i loro potenti effetti antinfiammatori nei disturbi di molti organi. I glucocorticoidi provocano effetti metabolici profondi e vari. Inoltre, essi modificano le risposte immunitarie dell'organismo a diversi stimoli.

## Efficacia clinica e sicurezza

### *Popolazione pediatrica*

Lo studio cardine era uno studio monocentrico in aperto a dose singola condotto su 24 pazienti pediatrici di età inferiore a 6 anni con necessità di terapia sostitutiva per insufficienza surrenalica dovuta a CAH, insufficienza surrenalica primaria o ipopituitarismo. Lo studio era costituito da tre coorti consecutive, la prima comprendente 12 pazienti di età da 2 a meno di 6 anni, la seconda comprendente 6 pazienti di età compresa tra 28 giorni e meno di 2 anni, e la terza comprendente 6 neonati di età inferiore a 28 giorni.

Di questi 24 pazienti, 23 avevano una diagnosi di CAH e uno aveva una diagnosi di ipopituitarismo, compreso ipotiroidismo. Un paziente era affetto da ipoplasia renale, uno da dermatite atopica e l'altro presentava rinite. Lo studio ha utilizzato una singola dose di granuli Alkindi equivalente alla precedente dose mattutina del trattamento abituale con glucocorticoidi di ciascun paziente. L'intervallo di dosaggio di Alkindi somministrato era di 1 mg - 4 mg. I genitori/gli assistenti (e ove possibile i bambini) valutavano la gradevolezza di Alkindi dopo la somministrazione usando una scala Likert a 5 item.

Trattandosi di uno studio a dose singola, la valutazione dell'efficacia primaria era il cortisolo sierico a 60 minuti. In tutti i 24 pazienti è stato riscontrato che Alkindi aumenta i valori di cortisolo rispetto al basale come previsto: cortisolo basale mediano 14,1 nmol/L (intervallo 14,1 - 104,5), mediano  $C_{max}$  mediana 535,2 nmol/L (intervallo 346,2 - 1 445,1).

Alkindi è stato valutato positivamente in termini di gradevolezza. Tra i genitori e gli assistenti intervistati sull'esperienza di assunzione del medicinale del loro bambino (n=23), l'82,6 % ha concordato/concordato fortemente che il bambino aveva ingerito facilmente Alkindi; il 65,2 % ha concordato/concordato fortemente che il bambino aveva mostrato una reazione positiva dopo la somministrazione di Alkindi; il 95,5 % sarebbe lieto di somministrare Alkindi al proprio bambino in futuro; e il 95,5 % ha dichiarato che preferirebbe Alkindi per il trattamento del proprio bambino alla consueta formulazione di idrocortisone. Sei dei 12 bambini nella coorte 1 (intervallo di età da 2,6 a 4,7 anni) hanno risposto ad un questionario adeguato sulla gradevolezza.  $\geq 50$  % dei pazienti ha segnalato che il gusto, la sensazione in bocca e la facilità di ingestione erano ottimi e che avrebbe assunto il medicinale nuovamente. Il 68,8 % dei volontari adulti sani ha descritto il gusto come neutro.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale, idrocortisone è assorbito rapidamente dal tratto gastro-intestinale; Alkindi 4x5 mg orale era biodisponibile all'incirca in una percentuale dell'87 % rispetto a idrocortisone somministrato per endovena in volontari maschi adulti sani con soppressione di desametasone.

La co-somministrazione di Alkindi con cibo morbido (yogurt e purea di frutta) è stata studiata in vitro senza effetti significativi sulla dissoluzione.

Uno studio in vivo in volontari sani non ha mostrato alcuna differenza significativa nell'esposizione complessiva legata alla somministrazione di Alkindi a stomaco pieno o a digiuno.

## Distribuzione

Il 90 % o più di idrocortisone circolante si lega reversibilmente alla proteina.

Il legame è determinato da due frazioni proteiche; una, la globulina legante i corticosteroidi, è una glicoproteina, l'altra è l'albumina.

## Biotrasformazione

Idrocortisone è metabolizzato nel fegato e nella maggior parte dei tessuti corporei in forme idrogenate e degradate quali tetraidrocortisone e tetraidrocortisolo che sono espulsi nell'urina, principalmente coniugati come glucuronidi, insieme ad una piccolissima proporzione di idrocortisone invariato.

L'emivita terminale di idrocortisone è di circa 1,5 ore a seguito di iniezione endovenosa e di dosaggio orale con compresse di idrocortisone e di Alkindi in volontari maschi adulti sani con soppressione di desametasone.

Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione epatica o renale.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La somministrazione di corticosteroidi ad animali gravidi può causare anomalie dello sviluppo fetale, fra cui palatoschisi, ritardo della crescita intrauterina nonché effetti sulla crescita e sullo sviluppo del cervello.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Granuli

Cellulosa microcristallina  
Ipromellosa  
Stearato di magnesio  
Etilcellulosa

#### Capsula

Ipromellosa

#### Inchiostro da stampa

Gommalacca  
Glicole propilenico  
Soluzione di ammoniaca concentrata

#### *Alkindi 0,5 mg capsule (inchiostro rosso)*

Ossido di ferro rosso (E172)  
Idrossido di potassio

#### *Alkindi 1 mg capsule (inchiostro blu)*

Indigotina (E132)

Alkindi 2 mg capsule (inchiostro verde)

Indigotina (E132)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Biossido di titanio (E171)

Alkindi 5 mg capsule (inchiostro grigio)

Biossido di titanio (E171)  
Ossido di ferro nero (E172)  
Idrossido di potassio

## **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Dopo la prima apertura: 60 giorni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C e tenere nel flacone originario per proteggere il medicinale dalla luce.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le capsule sono fornite in flaconi di plastica di polietilene ad alta densità con chiusura in polipropilene con essiccante integrato.

Dimensione della confezione:  
1 flacone contenente 50 capsule

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 09 febbraio 2018

Data del rinnovo più recente: 09 novembre 2022

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).