

TITLE - DEFLAZACORT + TAMSULOSIN / EMFLAZA FLOMAX MEDICATION PATIENT INFORMATION IN DUTCH

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

Source : accessdata

HOOGTEPUNTEN VAN VOORSCHRIFTINFORMATIE Deze hoogtepunten bevatten niet alle informatie die nodig is om EMFLAZA™ veilig en effectief te gebruiken. Zie de volledige voorschrijfinformatie voor EMFLAZA.

EMFLAZA (deflazacort) tabletten, voor oraal gebruik

EMFLAZA (deflazacort) orale suspensie Eerste

Amerikaanse goedkeuring: 2017

----- **AANWIJZINGEN EN GEBRUIK**----- EMFLAZA is een corticosteroïde die is geïndiceerd voor de behandeling van Duchenne-spierdystrofie (DMD) bij patiënten van 5 jaar en ouder (1)

----- **DOSERING EN ADMINISTRATIE**-----

- De aanbevolen eenmaal daagse dosering is ongeveer 0,9 mg/kg/dag oraal toegediend (2,1)
- Geleidelijk stoppen wanneer het langer dan een paar dagen wordt toegediend (2.2)

----- **DOSERINGSVORMEN EN STERKTEN**-----

- Tabletten: 6 mg, 18 mg, 30 mg en 36 mg (3)
- Orale suspensie: 22,75 mg/ml (3)

----- **CONTRA-INDICATIES**-----

Overgevoeligheid voor deflazacort of een van de inactieve ingrediënten in EMFLAZA (4)

----- **WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN**-----

- *Veranderingen in de endocriene functie:* Onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, het syndroom van Cushing en hyperglykemie kunnen optreden; Patiënten controleren op deze aandoeningen met chronisch gebruik van EMFLAZA
- (2.2, 5.1) *Immunosuppressie en verhoogd risico op infectie:* Verhoogd risico op nieuwe, verergering, verspreiding of reactivering van latente infecties, die ernstig en soms fataal kunnen zijn; Teken en symptomen van infectie kunnen worden gemaskeerd (5.2)
- *Veranderingen in cardiovasculaire/nierfunctie:* Controleer op verhoogde bloeddruk en natrium, en op verlaagde kaliumspiegels (5,3) *Gastro-intestinale perforatie:*
- Verhoogd risico bij patiënten met bepaalde GI-stoornissen; Teken en symptomen kunnen worden gemaskeerd (5.4)

- *Gedrags- en stemmingsstoornissen:* Kan euforie, slapeloosheid, stemmingswisselingen, persoonlijkheidsveranderingen, ernstige depressie en
- psychose omvatten (5.5) *Effecten op botten:* Monitor op afname van de botmineraaldichtheid bij chronisch gebruik van EMFLAZA (5.6)
- *Oftalmische effecten:* Kan cataract, infecties en glaucoom omvatten; Controleer de intraoculaire druk als EMFLAZA langer dan 6 weken wordt voortgezet (5,7)
- *Vaccinatie:* Dien geen levende of verzwakte vaccins toe aan patiënten die immunosuppressieve doses corticosteroïden krijgen (5.8).
- *Ernstige huiduitslag:* Stop bij het eerste teken van uitslag, tenzij de uitslag duidelijk niet geneesmiddelgerelateerd is (5,9)

----- **ONGEWENSTE REACTIES**-----

De meest voorkomende bijwerkingen (≥ 10% voor EMFLAZA en meer dan placebo) zijn Cushingoïde verschijning, gewichtstoename, verhoogde eetlust, bovenste luchtweginfectie, hoesten, pollakisurie, hirsutisme, centrale obesitas en nasofaryngitis (6.1)

----- **DRUG-INTERACTIES**-----

- Matige of sterke CYP3A4-remmers: Geef een derde van de aanbevolen dosering EMFLAZA (7.1)
- Vermijd het gebruik van matige of sterke CYP3A4-inductoren met EMFLAZA, aangezien deze de werkzaamheid kunnen verminderen (7.1)

Om VERMOEDELIJKE BIJWERKINGEN te melden, neemt u contact op met Marathon Pharmaceuticals, LLC op 1-866-562-4620 of DrugSafety@propharmagroup.com of FDA op 1-800-FDA-1088 of www.fda.gov/medwatch .

Zie 17 voor INFORMATIE VOOR PATIENTENCOUNSELING en door de FDA goedgekeurde etikettering van patiënten.

Herzien: 02/2017

VOLLEDIGE VOORSCHRIFTINFORMATIE: INHOUD*

| | | | |
|----------|--|-----------|--|
| 1 | AANWIJZINGEN EN GEBRUIK | 6 | ONGEWENSTE REACTIES |
| 2 | DOSERING EN ADMINISTRATIE | | 6.1 Ervaring met klinische proeven |
| | 2.1 Doseringinformatie | | 6.2 Postmarketingervaring |
| | 2.2 Stopzetting | 7 | DRUG-INTERACTIES |
| | 2.3 Belangrijke instructies voor voorbereiding en toediening | | 7.1 CYP3A4-remmers en -inductoren |
| | 2.4 Doseringaanpassing voor gebruik met CYP3A4-remmers en -inductoren | | 7.2 Neuromusculaire blokkers GEBRUIK |
| 3 | DOSERINGSVORMEN EN STERKTE | 8 | BIJ SPECIFIEKE POPULATIES |
| 4 | CONTRA-INDICATIES | | 8.1 Zwangerschap |
| 5 | WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN | | 8.2 Borstvoeding |
| | 5.1 Veranderingen in de endocriene functie | | 8.4 Pediatrisch gebruik |
| | 5.2 Immunosuppressie en verhoogd risico op infectie | | 8.5 Geriatrisch gebruik |
| | 5.3 Veranderingen in cardiovasculaire/nierfunctie | | 8.6 Nierfunctiestoornis |
| | 5.4 Gastro-intestinale perforatie | | 8.7 Leverfunctiestoornis |
| | 5.5 Gedrags- en stemmingsstoornissen | 10 | OVERDOSERING |
| | 5.6 Effecten op botten | 11 | OMSCHRIJVING |
| | 5.7 Oogeffecten | 12 | KLINISCHE FARMACOLOGIE |
| | 5.8 Vaccinatie | | 12.1 Werkingsmechanisme |
| | 5.9 Ernstige huiduitslag | | 12.3 Farmacokinetiek |
| | 5.10 Effecten op groei en ontwikkeling | 13 | NIET-KLINISCHE TOXICOLOGIE |
| | 5.11 Myopathie | | 13.1 Carcinogenese, mutagenese, verminderde vruchtbaarheid |
| | 5.12 Kaposi-sarcoom | 14 | KLINISCHE STUDIES |
| | 5.13 Risico op ernstige bijwerkingen bij zuigelingen vanwege benzylalcoholconserveermiddel | 16 | HOE GELEVERD/OPSLAG EN BEHANDELING |
| | 5.14 Trombo-embolische gebeurtenissen | | 16.1 Hoe geleverd |
| | 5.15 Anafylaxie | 17 | INFORMATIE VOOR PATINT-COUNSELING |

* Secties of subsecties die zijn weggelaten uit de volledige voorschriftinformatie worden niet vermeld.

VOLLEDIGE VOORSCHRIFTINFORMATIE

1 AANWIJZINGEN EN GEBRUIK

EMFLAZA is geïndiceerd voor de behandeling van Duchenne spierdystrofie (DMD) bij patiënten van 5 jaar en ouder.

2 DOSERING EN ADMINISTRATIE

2.1 Doseringinformatie

De aanbevolen orale dosering van EMFLAZA is ongeveer 0,9 mg/kg/dag eenmaal daags. Als tabletten worden gebruikt, rond naar boven af op de dichtstbijzijnde mogelijke dosis. Elke combinatie van de vier EMFLAZA-tabletten kan worden gebruikt om deze dosis te bereiken. Als de orale suspensie wordt gebruikt, rond naar boven af op de dichtstbijzijnde tiende van een milliliter (ml).

2.2 Stopzetting

De dosering van EMFLAZA moet geleidelijk worden verlaagd als het geneesmiddel langer dan een paar dagen is toegediend [*zie Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.1)*].

2.3 Belangrijke voorbereidings- en toedieningsinstructies

EMFLAZA tabletten en orale suspensie kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

EMFLAZA-tabletten

EMFLAZA-tabletten kunnen heel of fijngemaakt worden toegediend en onmiddellijk na vermenging met appelmoes worden ingenomen.

EMFLAZA orale suspensie

Schud EMFLAZA orale suspensie goed voor toediening.

Gebruik alleen de dispenser voor orale toediening die bij het product is geleverd. Na het optrekken van de juiste dosis in de dispenser voor orale toediening, voegt u de EMFLAZA orale suspensie langzaam toe aan 3 tot 4 ons sap of melk en mengt u goed. De dosis moet dan onmiddellijk worden toegediend. Dien EMFLAZA niet toe met grapefruitsap [*zie Geneesmiddelinteracties (7.1)*].

Gooi alle ongebruikte EMFLAZA suspensie voor oraal gebruik weg die 1 maand na eerste opening van de fles overblijft.

2.4 Doseringaanpassing voor gebruik met CYP3A4-remmers en -inductoren

CYP3A4-remmers

Geef een derde van de aanbevolen dosering wanneer EMFLAZA wordt toegediend met matige of sterke CYP3A4-remmers. Een dosis van 36 mg per dag zou bijvoorbeeld worden verlaagd tot een dosis van 12 mg per dag bij gebruik met matige of sterke CYP3A4-remmers [*zie Geneesmiddelinteracties (7.1) en Klinische Farmacologie (12.3)*].

CYP3A4-inductoren

Vermijd gebruik met matige of sterke CYP3A4-inductoren met EMFLAZA [*zie Geneesmiddelinteracties (7.1) en Klinische Farmacologie (12.3)*].

3 DOSERINGSVORMEN EN KRACHTEN

Tabletten

- 6 mg: wit en rond met aan één kant "6" ingeslagen 18 mg:
- wit en rond met aan één kant "18" ingeslagen 30 mg: wit
- en ovaal met aan één kant "30" ingeslagen 36 mg: wit en
- ovaal met " 36 "ingeslagen aan één kant

Orale suspensie

-22,75 mg/ml: Witachtige suspensie

4 CONTRA-INDICATIES

EMFLAZA is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor deflazacort of voor een van de inactieve ingrediënten. Gevallen van overgevoeligheid, waaronder anafylaxie, zijn opgetreden bij patiënten die een behandeling met corticosteroiden kregen [*zie Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.15) en Bijwerkingen (6.2)*].

5 WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMATREGELEN

5.1 Veranderingen in de endocriene functie

Corticosteroiden, zoals EMFLAZA, kunnen ernstige en levensbedreigende veranderingen in de endocriene functie veroorzaken, vooral bij chronisch gebruik. Monitor patiënten die EMFLAZA krijgen voor het syndroom van Cushing, hyperglykemie en bijnierinsufficiëntie na stopzetting van EMFLAZA. Bovendien kunnen patiënten met hypopituitarisme, primaire bijnierinsufficiëntie of congenitale bijnierhyperplasie, veranderde schildklierfunctie of feochromocytoom een verhoogd risico lopen op ongewenste endocriene voorvallen.

Risico op bijnierinsufficiëntie na ontwenning van corticosteroiden

Corticosteroiden produceren reversibele onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA), met de mogelijkheid van de ontwikkeling van secundaire bijnierinsufficiëntie na stopzetting van de behandeling met corticosteroiden. Acute bijnierinsufficiëntie kan optreden als corticosteroiden abrupt worden stopgezet en kan fataal zijn. De mate en duur van de geproduceerde bijnierschorsinsufficiëntie is variabel tussen patiënten en hangt af van de dosis, frequentie en duur van de behandeling met corticosteroiden. Het risico wordt verminderd door de dosis corticosteroiden geleidelijk af te bouwen bij het staken van de behandeling. Deze insufficiëntie kan echter nog maanden aanhouden na stopzetting van langdurige therapie; daarom dient de behandeling met corticosteroiden te worden hervat in elke situatie van stress die zich tijdens die periode van stopzetting voordoet.

Een steroïde "ontwenningssyndroom", schijnbaar niet gerelateerd aan bijnierschorsinsufficiëntie, kan ook optreden na abrupte stopzetting van corticosteroiden. Dit syndroom omvat:

symptomen zoals anorexia, misselijkheid, braken, lethargie, hoofdpijn, koorts, gewrichtspijn, desquamatie, spierpijn en/of gewichtsverlies. Aangenomen wordt dat deze effecten eerder te wijten zijn aan de plotselinge verandering in de corticosteroidenconcentratie dan aan lage corticosteroidspiegels.

Syndroom van Cushing

Het syndroom van Cushing (hypercortisolisme) treedt op bij langdurige blootstelling aan exogene corticosteroiden, waaronder EMFLAZA. Symptomen zijn onder meer hypertensie, zwaarlijvigheid op de romp en dunner worden van de ledematen, paarse striae, ronding van het gezicht, een plethora in het gezicht, spierzwakte, gemakkelijk en frequent blauwe plekken krijgen met een dunne, fragiele huid, vetafzetting in de achterste nek, osteopenie, acne, amenorroe, hirsutisme en psychiatrische afwijkingen.

hyperglykemie

Corticosteroiden kunnen de bloedglucose verhogen, reeds bestaande diabetes verergeren, mensen die langdurig worden behandeld vatbaar maken voor diabetes mellitus en kunnen het effect van antidiabetica verminderen. Controleer de bloedglucose regelmatig. Voor patiënten met hyperglykemie moet een antidiabetische behandeling worden gestart of dienovereenkomstig worden aangepast.

Overwegingen voor gebruik bij patiënten met een veranderde schildklierfunctie

De metabole klaring van corticosteroiden is verlaagd bij patiënten met hypothyreoïdie en verhoogd bij patiënten met hyperthyreoïdie. Veranderingen in de schildklierstatus van de patiënt kunnen een dosisaanpassing van het corticosteroid noodzakelijk maken. Wanneer gelijktijdige toediening van corticosteroiden en levothyroxine vereist is, dient de toediening van corticosteroiden vooraf te gaan aan de start van de behandeling met levothyroxine om het risico op een bijniercrisis te verminderen.

Feochromocytoomcrisis

Er zijn meldingen geweest van feochromocytoomcrisis, die fataal kan zijn, na toediening van systemische corticosteroiden. Overweeg bij patiënten met een vermoedelijk of geïdentificeerd feochromocytoom het risico op een feochromocytoomcrisis voordat corticosteroiden worden toegediend.

5.2 Immunosuppressie en verhoogd risico op infectie

Corticosteroiden, waaronder EMFLAZA, onderdrukken het immuunsysteem en verhogen het risico op infectie met een pathogeen, inclusief virale, bacteriële, schimmel-, protozoaire of worminfecties. Corticosteroiden verminderen de weerstand tegen nieuwe infecties, verergeren bestaande infecties, verhogen het risico op verspreide infecties, verhogen het risico op reactivering of verergering van latente infecties en maskeren enkele tekenen van infectie. Deze infecties kunnen ernstig en soms dodelijk zijn. De mate waarin de dosis, route en duur van de toediening van corticosteroiden correleert met de specifieke risico's op infectie is niet goed gekarakteriseerd; de frequentie van optreden van infectieuze complicaties neemt echter toe met toenemende doses corticosteroiden.

Controleer op de ontwikkeling van een infectie en overweeg indien nodig het staken van de corticosteroiden of een verlaging van de dosis corticosteroiden.

Varicella zoster en virale infecties bij mazelen

Waterpokken veroorzaakt door het Varicella Zoster-virus en de mazelen kunnen een ernstig of zelfs fataal verloop hebben bij niet-immune kinderen of volwassenen die corticosteroiden gebruiken, waaronder EMFLAZA. Bij kinderen of volwassenen die deze ziekten niet hebben gehad, moet bijzondere aandacht worden besteed aan het vermijden van

blootstelling. Als een patiënt wordt blootgesteld aan waterpokken, kan profylaxe met varicella zoster-immunoglobuline (VZIG) geïndiceerd zijn. Als een patiënt wordt blootgesteld aan mazelen, kan profylaxe met immunoglobuline (IG) geïndiceerd zijn. Als zich waterpokken ontwikkelen, kan behandeling met antivirale middelen worden overwogen.

Hepatitis B-virus reactivering

Reactivering van het hepatitis B-virus kan optreden bij patiënten die hepatitis B-drager zijn en die worden behandeld met immunosuppressiva, waaronder corticosteroiden. Reactivering kan ook optreden bij patiënten bij wie de hepatitis B-infectie lijkt te zijn verdwenen.

Schimmelinfecties

Corticosteroiden kunnen systemische schimmelinfecties verergeren en mogen daarom niet worden gebruikt in aanwezigheid van dergelijke infecties. Voor patiënten die corticosteroiden gebruiken en die systemische schimmelinfecties ontwikkelen, wordt aanbevolen de corticosteroiden te staken of de dosis corticosteroiden te verlagen.

amebiasis

Corticosteroiden kunnen latente amebiasis activeren. Daarom wordt aanbevolen latente amebiasis of actieve amebiasis uit te sluiten voordat behandeling met corticosteroiden wordt gestart bij elke patiënt die een tijd in de tropen heeft doorgebracht of bij elke patiënt met onverklaarbare diarree.

Strongyloides-besmetting

Bij patiënten met bekende of vermoede besmetting met Strongyloides (draadworm), kan door corticosteroiden geïnduceerde immunosuppressie leiden tot hyperinfectie en verspreiding van Strongyloides met wijdverbreide migratie van larven, vaak vergezeld van ernstige enterocolitis en mogelijk fatale gramnegatieve septikemie. Voor patiënten die corticosteroiden gebruiken en die een bekende of vermoede besmetting met Strongyloides (draadworm) ontwikkelen, wordt het staken van de corticosteroiden of een verlaging van de dosis corticosteroiden aanbevolen.

5.3 Veranderingen in cardiovasculaire/nierfunctie

Corticosteroiden, waaronder EMFLAZA, kunnen een verhoging van de bloeddruk, zout- en waterretentie en een verhoogde uitscheiding van kalium en calcium veroorzaken. Controleer de bloeddruk en beoordeel op tekenen en symptomen van volumeoverbelasting. Controleer de serumkaliumspiegels. Voedingszoutbeperking en kaliumsuppletie kunnen nodig zijn. EMFLAZA moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen, hypertensie of nierinsufficiëntie.

Literatuurrapporten suggereren een verband tussen het gebruik van corticosteroiden en ruptuur van de vrije wand van het linkerventrikel na een recent myocardinfarct; daarom dient behandeling met EMFLAZA bij deze patiënten met grote voorzichtigheid te worden toegepast.

5.4 Gastro-intestinale perforatie

Er is een verhoogd risico op gastro-intestinale perforatie tijdens het gebruik van corticosteroiden bij patiënten met bepaalde gastro-intestinale aandoeningen zoals actieve of latente maagzweren, diverticulitis, verse darmanastomosen en niet-specifieke colitis ulcerosa. Tekenen van gastro-intestinale perforatie, zoals peritoneale irritatie, kunnen worden gemaskeerd bij patiënten die corticosteroiden krijgen.

Vermijd corticosteroïden als er een kans is op dreigende perforatie, abces of andere pyogene infecties; diverticulitis; verse darmanastomosen; of actieve of latente maagzweer.

5.5 Gedrags- en stemmingsstoornissen

Mogelijk ernstige psychiatrische bijwerkingen kunnen optreden bij systemische corticosteroïden, waaronder EMFLAZA. Symptomen treden meestal op binnen een paar dagen of weken na het starten van de behandeling en kunnen dosisgerelateerd zijn. Deze reacties kunnen verbeteren na dosisverlaging of stopzetting, hoewel farmacologische behandeling noodzakelijk kan zijn. Psychiatrische bijwerkingen omvatten gewoonlijk hypomanische of manische symptomen (bijv. euforie, slapeloosheid, stemmingswisselingen) tijdens de behandeling en depressieve episodes na stopzetting van de behandeling. Informeer patiënten of zorgverleners over de mogelijkheid van gedrags- en stemmingsveranderingen en moedig hen aan om medische hulp in te roepen als zich psychiatrische symptomen ontwikkelen, vooral als een depressieve stemming of zelfmoordgedachten wordt vermoed.

5.6 Effecten op botten

Verminderde botmineraaldichtheid

Corticosteroïden, waaronder EMFLAZA, verminderen de botvorming en verhogen de botresorptie, zowel door hun effect op de calciumregulatie (dwz verminderde absorptie en toenemende excretie) als door remming van de osteoblastfunctie. Dit, samen met een afname van de eiwitmatrix van het bot secundair aan een toename van eiwitkatabolisme en verminderde productie van geslachtshormoon, kan leiden tot remming van de botgroei bij pediatrische patiënten en de ontwikkeling van botverlies op elke leeftijd. Botverlies kan patiënten vatbaar maken voor wervel- en lange botbreuken. Overweeg het risico van osteoporose van een patiënt voordat de behandeling met corticosteroïden wordt gestart. Controleer de botmineraaldichtheid bij patiënten die langdurig met EMFLAZA worden behandeld.

Avasculaire necrose

Corticosteroïden, waaronder EMFLAZA, kunnen avasculaire necrose veroorzaken.

5.7 Oftalmische effecten

Het gebruik van corticosteroïden, waaronder EMFLAZA, kan posterieure subcapsulaire cataracten veroorzaken. Corticosteroïden kunnen ook glaucoom veroorzaken met mogelijke schade aan de oogzenuwen, en kunnen het risico verhogen op secundaire ooginfecties veroorzaakt door bacteriën, schimmels of virussen. Corticosteroïden worden niet aanbevolen voor patiënten met actieve oculaire herpes simplex.

De intraoculaire druk kan verhoogd worden bij sommige patiënten die corticosteroïden gebruiken. Als de behandeling met EMFLAZA langer dan 6 weken wordt voortgezet, controleer dan de intraoculaire druk.

5.8 Vaccinatie

Toediening van levende of verzwakte levende vaccins wordt niet aanbevolen bij patiënten die immunosuppressieve doses corticosteroïden krijgen, waaronder EMFLAZA. Corticosteroïden kunnen ook de replicatie versterken van sommige organismen in levende verzwakte vaccins.

Dode of geïnactiveerde vaccins kunnen worden toegediend tijdens behandeling met corticosteroiden; de respons op dergelijke vaccins kan echter niet worden voorspeld.

Patiënten die behandeld worden met corticosteroiden, waaronder EMFLAZA, kunnen een verminderde respons vertonen op toxoiden en levende of geïnactiveerde vaccins vanwege de remming van de antilichaamrespons.

5.9 Ernstige huiduitslag

Toxische epidermale necrolyse is gemeld bij het gebruik van deflazacort met symptomen die binnen 8 weken na aanvang van de behandeling beginnen. Stop bij het eerste teken van uitslag, tenzij de uitslag duidelijk niet geneesmiddelgerelateerd is.

5.10 Effecten op groei en ontwikkeling

Langdurig gebruik van corticosteroiden, waaronder EMFLAZA, kan negatieve effecten hebben op de groei en ontwikkeling bij kinderen.

5.11 Myopathie

Patiënten die corticosteroiden krijgen, waaronder EMFLAZA, en gelijktijdige therapie met neuromusculaire blokkers (bijv. pancuronium) of patiënten met aandoeningen van de neuromusculaire transmissie (bijv. myasthenia gravis) kunnen een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van acute myopathie. Deze acute myopathie is gegeneraliseerd, kan oog- en ademhalingspijnen aantasten en kan leiden tot quadriparesis. Verhoging van creatinekinase kan optreden. Klinische verbetering of herstel na het stoppen met corticosteroiden kan weken tot jaren duren.

5.12 Kaposi's sarcoom

Kaposi-sarcoom is gemeld bij patiënten die behandeld worden met corticosteroiden, meestal voor chronische aandoeningen. Stoppen met corticosteroiden kan leiden tot klinische verbetering.

5.13 Risico op ernstige bijwerkingen bij zuigelingen vanwege benzylalcoholconserveermiddel

EMFLAZA orale suspensie bevat benzylalcohol en is niet goedgekeurd voor gebruik bij pediatrische patiënten jonger dan 5 jaar. Ernstige en fatale bijwerkingen, waaronder het "hijgsyndroom" kunnen optreden bij pasgeborenen en zuigelingen met een laag geboortegewicht die worden behandeld met geneesmiddelen die geconserveerd zijn met benzylalcohol. Het "hijgsyndroom" wordt gekenmerkt door depressie van het centrale zenuwstelsel, metabole acidose en hijgende ademhaling. De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij ernstige bijwerkingen kunnen optreden, is niet bekend (EMFLAZA-suspensie voor oraal gebruik bevat 10,45 mg benzylalcohol per ml; EMFLAZA-tabletten bevatten geen benzylalcohol)[*zie Gebruik bij specifieke populaties (8.4)*].

5.14 Trombo-embolische gebeurtenissen

Observationele onderzoeken hebben een verhoogd risico op trombo-embolie (inclusief veneuze trombo-embolie) aangetoond, met name bij hogere cumulatieve doses corticosteroiden. Het is onduidelijk of het risico verschilt per dagelijkse dosis of gebruiksduur. Gebruik EMFLAZA met voorzichtigheid bij patiënten die aanleg hebben of kunnen hebben voor trombo-embolische aandoeningen.

5.15 anafylaxie

Zeldzame gevallen van anafylaxie zijn opgetreden bij patiënten die behandeld werden met corticosteroiden, waaronder EMFLAZA.

6 ONGEWENSTE REACTIES

De volgende ernstige bijwerkingen worden in meer detail besproken in andere rubrieken:

- Veranderingen in de endocriene functie [*zie Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.1)*]
- Immunosuppressie en verhoogd risico op infectie [*zie Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.2)*]
- Veranderingen in cardiovasculaire/nierfunctie [*zie Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.3)*]
- Gastro-intestinale perforatie [*zie Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.4)*]
- Gedrags- en stemmingsstoornissen [*zie Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.5)*]
- Effecten op botten [*zie Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.6)*]
- Oftalmische effecten [*zie Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.7)*]
- Vaccinatie [*zie Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.8)*]
- Ernstige huiduitslag [*zie waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen 5.9*]
-
- Effecten op groei en ontwikkeling [*zie Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.10)*]
- Myopathie [*zie Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.11)*]
- Kaposi's sarcoom [*zie Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.12)*]
- Risico op ernstige bijwerkingen bij zuigelingen vanwege benzylalcoholconserveermiddel [*zie Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.13)*]
- Trombo-embolische gebeurtenissen [*zie Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.14)*]
- anafylaxie [*zie Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen 5.15*]

6.1 Ervaring met klinische proeven

Omdat klinische onderzoeken onder sterk uiteenlopende omstandigheden worden uitgevoerd, kunnen de bijwerkingen die in de klinische onderzoeken van een geneesmiddel zijn waargenomen niet direct worden vergeleken met de percentages in de klinische onderzoeken van een ander geneesmiddel en komen mogelijk niet overeen met de percentages die in de praktijk worden waargenomen.

In Studie 1 [*zie klinische studies (14)*], de bijwerkingen die verband hielden met het staken van de behandeling met deflazacort, in afnemende volgorde van frequentie, waren gewichtstoename, obesitas, cataract en slaapstoornissen.

Meest voorkomende bijwerkingen in klinische onderzoeken

Tabel 1 geeft een overzicht van de bijwerkingen die voorkwamen bij $\geq 5\%$ van de patiënten in de met 0,9 mg/kg/dag met deflazacort behandelde groep en die vaker voorkwamen dan bij placebopatiënten in onderzoek 1, waaronder patiënten met DMD tussen de leeftijd van 5 en 15 jaar.

Tabel 1: Bijwerkingen die optraden in $\geq 5\%$ van de met deflazacort behandelde patiënten en kwam vaker voor dan bij placebopatiënten met DMD (onderzoek 1)

| Tegengestelde reactie | deflazacort 0,9 mg/kg/d (N=51) % bij 12 weken | Placebo (N=50) % bij 12 weken ¹ |
|------------------------------|---|---|
| Cushingoïde uiterlijk | 33 | 12 |
| Gewicht verhoogd | 20 | 6 |
| Verhoogde eetlust | 14 | 2 |
| Bovenste luchtweginfectie | 12 | 10 |
| Hoesten | 12 | 6 |
| Pollakisurie | 12 | 2 |
| nasofaryngitis | 10 | 6 |
| Hirsutisme | 10 | 2 |
| centrale zwaarlijvigheid | 10 | 4 |
| Erytheem | 8 | 6 |
| Prikkelbaarheid | 8 | 4 |
| rinorroe | 8 | 0 |
| Buikpijn | 6 | 2 |

¹Na 12 weken werden placebopatiënten opnieuw gerandomiseerd om ofwel deflazacort ofwel een actieve comparator te krijgen.

Vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 5\%$ van de met deflazacort behandelde patiënten) die optraden gedurende 52 weken blootstelling aan 0,9 mg/kg/dag deflazacort in onderzoek 1 en met een hogere snelheid dan deflazacort 0,9 mg/kg/dag in de 12 weken durende placebo -gecontroleerde fase van het onderzoek omvat Cushingoïde verschijning (60%), hirsutisme (35%), gewichtstoename (28%), erytheem (28%), centrale obesitas (25%), buikpijn/buikpijn bovenste (18% gecombineerd), pollakisurie (15%), constipatie (10%), prikkelbaarheid (10%), abnormaal gedrag (9%), koorts (9%), rugpijn (7%), huiduitslag (7%), kneuzing (6%), misselijkheid (6%), psychomotorische hyperactiviteit (6%), epistaxis (6%) en huidstriae (6%).

Studie 1 evalueerde ook een hogere dosering van deflazacort (1,2 mg/kg/dag). Vergeleken met de dosering van 0,9 mg/kg/dag werd deflazacort 1,2 mg/kg/dag gedurende 52 weken in verband gebracht met een hogere incidentie van bepaalde bijwerkingen, waaronder het uiterlijk van cushingoiden (69%), erytheem (49%), hirsutisme (37%), hoofdpijn (34%), gewichtstoename (32%), constipatie (15%), pijn in de bovenbuik (14%), striae op de huid (11%), acne (11%) en buikpijn (8%). Aangezien er geen bijkomend voordeel was met de 1,2 mg/kg/dag dosis deflazacort, wordt het gebruik van EMFLAZA 1,2 mg/kg/dag niet aanbevolen voor de behandeling van DMD [zie *Dosering en toediening (2.1)*]

In een aanvullend klinisch onderzoek van twee jaar met verlengde follow-up (onderzoek 2) werden veel van dezelfde bijwerkingen waargenomen. Daarnaast werden ook musculoskeletale voorvallen waargenomen die verband hielden met langdurig gebruik van steroïden, waaronder spierzwakte, peesaandoening en osteopenie.

Minder vaak voorkomende bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken

Andere bijwerkingen ($\geq 1\%$ frequentie in elke deflazacort-behandelingsgroep en meer dan placebo) die werden waargenomen tijdens de 12 weken durende placebogecontroleerde fase van onderzoek 1 worden hieronder weergegeven.

Oogaandoeningen: tranenvloed verhoogd

Maagdarmselselaandoeningen: Dyspepsie, misselijkheid, gastro-intestinale stoornis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsvoorwaarden: Dorst

infecties: Hordeolum, impetigo, griep, otitis externa, faryngitis, tandabces, urineweginfectie, virale infectie

Letsel, vergiftiging en procedurele complicaties: Rugletsel, kneuzing, gezichtsletsel, fibulafractuur, greenstickfractuur, hitte-uitputting

onderzoeken: Glucose urine aanwezig, hartslag onregelmatig

Musculoskeletale en bindweefselaandoeningen: Rugpijn, spierspasmen, myalgie, nekmasse, nekpijn, pijn in extremiteit

Zenuwstelselaandoeningen: Duizeligheid, psychomotorische hyperactiviteit

Psychische stoornissen: Affectlabiliteit, agressie, depressie, emotionele stoornis, middeninsomnia, veranderde stemming, stemmingswisselingen, slaapstoornis

Nier- en urinewegaandoeningen: Chromaturie, dysurie, hypertone blaas

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: Testiculaire pijn

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: Hypoventilatie, rinorroe

Huid- en onderhuidaandoeningen: Acne, alopecia, acneiforme dermatitis

Bloedvataandoeningen: Opvliegers

6.2 Postmarketingervaring

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens het gebruik van deflazacort wereldwijd na goedkeuring of tijdens het gebruik van andere corticosteroiden na goedkeuring. Deze reacties worden vrijwillig gemeld door een populatie van onbekende grootte; daarom is het niet altijd mogelijk om de frequentie ervan in te schatten of een oorzakelijk verband met blootstelling aan geneesmiddelen vast te stellen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: leukocytose

Hartaandoening: Hartfalen

Oogaandoeningen: Chorioretinopathie, dunner worden van het hoornvlies of sclera

Maagdarmselselaandoeningen: Acute pancreatitis (vooral bij kinderen), bloeding, maagzweren, perforatie van een maagzweer

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsvoorwaarden: Oedeem, verminderde genezing

Immuunsysteemaandoeningen: Overgevoeligheid inclusief anafylaxie

Metabolisme en voedingsstoornissen: Verminderde koolhydraattolerantie met verhoogde behoefte aan antidiabetische therapie, negatieve eiwit- en calciumbalans, kaliumverlies en hypokaliëmie alkalose bij gelijktijdige toediening met bèta-2-agonist en xanthinen

Musculoskeletale en bindweefselaandoeningen: Avasculaire necrose, spieratrofie, negatieve stikstofbalans, tendinitis en peesruptuur bij gelijktijdige toediening met chinolonen, wervel- en lange botbreuken

Zenuwstelselaandoeningen: Verergering van epilepsie, verhoogde intracraniale druk met papiloedeem bij kinderen (pseudotumor cerebri), meestal na stopzetting van de behandeling, duizeligheid

Psychische stoornissen: Angst, cognitieve disfunctie waaronder verwardheid en geheugenverlies, wanen, hallucinaties, manie, zelfmoordgedachten

*Huid- en onderhuidaandoeningen:*Toxische epidermale necrolyse

*Bloedvataandoeningen:*Trombo-embolie, in het bijzonder bij patiënten met onderliggende aandoeningen geassocieerd met verhoogde trombotische neiging, goedaardige intracraniale hypertensie

7 DRUG-INTERACTIES

7.1 CYP3A4-remmers en -inductoren

Matige of sterke CYP3A4-remmers:

De actieve metabooliet van deflazacort, 21-desDFZ, is een substraat van CYP3A4 [zie *Klinische Farmacologie* (12.3)]. Gelijktijdige toediening van deflazacort met claritromycine, een sterke CYP3A4-remmer, verhoogde de totale blootstelling aan 21-desDFZ met ongeveer een factor drie. Geef daarom een derde van de aanbevolen dosering EMFLAZA wanneer matige of sterke CYP3A4-remmers (bijv. claritromycine, fluconazol, diltiazem, verapamil, grapefruitsap) gelijktijdig met EMFLAZA worden gebruikt [zie *Dosering en toediening* (2.4) en *Klinische Farmacologie* (12.3)].

Matige of sterke CYP3A4-inductoren:

Gelijktijdige toediening van deflazacort met rifampicine, een sterke CYP3A4-inductor, verminderde de blootstelling aan 21-desDFZ significant. Vermijd gelijktijdig gebruik van sterke (bijv. efavirenz) of matige (bijv. carbamazepine, fenytoïne) CYP3A4-inductoren met EMFLAZA [zie *Dosering en toediening* (2.4) en *Klinische Farmacologie* (12.3)].

7.2 Neuromusculaire blokkers

Patiënten die corticosteroiden, waaronder EMFLAZA, en gelijktijdige therapie met neuromusculair blokkerende geneesmiddelen (bijv. pancuronium) krijgen, lopen mogelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van een acute myopathie [zie *Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen* (5.11)].

8 GEBRUIK BIJ SPECIFIEKE POPULATIES

8.1 Zwangerschap

Risico Samenvatting

Corticosteroiden mogen alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus. Baby's van moeders die tijdens de zwangerschap aanzienlijke doses corticosteroiden hebben gekregen, moeten zorgvuldig worden geobserveerd op tekenen van hypoadrenalisme. Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken met EMFLAZA bij zwangere vrouwen om de met het geneesmiddel samenhangende risico's te informeren.

Corticosteroiden, waaronder EMFLAZA, passeren gemakkelijk de placenta. Ongunstige ontwikkelingsresultaten, waaronder orofaciale spleten (gespleten lip, met of zonder gespleten gehemelte) en intra-uteriene groeibeperking, en verminderd geboortegewicht, zijn gemeld bij gebruik door de moeder van corticosteroiden, waaronder EMFLAZA, tijdens de zwangerschap. Sommige epidemiologische onderzoeken rapporteren een verhoogd risico op orofaciale kloven van ongeveer 1 per 1000 zuigelingen tot 3 tot 5 per 1000 zuigelingen; er is echter niet in alle onderzoeken een risico op orofaciale kloven waargenomen. Intra-uteriene groeibeperking en verlaagd geboortegewicht lijken dosisgerelateerd te zijn; echter, de onderliggende

de toestand van de moeder kan ook bijdragen aan deze risico's (*zie Gegevens*). Het geschatte achtergrondrisico van ernstige geboortefwijkingen en miskramen voor de aangegeven populaties is niet bekend. In de algemene bevolking van de VS is het geschatte achtergrondrisico van ernstige geboortefwijkingen en miskraam bij klinisch erkende zwangerschappen respectievelijk 2-4% en 15-20%.

Er zijn geen reproductieonderzoeken bij dieren uitgevoerd met deflazacort. Uit reproductieonderzoeken bij dieren, uitgevoerd met andere corticosteroiden bij zwangere muizen, ratten, hamsters en konijnen, waarbij klinisch relevante doses werden gebruikt, is een verhoogde incidentie van gespleten gehemelte aangetoond. Bij sommige diersoorten werd een toename van embryofoetale sterfte, intra-uteriene groeivertraging en vernauwing van de ductus arteriosus waargenomen.

Gegevens

Menselijke gegevens

Meerdere cohort- en case-gecontroleerde studies bij mensen suggereren dat het gebruik van corticosteroiden door de moeder tijdens het eerste trimester de snelheid van een hazenlip met of zonder een gespleten gehemelte verhoogt van ongeveer 1/1000 zuigelingen tot 3-5/1000 zuigelingen. Twee prospectieve case-gecontroleerde onderzoeken toonden een verlaagd geboortegewicht aan bij zuigelingen die in utero waren blootgesteld aan maternale corticosteroiden.

8.2 Borstvoeding

Risico Samenvatting

Systemisch toegediende corticosteroiden komen voor in de moedermelk en kunnen de groei onderdrukken, de endogene productie van corticosteroiden verstoren of andere ongewenste effecten veroorzaken. Er moet rekening worden gehouden met de ontwikkelings- en gezondheidsvoordelen van borstvoeding, samen met de klinische behoefte van de moeder aan EMFLAZA en eventuele nadelige effecten van EMFLAZA op de zuigeling die borstvoeding krijgt. Er zijn geen gegevens over de effecten op de melkproductie.

8.4 Pediatrisch gebruik

De veiligheid en werkzaamheid van EMFLAZA voor de behandeling van DMD zijn vastgesteld bij patiënten van 5 jaar en ouder. Het gebruik van EMFLAZA bij pediatrische patiënten wordt ondersteund door een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo- en actief-gecontroleerde studie bij 196 mannen [*zie Klinische studies (14)*].

De veiligheid en werkzaamheid van EMFLAZA zijn niet vastgesteld bij pediatrische patiënten jonger dan 5 jaar.

EMFLAZA orale suspensie bevat benzylalcohol en is niet goedgekeurd voor gebruik bij pediatrische patiënten jonger dan 5 jaar. Ernstige bijwerkingen, waaronder fatale reacties en "hijgsyndroom" kwamen voor bij premature pasgeborenen en zuigelingen met een laag geboortegewicht op de neonatale intensive care die geneesmiddelen kregen die benzylalcohol als conserveermiddel bevatten. In deze gevallen produceerden benzylalcohol doseringen van 99 tot 234 mg/kg/dag hoge niveaus van benzylalcohol en zijn metabolieten in het bloed en urine (bloedwaarden van benzylalcohol waren 0,61 tot 1,378 mmol/L). Bijkomende bijwerkingen waren onder meer geleidelijke neurologische achteruitgang, toevallen, intracraniale bloeding, hematologische afwijkingen, huidafbraak, lever- en nierfalen, hypotensie, bradycardie en cardiovasculaire collaps. prematuur, Baby's met een laag geboortegewicht hebben meer kans om deze reacties te ontwikkelen, omdat ze mogelijk minder goed in staat zijn om benzylalcohol te metaboliseren. De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij ernstige

bijwerkingen kunnen optreden is niet bekend (EMFLAZA suspensie voor oraal gebruik bevat 10,45 mg benzylalcohol per ml; EMFLAZA-tabletten bevatten geen benzylalcohol)[*zie Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.13)*].

Gegevens over toxiciteit bij jonge dieren

Orale toediening van deflazacort (0, 0,1, 0,3 en 1,0 mg/kg/dag) aan juveniele ratten van postnatale dag (PND) 21 tot 80 resulteerde in verminderde lichaamsgewichtstoename en nadelige effecten op de ontwikkeling van het skelet (inclusief verminderde cellulariteit van de groeischijf en veranderde botverdeling) en op lymfoïde weefsel (verminderde cellulariteit). Een dosis zonder effect werd niet geïdentificeerd. Bovendien werden neurologische en neurologische gedragsafwijkingen waargenomen bij de middelhoge en/of hoge dosis. Plasma 21-desDFZ-blootstelling (AUC) bij de laagste geteste dosis (0,1 mg/kg/dag) was lager dan die bij mensen bij de aanbevolen dosis EMFLAZA voor de mens (0,9 mg/kg/dag).

8.5 Geriatrisch gebruik

DMD is grotendeels een ziekte van kinderen en jonge volwassenen; daarom is er geen geriatrische ervaring met EMFLAZA.

8.6 Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis [*zie Klinische Farmacologie (12.3)*].

8.7 Leverfunctiestoornis

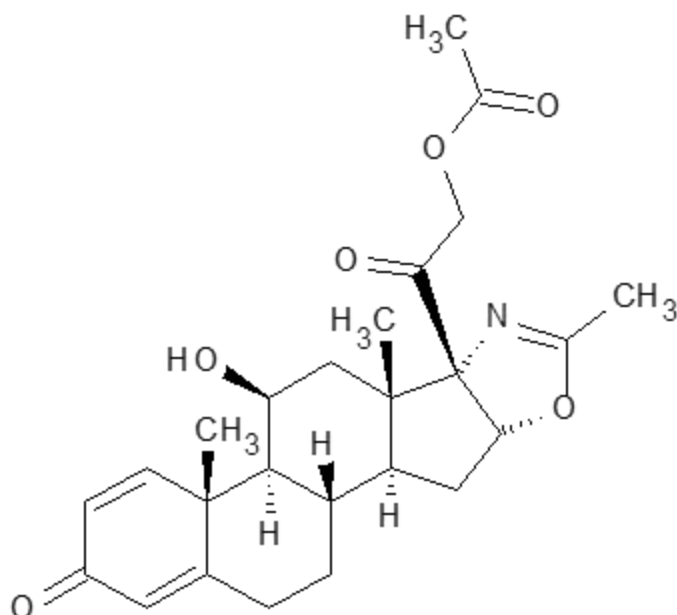
Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis [*zie Klinische Farmacologie (12.3)*]. Er is geen klinische ervaring bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en er kan geen doseringsadvies worden gegeven voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

10 OVERDOSERING

Behandeling van acute overdosering is door onmiddellijke maagspoeling of braken gevolgd door ondersteunende en symptomatische therapie. Bij chronische overdosering bij een ernstige ziekte die continue behandeling met steroïden vereist, kan de dosering van EMFLAZA tijdelijk worden verlaagd of kan een behandeling om de andere dag worden ingesteld.

11 OMSCHRIJVING

Het werkzame bestanddeel van EMFLAZA is deflazacort (een corticosteroïde). Corticosteroïden zijn bijnierschorssteroïden, zowel natuurlijk voorkomende als synthetische. De molecuulformule voor deflazacort is C₂₅H₃₁NEE₆. De chemische naam voor deflazacort is (11β,16β)-21-(acetyloxy) 11-hydroxy-2'-methyl-5'H-pregna-1,4-dieno[17,16-d]oxazol-3,20- dion, en de structuurformule is:



Deflazacort is een wit tot gebroken wit, geurloos fijn poeder en heeft een molecuulgewicht van 441.517. Deflazacort is vrij oplosbaar in azijnzuur en dichloormethaan en oplosbaar in methanol en aceton.

EMFLAZA voor orale toediening is verkrijgbaar als tablet met onmiddellijke afgifte in sterkten van 6, 18, 30 en 36 mg en als orale suspensie met onmiddellijke afgifte in een sterkte van 22,75 mg/ml. Elke tablet bevat deflazacort en de volgende inactieve ingrediënten: colloïdaal siliciumdioxide, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat en voorgegelatineerd maïszetmeel. De orale suspensie bevat deflazacort en de volgende inactieve ingrediënten: azijnzuur, aluminiummagnesiumsilicaat, benzylalcohol, carboxymethylcellulose-natrium, polysorbaat 80, gezuiverd water en sorbitol.

12 KLINISCHE FARMACOLOGIE

12.1 Werkingsmechanisme

Deflazacort is een prodrug van corticosteroiden, waarvan de actieve metaboliet, 21-desDFZ, via de glucocorticoïdereceptor werkt om ontstekingsremmende en immunosuppressieve effecten uit te oefenen. Het precieze mechanisme waarmee deflazacort zijn therapeutische effecten uitoefent bij patiënten met DMD is niet bekend.

12.3 Farmacokinetiek

Absorptie

Na orale toediening in nuchtere toestand is de mediane T_{max} met deflazacort-tabletten of -suspensie is ongeveer 1 uur (bereik 0,25 tot 2 uur).

Voedseleffect: Gelijktijdige toediening van deflazacort-tabletten met een vetrijke maaltijd verlaagde C_{max} met ongeveer 30% en vertraagde T_{max} met één uur ten opzichte van toediening in nuchtere toestand, maar er was geen effect op de totale systemische absorptie zoals gemeten door AUC. De

de biologische beschikbaarheid van deflazacort-tabletten was vergelijkbaar met die van de orale suspensie. De toediening van deflazacort met voedsel of fijngemaakt in appelmoes had geen invloed op de absorptie en biologische beschikbaarheid van deflazacort.

Verdeling

De eiwitbinding van de actieve metaboliet van deflazacort is ongeveer 40%.

Eliminatie

Metabolisme

Deflazacort wordt na orale toediening snel omgezet in de actieve metaboliet 21-desDFZ door esterasen. 21-desDFZ wordt verder gemetaboliseerd door CYP3A4 tot verschillende andere inactieve metabolieten.

uitscheiding

Uitscheiding via de urine is de belangrijkste eliminatieroute van deflazacort (ongeveer 68% van de dosis), en de eliminatie is bijna 24 uur na de dosis voltooid. 21-desDFZ is goed voor 18% van het uitgescheiden geneesmiddel in de urine.

Specifieke populaties

Pediatrische patiënten

de C_{max} waarden (Geometrisch gemiddelde, %CV) van 21-desDFZ bij kinderen (leeftijd 5-11, N=16) en adolescenten (leeftijd 12-16, N=8) was 206 ng/ml (95,6%) en 381 ng/ml (37,7%) op dag 1 na toediening van 0,9 mg/kg deflazacort. de AUC_{info} (Geometrisch gemiddelde, %CV) van 21-desDFZ bij kinderen (leeftijd 5-11, N=16) en adolescenten (leeftijd 12-16, N=8) was 400 ng-u/ml (87,5%) en 655 ng- h/ml (58,1%) op dag 1 na toediening van 0,9 mg/kg deflazacort.

Mannelijke en vrouwelijke patiënten

Er zijn geen verschillen in de farmacokinetiek van 21-desDFZ tussen mannen en vrouwen.

Raciale of etnische groepen

Er zijn geen verschillen in de farmacokinetiek van 21-desDFZ tussen blanken en niet-blanken.

Patiënten met nierinsufficiëntie

In een onderzoek (N=16) waarin proefpersonen met nierziekte in het eindstadium (creatinineklaring minder dan 15 ml/min) werden vergeleken met gezonde gematchte controlepersonen, was de blootstelling aan 21-desDFZ vergelijkbaar tussen de groepen.

Patiënten met leverinsufficiëntie

In een onderzoek (N=16) waarin proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) werden vergeleken met gezonde, gematchte controlepersonen, was de blootstelling aan 21-desDFZ vergelijkbaar tussen de groepen. Er is geen ervaring bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Geneesmiddelinteractiestudies

In vivo beoordeling van geneesmiddelinteracties

Vergeleken met toediening van deflazacort alleen, resulteerde toediening van deflazacort na meerdere doses van een sterke CYP3A4- en Pgp-remmer (claritromycine) in een duidelijk hogere C_{max} , AUC_{laatst} en AUC_{info} waarden van 21-desDFZ. Geometrisch gemiddelde blootstelling (C_{max} , AUC_{laatst} en AUC_{info}) van 21-desDFZ varieerde van 2,3-voudig tot 3,4-voudig hoger na toediening van claritromycine [zie *Dosering en toediening* (2.4)].

Vergeleken met toediening van deflazacort alleen, resulteerde toediening van deflazacort na meerdere doses van een sterke CYP3A4-inductor (rifampicine) in duidelijk lagere C_{max} , AUC_{laatst} en AUC_{info} waarden van 21-desDFZ. Geometrisch gemiddelde belichtingen (C_{max} , AUC_{laatst} en AUC_{info}) van 21-desDFZ waren ongeveer 95% lager na toediening van rifampicine [zie *Geneesmiddelinteracties* (7.1)].

In vitro beoordeling van geneesmiddelinteracties

Geneesmiddel-metaboliserende enzymremming

21-desDFZ in concentraties tot 100 M remde CYP1A2, 2C9, 2C19, 3A4, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 of UGT2B7 niet en vertoonde zwakke en niet waarschijnlijk klinisch relevante remming voor 2B6, 2C8, 2D6 en T3 en UGT2B15.

Geneesmiddelmetaboliserende enzyminductie

Deflazacort veroorzaakte in concentraties tot 10 M geen significante inductierespons voor CYP1A2, 2B6 of 3A4.

Transporters

Zowel deflazacort als 21-desDFZ zijn substraten van Pgp. 21-desDFZ is geen substraat voor BCRP. Noch deflazacort, noch 21-desDFZ remden Pgp of BCRP *in vitro*. 21-desDFZ was geen substraat voor SLC-transporters OATP1B1 of OATP1B3 en remde de SLC-transporters OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 of OCT2 niet.

13 NIET-KLINISCHE TOXICOLOGIE

13.1 Carcinogenese, mutagenese, verminderde vruchtbaarheid

Carcinogenese

In een gepubliceerde carcinogeniteitsstudie van 2 jaar bij ratten resulteerde orale toediening van deflazacort (0, 0,03, 0,06, 0,12, 0,25, 0,50 of 1,0 mg/kg/dag) in bontumoren (osteosarcoom en osteoom) van het hoofd bij 0,25 mg/kg/dag, de hoogst evalueerbare dosis. Doses hoger dan 0,25 mg/kg/dag konden niet worden beoordeeld op tumoren vanwege een duidelijke afname in overleving.

Mutagenese

Deflazacort en 21-desDFZ waren negatief *in vitro* (bacteriële omgekeerde mutatie en humane lymfocyt chromosomale aberratie) testen en deflazacort was negatief in een *in vivo* (rat micronucleus) test.

Aantasting van de vruchtbaarheid

Vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren zijn niet uitgevoerd met deflazacort. Er werden geen effecten op het mannelijke voortplantingssysteem waargenomen na orale toediening van deflazacort aan apen (0, 1,0, 3,0 of 6,0 mg/kg/dag) gedurende 39 weken of ratten (0, 0,05, 0,15 of 0,5 mg/kg/dag.) gedurende 26 weken. Plasma 21-desDFZ-blootstellingen (AUC) bij de hoogste geteste doses bij apen en ratten waren respectievelijk 4 en 2 keer zo hoog als die bij mensen bij de aanbevolen dosis EMFLAZA voor de mens (0,9 mg/kg/dag).

14 KLINISCHE STUDIES

De werkzaamheid van EMFLAZA voor de behandeling van DMD is vastgesteld in Studie 1, een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 52 weken, uitgevoerd in de VS en Canada. De onderzoekspopulatie bestond uit 196 mannelijke pediatrische patiënten van 5 tot 15 jaar met gedocumenteerde mutatie van het dystrofine-gen, aanvang van zwakte vóór de leeftijd van 5 jaar en serumcreatininekinase-activiteit van ten minste 10 keer de bovengrens van normaal (ULN) bij een bepaald stadium van hun ziekte. Patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met deflazacort (0,9 of 1,2 mg/kg/dag), een actieve comparator of placebo. Een vergelijking met placebo werd gemaakt na 12 weken behandeling. Na 12 weken werden placebopatiënten opnieuw gerandomiseerd om ofwel deflazacort ofwel de actieve comparator te krijgen; alle patiënten zetten de behandeling voort gedurende nog eens 40 weken.

In onderzoek 1 werd de werkzaamheid geëvalueerd door de verandering tussen baseline en week 12 in de gemiddelde kracht van 18 spiergroepen te beoordelen. Individuele spierkracht werd beoordeeld met behulp van een aangepaste 11-puntsschaal van de Medical Research Council (MRC), waarbij hogere scores een grotere kracht vertegenwoordigen.

De verandering in gemiddelde spierkrachtscore tussen baseline en week 12 was significant groter voor de deflazacort 0,9 mg/kg/dag-dosisgroep dan voor de placebogroep (zie tabel 2).

Tabel 2: Analyse van verandering vanaf baseline in week 12 in gemiddelde spierkrachtscore (onderzoek 1)

| Behandeling | N | Verander van Basislijn LS-gemiddelde (95% BI) | P-waarde |
|---------------------------|----|--|----------|
| Deflazacort 0,9 mg/kg/dag | 51 | 0,15 (0,01, 0,28) | 0,017 |
| Placebo | 50 | - 0,10 (-0,23, 0,03) | |

Vergeleken met de deflazacort 0,9 mg/kg/dag-groep, vertoonde de deflazacort 1,2 mg/kg/dag-groep een klein bijkomend voordeel vergeleken met placebo in week 12, maar had een grotere incidentie van bijwerkingen. Daarom wordt het gebruik van een dosering van 1,2 mg/kg/dag EMFLAZA niet aanbevolen [zie *Dosering en toediening (2.1)*].

Hoewel het geen vooraf gespecificeerde statistische analyse was, toonde de deflazacort 0,9 mg/kg/dag-dosisgroep in week 52 de persistentie van het behandelingseffect aan in vergelijking met placebo.

waargenomen in week 12 en het kleine voordeel van de 1,2 mg/kg/dag-dosis die werd waargenomen in week 12 was niet langer aanwezig. Ook niet statistisch gecontroleerd voor meerdere vergelijkingen, resultaten op verschillende getimede metingen van het functioneren van de patiënt (dwz tijd om vanuit rugligging op te staan, tijd om 4 trappen te beklimmen en tijd om te lopen of 10 voet te rennen) numeriek de voorkeur gegeven aan deflazacort 0,9 mg/kg/dag bij Week 12, in vergelijking met placebo.

Een aanvullende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie van 104 weken evalueerde deflazacort in vergelijking met placebo (onderzoek 2). De onderzoekspopulatie bestond uit 29 mannelijke kinderen van 6 tot 12 jaar met een DMD-diagnose bevestigd door de gedocumenteerde aanwezigheid van abnormaal dystrofine of een bevestigde mutatie van het dystrofine-gen. De resultaten van de analyse van het primaire eindpunt van gemiddelde spierkrachtscores in onderzoek 2 (geschaald op een schaal van 0-5) na 2 jaar waren niet statistisch significant, mogelijk vanwege een beperkt aantal patiënten dat in de placebo-arm achterbleef (de proefpersonen werden stopten met het proces toen ze het lopen kwijtraakten). Hoewel niet statistisch gecontroleerd voor meerdere vergelijkingen, gemiddelde spierkrachtscores in maand 6 en 12, evenals de gemiddelde tijd tot verlies van lopen,

16 HOE GELEVERD/OPSLAG EN BEHANDELING

16.1 Hoe geleverd

EMFLAZA-tabletten

- 6 mg is wit, rond met aan één kant de inscriptie "6". Ze worden als volgt geleverd: NDC 42998-501-01 Fles met 100 tabletten
- 18 mg is wit, rond met aan één kant "18". Ze worden als volgt geleverd: NDC 42998-502-03 Fles van 30 tabletten
- 30 mg is wit, ovaal met aan één kant "30". Ze worden als volgt geleverd: NDC 42998-503-03 Fles van 30 tabletten
- 36 mg is wit, ovaal met aan één kant "36". Ze worden als volgt geleverd: NDC 42998-504-03 Fles van 30 tabletten

EMFLAZA orale suspensie

- 22,75 mg/ml is een witachtig gekleurde suspensie. Geleverd als 13 ml in een fles van 20 ml verpakt met twee dispensers voor orale toediening van 1 ml. NDC 42998-505-21

16.2 Opslag en hantering

Bewaren bij 20°C tot 25°C (68°F tot 77°F). Excursie toegestaan tussen 15°C en 30°C (59°F tot 86°F). Zie USP-gecontroleerde kamertemperatuur.

Gooi alle ongebruikte EMFLAZA suspensie voor oraal gebruik weg die 1 maand na eerste opening van de fles overblijft.

17 INFORMATIE VOOR PATIËNT-COUNSELING

Adviseer de patiënten en/of zorgverleners om de door de FDA goedgekeurde patiëntetikettering te lezen als EMFLAZA orale suspensie wordt voorgeschreven (gebruiksaanwijzing).

Administratie

- Waarschuw patiënten en/of zorgverleners om niet abrupt te stoppen met het gebruik van EMFLAZA of zonder eerst met hun zorgverleners te overleggen, aangezien er mogelijk een geleidelijke dosisverlaging nodig kan zijn om het risico op bijnierinsufficiëntie te verminderen [*zie Dosering en toediening (2.2) en Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.1)*]. EMFLAZA kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

-

Tabletten

- EMFLAZA-tabletten kunnen heel of fijngemaakt worden ingenomen en onmiddellijk na vermenging met appelmoes worden ingenomen.

Orale suspensie

- EMFLAZA suspensie voor oraal gebruik moet goed worden geschud voordat elke dosis wordt afgemeten met de bijgevoegde dispenser voor orale toediening.
- De dosis EMFLAZA orale suspensie kan in 3-4 ons sap of melk worden gedaan, grondig worden gemengd en onmiddellijk worden toegediend. Niet innemen met grapefruitsap. Gooi alle
- ongebruikte EMFLAZA suspensie voor oraal gebruik weg die 1 maand na eerste opening van de fles overblijft.

Verhoogd risico op infectie

Vertel patiënten en/of zorgverleners dat ze hun zorgverlener moeten informeren als de patiënt recente of aanhoudende infecties heeft gehad of onlangs een vaccin heeft gekregen. Als de patiënt koorts of andere tekenen van infectie krijgt, moet onmiddellijk medisch advies worden ingewonnen. Patiënten en/of zorgverleners moeten erop worden gewezen dat sommige infecties mogelijk ernstig en fataal kunnen zijn.

Waarschuw patiënten die corticosteroiden gebruiken om blootstelling aan waterpokken of mazelen te vermijden en om hun zorgverlener onmiddellijk te waarschuwen als ze worden blootgesteld [*zie Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.2)*].

Veranderingen in cardiovasculaire/nierfunctie

Informeer patiënten en/of zorgverleners dat EMFLAZA een verhoging van de bloeddruk en het vasthouden van water kan veroorzaken. Als dit gebeurt, kan zoutbeperking en kaliumsuppletie nodig zijn [*zie Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.3)*].

Gedrags- en stemmingsstoornissen

Adviseer patiënten en/of zorgverleners over de mogelijkheid van ernstige gedrags- en stemmingsveranderingen met EMFLAZA en moedig hen aan om medische hulp in te roepen als zich psychiatrische symptomen ontwikkelen [*zie Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.5)*].

Dalingen in botmineraaldichtheid

Adviseer patiënten en/of zorgverleners over het risico op osteoporose bij langdurig gebruik van EMFLAZA, dat de patiënt vatbaar kan maken voor wervel- en lange botbreuken [zie *Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.6)*].

Oftalmische effecten

Informeer patiënten en/of zorgverleners dat EMFLAZA cataract of glaucoom kan veroorzaken en adviseer monitoring als de behandeling met corticosteroiden langer dan 6 weken wordt voortgezet [zie *Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.7)*].

Vaccinatie

Adviseer patiënten en/of zorgverleners dat de toediening van levende of verzwakte levende vaccins niet wordt aanbevolen. Informeer hen dat gedode of geïnactiveerde vaccins kunnen worden toegediend, maar dat de reacties niet kunnen worden voorspeld [zie *Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.8)*].

Ernstige huiduitslag

Instrueer patiënten en/of zorgverleners om medische hulp in te roepen bij het eerste teken van uitslag [zie *Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.9)*].

Geneesmiddelinteracties

Bepaalde medicijnen kunnen een interactie met EMFLAZA veroorzaken. Adviseer patiënten en/of zorgverleners om hun zorgverlener te informeren over alle medicijnen die de patiënt gebruikt, inclusief vrij verkrijgbare medicijnen (zoals insuline, aspirine of andere NSAID's), voedingssupplementen en kruidenproducten. Informeer patiënten en/of zorgverleners dat alternatieve therapie, dosisaanpassing en/of speciale test(s) nodig kunnen zijn tijdens de behandeling.



Gefabriceerd voor:
Marathon Pharmaceuticals, LLC
Northbrook, IL, 60062 VS

EMFLAZA orale suspensie gemaakt in Spanje

PC####X februari 2017

EMFLAZA™ is een handelsmerk van Marathon Pharmaceuticals, LLC.

Gebruiksaanwijzing
EMFLAZA™ (em fla' zah)
(deflazacort)
orale suspensie

Lees deze gebruiksaanwijzing voordat u begint met het gebruik van EMFLAZA orale suspensie en elke keer dat u een nieuwe vulling krijgt. Mogelijk is er nieuwe informatie. Deze informatie vervangt niet het praten met uw zorgverlener over uw medische toestand of behandeling.

Belangrijke informatie voordat u EMFLAZA orale suspensie gebruikt:

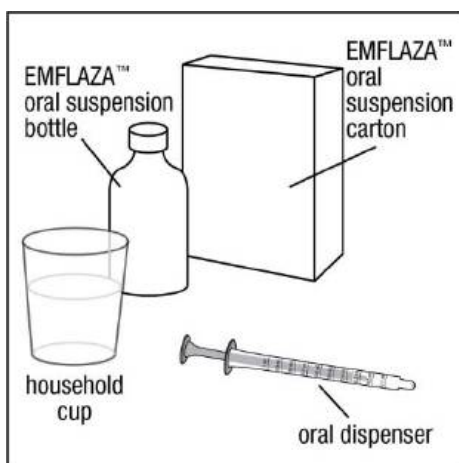
- Gebruik alleen de dispenser voor orale toediening (zie afbeelding A hieronder) die in uw EMFLAZA-doos zit wanneer u dit geneesmiddel gebruikt. EMFLAZA suspensie voor oraal gebruik kan met of zonder voedsel worden ingenomen.
- Neem uw dosis EMFLAZA orale suspensie in met sap of melk. **Niet doen** neem EMFLAZA in met grapefruitsap.
- Gooi (gooi) alle ongebruikte EMFLAZA orale suspensie weg na 1 maand na eerste opening van de fles.
- **Niet doen** stop met het innemen van EMFLAZA orale suspensie zonder eerst met uw zorgverlener te overleggen.

Vorbereiding van uw dosis EMFLAZA orale suspensie: Je hebt

de volgende benodigdheden nodig: **Zie afbeelding A.**

- 1 fles EMFLAZA orale suspensie
- 1 dispenser voor orale toediening (Twee dispensers voor orale toediening zijn inbegrepen in de doos voor orale suspensie van EMFLAZA. Eén moet worden gebruikt om het product te geven [toedienen] en indien nodig wordt één extra dispenser voor oraal gebruik meegeleverd als reserve)
- 1 huishoudbeker gevuld met 3 tot 4 ons sap of melk

Afbeelding A

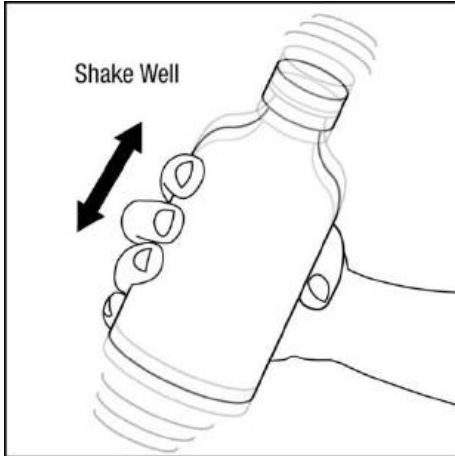


Hoe bereidt u uw dosis EMFLAZA orale suspensie:

Stap 1. Haal de fles EMFLAZA orale suspensie en een van de dispensers voor orale toediening uit de doos.

Stap 2.Zorg ervoor dat de dop stevig op de fles zit en schud goed voor elk gebruik.**Zie afbeelding B.**

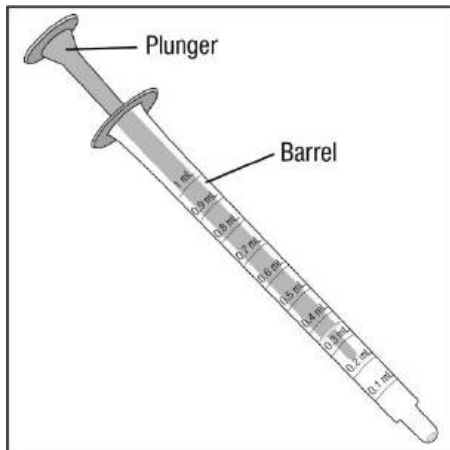
Figuur B



Stap 3.Verwijder de dop van de fles.

Stap 4.Controleer uw dosis in milliliter (ml) zoals voorgeschreven door uw zorgverlener. Zoek dit nummer op de houder van de orale dispenser.**Zie afbeelding C.**

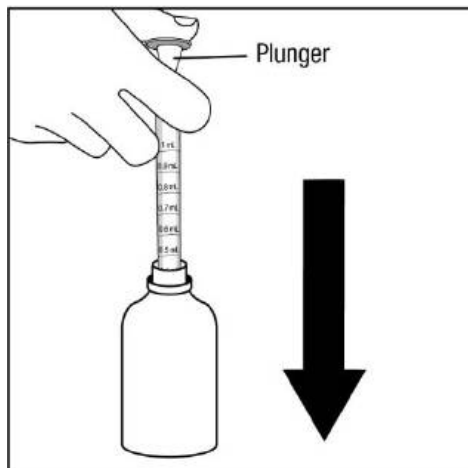
Figuur C



De dispenser voor orale toediening kan slechts 1 ml geneesmiddel per keer bevatten. Als uw dosis meer dan 1 ml is, moet u stap 5 tot en met 8 herhalen met dezelfde dispenser voor orale toediening totdat uw volledige dosis uit de fles is opgetrokken.

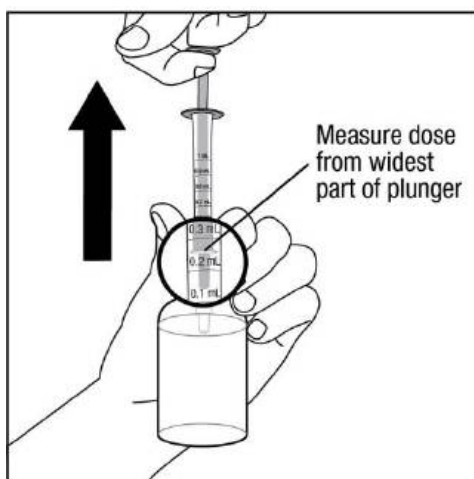
Stap 5.Duw de zuiger op de dispenser voor orale toediening helemaal naar beneden. Plaats de dispenser voor orale toediening in de rechtopstaande fles.**Zie afbeelding D.**

Figuur D



Stap 6.Trek met de dispenser voor orale toediening in de fles de zuiger naar het benodigde aantal ml.**Zie afbeelding E.**Meet het geneesmiddel in ml af met behulp van het breedste deel van de zuiger met de lijnen gemarkeerd aan de buitenkant van de dispenser voor orale toediening.**Niet doen** gebruik de smalle punt aan het uiteinde van de zuiger om de dosis af te meten.

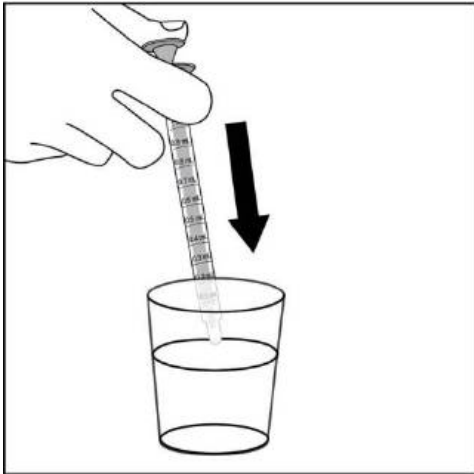
Figuur E



Stap 7.Haal de dispenser voor orale toediening uit de fles.

Stap 8. Druk langzaam op de zuiger op de dispenser voor orale toediening om de dosis EMFLAZA orale suspensie toe te voegen aan een huishoudbeker gevuld met 3 tot 4 ons sap of melk, en meng goed. **Zie afbeelding F.**

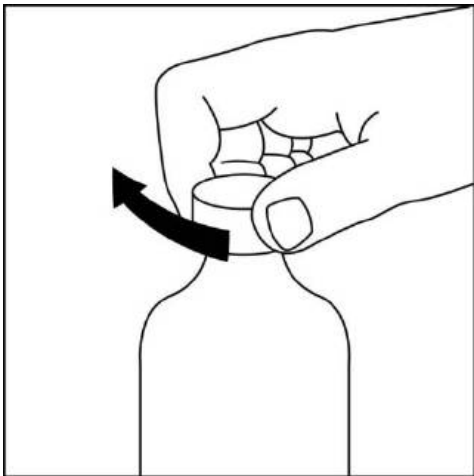
Figuur F



Stap 9. Drink onmiddellijk het sap of de melk die is gemengd met EMFLAZA suspensie voor oraal gebruik.

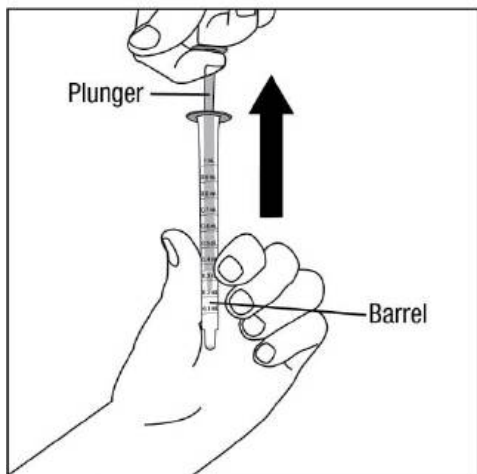
Stap 10. Plaats de dop weer stevig op de fles. **Zie afbeelding G.**

Figuur G



Stap 11. Was de dispenser voor oraal gebruik na elk gebruik. De dispenser voor orale toediening moet uit elkaar worden getrokken door de zuiger naar achteren te trekken en deze uit de cilinder van de dispenser voor orale toediening te verwijderen. **Zie afbeelding H.**

figuur H



Stap 12. Nadat het vat en de plunjer droog zijn, zet u ze weer in elkaar door de plunjer terug in het vat te duwen.

Hoe moet ik EMFLAZA orale suspensie bewaren?

- Bewaar de fles rechtop bij kamertemperatuur tussen 20 ° C en 25 ° C (68 ° F tot 77 ° F).
- Gooi alle ongebruikte EMFLAZA suspensie voor oraal gebruik weg (gooi deze weg) 1 maand nadat de fles voor het eerst is geopend.

Wat zijn de ingrediënten in EMFLAZA orale suspensie?

Actief ingrediënt: deflazacort (een corticosteroïde)

Inactieve ingrediënten: azijnzuur, aluminiummagnesiumsilicaat, benzylalcohol, natriumcarboxymethylcellulose, polysorbaat 80, gezuiverd water en sorbitol.



Gefabriceerd voor: Marathon Pharmaceuticals, LLC, Northbrook, IL 60062, VS

Deze gebruiksaanwijzing is goedgekeurd door de Amerikaanse Food and Drug Administration. EMFLAZA™ is een handelsmerk van Marathon Pharmaceuticals, LLC.

Uitgegeven: 02/2017 PCXXX