Алкинди - правилната доза - всеки път, за всяка възраст и при всички форми на надбъбречна недостатъчност

Скрининг и функционална ендокринна диагностика
СБАЛДБ «Проф. Иван Митев» София

Ива Стоева, дм

Бургас
Ноември 2024

Адренална недостатъчност

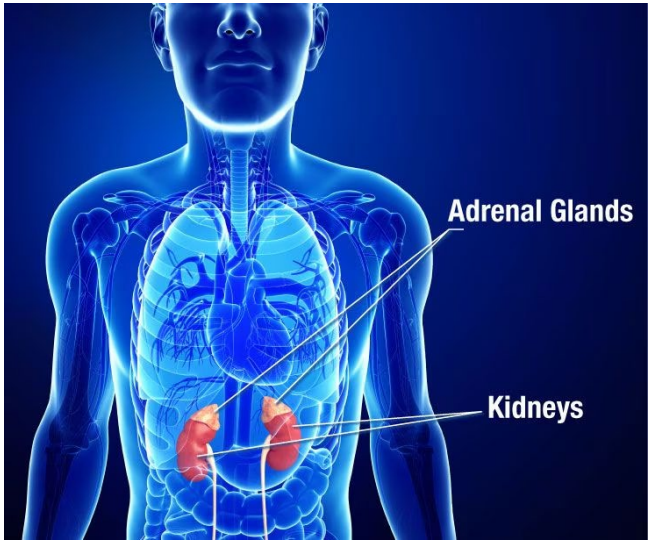
Надбъбречната недостатъчност продължава да бъде предизвикателство за педиатричните пациенти, техните лекари и изследователите.

Значима причина за:

- морбидитет 5-10 епизода/100 пациентогодини;
- смъртност при деца 1 на 200 адренални кризи завършват летално

Необходимост от:

- ранно разпознаване и системно проследяване
- наличност и достъпност на хидрокортизон в подходящи за деца дозови форми



BS Miller et al J Investig Med 2019, feb

Първични форми на адренална недостатъчнс

Вродени

- ВНХ /CYP21A2, HSD3B2, CYP11B2, липоидна хиперплазия/
- Адренална хипоплазия
- Triple A (Allgrove syndrome)
- Изолиран фамилен ГКД
- ГКС резистентност
- Метаболитни заболявания /адренолевкодистрофия, Zellweger, Smith-Lemli-Opitz, Wolman/
- Митохондриални /Kearns-Sayre/

Придобити

- Автоимунен адреналит
  - Изолиран
  - APECED 1, 2
- Двустранни кръвоизливи, инфаркти
  - Травми
  - Антикоагуланти
  - Waterhouse-Friderichsen
- Лекарства
  - Аминоглутетимид, кетоконазол, митотан, метирапон, фенитоин
- Инфекции (HIV, еховируси,Tbc, fungi, амебни)
- Инфилтративни /хемохроматоза, саркоидоза, неоплазии, хистиоцитоза

Вторични форми на адренална недостатъчност /хипоталамо-хипофизарни, централни /

Вродени

- Холопрозенцефалия
- Хиперкортизолемия – майка
- Изолиран дефицит на АКТХ
- Множествен тропен дефицит
- Дефицит на РОМС

Придобити

- Спиране на КС след продължително прилагане /инхалаторно, орално, венозно, интратекално/
- Възпалителни заболявания
- Травми
- Облъчване
- Операции
- Тм

Вродена надбъбречна хиперплазия, дължаща се на дефицит на стероид 21-хидроксилаза

Ръководство за клинична практика на ендокринното общество

Насоки за достъп и други ресурси
J Clin Endcrinol Metab 2018; 103(11): 4043-4088
Ресурсна страница с насоки: **https://www.endocrine.org/CPGcah**

- Пълно публикувано ръководство
- Джобна карта с указания
- Онлайн ресурси за пациенти
- Интервю с председателя на комисията за писане на насоки

Guidelines

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline

Phyllis W. Speiser,[1,2] Wiebke Arlt,[3] Richard J. Auchus,[4] Laurence S. Baskin,[5] Gerard S. Conway,[6] Deborah P. Merke,[7,8] Heino F. L. Meyer-Bahlburg,[9] Walter L. Miller,[5] M. Hassan Murad,[10] Sharon E. Oberfield,[11] and Perrin C. White[12]

[1]Cohen Children's Medical Center of New York, New York, New York 11040; [2]Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, New York 11549; [3]University of Birmingham, Birmingham B15 2TT, United Kingdom; [4]University of Michigan, Ann Arbor, Michigan 48109; [5]University of California San Francisco, San Francisco, California 94143; [6]University College London Hospitals, London NW1 2BU, United Kingdom; [7]National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland, 20892; [8]*Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, Maryland 20892; [9]New York State Psychiatric Institute, Vagelos College of Physicians & Surgeons of Columbia University, New York, New York 10032; [10]Mayo Clinic's Evidence-Based Practice Center, Rochester, Minnesota 55905; [11]NewYork–Presbyterian, Columbia University Medical Center, New York, New York 10032; and [12]University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas 75390

*Cosponsoring Associations: CARES Foundation, European Society of – Endocrinology, European Society for Paediatric Endocrinology, Societies for Pediatric Urology, and Pediatric Endocrine Society.

Objective: To update the congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency clinical practice guideline published by the Endocrine Society in 2010.

Conclusions: The writing committee presents updated best practice guidelines for the clinical management of congenital adrenal hyperplasia based on published evidence and expert opinion with added considerations for patient safety, quality of life, cost, and utilization. (*J Clin Endocrinol Metab* 103: 4043–4088, 2018)

- Препоръчваме увеличаване на GC дозата на пациенти в ситуации като фебрилно заболяване (38,5 C),гастроентерит с дехидратация, операция, придружена от обща анестезия и голяма травма
- Предлагаме **по-умерено използване на стресово дозиране** по време на леко заболяване или психически и емоционален стрес
- Ние поддържаме тезата, че САН не трябва да се приравнява с други, по-редки 46, XX или XY нарушения на сексуалното развитие (DSD) при формулирането на насоки и политики за лечение. Нашите цели са постоянно насочени към **запазване на функционалната анатомия и плодовитостта**

Принципи на лечение на АН

- **Редовен прием** на поддържаща GK заместителна терапия
- Конвенционалният хидрокортизон с незабавно освобождаване остава **златен стандарт** за глюкокортикоидна заместителна терапия при пациенти с надбъбречна недостатъчност
- Основава се на **скоростта на секреция на кортизола**: 5-8 mg/m2/d при здрави контроли
- **Първична АН** /различна от ВНХ/: хидрокортизон 8–12 mg/m2/d разпределени в **три дози**
- **ВНХ**: консенсус 10–15 mg/m2/d
- **Вторична АН**: по-ниски поддържащи дози от тези при първична

Предизвикателство/ Фармакодинамика

- **Кратко време на елиминиране** (median elimination half-life) особено при деца с ВНХ (58 minutes (range: 41–105 minutes))
- По-голяма част от хидрокортизона се **елиминира напълно в рамките на 4-7 часа**
- Ежедневно поне 3 разделни приема са необходими за **предотвратяване на хипер- и хипокортизолемията**
- Максимално подтискане на 17-OHP и AD 3–4 часа след хидрокортизон, след което rebound към по-високи базални концентрации в края на 6-тия час

Подтискащ ефект върху линеарния растеж

- **Prednisolone и dexamethasone** притежават съответно **15 и 80-100 пъти по-силен подтискащ ефект върху растежния хрущял** в сравнение с хидрокортизона

Punthakee Z, Legault L, Polychronakos C. Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency. J Pediatr 2003;143:402–5.
Rivkees SA. Dexamethasone therapy of congenital adrenal hyperplasia and the myth of the "Growth Toxic" glucocorticoid. Int J Pediatr Endocrinol 2010;2010:1–7.

Предизвикателства

- Лечението на педиатрична надбъбречна недостатъчност в България до скоро бе предизвикателство поради **липсата на регистриран продукт с INN хидрокортизон**.
- Педиатричните пациенти разчитаха на **модифицирани лекарства за възрастни**
- Аптеката приготвя ексемпорални форми на хидрокортизон , това е **нелицензирана практика с ограничена регулация**. Проучване в Германия показа, че **25% от пробите от така приготвени продукти не отговарят на критериите за приемане на Европейската фармакопея за еднородност в доза/съдържание на лекарство**
- До преди няколко години световната педиатричната общност не разполагаше и с хидрокортизон в **подходящи дози за деца**.
- **Alkindi®** е първата лицензирана хидрокортизонова форма, специално създадена за деца и се използва за заместителна терапия при надбъбречна недостатъчност

Повече от 25 % от децата са изложени на риск да получат дози хидрокортизон, които се отклоняват с 25% от предписаната доза, което е вероятно да има значително клинично въздействие[1]

Манипулиране на препарати за възрастни/комбинирани лекарства:

- Не са регулирани за употреба в педиатрията.[2]
- Те не се контролират по отношение на качеството до нивото на лицензиран лекарство.[2]
- Липсват доказателства от клинични изпитвания, които да послужат за вземане на решения за лечение.[2]

Таблетките за възрастни с концентрация 10 mg и 20 mg изискват разделяне на порции на малки части.[2]

- Използването на малка част от таблетката може да доведе до грешки в дозировката.[1]
- Таблетките могат да бъдат трудни за дозиране и прилагане, особено в движение.[2]
- Необходимо е обучение за адаптиране на формулировката за възрастни.[2]

Препратки: 1. Watson C, et al., Int. J Pharm. 2018;545 (1-2):57-63; 2. Coope H, et al., Expert Opinion on Orphan Drugs. 2021;9:3:67-76;

Регулаторни разлики между одобрените и приготвени „Ex-tempore“ лекарства

Одобрени лекарства	Ex-tempore лекарства
Трябва да спазва правилата за добра производствена практика (GMP)	Освободен от GMP
Тест на ефикасността (или биоеквивалентността) и безопасността	Без тестване
Задължително повторно изпитване на насипни съставки	Не разчитайте на сертификат за анализ
Изисква се и се одобрява етикетиране и вложки	Няма нужда от етикетиране и информация
Задължително докладване на нежелани събития	Не се изисква докладване на нежелани събития

Препратки: 1. Rooman R, Belgian Journal of Paediatrics. 2023;24(3):179-82.

Предпоставки за разработване на лекарствени форми за деца

„Има широк консенсус, че **децата заслужават достъп до лекарства, които са специално разработени и изследвани за употреба от деца“**

и

«стриване или разчупване на таблетки за възрастни и използването само на част... е свързано с **риск от неефективност и/или нежелани реакции при деца“**

2017 Доклад на Европейската комисия за педиатричните лекарства

1. EU. State of Paediatric Medicines in the EU 10 years of the EU Paediatric Regulation COM 2017; 626

TREATMENT OF ADRENAL INSUFFICIENCY IN NEONATES AND INFANTS

- **Съвместна европейска изследователска програма**, която има за цел да създаде иновативна, регулаторно одобрена версия на хидрокортизон
- **Продукт, който да може да се прилага при деца с надбъбречна недостатъчност от раждането до 18-годишна възраст**
  - ADD Technologies Ltd
  - Charité – Universitätsmedizin Berlin
  - Diurnal Ltd
  - Genetic Alliance UK
  - Glatt GmbH
  - Simcyp Ltd
  - University of Birmingham
  - The University of Sheffield

TAIN е финансиран по FP7 Programme HEALTH (Project Number 281654)

1. EU. State of Paediatric Medicines in the EU 10 years of the EU Paediatric Regulation COM 2017; 626

Основана от клиницисти, за да отговори на Незадоволените нужди в областта на неврологичните и ендокринологичните заболявания

Diurnal®
Основана през 2004 г. от професор Ричард Рос, от Университет Шефилд за ендокринология.

Посветен на разработването на хормонални терапии за подпомагане на доживотното лечение на редки и хронични ендокринни състояния.

Diurnal®
a NEUROCRINE BIOSCIENCES® Company

NEUROCRINE BIOSCIENCES

Neurocrine Biosciences® Inc.
Основана през 1992 г. от д-р Уайли Вейл от института Салк Институт за биологични изследвания и Станфордски университет неврологът Лорънс Стайнман, д-р.

Посветена на разработването на лечения за редки и недостатъчно изследвани заболявания в неврологията, невроендокринология и невропсихиатрия.

През ноември 2022 г. Diurnal Limited е придобита от Neurocrine Biosciences Inc.

Управлението на АН и ВНХ при деца е труден баланс между недостатъчно и прекомерно лечение

Дългосрочни последици от свръхлечение

- Синдром на Кушинг[1]
- Инсулинова резистентност[2]
- Намалена костна плътност[2]
- Изтъняване и посиняване на кожа[2]
- Стрии[2]
- Подтискане на растежа[3]
- Затлъстяване[3]
- Хипертония[3]

Краткосрочни последици от недостатъчно лечение

Криза на надбъбречните жлези[1]

Препратки: 1. Porter J, et al., Expert Review of Endo & Metab. 2018;13:3:119-124; 2. Coope H, и др., Експертно становище за лекарства сираци, 2021;9:3:67-76; 3. Whitaker M, и др. al., JCEM 2015;100:1681-88;. 4. Bornstein S et al., JCEM (2016);101(2):364-389.

Управлението на АН и ВНХ при деца е труден баланс между недостатъчно и прекомерно лечение

Дългосрочни последици от свръхлечение

- Синдром на Кушинг[1]
- Инсулинова резистентност[2]
- Намалена костна плътност[2]
- Изтъняване и посиняване на кожа[2]
- Стрии[2]
- Подтискане на растежа[3]
- Затлъстяване[3]
- Хипертония[3]

Дългосрочни последици от недостатъчно лечение

- Неоптимален растеж[1]
- Ранно пубархе[2]
- Ускорено детство растеж[2]
- Ранно сраствене на
- епифизата[2]
- Недостатъчно наддаване на тегло[4]
- Умора[4]
- Анорексия[4]
- Хиперпигментация[4]

Препратки: 1. Porter J, et al., Expert Review of Endo & Metab. 2018;13:3:119-124; 2. Coope H, и др., Експертно становище за лекарства сираци, 2021;9:3:67-76; 3. Whitaker M, и др. al., JCEM 2015;100:1681-88;. 4. Bornstein S et al., JCEM (2016);101(2):364-389.

ПРАВИЛНАТА ДОЗА, ВСЕКИ ПЪТ[1]

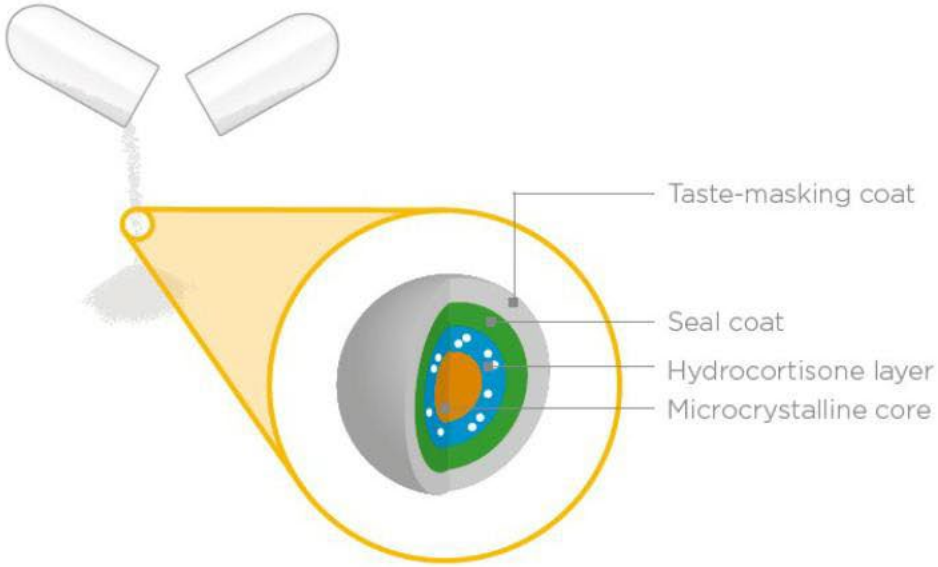
Alkindi®
hydrocortisone granules
in capsules for opening

Индивидуално, точно и гъвкаво дозиране - без необходимост от комбиниране[1]

Препратки: 1. Alkindi® Резюме за обществеността, март 2018 г., достъпно на https://www.ema.europa.eu/bg/documents/overview/alkindi-epar-summary-public_bg.pdf 2. Alkindi® Кратка характеристика на продукта, януари 2024 г., достъпна на https://www.ema.europa.eu/bg/documents/product-information/alkindi-epar-product-information_bg.pdf

Alkindi® е първата лицензирана хидрокортизонова форма, специално създадена за деца, и се използва за заместителна терапия при надбъбречна недостатъчност

- Alkindi предлага индивидуално лечение от раждането до 18-годишна възраст за пациенти с надбъбречна недостатъчност[1]
- Формулата на Alkindi е лицензирана специално за деца[1]
- Гранулираният състав е подходящ за употреба при новородени[2]
- Формулировката на Alkindi използва вкус-маскирана технология с множество частици осигуряване на удобно дозиране[2,3]



Препратки: 1. Alkindi® Кратка характеристика на продукта, януари 2024 г., достъпна на https://www.ema.europa.eu/bg/documents/product-information/alkindi-epar-product-information_bg.pdf;
2. Neumann U, et al., Clin Endocrinol (Oxf). 2018;88(1):21-29;
3. Whitaker M и др., JCEM 2015; 100:1681-88.

Европа Alkindi® програма за клинични изпитвания[1,2]

Фаза I

Фаза II

Фаза III

Дългосрочно проследяване проучване на безопасността

Фаза I на открито, рандомизирано кръстосано проучване за оценка **на фармакокинетиката, безопасността и вкусови качества** на Alkindi[1,2]

Планът за педиатрично разследване (ППИ) позволява за директно преминаване към изпитвания във фаза III

Открита, еднократна доза при новородени, кърмачета и деца на възраст < 6 години с АН[1]

(завършен Q3 2016 Единично рамо, тъй като няма последователни лицензиран компаратор, подходящ за дозиране)

Пациентите са проследявани проспективно в продължение на 2 години. Той е най-голямото проспективно интервенционно проучване на заместителна терапия при новородени, кърмачета и малки деца с АН[3]

Препратки: 1. Whitaker M, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:1681–88; 2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000260-28/GB. Достъпен на 28th юни 2023; 3. Neumann U, et al., JCEM 2021; 106(3):e1433-e40.

Фаза I проучване на фармакокинетика (ПК), безопасност и вкус

Alkindi®
hydrocortisone granules
in capsules for opening

Фаза I проучване беше проведено със здрави доброволци, за да се докаже биоеквивалентността между Alkindi® и референтния хидрокортизонов продукт.

Проучването демонстрира биоеквивалентността на Alkindi® спрямо хидрокортизон с бързо освобождаване

Alkindi®
hydrocortisone granules
in capsules for opening

Фаза III проучване с единична доза

Фаза III: Проучване с единична доза на Alkindi® при новородени, кърмачета и деца под 6 години с надбъбречна недостатъчност (АН)[1,2]

Единичен център	Открит етикет	Възлагане на една група	Интервенционален

Участници (n=24)

Деца от мъжки пол (54,2%) и от женски пол на възраст под 6 години с потвърдена диагноза на АН. 23/24 от изследваните деца са имали САН, а 1/24 - хипопитуитаризъм.[1]

Последователен дизайн на възрастовата кохорта за максимална безопасност на участниците:

Кохорта 1 (n=12)

Деца от 2 до < 6 години

Ако не възникнат опасения за безопасността

Кохорта 2 (n=6)

Кърмачета на възраст от 28 дни до < 2 години

Ако не възникнат опасения за безопасността

Кохорта 3 (n=6)

Новородени на възраст от 0 до < 28 дни

* Кохорта 1: 4,01 ± 0,8 mg/m2 телесна повърхност (ТПС), Кохорта 2: 4,98 ± 0,8 mg/m2 ТПС, Кохорта 3: 8,43 ± 2,4 mg/m2 ТПС;

Препратки: 1. Neumann U, et al., Clin Endocrinol (Oxf). 2018;88(1):21-29. 2. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02720952. Достъпен на 28th юни 2023.

Фаза III: Проучване с единична доза на Alkindi® при новородени, кърмачета и деца под 6 години с надбъбречна недостатъчност (АН)[1,2]

Единичен център | Открит етикет | Възлагане на една група | Интервенционален

Интервенция

Деца на гладно, на които е дадена еднократна доза от Alkindi, на базата на телесната повърхност.*
Предлага се под формата на капсули, съдържащи 0.5, 1.0, 2.0 и 5.0 mg дози от хидрокортизон с бързо освобождаване[1]

Първична крайна точка

- Серумен кортизол Концентрация до 240 минути[1]

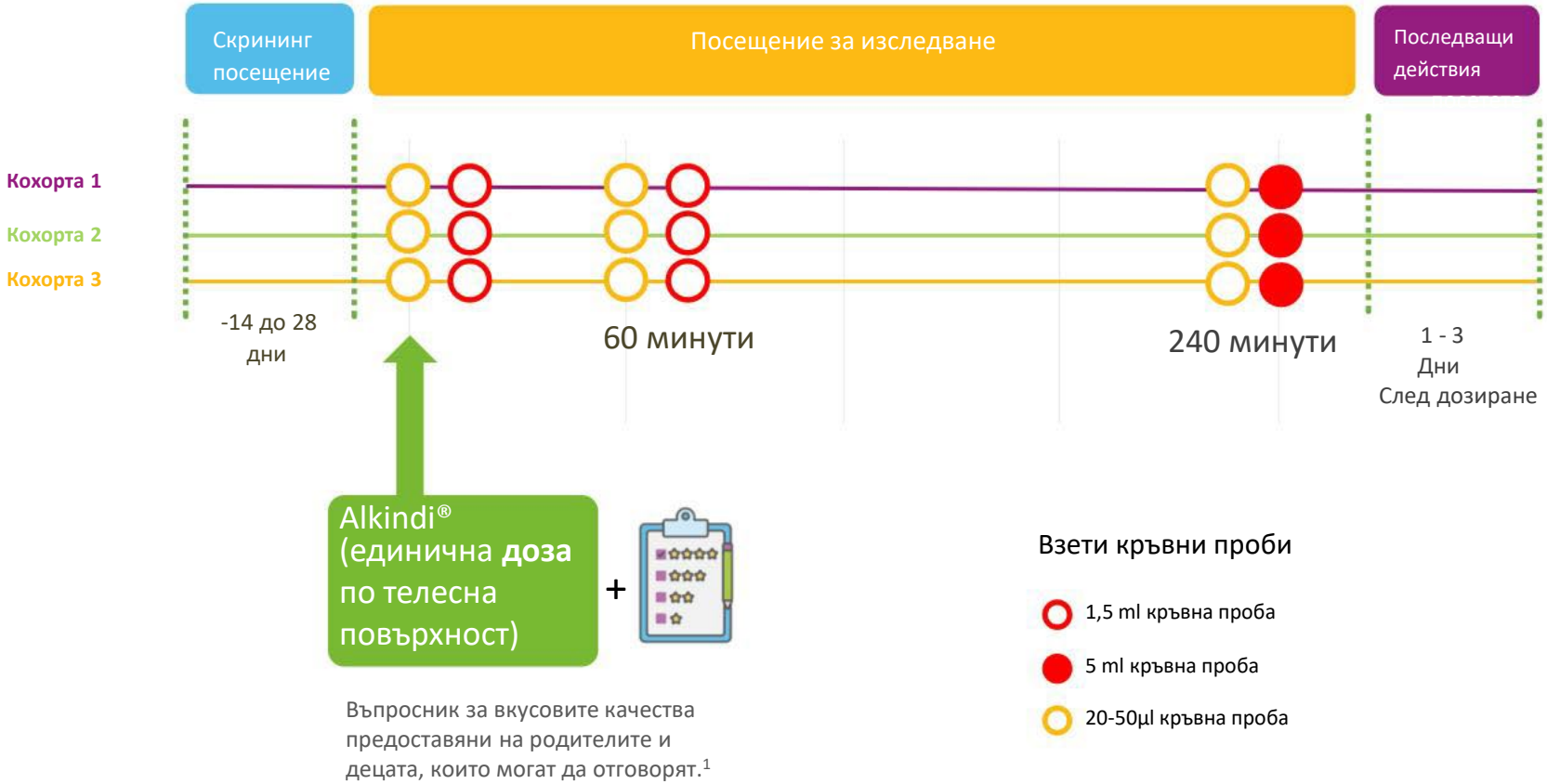
Вторични крайни точки

- Серумен кортизол Концентрация до 6 часа[2]
- Въпросник за вкусовите качества[1]
- Безопасност[1]

*Кохорта 1: 4,01 ± 0,8 mg/m2 телесна повърхност (BSA), Кохорта 2: 4,98 ± 0,8 mg/m2 BSA, Кохорта 3: 8,43 ± 2,4 mg/m2 BSA[1]

Препратки: 1. Neumann U, et al., Clin Endocrinol (Oxf). 2018;88(1):21-29; 2. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02720952. Достъпен на 28th юни 2023.

Alkindi® Проучване фаза III: Дизайн[1]



Извършено в болница Charitè в Берлин, Германия

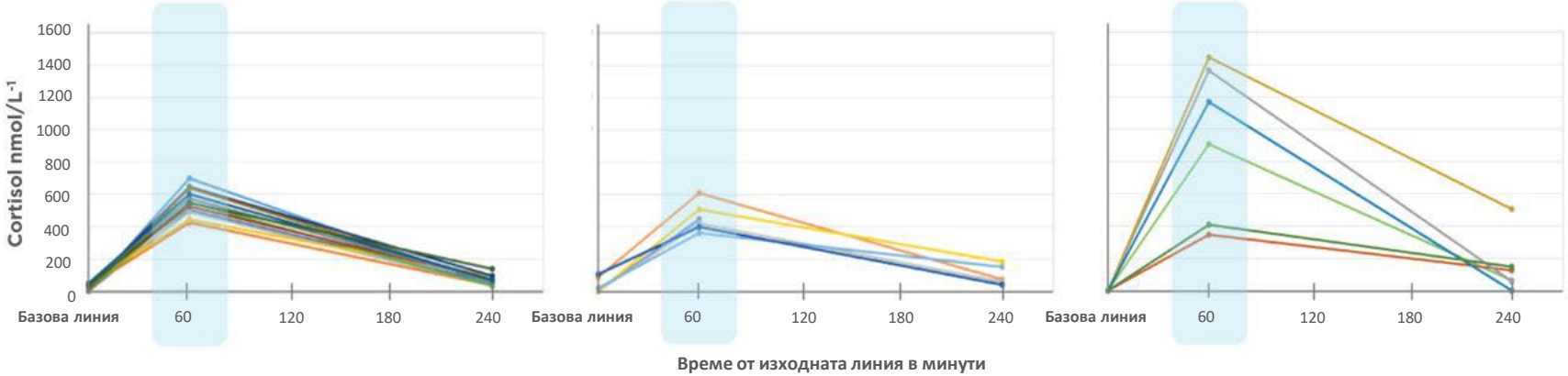
Препратки: 1. Neumann U, et al., Clin Endocrinol (Oxf). 2018;88(1):21-29.

Alkindi® Проучване фаза III: Резултати[1]

Кохорта 1:
от 2 до < 6 години; n = 12

Кохорта 2:
от 28 дни до < 2 години; n = 6

Кохорта 3:
Новородени на възраст до 28 дни; n = 6



При всички деца кортизолът се увеличава от изходното ниво до C_{max} на 60-ата минута.[1]

Адаптирано от фигура 2. Neumann U, et al.[1]

Препратки: 1. Neumann U, et al., Clin Endocrinol (Oxf). 2018;88(1):21-29.

Проучване Alkindi® фаза III: Резултати[1]

Alkindi (единична **доза** по телесна повърхност)

+

Кохорта 1: 6 деца са отговорили на модифицирана вкусова стойност въпросник.

100%

на изследваните деца не е имало проблем с вкуса.

50% казаха, че им е харесало.

Всички кохорти: 23/24 родители/настойници попълниха въпросник за вкусовите качества.

82.6% на родителите/настойниците се съгласи, че децата са намерили **поглъщането** на Alkindi е лесно.

65.2% на родителите/настойниците се съгласи, че децата показва положителен реакция след Alkindi.

95.5% на родителите/настойниците анкетирани биха дали на децата си Alkindi® в бъдеще и го предпочитат пред стандартното лечение.

Препратки: 1. Neumann U, et al., Clin Endocrinol (Oxf). 2018;88(1):21-29.

Безопасност на Alkindi®: Данни за безопасността от проучването с единична доза фаза III[1]

Не са наблюдавани сериозни нежелани събития, свързани с лечението (TEAEs).[1]

Alkindi беше добре понасян (n=24).[1]

По-голямата част от TEAEs са лек по интензивност.[1]

Параметър за безопасност	Кохорта 1 (n=12)	Кохорта 2 (n=6)	Кохорта 3 (n=6)	Кохорта 4 (n=24)
Брой събития/субекти (% от субектите в кохортата)				
Средна (SD) възраст, седмици	171.7 (49.2)	63.9 (30.8)	3.2 (0.5)	102.6 (82.6)
Средна възраст (диапазон), седмици	171.0 (106.3, 224.0)	70.9 (17.7, 94.9)	3.3 (2.3, 3.7)	100.6 (2.3, 24.4)
Спешно лечение Нежелани събития (TEAEs)	7/4 (33)	2/2 (33)	3/2 (33)	12/8 (33)
Сериозни TEAEs	0	0	0	0
Интензитет на TEAE				
Леко	5/3 (25)	2/2 (33)	3/2 (33)	10/7 (29)
Умерен	2/1 (8)	0	0	2/1 (4)
Тежък	0	0	0	0
Стомашно-чревно разстройство				
Диария	2/2 (17)	1/1 (17)	0	3/3 (13)
Повръщане	1/1 (8)	0	1/1 (17)	2/2 (8)
Изплюване	0	0	2/1 (17)	2/1 (4)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
Обрив	1/1 (8)	0	0	2/1 (4)
Хиперхидроза	2/1 (8)	0	0	1/1 (4)
Общи разстройства и условия на мястото на приложение				
Умора	1/1 (8)	0	0	1/1 (4)

Препратки: 1. Neumann U, et al., Clin Endocronol (Oxf). 2018 Jan; 88(1):21-29.

Alkindi®
hydrocortisone granules
in capsules for opening

Дългосрочно проследяване на безопасността във фаза IIIb

Фаза IIIb Проследяване: Alkindi® дългосрочно разширено проучване за безопасност[1]

Единичен център | Открит етикет | Нерандомизиран | Интервенционален

Проследяване на безопасността и биохимичния контрол на болестта Alkindi.

Участници (N=18)[1]

Новородени, кърмачета и деца на възраст < 6 години с САН и AI
които преди това са били включени в проучването с единична доза.[1]

1:
(n=9)

2:
(n=6)

3:
(n=3)

Интервенция

Промяна на лекарството хидрокортизон от
аптечни комбинирани капсули за Alkindi[1]

Пациентите са лекувани до 2,5 години - медиана
(диапазон) 795 дни (1-872 дни)[1]

При деца с САН терапията е коригирана
чрез 17-OHP слюнчени профили на всеки 3 месеца[1]

Първични крайни точки

- Честота на сериозните нежелани ісъбития (SAEs)[1]
- Нежелани събития (НС)[1]

Вторични крайни точки

- Скорост на растежа [1]
- Нива на кортизол [1]
- Брой на участниците в изложението промяна в развитието на танера Етап[2]

Препратки: 1. Neumann U, et al., JCEM 2021; 106(3):e1433-e40; 2. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02733367. Достъпен на 28th юни 2023 г.

Alkindi® дългосрочно проучване за безопасност : Резюме на резултатите

Въпреки че децата са имали нормални детски болести **не е имало надбъбречни кризи**[1]

Имаше:

- никакви смъртни случаи
- никакви сериозни нежелани събития, свързани с лечението (TEAEs)
- никакви TEAEs, водещи до напускане на проучването
- никакви TEAEs с предполагаема причинно следствена връзка с хидрокортизоновите гранули.

Няма тенденции за ускорен или намален **растеж**[1]

2/3 на пациентите към техните **очаквана височина**[1]

Резултатите от SDS за **тегло и индекс на телесна** маса се придвижи към на 50th **персентил** в половината от пациентите[1]

1/2

Препратки: 1. Neumann U, et al., JCEM 2021; 106(3):e1433-e40.

Alkindi®
ПРАВИЛНАТА ДОЗА, ВСЕКИ ПЪТ[1]

Alkindi®
hydrocortisone granules
in capsules for opening

- Alkindi е първата и единствена педиатрична специфичен състав на хидрокортизон, показан като заместителна терапия на АН при пациенти от раждането до < 18 годишна възраст.[2]
- Alkindi предлага **правилната доза, всяка време** - подкрепа за прецизено лечение от раждането до пълнолетие .[1]
- С четири гъвкави дози с ниска сила (0,5 mg, 1 mg, 2 mg и 5 mg)[1] , Alkindi® е продукт, който може да **расте с вашите пациенти.**
- Alkindi е **предпочитан** от 95,5% от родители/полагащи грижа в сравнение с стандартна терапия с глюкокортикоиди (ГК) в проучване с единична доза при 23 пациенти.[3]
- Alkindi е **многочастичен формулировка**, разработена в съответствие с Педиатрична формулировка на **EMA/FDA насоки за помощните вещества**.[4]

Препратки: 1. Alkindi® Резюме за обществеността, март 2018 г., достъпно на https://www.ema.europa.eu/bg/documents/overview/alkindi-epar-summary-public_bg.pdf 2. Alkindi® Кратка характеристика на продукта, януари 2024 г., достъпна на https://www.ema.europa.eu/bg/documents/product-information/alkindi-epar-product-information_bg.pdf; 3. Neumann U, et al. Clin Endocrinol (Oxf). 2018 Jan;88(1):21-29; 4. Coope H, et al., Expert Opinion on Orphan Drugs (Експертно становище за лекарства сираци),2021;9:3:67-76.

ПРАВИЛНАТА ДОЗА, ВСЕКИ ПЪТ[1]

Alkindi®
hydrocortisone granules
in capsules for opening

Индивидуално, точно и гъвкаво дозиране - без необходимост от комбиниране[1]

Препратки: 1. Alkindi® Резюме за обществеността, март 2018 г., достъпно на https://www.ema.europa.eu/bg/documents/overview/alkindi-epar-summary-public_bg.pdf 2. Alkindi® Кратка характеристика на продукта, януари 2024 г., достъпна на https://www.ema.europa.eu/bg/documents/product-information/alkindi-epar-product-information_bg.pdf

Alkindi®
hydrocortisone granules
in capsules for opening

Начин на приложение на Alkindi

Администриране на Alkindi®

Как да отворите капсулата Alkindi

Задръжте капсулата така, че текстът да е в горната част и докоснете капсулата за да се уверите, че гранулите са в долната част.

Внимателно притиснете долната част на капсулата.

Отвийте върха.

- Капсулата трябва да се отвори преди употреба.
- Никога не добавяйте гранули към течност.
- Изхвърлете празните капсули след употреба и ги съхранявайте на място, недостъпно за деца.
- Капсулите НЕ ТРЯБВА да се поглъщат - малките деца могат да се задавят.
- Инертното ядро на гранулите може да се види в изпражненията на пациента и не означава, че дадена доза е неефективна.

Сканирайте, за да видите видео то

Препратки: 1. Листовка с информация за продукта Alkindi®, януари 2024 г., достъпна на: https://www.ema.europa.eu/bg/documents/product-information/alkindi-epar-product-information_bg.pdf

Администриране на Alkindi®

Как да прилагате гранулите

Изсипете всички гранули директно върху езика на детето.

или

Изсипете всички неутрални аромати гранули директно върху лъжица и ги поставете в устата.

или

Ако добавяте към мека храна, като например кисело мляко или плодово пюре, поръсете гранулите и дават незабавно.

- Който и метод да използвате, докоснете капсулата, за да уверете се, че всички гранули са отстранени.
- Непосредствено след приложението, не забравяйте да дадетz напитка, за да се уверите, че всички гранули са погълнати.
- Не добавяйте към гореща храна и не съхранявайте за бъдеща употреба.

Сканируйте, за да видите видео то

Препратки: 1. Листовка с информация за продукта Alkindi®, януари 2024 г., достъпна на: https://www.ema.europa.eu/bg/documents/product-information/alkindi-epar-product-information_bg.pdf

Онлайн помощ за пациентите

Пациентите имат достъп до информация За Alkindi® на уебсайт за пациенти

https://diurnal.co.uk/UkResidents/Non-HCP/information-for-uk-patients

Ресурсите включват:

Информационна листовка за пациента Alkindi®

Видеоклип за приложение на Alkindi®

Групи за подкрепа на пациенти

Демонстрационни капсули и дозиране ръководство за пациенти са на разположение при поискване

Съкратена информация за предписване на Alkindi® 0,5 mg, 1 mg гранули в капсули за отваряне (хидрокортизон)

Капсули за отваряне, съдържащи съответно 0,5 mg, 1 mg хидрокортизон.

Показания: естителна терапия при надбъбречна недостатъчност при кърмачета, деца и юноши (на възраст от раждането до < 18 години). **Дозировка:** Дозата трябва да се индивидуализира според отговора на конкретния пациент. Трябва да се използва най-ниската възможна доза. Препоръчителните заместителни дози хидрокортизон са 8-10 mg/m2/ден за пациенти само с надбъбречна недостатъчност и 10-15 mg/m2/ден за пациенти с вродена надбъбречна хиперплазия (ВНХ), обикновено разделени на три или четири приема. Преди операция анестезиолозите трябва да бъдат информирани, ако пациентът приема или е приемал преди това кортикостероиди. При не толкова тежки случаи, когато не се изисква парентерално приложение на хидрокортизон, например подостри или хронични инфекции с леко възпаление и без гноен ексудат, умерено повишена температура с всякаква етиология и стресови ситуации като малки хирургични процедури, трябва да е налице висока степен на информираност относно риска от развитие на остра надбъбречна недостатъчност, като обичайната перорална дневна заместителна доза трябва временно да се увеличи; общата дневна доза Alkindi трябва да се увеличи чрез удвояване или утрояване на обичайната доза. При тежки случаи се изисква незабавно увеличаване на дозата, като пероралното приложение на хидрокортизон трябва да се замести с парентерално лечение. **Начин на приложение:** Гранулите трябва да се прилагат перорално и не трябва да се дъвчат. Самата капсула не трябва да се поглъща, а да бъде внимателно отворена, Гранулите се изсипват директно върху езика на детето или в лъжица, която се поставя в устата на детето. При деца, които могат да приемат мека храна, гранулите могат да бъдат поръсени в лъжица с мека храна с по-ниска или стайна температура (напр. кисело мляко или плодово пюре) и да се приемат веднага след това. Независимо кой метод използвате, капсулата трябва да. Непосредствено след прилагането трябва да се даде напитка, например вода, мляко, кърма или адаптирано мляко, за да е сигурно, че всичките гранули са погълнати. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, Пациенти с дисфагия или преждевременно родени деца, които не са захранени през устата. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Ако детето повръща или състоянието му е тежко, трябва без забавяне да се започне парентерално приложение на хидрокортизон, като болногледачите трябва да са обучени за прилагането му при спешни случаи. Внезапното спиране на терапията с хидрокортизон крие риск от развитие на надбъбречна криза и смърт. В резултат на твърде бързото спиране на кортикостероидите може да се появи индуцирана от лекарствения продукт вторична надбъбречнокорова недостатъчност, която може да се сведе до минимум чрез постепенно намаляване на дозата. Този тип относителна недостатъчност може да продължи с месеци след спиране на терапията; поради това при всеки случай на стрес в рамките на този период трябва да се възобнови кортикостероидната терапия. Надбъбречната криза може да възникне при преминаване от конвенционални перорални лекарствени форми на хидрокортизон, натрошен или смесен, към Alkindi. Препоръчва се внимателно проследяване на пациентите през първата седмица след преминаването. Медицинските специалисти трябва да информират болногледачите и пациентите, че трябва да се приложат допълнителни дози Alkindi, ако се наблюдават симптоми на надбъбречна недостатъчност. При заместителна доза хидрокортизон не би трябвало да има повишена вероятност за развитие на инфекции, но всички инфекции трябва да се лекуват сериозно като трябва да се започне рано със супрафизиологични „стрес" дози стероиди. При деца костната минерална плътност може да бъде повлияна при прилагането на по-високи дози заместващи стероиди. Трябва да се прилага най-ниската подходяща доза стероиди в зависимост от отговора на конкретния пациент. Пациентите и/или болногледачите трябва да бъдат предупредени за потенциално тежки нежелани психични реакции като еуфория, мания, психоза с халюцинации и делириум, наблюдавани при възрастни пациенти, приемащи заместителни дози хидрокортизон. На пациентите/болногледачите трябва да се препоръча да потърсят медицинска помощ, ако се развият обезпокоителни психични симптоми. Има редки случаи на анафилактични реакции при пациенти, получаващи кортикостероиди, особено ако пациентът има анамнеза за алергии към лекарствени продукти. При системно и локално използване на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини. Възможно е понякога гранулите да се виждат в изпражненията, тъй като ядрото на гранулата не се абсорбира в червата, след като освободи активното вещество. Това не означава, че лекарственото средство е било неефективно, и пациентът не трябва да приема друга доза поради тази причина. Alkindi гранули не са подходящи за назогастрално приложение, тъй като могат да причинят запушване на сондата. **Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие:** Хидрокортизон се метаболизира чрез цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Може да се очаква необходимост от коригиране на дозата при прилагане на такива лекарствени продукти и пациентите трябва да се наблюдават внимателно. **Фертилитет, бременност и кърмене:** Хидрокортизон за заместителна терапия може да се използва по време на бременност. Хидрокортизонът се метаболизира предимно от плацентарния 11βHSD2 до неактивен кортизон, което намалява експозицията на фетус. Хидрокортизон за заместителна терапия може да се използва по време на кърмене. **Нежелани лекарствени реакции:** Общо 30 здрави (но дексаметазон-супресирани) възрастни мъже, участващи в две проучвания фаза 1, и 24 педиатрични пациенти с надбъбречна недостатъчност, участващи в две проучвания фаза 3, са лекувани с Alkindi. В никое от проучванията не се наблюдават нежелани лекарствени реакции и епизоди на надбъбречна криза. В клиничната практика повечето нежелани реакции са били леки и самоограничаващи се, но е наблюдавана надбъбречна криза по време на преминаване от други продукти, съдържащи хидрокортизон, и се препоръчва проследяване на пациентите по време на преминаването. В научната литература се съобщават следните нежелани реакции на други лекарствени продукти, съдържащи хидрокортизон, прилагани като заместителна терапия при надбъбречна недостатъчност при възрастни пациенти, с неизвестна честота; Психоза с халюцинации и делириум, Мания, Еуфория, Гастрит, Гадене, Хипокалиемична алкалоза.

Притежател на разрешението за употреба: Diurnal Europe BV, Van Heuven Goedhartlaan 935 A, 1181LD Amstelveen, Холандия. Тел. +31 (0)20 6615 072. Имейл: info@diurnal.co.uk
Дата на първо разрешаване: февруари 2018 г
Код на материала: 24ALK0101 BG-bg
Дата на изготвяне: октомври 2024г

Неблагоприятно реакции трябва бъди докладвани. Неблагоприятно реакции може бъди докладвани към bgpharmacovigilance@er-kim.com или office@iggea.com
Нежелани лекарствени реакции може да съобщите директно чрез Изпълнителна агенция по лекарствата Адрес: ул. Дамян Груев № 8 1303 София
Тел.: +359 2 8903417 - Уебсайт: **www.bda.bg**
Ер-Ким Фармасютикълс България ЕООД
Адрес: Бейназ Закир, ул. Позитано 9 Б, ет.1, оф. 2, 1000 София

Alkindi®
hydrocortisone granules
in capsules for opening

Благодаря за вниманието!