

1. LEGEMIDLETS NAVN

Deflazacort XGX Pharma 6 mg tabletter
Deflazacort XGX Pharma 30 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Deflazacort XGX Pharma 6 mg tabletter

Hver tablett inneholder: deflazakort mg.

Hjelpestoffer med kjent effekt: laktosemonohydrat 47,1 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Deflazacort XGX Pharma 30 mg tabletter

Hver tablett inneholder: deflazakort 30 mg.

Hjelpestoffer med kjent effekt: laktosemonohydrat 235,5 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Deflazakort 6 mg tabletter er runde elfenbenshvite tabletter, diameter ca. 6 mm og ca. 2,7 mm tykkelse.

Deflazakort 30 mg tabletter er runde elfenbenshvite tabletter med en kryssformet delestrek. De har en diameter på ca. 11 mm diameter og er ca. 4 mm tykke. Delestreken er kun ment for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablettene, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- *Revmatiske og kollagene sykdommer* - intensivering av behandling og/eller vedlikeholdsbehandling av revmatoid artritt og psoriasis artritt når konservative behandlinger har vist seg å være ineffektiv; polymyalgia revmatika; akutt revmatisk feber; systemisk lupus erythematosus; alvorlig dermatomyositt; polyarteritis nodosa og kranialarteritt.
- *Dermatologiske sykdommer* - generalisert eksfoliativ dermatitt; alvorlig erythema multiforme og erythema nodosum.
- *Allergiske sykdommer* - anafylaksi, astma og alvorlige overfølsomhetsreaksjoner.
- *Lungesykdommer* - eksogen allergisk alveolitis (pneumokoniose på grunn av organisk pulver).
- *Okulær patologi* - koroiditt; koroidoretinit; iritt og iridosyklitt.
- *Hepatisk og gastrointestinal patologi* - Ulcerøs kolitt; Crohns sykdom og kronisk aktiv hepatitt.
- *Nyresykdommer* - nefrotisk syndrom.
- *Duchennes muskeldystrofi (DMD)* hos pasienter fra 2 års alder.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen skal alltid være den laveste dosen som er nødvendig for å kontrollere symptomene.

Voksne

Startdosen kan variere innenfor området 6–90 mg/dag, avhengig av alvorlighetsgraden av sykdommen og dens fremgang. Startdosen skal opprettholdes eller modifiseres for å oppnå en tilfredsstillende klinisk respons.

Pediatrik populasjon

Dosen for pediatriske pasienter skal ikke overstige anbefalt dose for voksne.

Barn i alderen > 6 år og/eller vekt $\geq$ 24 kg: Startdosen kan variere innenfor området 0,25-1,5 mg/kg/dag, avhengig av alvorlighetsgraden av sykdommen og dens fremgang.

For lavere alder og/eller vekt, eller hvis finjustering av deflazakortdosen er nødvendig, kan andre legemiddelformer og styrker være mer hensiktsmessige for administrasjon til denne typen pasienter.

DMD-pasienter fra 2 års alder

Den anbefalte dosen er ca. 0,9 mg/kg/dag administrert en gang daglig.

Indikative doser i forhold til vekt:

Vekt	Dose	Ant. Deflazakort-tabletter
10 – <13 kg	6 mg	1 stk. 6 mg tablett
13 – <20 kg	12 mg	2 stk. 6 mg tabletter
20 – <26 kg	18 mg	3 stk. 6 mg tabletter
26 – <33 kg	24 mg	4 stk. 6 mg tabletter
33 – <40 kg	30 mg	1 stk. 30 mg tablett
40 – <47 kg	36 mg	1 stk. 30 mg tablett + 1 stk. 6 mg tablett
47 – <54 kg	42 mg	1 stk. 30 mg tablett + 2 stk. 6 mg tablett
54 – <61 kg	48 mg	1 stk. 30 mg tablett + 3 stk. 6 mg tablett
61 – <68 kg	54 mg	1 stk. 30 mg tablett + 4 stk. 6 mg tablett
68 – <75 kg	60 mg	2 stk. 30 mg tabletter
75 – <82 kg	66 mg	2 stk. 30 mg tabletter + 1 stk. 6 mg tablett
82 – <89 kg	72 mg	2 stk. 30 mg tabletter + 2 stk. 6 mg tabletter
89 – <96 kg	78 mg	2 stk. 30 mg tabletter + 3 stk. 6 mg tabletter
96 – <103 kg	84 mg	2 stk. 30 mg tabletter + 4 stk. 6 mg tabletter
103 – <110 kg	90 mg	3 stk. 30 mg tabletter

Hvis finjustering av deflazakort-dosen er nødvendig, kan andre farmasøytiske styrker vurderes.

Dosereduksjon

Dosereduksjon må alltid skje gradvis, slik at funksjonen til hypotalamus-hypofyse-aksen kan hente seg inn.

Seponering

For å redusere risikoen for binyreinsuffisiens skal deflazakort trappes ned gradvis hvis det har vært administrert i mer enn noen få dager.

Hvis ytterligere nedtrapping fra 6 mg deflazakort er nødvendig, skal deflazakort erstattes med en egnet alternativ legemiddelform og -styrke av deflazakort, hydrokortison eller et annet steroid, i samsvar med nasjonale standard retningslinjer.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon kan blodnivået av deflazakort øke. Derfor bør deflazakortdosen overvåkes nøye og justeres til den minimale effektive dosen.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er det ikke nødvendig med andre spesielle forholdsregler enn de som vanligvis er tatt i bruk hos pasienter som får glukokortikoidbehandling (inkludert deflazakort).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

For å forenkle administrering til små barn kan tabletten knuses og administreres umiddelbart etterpå ved å blande med f.eks. eplemos.

Delestreken er kun beregnet for å dele tabletten og lette svelging, men ikke for å dele i like doser.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Bruk av kortikoider, unntatt når det brukes til erstatningsbehandling eller beredskapsbehandling, er kontraindisert i følgende tilfeller:

- magesår,
- bakterielle og viral infeksjoner som aktiv tuberkulose, okulær herpes simplex, herpes zoster (viremisk fase), vannkopper,
- systemiske soppinfeksjoner,
- i pre- og postvaksinasjons perioder.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det bør bemerkes at behovet for kortikosteroider er variabelt, dosen bør derfor titreres individuelt i henhold til patologien og den terapeutiske respons hos pasienten.

I følgende tilfeller bør spesielle forholdsregler tas før oppstart av behandling med glukokortikoider:

- hjertesykdom eller kongestiv hjertesvikt (unntatt i nærvær av aktiv revmatisk hjertesykdom)
- hypertensjon
- tromboemboliske lidelser
- infeksjoner (egnet anti-infeksiøs behandling bør etableres)
- gastritt eller øsofagitt
- divertikulitt
- ulcerøs kolitt hvis det er sannsynlighet for forestående perforering eller pyogeninfeksjoner
- fersk intestinal anastomose
- diabetes mellitus
- emosjonell ustabilitet eller psykotisk tendens
- epilepsi
- glaukom
- hypotyreose og skrumplever (i disse siste tilfellene kan glukokortikoid effekt økes)

Dosering må kanskje økes i perioder med stress (for eksempel infeksjoner, traumer eller kirurgisk prosedyre).

Ved langvarig behandling og med høye doser bør en mulig endring av elektrolytisk balanse kontrolleres, og om nødvendig bør natrium- og kaliuminntaket justeres.

Alle glukokortikoider øker kalsiumutskillelsen og reduserer benremodelleringshastigheten. Langvarig behandling med glukokortikoider kan derfor redusere benmineraltettheten og økte forekomsten av brudd (se pkt. 4.8).

Langvarig bruk av glukokortikoider hos barn kan føre til vekst- og utviklingshemming.

Hos eldre pasienter kan de vanlige bivirkningene av systemiske kortikosteroider være forbundet med alvorligere bivirkninger.

Naturlige og syntetiske kortikoider har en tendens til å redusere glukosetoleranse, slik at latent diabetes mellitus kan bli klinisk tydelig. I dette tilfellet er det obligatorisk å etablere antidiabetisk behandling. Hvis kjent diabetes forverres, bør antidiabetisk behandling intensiveres.

Seponering av behandling

Etter seponering av behandlingen kan en relativ sekundær binyreinsuffisiens vedvare i flere måneder. Derfor bør en plutselig seponering av kortikosteroider etter langvarig behandling unngås for å redusere risikoen for kortikoid abstinenssyndrom (se pkt. 4.2).

I situasjoner med fysisk stress i denne perioden kan administrering av glukokortikoider være nødvendig.

Visuelle endringer

Visuelle endringer kan oppstå ved systemisk og aktuell bruk av kortikosteroider. Hvis en pasient har symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, bør en øyelege konsulteres for å evaluere mulige årsaker, det være seg grå stær, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er rapportert etter bruk av systemiske og aktuelle kortikosteroider.

Advarsler om hjelpestoffer

Deflazacort XGX Pharma inneholder laktose.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrasjon med ikke-steroidale antiinflammatoriske midler kan øke risikoen for gastrointestinale sår.

Salicylatserumnivået kan falle under behandling med glukokortikoider og kan øke til toksiske nivåer når behandlingen avbrytes uten dosejustering.

Kaliumreduserende diuretika kan forsterke glukokortikoid hypokalemi, mens digitalis-avledede legemidler kan øke muligheten for arytmier forbundet med hypokalemi.

En økning i antibiotikadosen kan være nødvendig (se pkt. 4.4).

Rifampicin, barbiturater og fenytoin kan akselerere metabolismen av glukokortikoider. Tillegg eller seponering av disse stoffene hos pasienter med etablert glukokortikoidbehandling, kan kreve justering av kortikoiddosen.

Hos pasienter med myasthenia gravis kan antikolinesteraseforbindelser interagere med glukokortikoider og føre til alvorlig muskelsvakhet.

Hos pasienter behandlet med systemiske kortikosteroider, kan bruk av ikke depolariserende muskelavslappende midler føre til forlenget muskelavslappende effekt.

Glukokortikoider reduserer immunresponsen mot vaksiner og toksoider, og de kan også forsterke bakteriæreplikasjonen av de svekkede levende vaksinene.

Hos pasienter med hypoprotrombinemi bør det utvises forsiktighet når man forbinder acetylsalisylsyre og kortikosteroider.

Serumnivåer av jod knyttet til proteiner og tyroksinnivåer (T₄) kan reduseres så vel som absorpsjon av I-131.

Kortikosteroider kan forsterke eller redusere effekten av antikoagulanter.

Effekten av kortikosteroider kan bli forsterket hos kvinner på grunn av samtidig administrering av østrogener eller orale prevensjonsmidler. Kortikosteroiddosen kan derfor i noen av disse tilfellene reduseres.

Samtidig behandling med CYP3A-hemmere, inkludert legemidler som inneholder kobicistat, forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Denne kombinasjonen bør unngås, med mindre fordelene oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger relatert til kortikosteroider. I så fall må pasientene overvåkes for systemiske reaksjoner av kortikosteroider.

Samtidig administrasjon av deflazakort med rifampicin, en sterk CYP3A4-induktor, reduserte signifikant eksponeringen av den aktive metabolitten 21-des (OH) deflazakort. Unngå samtidig bruk av sterke (f.eks. efavirenz) eller moderate (f.eks. karbamazepin, fenytoin) CYP3A4-induktorer med Deflazacort XGX Pharma.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrensede bevis på sikkerheten hos gravide kvinner.

Kortikosteroidens evne til å krysse morkaken varierer mellom individuelle legemidler, men deflazakort krysser morkaken.

Administrasjon av kortikosteroider til drektige dyr kan forårsake abnormiteter i fosterutviklingen, inkludert ganespalte, intrauterin vekstretardasjon, hypoadrenalisme og effekter på hjernens vekst og utvikling.

Det er ingen bevis for at kortikosteroider resulterer i økt forekomst av medfødte abnormiteter, som spaltegane/leppe hos mennesker. Men når det administreres i lengre perioder eller gjentatte ganger under graviditet, kan kortikosteroider øke risikoen for intrauterin vekstretardasjon. Hypoadrenalisme kan i teorien forekomme hos nyfødte etter prenatal eksponering for kortikosteroider, men løser seg vanligvis spontant etter fødselen og er sjelden klinisk viktig.

Det finnes en risiko, en dog liten, for at disse effektene vises i fosteret, bruk av deflazakort under svangerskapet krever derfor at fordelene oppveier mulige risikoer.

Amming

Kortikosteroider utskilles i morsmelk hos mennesker, selv om ingen data er tilgjengelige for deflazakort. Doser på opptil 50 mg daglig av deflazakort er usannsynlig å forårsake systemiske effekter hos spedbarnet. Spedbarn av mødre som tar høyere doser enn dette kan få en grad av binyrebarksvikt, men fordelene ved amming vil trolig oppveie enhver teoretisk risiko.

Fertilitet

Ingen data er tilgjengelig på deflazakort og dens effekter på fruktbarhet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Effekten av kortikosteroider (inkludert deflazakort) på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner har ikke blitt systematisk evaluert. Svimmelhet er en mulig bivirkning av behandling med deflazakort. Pasienter som opplever denne bivirkningen bør ikke kjøre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende liste over bivirkninger er presentert av System Organ Class (SOC).

Følgende CIOMS frekvensgradering brukes: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$); sjeldne ($\geq 1/10000$ til $<1/1000$); svært sjeldne ($<1/10000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Systemorganklasse	MedDRA foretrukket term
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
<i>Mindre vanlige:</i>	Økt følsomhet for infeksjoner.
Endokrine sykdommer	
<i>Mindre vanlige:</i>	Relativ binyrebarksvikt, som kan vedvare opptil et år etter langvarig behandling; undertrykkelse av hypothalamus-hypofyse-binyreaksen; vektøkning med cushingoid fordeling og måneansikt.
<i>Ikke kjent:</i>	Diabetes mellitus, hirsutisme, amenoré, vekstretardasjon hos barn.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
<i>Mindre vanlige:</i>	Natriumretensjon, kaliummangel.
Psykiatriske lidelser	
<i>Mindre vanlige:</i>	Depresjon (se pkt. 4.4).
<i>Ikke kjent:</i>	Eufori, hypomani.
Nevrologiske sykdommer	
<i>Mindre vanlige:</i>	Hodepine.
<i>Ikke kjent:</i>	Svimmelhet, søvnløshet, økt intrakranielt trykk, cerebral pseudotumor hos barn.
Øyesykdommer	
<i>Ikke kjent:</i>	Posterior sub kapsulær katarakt (hovedsakelig hos barn), økt intraokulært trykk, sløret syn (se pkt. 4.4).
Hjertesykdommer	
<i>Ikke kjent:</i>	Hjertesvikt, hypertensjon.
Karsykdommer	
<i>Ikke kjent:</i>	Tromboemboliske komplikasjoner.

Gastrointestinale sykdommer <i>Mindre vanlige:</i> <i>Ikke kjent:</i>	Magesår, dyspepsi, gastrointestinal blødning. Perforering av magesår, akutt pankreatitt (spesielt hos barn).
Hud- og underhudssykdommer <i>Mindre vanlige:</i> <i>Ikke kjent:</i>	Striae, akne. Forsinket sårheling, tynn og skjør hud.
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett <i>Mindre vanlige:</i> <i>Ikke kjent:</i>	Osteoporose. Aseptisk bennekrose, myopati (hos pasienter behandlet med systemiske kortikosteroider, spesielt ved langvarig behandling ved høye doser, kan bruk av ikke depolariserende muskelavslappende medisiner utløse akutt myopati).
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet <i>Mindre vanlige:</i>	Ødem.

I en 52-ukers klinisk fase III-studie som sammenlignet effekten og sikkerheten til deflazakort 0,9 mg/kg/dag, deflazakort 1,2 mg/kg/dag, prednisolon 0,75 mg/kg/dag og placebo hos gutter i alderen 5–15 år med DMD, ble 100 pasienter eksponert for deflazakort. Tabellen nedenfor lister opp bivirkninger som ble observert med deflazakort i denne fase III-studien, presentert etter systemorganklasse.

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Bivirkninger som gjelder DMD-populasjonen

Systemorganklasse	MedDRA foretrukket term
Infeksiøse og parasittære sykdommer <i>Svært vanlige:</i> <i>Vanlig:</i>	Infeksjon i øvre luftveier, nasofaryngitt. Influensa.
Endokrine sykdommer <i>Svært vanlige:</i>	Cushingoid, hirutisme.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer <i>Svært vanlige:</i>	Økt appetitt, sentral sykkelig overvekt.
Psykiatriske lidelser <i>Vanlig:</i>	Unormal atferd.

Nevrologiske sykdommer <i>Svært vanlig:</i>	Hodepine.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum <i>Svært vanlig:</i>	Hoste.
Gastrointestinale sykdommer <i>Svært vanlige:</i>	Konstipasjon, smerter i øvre abdomen.
Hud- og underhudssykdommer <i>Svært vanlig:</i>	Erytem.
Sykdommer i nyre og urinveier <i>Svært vanlig:</i>	Pollakiuri.
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett <i>Svært vanlig:</i>	Frakturer.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet <i>Vanlig:</i>	Pyreksi.
Undersøkelser <i>Svært vanlig:</i>	Vektøkning

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldeskjemaet som finnes på nettsiden til Statens Legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tilfeller av forgiftning med deflazakort er ikke beskrevet. Men hvis dette skjer, bør det tas symptomatiske tiltak.

Oral administrering av høye doser kortikosteroider i løpet av en lengre periode kan føre til undertrykkelse av hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kortikosteroider til systemisk bruk, glukokortikoider, ATC-kode: H02A B13

Deflazakort er et syntetisk glukokortikoid med antiinflammatoriske egenskaper som ligner på andre kortikoider.

En 6-mg tablett deflazakort er en terapeutisk ekvivalent til ca. 5 mg prednison.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Oralt administrert deflazakort ser ut til å være godt absorbert og omdannes umiddelbart av plasma-esteraser til den farmakologisk aktive metabolitten (21-OH-deflazakort), som oppnår topplasma-konsentrasjoner i 1,5 til 2 timer.

Distribusjon

Det er 40 % proteinbundet og har ingen affinitet for kortikosteroid bindende globulin (transcortin). Dens eliminerende plasma halveringstid er 1,1 til 1,9 timer.

Biotransformasjon

Når deflazakort er absorbert, blir det umiddelbart omdannet til sin aktive metabolitt, 21 desacetyl deflazakort som utgjør det aktive prinsippet. 21-desacetyl deflazakort (21OH deflazakort) metaboliseres senere til 6β-OH-deflazakort-21-OH.

Eliminasjon

Eliminering skjer primært gjennom nyrene; 70 % av den administrerte dosen utskilles i urinen de første åtte timene etter administrering. De resterende 30 % elimineres i avføring.

Metabolisme av 21-OH-deflazakort er omfattende; bare 5 % av urinutskillelsen representerer 21-OH-deflazakort, mens metabolittene av deflazakort 6-beta-OH, representerer en tredjedel av urinutskillelsen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutte og kroniske (12 måneder) toksikologiske studier på rotter og cynomolgus aper har avslørt lignende funn som dem som observeres med andre glukokortikoider ved sammenlignbare doser.

De teratogene effektene hos laboratoriedyr ligner dem som ble observert med andre glukokortikoider, og deflazakort viste doseavhengige teratogene effekter hos rotter og kaniner ved høye doser.

Deflazakort viste ikke genotoksisitet i et omfattende batteri av mutagene tester "*in vivo*" og "*in vitro*". Deflazakort viste ingen kapasitet til å indusere eller stimulere utviklingen av svulster hos mus, men studier hos rotte viste kreftfremkallende funn i samsvar med funnene med andre glukokortikoider.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Maisstivelse
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle lagringsforhold.

6.5 Emballasjetype og innhold

Deflazacort XGX Pharma er pakket i PVC/aluminiumblister.

6 mg er i pakninger med 20 og 60 tabletter.

30 mg er i pakninger med 10 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

XGX Pharma ApS
Frederiksgade 11, st. th
1265 Copenhagen
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

6 mg: 19-12674

30 mg: 19-12675

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02. september 2021

10. OPPDATERINGSDATO

18.10.2024