

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AGAMREE 40 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml suspension indeholder 40 mg vamorolon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Suspensionen indeholder 1 mg natriumbenzoat (E 211) i hver ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral suspension.

Hvid til offwhite suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

AGAMREE er indiceret til behandling af Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos patienter i alderen 2 år og derover.

4.2 Dosering og administration

Behandling med AGAMREE bør kun indledes af speciallæger med erfaring inden for behandling af Duchennes muskeldystrofi.

Dosering

Den anbefalede dosis vamorolon er 6 mg/kg én gang dagligt hos patienter, der vejer under 40 kg.

Hos patienter, der vejer 40 kg og derover, er den anbefalede dosis af vamorolon 240 mg (svarende til 6 ml) én gang dagligt.

Den daglige dosis kan nedtitreres til 4 mg/kg/dag eller 2 mg/kg/dag baseret på individuel tolerance. Patienterne bør holdes på den højest tolererede dosis inden for dosisintervallet.

Tabel 1: Doseringstabel

	6 mg/kg/dag		4 mg/kg/dag		2 mg/kg/dag	
Vægt (kg)	Dosis i mg	Dosis i ml	Dosis i mg	Dosis i ml	Dosis i mg	Dosis i ml
8-9	48	1,2	32	0,8	16	0,4
10-11	60	1,5	40	1	20	0,5
12-13	72	1,8	48	1,2	24	0,6
14-15	84	2,1	56	1,4	28	0,7
16-17	96	2,4	64	1,6	32	0,8
18-19	108	2,7	72	1,8	36	0,9
20-21	120	3	80	2	40	1
22-23	132	3,3	88	2,2	44	1,1
24-25	144	3,6	96	2,4	48	1,2
26-27	156	3,9	104	2,6	52	1,3
28-29	168	4,2	112	2,8	56	1,4
30-31	180	4,5	120	3	60	1,5
32-33	192	4,8	128	3,2	64	1,6
34-35	204	5,1	136	3,4	68	1,7
36-37	216	5,4	144	3,6	72	1,8
38-39	228	5,7	152	3,8	76	1,9
40 kg og derover	240	6	160	4	80	2

Dosis af vamorolon må ikke nedsættes pludseligt, hvis behandlingen har været administreret i mere end en uge (se pkt. 4.4). Dosisnedtrapning bør ske gradvist over flere uger i trin af ca. 20 % sækning i forhold til det tidligere dosisniveau. Varigheden af hvert trin i nedtrapningen bør tilpasses afhængigt af individuel tolerance.

Særlige populationer

Leverinsufficiens

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let leverinsufficiens (Child-Pugh klasse A).

Den anbefalede daglige dosis af vamorolon til patienter med moderat leverinsufficiens (Child-Pugh klasse B) er 2 mg/kg/dag for patienter på op til 40 kg og 80 mg for patienter med en legemsvægt på 40 kg og derover (se pkt. 5.2). Patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C) bør ikke behandles med vamorolon. Se pkt. 4.3 og 4.4.

Pædiatrisk population

AGAMREE's sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt.

Administration

AGAMREE er til oral anvendelse. AGAMREE bør fortrinsvis tages med et måltid (se pkt. 5.2).

Den orale suspension skal rekonstitueres ved at ryste flasken før dosering.

Kun den orale sprøjte, der følger med lægemidlet, bør anvendes til at afmåle dosen af AGAMREE i ml. Når den korrekte dosis er trukket op i den orale sprøjte, bør den dispenseres direkte i munden.

Den orale sprøjte skilles ad efter brug, skylles under rindende, koldt postevand og sættes til lufttørring. Den opbevares i æsken indtil næste brug. En oral sprøjte kan anvendes i op til 45 dage, hvorefter den kasseres, og den anden doseringssprøjte, der følger med pakningen, anvendes.

Administration af AGAMREE oral suspension via enteral ernæringssonde

AGAMREE oral suspension kan administreres gennem en enteral ernæringssonde (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C).

Brug af levende eller levende, svækkede vacciner i de sidste 6 uger før påbegyndelse af behandlingen og under behandlingen (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forandringer i den endokrine funktion

Vamorolon medfører ændringer i den endokrine funktion, navnlig ved kronisk brug.

Derudover kan patienter med ændret skjoldbruskkirtelfunktion eller fæokromocytom have øget risiko for endokrine virkninger.

Risiko for binyreinsufficiens

Vamorolon producerer dosisafhængig og reversibel suppression af hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (HPA-aksen), der potentielt kan resultere i sekundær binyreinsufficiens, som kan vare ved i flere måneder efter seponering af langvarig behandling. Graden af kronisk binyreinsufficiens varierer blandt patienterne og afhænger af dosis og behandlingens varighed.

Akut binyreinsufficiens (også kaldet binyrekrise) kan forekomme i en periode med øget stress, eller hvis vamorolondosen nedsættes eller seponeres pludseligt. Denne tilstand kan være dødelig. Symptomer på binyrekrise kan omfatte ekstrem træthed, uventet svaghed, opkastning, svimmelhed eller forvirring. Risikoen sænkes ved gradvist at nedsætte dosis, når behandlingen nedtitreres eller seponeres (se pkt. 4.2).

I perioder med øget stress, såsom akut infektion, traumatiske skader eller kirurgisk indgreb, bør patienterne overvåges for tegn på akut binyreinsufficiens, og den regelmæssige behandling med AGAMREE bør midlertidigt suppleres med systemisk hydrocortison for at forebygge risikoen for binyrekrise. Der foreligger ingen data om virkningerne af at øge dosis af AGAMREE i situationer med øget stress.

Patienten bør rådes til at bære patientinformationskortet med vigtige sikkerhedsoplysninger til støtte for tidlig genkendelse og behandling af binyrekrise på sig.

Et "steroidabstinenssyndrom", som tilsyneladende ikke er forbundet med binyrebarkinsufficiens, kan også forekomme efter pludselig seponering af glukokortikoider. Dette syndrom omfatter symptomer som anoreksi, kvalme, opkastning, letargi, hovedpine, feber, ledsmerter, deskvation, myalgi og/eller vægttab. Disse virkninger menes at skyldes den pludselige ændring i glukokortikoidkoncentrationen snarere end lave glukokortikoidniveauer.

Skift fra behandling med glukokortikoider til AGAMREE

Patienter kan skifte fra oral glukokortikoidbehandling (såsom prednison eller deflazacort) til AGAMREE uden behov for afbrydelse af behandlingen eller en periode med forudgående nedsættelse af glukokortikoiddosen. Patienter, der tidligere har fået kroniske glukokortikoider, bør skifte til AGAMREE 6 mg/kg/dag for at minimere risikoen for binyrekrise.

Vægtøgning

Vamorolon er forbundet med dosisafhængig øget appetit og vægtøgning, hovedsageligt i de første måneder af behandlingen. Alderssvarende kostråd bør gives før og under behandling med AGAMREE i overensstemmelse med de generelle anbefalinger for ernæringsstyring blandt patienter med DMD.

Overvejelser vedrørende anvendelse hos patienter med ændret skjoldbruskkirtelfunktion

Den metaboliske clearance af glukokortikoider kan reduceres hos hypothyreoide patienter og øges hos hyperthyreoide patienter. Det vides ikke, om vamorolon påvirkes på samme måde, men ændringer i patientens skjoldbruskkirtelstatus kan nødvendiggøre en dosisjustering.

Oftalmiske virkninger

Glukokortikoider kan inducere posterior subkapsulær katarakt, glaukom med potentiel beskadigelse af de optiske nerver og kan øge risikoen for sekundære øjeninfektioner forårsaget af bakterier, svampe eller virus.

Risikoen for, at AGAMREE kan forårsage oftalmiske virkninger, er ukendt.

Øget risiko for infektioner

Suppression af den inflammatoriske respons og immunfunktionen kan øge modtageligheden for infektioner og sværhedsgraden heraf. Aktivisering af latente infektioner eller forværring af interkurrente infektioner kan forekomme. Den kliniske præsentation kan ofte være atypisk, og alvorlige infektioner kan være skjulte og nå et fremskredent stadie, inden de opdages. Disse infektioner kan være alvorlige og til tider dødelige.

Der er ikke observeret nogen øget forekomst eller sværhedsgrad af infektioner med vamorolon i de kliniske studier, men på grund af begrænsede langtidserfaringer kan en øget risiko for infektioner ikke udelukkes.

Udviklingen af infektioner bør overvåges. Der bør anvendes diagnostiske og terapeutiske strategier hos patienter med symptomer på infektion, mens de er i kronisk behandling med vamorolon. Supplering med hydrocortison bør overvejes hos patienter med moderate eller svære infektioner, som er i behandling med vamorolon.

Diabetes mellitus

Langvarig behandling med kortikosteroider kan øge risikoen for diabetes mellitus.

Der er ikke observeret nogen klinisk relevante ændringer i glukosemetabolismen i de kliniske studier med vamorolon, men langtidsdataene er begrænsede. Blodsukkeret bør overvåges med regelmæssige intervaller hos patienter, der er i kronisk behandling med vamorolon.

Vaccination

Respons på levende eller levende, svækkede vacciner kan ændres hos patienter, der får behandling med glukokortikoider. Risikoen ved AGAMREE er ukendt.

Levende, svækkede eller levende vacciner bør administreres mindst 6 uger før, behandling med AGAMREE påbegyndes.

Hos patienter, der ikke tidligere har haft skoldkopper eller er vaccineret, bør vaccination mod varicella zoster-virus initieres før behandling med AGAMREE.

Tromboemboliske bivirkninger

Observationsstudier med glukokortikoider har vist en øget risiko for tromboemboli (herunder venøs tromboemboli), navnlig ved højere kumulative doser af glukokortikoider.

Risikoen ved AGAMREE er ukendt. AGAMREE bør anvendes med forsigtighed hos patienter, som har eller kan være prædisponerede for tromboemboliske forstyrrelser.

Anafylaksi

Der er forekommet sjældne tilfælde af anafylaksi hos patienter i glukokortikoidbehandling.

Vamorolon har strukturelle ligheder med glukokortikoider og bør anvendes med forsigtighed ved behandling af patienter med kendt overfølsomhed over for glukokortikoider.

Leverinsufficiens

Vamorolon er ikke blevet undersøgt hos patienter med svær præeksisterende leverskade (Child-Pugh klasse C) og må ikke anvendes hos disse patienter (se pkt. 4.3).

Samtidig anvendelse af andre lægemidler

UGT-hæmmere

Potentialet for lægemiddelinteraktioner, der involverer UGT'er, er ikke fuldt ud vurderet, og derfor bør alle UGT-hæmmere undgås som samtidigt administrerede lægemidler, og de bør anvendes med forsigtighed, hvis de er medicinsk nødvendige.

Hjælpstoffer

Natriumbenzoat

Dette lægemiddel indeholder 1 mg natriumbenzoat pr. ml, hvilket svarer til 100 mg/100 ml.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 7,5 ml og er således stort set natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Vamorolon virker som antagonist på mineralokortikoidreceptoren. Anvendelse af vamorolon i kombination med en mineralokortikoidreceptorantagonist kan øge risikoen for hyperkaliæmi. Der er ikke observeret tilfælde af hyperkaliæmi hos patienter, der anvender vamorolon alene eller i kombination med eplerenon eller spironolacton. Det anbefales, at kaliumindholdet overvåges i en måned efter påbegyndelse af en kombination af vamorolon og en mineralokortikoidreceptorantagonist. I tilfælde af hyperkaliæmi bør det overvejes at nedsætte dosen af mineralokortikoidreceptorantagonisten.

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på vamorolon

Samtidig administration af den stærke CYP3A4-hæmmer itraconazol medførte en stigning i vamorolonområdet under plasmakonzentrations-tidskurven på 1,45 gange hos raske forsøgspersoner. Den anbefalede dosis vamorolon ved administration sammen med stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. telithromycin, clarithromycin, voriconazol og grapejuice) er 4 mg/kg/dag.

Stærke CYP3A4-induktorer eller stærke PXR-induktorer (f.eks. carbamazepin, phenytoin, rifampicin og prikbladet perikon) kan mindske plasmakoncentrationen af vamorolon og føre til manglende virkning. Derfor bør andre behandlinger, der ikke er stærke induktorer af CYP3A4-aktivitet, overvejes. Samtidig behandling med en moderat PXR- eller CYP3A4-induktor bør anvendes med forsigtighed, da plasmakoncentrationen af vamorolon kan mindskes relevant.

Transportermedierede interaktioner

Vamorolon er ikke en hæmmer af P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 eller BSEP. Vamorolon viser svag hæmning af OAT3- og MATE2-K-transportører *in vitro*. Vamorolon er ikke et substrat af P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K eller BSEP.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data fra anvendelse af vamorolon hos gravide kvinder. Studier af reproduktionstoksicitet med vamorolon hos dyr har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Glukokortikoider er blevet forbundet med forskellige typer af misdannelser (ganespalte og knoglemisdannelser) i dyreforsøg.

AGAMREE bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med vamorolon.

Kvinder, der kan blive gravide, skal anvende effektiv prævention under behandlingen med AGAMREE.

Amning

Der foreligger ingen data om udskillelse af vamorolon eller dets metabolitter i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning bør ophøre under behandling med AGAMREE.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om virkningerne af vamorolon på fertiliteten.

Langvarig behandling med vamorolon har vist sig at hæmme fertilitet hos hanhunde og hunhunde (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

AGAMREE påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt indberettede bivirkninger ved vamorolon 6 mg/kg/dag er cushingoide træk (28,6 %), opkastning (14,3 %), vægtøgning (10,7 %) og irritabilitet (10,7 %). Disse reaktioner er dosisafhængige og indberettes sædvanligvis i de første måneder af behandlingen og aftager eller stabiliserer sig som regel med tiden ved kontinuerlig behandling.

Vamorolon fører til suppression af hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen, som korrelerer med dosis og behandlingsvarighed. Akut binyreinsufficiens (binyrekrise) er en alvorlig virkning, der kan opstå i en periode med øget stress, eller hvis vamorolon-dosen nedsættes eller seponeres pludseligt (se pkt. 4.4).

Oversigt over bivirkninger

Bivirkningerne er opstillet nedenfor efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighed. Tabellen indeholder bivirkninger hos patienter behandlet i det randomiserede placebokontrollerede studie blandt patienter behandlet med vamorolon 6 mg/kg/dag. Hyppigheden defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjælden ($< 1/10\,000$) (herunder isolerede tilfælde) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Bivirkninger

Systemorganklasse	Bivirkning (foretrukken term)	Hyppighed
Det endokrine system	Cushingoid	Meget almindelig
Metabolisme og ernæring	Vægtøgning Øget appetit	Meget almindelig
Psykiske forstyrrelser	Irritabilitet	Meget almindelig
Mave-tarm-kanalen	Opkastning Mavesmerter Smerter i den øvre del af maven Diarré	Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Cushingoide træk

Cushingoide træk (hyperkortisolisme) var den hyppigst indberettede bivirkning ved vamorolon 6 mg/kg/dag (28,6 %). Hyppigheden af cushingoide træk var lavere i gruppen med vamorolon 2 mg/kg/dag (6,7 %). I det kliniske studie blev cushingoide træk indberettet som let til moderat "vægtøgning i ansigtet" eller "rundt ansigt". Størstedelen af patienterne fik cushingoide træk i løbet af de første 6 måneder af behandlingen (28,6 % i måned 0-6 mod 3,6 % i måned 6-12 ved vamorolon 6 mg/kg/dag), hvilket ikke medførte seponering af behandlingen.

Adfærdsproblemer

Der var hyppigere indberetninger af adfærdsproblemer i de første 6 måneder af behandlingen med vamorolon 6 mg/kg/dag (21,4 %) end med vamorolon 2 mg/kg/dag (16,7 %) eller placebo (13,8 %) på grund af en øget forekomst af hændelser beskrevet som let irritabilitet (10,7 % ved 6 mg/kg/dag og ingen ved 2 mg/kg/dag eller placebo). De fleste adfærdsproblemer opstod i løbet af de første 3 måneder af behandlingen og forsvandt igen uden seponering af behandlingen. Mellem måned 6 og måned 12 faldt hyppigheden af adfærdsproblemer ved begge vamorolon-doser (10,7 % ved vamorolon 6 mg/kg/dag og 7,1 % ved vamorolon 2 mg/kg/dag).

Vægtøgning

Vamorolon er forbundet med øget appetit og vægtøgning. Størstedelen af tilfældene af vægtøgning i vamorolon-gruppen med 6 mg/kg/dag blev indberettet i løbet af de første 6 måneder af behandlingen (17,9 % i måned 0-6 mod 0 % i måned 6-12). Der sås en ensartet vægtøgning ved vamorolon 2 mg/kg/dag (3,3 %) og placebo (6,9 %). Alderssvarende kostråd bør gives før og under behandling med AGAMREE i overensstemmelse med de generelle anbefalinger for ernæringsstyring blandt patienter med DMD (se pkt. 4.4).

Tegn og symptomer på tilbagetrækning

Pludselig sækning eller tilbagetrækning af den daglige dosis vamorolon efter længere behandling i mere end en uge kan føre til binyrekrise (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pædiatrisk population

Typen og hyppigheden af bivirkninger hos patienter på 2 til <4 år eller over 7 år var sammenlignelige med dem, der blev rapporteret hos patienter i alderen 4 til < 7 år. Virkningerne af vamorolon på pubertetsudviklingen er ikke undersøgt.

Hos patienter på 2 til <4 år blev der rapporteret asymptomatisk binyresuppression hos halvdelen af de patienter, der blev behandlet med vamorolon 6 mg/kg/dag baseret på morgenværdierne af kortisol ved uge 12.

Der blev observeret en højere forekomst af adfærdsproblemer hos patienter < 5 år, sammenholdt med patienter ≥ 5 år, der blev behandlet med vamorolon 2-6 mg/kg/dag i pivotalstudiet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Behandling af akut overdosis omfatter øjeblikkelig understøttende og symptomatisk behandling. Ventrikelskylning og emesis kan overvejes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Glukokortikoider, ATC-kode: H02AB18

Virkningsmekanisme

Vamorolon er et dissociativt kortikosteroid, der selektivt binder sig til glukokortikoidreceptoren, hvilket udløser antiinflammatoriske virkninger via hæmning af NF-kB-medierede gentranskripter, men medfører mindre transkriptionsinitiering af andre gener. Desuden hæmmer vamorolon aktiveringen af mineralokortikoidreceptoren med aldosteron. På grund af sin specifikke struktur er vamorolon sandsynligvis ikke et substrat til 11 β -hydroxysteroiddehydrogenaser og er derfor ikke genstand for lokal vævsamplifikation. Den præcise mekanisme i vamorolons terapeutiske virkning hos patienter med DMD er ukendt.

Farmakodynamisk virkning

I de kliniske studier bevirkede vamorolon et dosisafhængigt fald i morgenkortisolniveauerne. Der blev i kliniske studier med vamorolon observeret en dosisafhængig stigning i hæmoglobin, hæmatokritværdier, erythrocytter, leukocytter og lymfocytter. Der blev ikke observeret relevante ændringer i de gennemsnitlige neutrofil eller umodne granulocytter. Der sås en dosisafhængig stigning i højdensitetslipoprotein-kolesterol (HDL)- og triglyceridværdierne. Der var ingen relevant effekt på glukosemetabolismen i op til 30 måneders behandling.

I modsætning til kortikosteroider bevirkede vamorolon ikke et fald i knoglemetabolismen som målt ved hjælp af knogleomsætningsmarkører og heller ikke i et signifikant fald i parametrene for knoglemineralisering i lændehvirvlerne med dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) efter 48 uger i de kliniske studier. Risiko for knoglebrud hos patienter med DMD, der behandles med vamorolon, er ikke påvist.

Klinisk virkning og sikkerhed

AGAMREE's virkning ved behandling af DMD blev evalueret i studie 1, der omfattede et randomiseret, dobbeltblindet, parallelgruppe, placebo- og aktivkontrolleret multicenterstudie af 24 ugers varighed efterfulgt af en dobbeltblindet forlængelsesfase. Studiepopulationen bestod af 121 pædiatriske patienter af hankøn i alderen 4 til < 7 år på tidspunktet for tilmeldingen til studiet, som var kortikosteroidnaive og ambulante med en bekræftet DMD-diagnose.

Studie 1 randomiserede 121 patienter til en af følgende behandlinger: vamorolon 6 mg/kg/dag (n = 30), vamorolon 2 mg/kg/dag (n = 30), aktivt sammenligningslægemiddel prednison 0,75 mg/kg/dag (n = 31) eller placebo (n = 30). Efter 24 uger (periode 1 – analyse af primær virkning) blev de patienter, der havde fået prednison eller placebo, omplaceret i henhold til en oprindeligt defineret randomiseringsordning til enten vamorolon 6 mg/kg/dag eller 2 mg/kg/dag i yderligere 20 ugers behandling (periode 2).

I studie 1 blev virkningen evalueret ved at vurdere ændringen fra baseline til uge 24 i "Time to Stand"-test (TTSTAND)-hastighed for vamorolon 6 mg/kg/dag sammenlignet med placebo. En præspecificeret hierarkisk analyse af relevante sekundære endepunkter bestod i ændring fra baseline i TTSTAND-hastighed for vamorolon 2 mg/kg/dag i forhold til placebogruppen, ændring fra baseline i distancen i en 6-minutters gangtest (6MWT) for vamorolon 6 mg/kg/dag efterfulgt af 2 mg/kg/dag i forhold til placebo.

Behandling med vamorolon 6 mg/kg/dag og 2 mg/kg/dag resulterede i en statistisk signifikant forbedring i ændringen i TTSTAND-hastigheden og ændringen i 6MWT-distancen mellem baseline og uge 24 sammenlignet med placebo (se tabel 3). Studie 1 var ikke designet til at opretholde den samlede type I-fejlrate til sammenligning af hver vamorolon-gruppe med prednison, hvorfor en samlet vurdering af behandlingsforskelle på tværs af endepunkter, udtrykt i procentvis ændring fra baseline med 95 %-konfidensintervaller, vises i figur 1 for disse endepunkter.

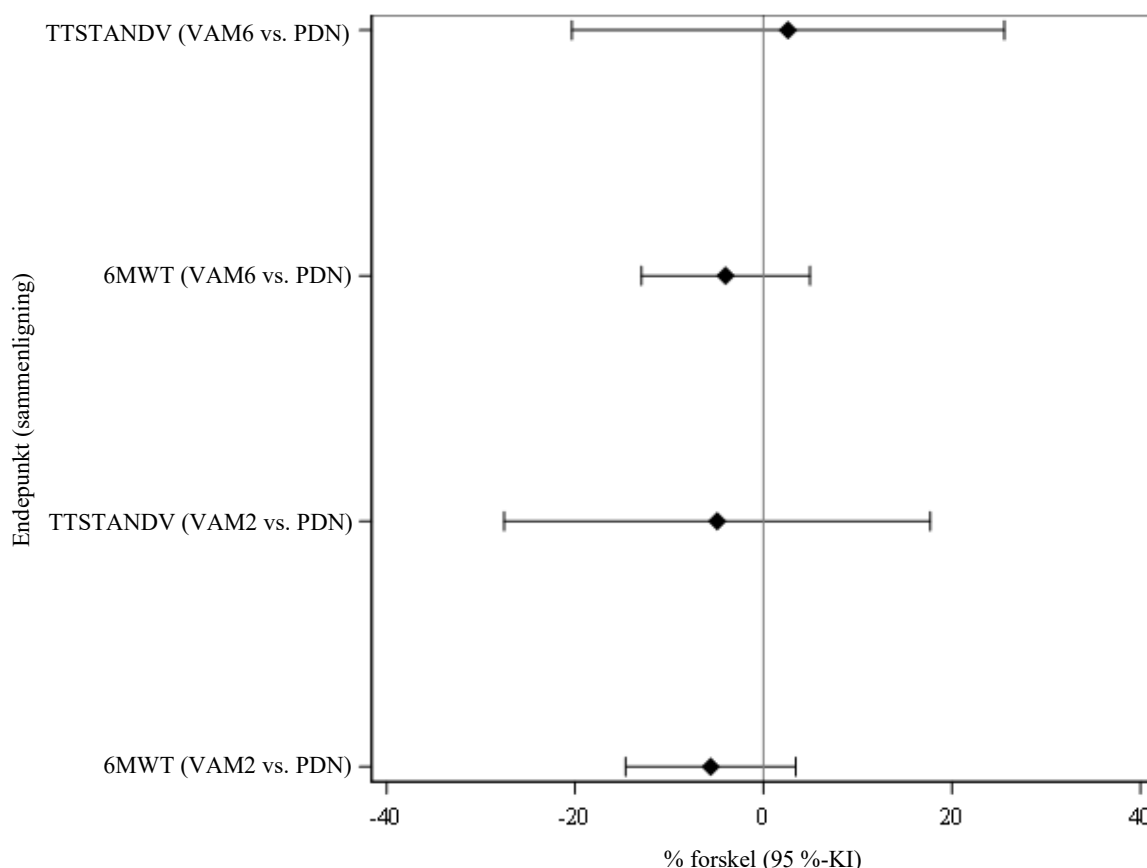
Tabel 3: Analyse af ændring fra baseline med vamorolon 6 mg/kg/dag eller vamorolon 2 mg/kg/dag sammenlignet med placebo ved uge 24 (studie 1)

TTSTAND-hastighed (skift til oprejst stilling/s)/TTSTAND i sekunder (s/skift til oprejst stilling)	Placebo	Vam 2 mg/kg/dag	Vam 6 mg/kg/dag	Pred 0,75 mg/kg/dag
Gennemsnit ved baseline for skift til oprejst stilling/s	0,20	0,18	0,19	0,22
Gennemsnit ved baseline for s/skift til oprejst stilling	5,555	6,07	5,97	4,92
Gennemsnitlig ændring efter 24 uger				
Skift til oprejst stilling/s	-0,012	0,031	0,046	0,066
Forbedring i s/skift til oprejst stilling	-0,62	0,31	1,05	1,24
Forskel i forhold til placebo*				
Skift til oprejst stilling/s	-	0,043 (0,007; 0,079)	0,059 (0,022; 0,095)	ikke givet
s/skift til oprejst stilling		0,927 (0,042; 1,895)	1,67 (0,684; 2,658)	ikke givet
p-værdi	-	0,020	0,002	ikke givet
6MWT-distance (meter)	Placebo	Vam 2 mg/kg/dag	Vam 6 mg/kg/dag	Pred 0,75 mg/kg/dag
Gennemsnit ved baseline (m)	354,5	316,1	312,5	343,3
Gennemsnitlig ændring efter 24 uger	-11,4	+25,0	+24,6	+44,1
Forskel i forhold til placebo*	-	36,3 (8,3; 64,4)	35,9 (8,0; 63,9)	ikke givet

p-værdi	-	0,011	0,012	ikke givet
---------	---	-------	-------	------------

Gennemsnitlige ændringer og forskelle er modelbaserede mindste kvadraters gennemsnit (LSM) og gennemsnitlige forskelle. Positive tal indikerer en forbedring i forhold til baselineværdien. *Forskelle i LSM præsenteret med 95 %-KI

Figur 1 Sammenligninger mellem vamorolon og prednison i tests, hvor der blev taget tid på motorisk funktion, som blev analyseret som procentvis ændringer fra baseline (mITT-1-population)



Testdata standardiseres ved at anvende den procentvis ændring fra baseline som endepunkt. Percentilændringerne beregnes som $(\text{værdi ved besøg} - \text{baselineværdi}) / \text{baselineværdi} \times 100 \%$. VAM: vamorolon, PDN: prednison. Alle de procentvis ændringer fra de to endepunkter indføres i en enkelt statistisk model (MMRM).

For vamorolon 6 mg/kg/dag blev forbedringerne i alle de testede målinger af funktionen af de nedre ekstremiteter efter 24 uger stort set opretholdt gennem 48 ugers behandling, mens resultaterne for effektmålingerne for vamorolon 2 mg/kg/dag var noget uoverensstemmende med faldene i relevante funktionelle resultatparametre i uge 48, dvs. TTSTAND-hastighed og 6MWT, hvor der opnåedes klinisk signifikante forskelle sammenlignet med vamorolon 6 mg/kg/dag, men kun et minimalt fald i NSAA-scoren.

Patienter, som i studie 1 skiftede fra prednison 0,75 mg/kg/dag i periode 1 til vamorolon 6 mg/kg/dag i periode 2, syntes at beholde fordelene med hensyn til disse endepunkter for motorisk funktion, mens der blev observeret fald hos patienter, der skiftede til vamorolon 2 mg/kg/dag.

Ved baseline var børnene i vamorolon-grupperne lavere (median -0,74 SD og -1,04 SD i Z-scoren for højde for hhv. 2 mg/kg/dag- og 6 mg/kg/dag-gruppen) end børnene i placebogruppen (-0,54 SD) eller gruppen, der fik prednison 0,75 mg/kg/dag (-0,56 SD). Ændringen i højdepercentil og Z-scoren for højde var ensartet hos de børn, der blev behandlet med vamorolon eller placebo over 24 uger, mens de faldt med prednison. Højdepercentilerne og Z-scorerne faldt ikke med vamorolon i løbet af den 48-ugers studieperiode i studie 1. Overgang fra prednison efter 24 uger i periode 1 til vamorolon i periode 2 medførte en stigning i gennemsnitlig og median Z-score for højde frem til uge 48.

Virkningen af AGAMREE er evalueret som led i eksploratoriske mål hos patienter i alderen 2 til < 4 år og 7 til < 18 år i et 12-ugers, åbent fase 2-studie med flere doser (studie 2). Studiepopulationen bestod af 54 mandlige patienter: 20 patienter i alderen 2 til < 4 år, som var kortikosteoroidnaive, og 34 patienter i alderen 7 til < 18 år, som var kortikosteroidubehandlede (i mindst 3 måneder før initiering af vamorolon) eller kortikosteroidbehandlede. Patienterne var ambulante eller ikke-ambulante med en bekræftet DMD-diagnose.

Da PK- og sikkerheden var blevet vurderet hos de første 6 patienter i hver aldersgruppe med dosen 2 mg/kg/dag, fik de efterfølgende patienter dosen 2 mg/kg/dag eller 6 mg/kg/dag. I alt fik 10 patienter i alderen 2 til < 4 år og 12 patienter i alderen 7 til < 18 år vamorolon 2 mg/kg/dag. 10 patienter mere i alderen 2 til < 4 år og 22 patienter i alderen 7 til < 18 år fik vamorolon 6 mg/kg/dag.

I dette studie blev virkningen i aldersgruppen 2 til < 4 år undersøgt ved at vurdere ændringen fra baseline til uge 12 i grovmotoriskalscore på Bayley Scales for spædbørns- og småbørnsudvikling - III (Bayley-III) og i aldersgruppen 7 til < 18 år alene ved at vurdere ændringen fra baseline til uge 12 i udførelsen af overekstremitetsskalaen (PUL).

Ud fra deskriptiv statistik viste de fleste patienter i alderen 2 til < 4 år (9/10) i gruppen med vamorolon 6 mg/kg/dag forbedringer i Bayley-III-grovmotoriskalscorene fra baseline til uge 12 sammenlignet med patienter i gruppen med vamorolon 2 mg/kg/dag.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Vamorolon absorberes godt og fordeles hurtigt i vævene. Efter oral administration sammen med mad er den mediane T_{max} ca. 2 timer (interval 0,5 til 5 timer).

Indvirkningen af mad

Samtidig administration af vamorolon og et måltid sænkede C_{max} med op til 8 % og forsinkede T_{max} med 1 time i forhold til fastende administration. Den samlede systemiske absorption målt ved AUC steg med op til 14 %, når vamorolon blev indtaget sammen med mad. Hos den voksne kinesiske population steg AUC_{inf} og C_{max} med hhv. 24 % og 25 %, og median T_{max} var forsinket med 3 timer efter et måltid med højt fedtindhold. Det er usandsynligt, at denne virkning af fødevarer vil udgøre et sikkerhedsproblem.

Selvom mad ikke ændrer den samlede biotilgængelighed af vamorolon signifikant, kan vedvarende administration sammen med mad nedsætte variabiliteten i biotilgængelighed.

Fordeling

Den åbenbare fordelingsvolumen af vamorolon for en DMD-patient med en legemsvægt på 20 kg, som tager vamorolon, er 28,5 l baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse. Proteinbindingen er 88,1 % *in vitro*. Blod/plasma-ratioen er ca. 0,87.

Biotransformation

Vamorolon metaboliseres via flere fase I- og fase II-veje, såsom glukuronidering, hydroxylering og reduktion. De primære plasma- og urinmetabolitter dannes ved direkte glukuronidering samt hydrogenering med efterfølgende glukuronidering. Det er ikke endeligt påvist, at specifikke UGT- og CYP-enzym er involveret i metaboliseringen af vamorolon.

Elimination

Den vigtigste eliminationsvej er metabolisering med efterfølgende udskillelse af metabolitter i urin og fæces. Vamorolon-clearance for en DMD-patient med en legemsvægt på 20 kg, der tager vamorolon,

er 58 l/t. baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse. Vamorolons terminale eliminationshalveringstid hos børn med DMD er ca. 2 timer.

Ca. 30 % af vamorolon-dosen udskilles i fæces (15,4 % uomdannet), og 57 % af vamorolon-dosen udskilles i urinen som metabolitter (< 1 % uomdannet). Hovedmetabolitterne i urinen er glukuronider.

Linearitet/non-linearitet

Farmakokinetikken er lineær, og vamorolon-eksponeringen øges proportionelt med enten en eller flere doser. Vamorolon akkumuleres ikke ved gentagen administration.

Særlige populationer

Leverinsufficiens

Virningen af vamorolon ved moderat leverinsufficiens (Child-Pugh klasse B) er blevet undersøgt hos mennesker. C_{max}- og AUC_{0inf}-værdierne for Vamorolon var ca. 1,7 og 2,6 gange højere hos patienter med moderat leverinsufficiens sammenlignet med raske voksne med samme alder, vægt og køn. AGAMREE-dosis bør nedsættes hos patienter med moderat leverinsufficiens til 2 mg/kg/dag for patienter på op til 40 kg og til 80 mg for patienter med en legemsvægt på 40 kg og derover

De foreliggende data viser, at den øgede eksponering for vamorolon er proportionel med sværhedsgraden af leverinsufficiensen. Patienter med let leverinsufficiens (Child-Pugh klasse A) forventes ikke at have nogen signifikant stigning i eksponeringen, og derfor anbefales det ikke at justere dosis.

Der er ingen erfaring med vamorolon hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C), og vamorolon bør ikke administreres til disse patienter (se pkt. 4.3).

Nyreinsufficiens

Der er ingen klinisk erfaring hos patienter med nyreinsufficiens. Vamorolon udskilles ikke uomdannet via nyrerne, og øgede eksponeringer som følge af nyreinsufficiens anses for usandsynligt.

Pædiatrisk population

Efter oral administration viser vamorolon dosisafhængig farmakokinetik hos pædiatriske patienter i alderen 2 til < 18 år. Eksponeringen (C_{max} og AUC) stiger med dosen, men der observeres ikke nogen akkumulering med dosering én gang dagligt. T_{max} forekommer ved 2 timer i alle aldersgrupper. Halveringstiden (t_{1/2}) er ca. 2 timer, hvilket indikerer ensartet og hurtig clearance. De farmakokinetiske parametre er sammenfattet i tabel 5 og tabel 6.

Tabel 4: Farmakokinetiske parametre i aldersgrupperne efter enkelt dosis

Aldersgruppe	Dosis (mg/kg)	C _{max} [ng/ml] Gennemsnit [SD] (n)	AUC _{inf} ³ [ng·t/ml] Gennemsnit [SD] (n)	T _{max} [t] Median [interval] (n)	t _{1/2} [t] Gennemsnit [SD] (n)
2 til < 4 år ¹	2	299 [176] (10)	919 [446] (8)	2 [1-6] (10)	IB
	6	899 [496] (10)	2366 [919] (8)	2 [1-6] (10)	IB
4 til < 7 år ²	2	199 [111] (12)	761 [352] (12)	2 [1-6] (12)	1,9 [0,8] (12)
	6	856 [471] (12)	3279 [1693] (12)	2 [2-6] (12)	1,9 [1,0] (12)
7 til < 18 år ¹	2	318 [221] (12)	1387 [727] (5)	2 [1-6] (12)	2,4 [0,9] (5)
	6	1014 [414] (22)	4444 [1670] (13)	2 [1-6] (22)	2,1 [1,7] (13)

¹Data fra studie 2: Et åbent fase 2-studie med flere doser til vurdering af sikkerhed, tolerabilitet, farmakokinetik, farmakodynamik og eksploratorisk virkning af vamorolon hos drenge i alderen 2 til < 4 år og 7 til < 18 år med Duchennes muskeldystrofi (DMD).

²Data fra studie 3: Et åbent fase 2a-studie med flere stigende doser til vurdering af vamorolons farmakokinetik hos drenge med Duchennes muskeldystrofi (DMD).

³For aldersgruppen 2 til < 4 år er prøvestørrelsen sparsom. Derfor er det viste AUC AUC₀₋₆.

IB, ikke bestemt.

Tabel 5: Farmakokinetiske parametre i aldersinterval efter flere doser (2 uger)

Aldersgruppe	Dosis (mg/kg)	C _{max} (ng/ml) Gennemsnit [SD] (n)	AUC _{inf} ³ (ng·h/ml) Gennemsnit [SD] (n)	T _{max} (t) Median [interval] (n)	t _{1/2} (h) Gennemsnit [SD] (n)
2 til < 4 år ¹	2	431 [287] (9)	1516 [506] (7)	2 [1-6] (9)	IB
	6	936 [722] (8)	3055 [1699] (7)	2 [1-6] (8)	IB
4 til < 7 år ²	2	253 [96] (12)	1138 [467] (12)	2 [2-4] (12)	2 [1] (12)
	6	970 [270] (12)	3606 [897] (12)	2 [1-4] (12)	1 [0,4] (12)
7 til < 18 år ¹	2	371 [156] (12)	1541 [230] (6)	3 [1-8] (12)	2 [1] (6)
	6	843 [366] (22)	3990 [1653] (9)	2 [1-6] (22)	2 [0,6] (9)

¹Data fra 2: Et åbent fase 2-studie med flere doser til vurdering af sikkerhed, tolerabilitet, farmakokinetik, farmakodynamik og eksploratorisk virkning af vamorolon hos drenge i alderen 2 til < 4 år og 7 til < 18 år med Duchennes muskeldystrofi (DMD).

²Data fra studie 3: Et åbent fase 2a-studie med flere stigende doser til vurdering af vamorolons farmakokinetik hos drenge med Duchennes muskeldystrofi (DMD).

³For aldersgruppen 2 til < 4 år er prøvestørrelsen sparsom. Derfor er det viste AUC AUC₀₋₆.

IB, ikke bestemt.

6

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitet ved gentagen dosis

Gentagen administration af vamorolon medførte forbigående stigninger i triglycerider og kolesterol samt leverenzymen hos mus og hunde. Fokal leverinflammation/nekrose, som er observeret hos begge arter, kan have udviklet sig sekundært til hepatocellulær hypertrofi og vakuolisering, som indeholder glycogen og lipidophobning, som sandsynligvis afspejler stimulationen af glukoneogenese.

Langtidsdosering med vamorolon forårsagede også binyrebarkatrofi hos mus og hunde, som kan tilskrives den kendte suppression af hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen ved hjælp af glukokortikoidmidler.

Vamorolons primære antiinflammatoriske aktivitet forårsagede desuden let til moderat lymfocytudmattelse i milten, thymus og lymfeknuder hos begge arter. De negative bivirkninger i leveren og binyrerne samt de lymfoide forandringer hos mus og hunde udviklede sig uden sikkerhedsmarginer for MRHD baseret på AUC.

Genotoksicitet og karcinogenicitet

Vamorolon udøvede ikke noget genotoksisk potentiale i standardtestene. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med vamorolon, men fraværet af præneoplastiske læsioner i langtids toksicitetsstudier og erfaringer med andre glukokortikoide midler tyder ikke på en særlig karcinogen fare.

Reproduktionstoksicitet og udviklingstoksicitet

Der er ikke udført standardstudier af reproduktionstoksicitet og udviklingstoksicitet. Et udforskende embryoføtal udviklingsstudie med vamorolon hos mus viste højere forekomst af ganespalte hos fostre og kuld ved eksponeringer svarende til den humane eksponering ved MRHD, hvilket tyder på en teratogen virkning af vamorolon. Vamorolon påvirkede ikke udviklingen af sædceller og det reproduktive væv negativt i det kroniske toksicitetsstudie hos mus. Efter kronisk dosering hos hunde blev der observeret ufuldstændigt reversibel spermatocyt-/spermatiddegeneration i testiklerne, hvilket

medførte oligospermi og kimcelleaffaldsprodukter i bitestiklerne. Desuden blev prostatakirtlerne reduceret og indeholdt færre sekretionsprodukter.

Hos hunhundede resulterede langvarig gentagen dosering desuden i delvist reversibelt bilateralt fravær af *corpora lutea* i ovarierne. Den hæmmede fertilitet hos handyr og hundyr skyldes den kendte interferens af langvarig glukokortikoidbehandling med hypothalamus-hypofyse-gonadal-aksen og udviklede sig uden AUC-baseret sikkerhedsmargin for mennesker ved MRHD.

Juvenil toksicitet

De vigtigste målorganer for vamorolon hos juvenile han- og hunmus overlapper målorganerne hos voksne mus, f.eks. binyrebarkatrofi og skadelig vamorolon-relateret hepatocellulær degeneration/nekrose.

Vamorolon-relaterede virkninger, der udelukkende blev observeret hos juvenile mus, var ikke-skadelig reduktion i tibia- og kropslængden hos han- og hundyr og blev tilskrevet induktionen af langsommere vækst. Desuden blev der påvist acinær cellehypertrofi af mandibulære spytkirtler hos hundyr. Mens vækstretardering er en velkendt effekt forbundet med glukokortikoidbehandling af børn, er relevansen af resultaterne vedrørende spytkirtlerne for børn ukendt. På niveauet uden observerede negative effekter (NOAEL) for generel toksicitet hos juvenile han- og hunmus findes der ingen sikkerhedsmargin med hensyn til eksponering af mennesker ved MRHD.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Citronsyre (monohydrat) (E 330)
Dinatriumphosphat (E 339)
Glycerol (E 422)
Appelsinsmag
Renset vand
Natriumbenzoat (E 211)
Sucralose (E 955)
Xanthangummi (E 415)
Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Før åbning

4 år.

Efter anbrud

3 måneder.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) i opretstående stilling

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ravgul glasflaske indeholdende 100 ml oral suspension med forseglet polypropylenlåg med børnesikring og foring af lavdensitetspolyethylen.

Hver pakning indeholder en flaske, en tryk-ind-flaskeadapter (lavdensitetspolyethylen) og to identiske orale sprøjter (lavdensitetspolyethylen) gradueret fra 0 til 8 ml i trin på 0,1 ml.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Hver mundsprøjte, der leveres med AGAMREE, kan anvendes i op til 45 dage.

Brug med en enteral ernæringssonde:

AGAMREE kan administreres gennem en enteral ernæringssonde (12 – 24 fr) uden modifikation eller fortynding af den sædvanlige ordinerede dosis. AGAMREE må ikke blandes med sondeernæring eller andre produkter. Skylning af den enterale ernæringssonde med mindst 20 ml vand før og efter administration af AGAMREE skal udføres.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
D-79539 Lörrach
TYSKLAND
office@santhera.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1776/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. december 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
D-79539 Lörrach
TYSKLAND

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD-listen), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Patientinformationskort

Denne patient er i langtidsbehandling med AGAMREE (vamorolon), et dissociativt kortikosteroid til kronisk behandling af Duchennes muskeldystrofi, og er derfor fysisk afhængig af daglig steroidbehandling som et kritisk lægemiddel.

Hvis patienten er utilpas (ekstrem træthed, uventet svaghed, opkastning, diarré, svimmelhed eller forvirring), skal akut binyreinsufficiens eller binyrekrise tages i betragtning.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AGAMREE 40 mg/ml oral suspension
vamorolon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml oral suspension indeholder 40 mg vamorolon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natriumbenzoat (E 211). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral suspension

1 flaske med 100 ml oral suspension.
1 tryk-ind-flaskeadapter.
To 8 ml orale sprøjter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Omrystes grundigt inden brug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Efter anbrud opbevares flasken i køleskab i opretstående stilling.
Ikke anvendt suspension kasseres inden for 3 måneder efter anbrud.

Dato for anbrud:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie-Straße 8
D-79539 Lörrach
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1776/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

AGAMREE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKEETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AGAMREE 40 mg/ml oral suspension
vamorolon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml oral suspension indeholder 40 mg vamorolon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natriumbenzoat (E 211). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral suspension

100 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Omrystes grundigt inden brug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Efter anbrud opbevares flasken i køleskab i opretstående stilling.
Ikke anvendt suspension kasseres inden for 3 måneder efter anbrud.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie-Straße 8
D-79539 Lörrach
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1776/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ikke relevant

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

AGAMREE 40 mg/ml oral suspension vamorolon

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage AGAMREE
3. Sådan skal du tage AGAMREE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

AGAMREE er et steroidt antiinflammatorisk lægemiddel, der indeholder det aktive stof vamorolon.

AGAMREE anvendes til behandling af patienter på 2 år og derover med Duchennes muskeldystrofi (DMD). DMD er en genetisk sygdom, der skyldes defekter i dystrofin-genet, som normalt danner et protein, der holder musklerne sunde og stærke. Hos patienter med DMD dannes dette protein ikke, og kroppen er ikke i stand til at danne nye muskelceller eller erstatte beskadiget muskel. Dette får kroppens muskler til at blive svagere med tiden.

AGAMREE anvendes til at stabilisere eller forbedre muskelstyrken hos patienter med DMD.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage AGAMREE

Tag ikke AGAMREE

- hvis du er allergisk over for vamorolon eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6)
- hvis du har et alvorligt leverproblem
- hvis du planlægger at blive vaccineret eller har fået en vaccination med levende eller levende, svækkede vacciner (såsom mæslinger, fåresyge, røde hunde eller skoldkopper) inden for de sidste 6 uger. Tal med din læge, hvis du allerede er i behandling med AGAMREE og planlægger en sådan vaccination.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger AGAMREE

Forandringer i den endokrine funktion: binyreinsufficiens

AGAMREE sænker den mængde, som din krop kan producere af hormonet kortisol. Dette kaldes binyreinsufficiens.

- Du bør ikke nedsætte mængden af AGAMREE eller holde op med at tage AGAMREE uden at tale med din læge. Hvis du pludselig nedsætter mængden eller holder op med at tage AGAMREE i nogle få dage, kan du udvikle symptomer på akut binyreinsufficiens, såsom ekstrem træthed, svimmelhed eller forvirring, som kan være livstruende. Det kan være nødvendigt, at din læge overvåger din behandling nøjere, hvis du ændrer dosis.
- Hvis du er under usædvanlig stress (såsom akut infektion, traumatiske skader eller større kirurgiske indgreb), kan det være nødvendigt at tage et ekstra steroidlægemiddel for at forebygge akut binyreinsufficiens. Tal med din læge om, hvad du skal gøre i tilfælde af usædvanlig stress, før du begynder at tage AGAMREE.
- Hvis du behandles med et andet kortikosteroid, f.eks. prednison, vil du kunne skifte til AGAMREE fra den ene dag til den anden, men din læge vil rådgive dig om, hvilken dosis af AGAMREE du skal tage.
- Hvis du har en form for tumor i binyrerne, som kaldes fæokromocytom, kan det være nødvendigt, at lægen overvåger din behandling nøjere.

VIGTIGT: AGAMREE-pakningen indeholder et patientinformationskort med vigtige sikkerhedsoplysninger om binyrekrise. Hav altid kortet på dig.

Vægtøgning

- AGAMREE kan øge din appetit og dermed din vægt, hovedsagelig i de første måneder af behandlingen. Din læge eller sygeplejerske vil give dig kostråd før og under behandlingen.

Patienter med ændret skjoldbruskkirtelfunktion

- Hvis du har hypothyreoidisme (nedsat skjoldbruskkirtelfunktion) eller hyperthyreoidisme (en overaktiv skjoldbruskkirtel), kan det være nødvendigt, at lægen overvåger din behandling nøjere eller ændrer din dosis.

Oftalmiske virkninger

- Hvis du eller nogen i din familie har grøn stær (forhøjet tryk i øjet), kan det være nødvendigt, at lægen overvåger din behandling nøjere.

Øget risiko for infektioner

AGAMREE kan nedsætte din naturlige modstandskraft over for infektioner.

- Hvis du har nedsat immunrespons (på grund af et immundefektsyndrom, en sygdom eller på grund af andre lægemidler, der undertrykker immunforsvaret), kan det være nødvendigt, at lægen overvåger din behandling nøjere.
- Hvis du får en infektion, mens du er i behandling med AGAMREE, vil lægen muligvis være nødt til at overvåge dig nøjere, og du kan have behov for behandling med et yderligere steroidlægemiddel.

Diabetes mellitus

- Brug af AGAMREE gennem flere år kan øge risikoen for, at du får diabetes mellitus (en sukkerrelateret sygdom). Lægen kan kontrollere dit blodsukker regelmæssigt.

Vaccination

- Hvis du planlægger at blive vaccineret med levende, svækkede eller levende vacciner, bør dette ske mindst 6 uger før, du starter behandlingen med AGAMREE.
- Hvis du aldrig har haft skoldkopper eller ikke er vaccineret mod skoldkopper, kan du snakke med lægen om vaccination, før du begynder behandlingen med AGAMREE.

Tromboemboliske bivirkninger

- Hvis du har haft tromboemboliske hændelser (en blodprop i kroppen) eller en sygdom, som øger risikoen for blodpropper, kan det være nødvendigt, at lægen overvåger din behandling nøjere.

Nedsat leverfunktion

- Hvis du har en leversygdom, kan det være nødvendigt, at lægen ændrer din dosis.

Børn

Giv ikke AGAMREE til børn under 2 år, da lægemidlet ikke er testet hos denne patientgruppe.

Brug af anden medicin sammen med AGAMREE

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Fortæl det til lægen, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

- lægemidler til behandling af anfald og neuropatiske smerter, såsom carbamazepin eller phenytoin, da disse kan påvirke lægemidlets virkning
- lægemidler til behandling af svampeinfektioner (herunder candidiasis og aspergillose) kaldet triazoler, såsom itraconazol og voriconazol, da disse kan påvirke lægemidlets virkning
- antibiotika kaldet makrolider (såsom clarithromycin) eller "ketolider" (såsom telithromycin), da disse kan påvirke lægemidlets virkning
- antibiotika kaldet rifamyciner, som f.eks. rifampicin, da de kan påvirke lægemidlets virkning
- spironolacton eller eplerenon kendt som kaliumbesparende, vanddrivende midler (behandlinger, der øger urinproduktionen), som kan anvendes til at sænke blodtrykket og beskytte den kardiovaskulære funktion, da de kan have tilsvarende virkninger som AGAMREE. Det kan være nødvendigt, at lægen overvåger dit kaliumniveau og ændrer dosen af disse lægemidler
- prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*) – et naturlægemiddel til behandling af depression og følelsesmæssige sygdomme, da disse kan påvirke lægemidlets virkning.

Hvis du har brug for at blive vaccineret, skal du først spørge lægen til råds (se punkt 2: "Tag ikke AGAMREE"). Du bør ikke få visse typer vaccine (levende eller levende, svækkede vacciner) i de sidste 6 uger før behandlingsstart med AGAMREE, da vaccinerne i denne kombination kan udløse den infektion, som de skal forebygge.

Brug af AGAMREE sammen med mad og drikke

Undgå grapefrugt og grapejuice under behandlingen med AGAMREE, da disse kan påvirke lægemidlets virkning.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du er gravid, bør du ikke bruge AGAMREE, medmindre det er klart anvist af din læge.

Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, skal du bruge effektiv prævention under behandlingen med AGAMREE.

Dyreforsøg har vist, at langvarig behandling med AGAMREE kan nedsætte fertiliteten hos mænd og kvinder.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Tal med lægen om, hvorvidt din sygdom gør det muligt for dig at føre køretøj, herunder cykel, og anvende maskiner sikkert. AGAMREE forventes ikke at påvirke evnen til at køre, cykle eller betjene maskiner.

AGAMREE indeholder natriumbenzoat og natrium

AGAMREE indeholder 1 mg natriumbenzoat (E 211) pr. ml.

AGAMREE indeholder mindre end 23 mg natrium pr. 7,5 ml og er således stort set "natriumfrit".

3. Sådan skal du tage AGAMREE

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis af AGAMREE afhænger af din kropsvægt og alder.

Hvis du er 2 år eller ældre og vejer under 40 kg, skal du normalt tage en dosis på 6 mg pr. kg legemsvægt én gang dagligt.

Hvis du er 2 år eller ældre og vejer 40 kg eller mere, skal du normalt tage en dosis på 240 mg én gang dagligt.

Hvis du får visse bivirkninger, mens du tager AGAMREE (se punkt 4), kan lægen nedsætte dosen eller stoppe behandlingen midlertidigt eller permanent. Lægen kan nedsætte din dosis, hvis du har en leversygdom.

Dette lægemiddel tages gennem munden. AGAMREE bør fortrinsvis tages med et måltid (se punkt 2 "Brug af AGAMREE sammen med mad og drikke").

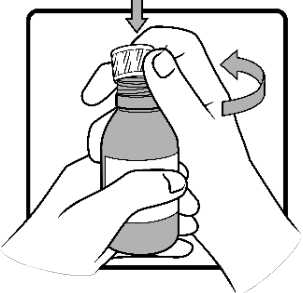
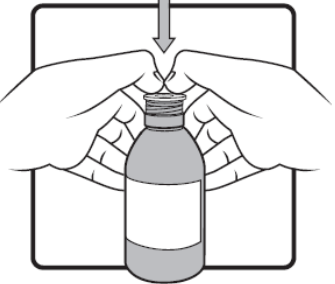
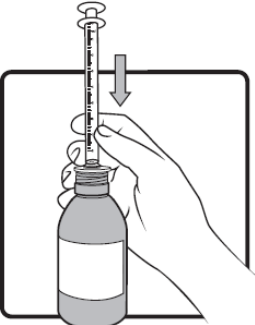
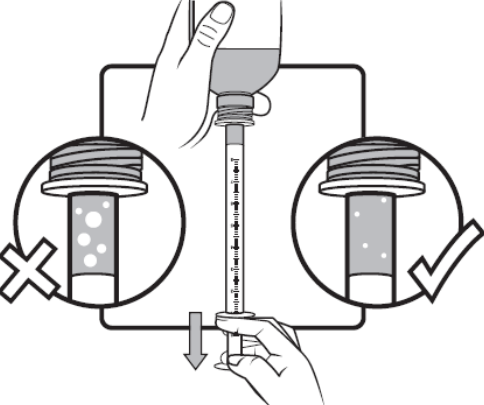
Til at trække lægemidlet ud skal du bruge en af de orale sprøjter, der er inkluderet i pakningen. Brug kun disse orale sprøjter til at afmåle din dosis. Din læge vil fortælle dig, hvor meget du skal trække op i sprøjten til din daglige dosis.

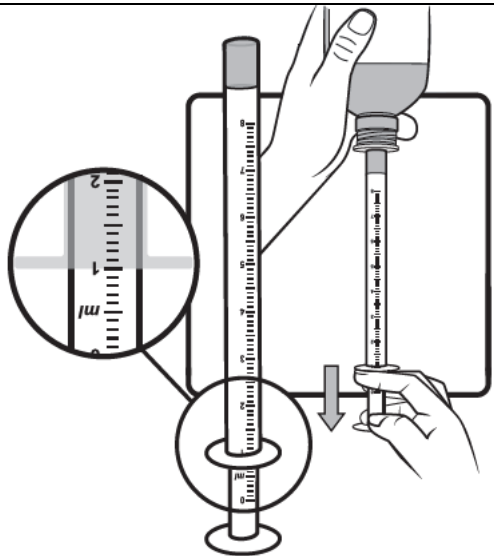
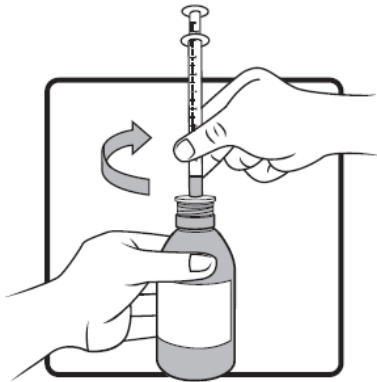
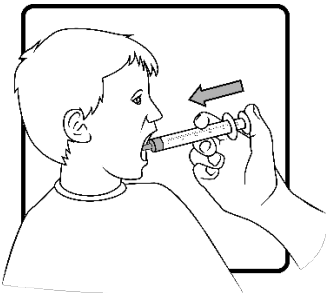
Omsorgspersoner bør hjælpe med at administrere AGAMREE, navnlig med hensyn til at afmåle og administrere den ordinerede dosis med den orale sprøjte.

Ryst flasken grundigt, inden du trækker lægemidlet op i sprøjten. Træk din dosis op i den orale sprøjte, og tøm derefter straks og langsomt sprøjten direkte i munden. Læs venligst vejledningen nedenfor for yderligere oplysninger om, hvordan du afmåler og tager dosen korrekt. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl om, hvordan du skal bruge den orale sprøjte.

Når du har taget den ordinerede dosis, skilles sprøjten ad, hvorefter sprøjten og stemplet skylles under rindende koldt postevand og lægges til lufttørring. Opbevar den rengjorte orale sprøjte i pakningen indtil næste brug. En oral sprøjte bør højst anvendes i 45 dage. Herefter skal du kassere den og bruge den anden orale sprøjte, der medfølger i pakningen. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

SÅDAN FORBEREDER DU DIN DOSIS AF AGAMREE ORAL SUSPENSION

Før du tager/giver AGAMREE		
Trin 1	Sørg for, at det børnesikrede flaskelåg er stramt fastgjort, og ryst flasken godt.	
Trin 2	Fjern det børnesikrede flaskelåg ved at skubbe det fast ned og dreje det imod urets retning.	
Trin 3	Sæt flaskeadapteren godt fast i flasken. Det skal gøres første gang, du åbner flasken. Adapteren skal derefter blive i flasken. Hvis du taber flaskeadapteren, skal du skylle den under rindende, koldt vand og lade den lufttørre i mindst 2 timer.	
Forberedelse af en dosis af AGAMREE		
Trin 4	Hold flasken lodret. Før spidsen af den orale sprøjte indsættes i flaskeadapteren, skal du trykke stemplet helt i bund. Sæt spidsen fast i flaskeadapterens åbning.	
Trin 5	Hold den orale sprøjte på plads, og vend forsigtigt flasken på hovedet. Træk stemplet langsomt ud, indtil den ønskede mængde lægemiddel er trukket op i den orale sprøjte. Hvis der er store luftbobler i sprøjten (som det ses på figuren til venstre), eller hvis du har trukket den forkerte dosis AGAMREE op, skal du indsætte sprøjtespidsen solidt i flaskeadapteren med flasken i opretstående stilling. Tryk stemplet i bund, så AGAMREE	

	løber tilbage i flasken, og gentag trin 4 til 6.	
Trin 6	Kontrollér din dosis i milliliter (ml) som ordineret af lægen. Se trininddelingen for at aflæse dosis i milliliter (ml) på stemplet, som vist på billedet til højre. På den viste skala svarer hver streg til 0,1 ml. I eksemplet vises en dosis på 1 ml. Tag ikke mere end den ordinerede daglige dosis.	
Trin 7	Vend hele flasken til opretstående stilling, og fjern forsigtigt den orale sprøjte fra flasken. Hold ikke den orale sprøjte i stemplet, da stemplet kan falde ud.	
Indgivelse af AGAMREE		
Trin 8	Bland ikke lægemidlet med nogen væske før indgivelse. Patienten skal sidde op, når han/hun tager lægemidlet. Tøm sprøjten direkte i munden. Tryk forsigtigt på stemplet for at tømme sprøjten. Tryk ikke for hårdt på stemplet. For at undgå at få lægemidlet galt i halsen skal du ikke sprøjte det ind bagest i munden eller ned i halsen.	
Efter at have indgivet AGAMREE		
Trin 9	Luk flasken med det børnesikrede låg efter hver brug.	
Trin 10	Skil den orale sprøjte ad, skyl den under rindende, koldt vand, og lad den lufttørre inden næste brug. Hver mundsprøjte, der leveres med AGAMREE, kan anvendes i op til 45 dage.	

Enteral ernæringssonde

AGAMREE kan administreres via en enteral ernæringssonde, idet de instruktioner der er tilstede i det enterale ernæringssondekit skal følges. Den sædvanlige ordinerede dosis af AGAMREE skal anvendes, ingen fortynding er nødvendig. Må ikke blandes med sondeernæring eller andre produkter. Sonden skal skylles før og efter administration af AGAMREE ved brug af den sprøjte, der leveres i det enterale ernæringssondekit. Mindst 20 ml vand skal bruges til at skylle sonden.

Hvis du har taget for meget AGAMREE

Hvis du har taget for meget AGAMREE, skal du kontakte lægen eller hospitalet for at få rådgivning. Vis AGAMREE-pakningen og denne indlægsseddel. Det kan være nødvendigt med medicinsk behandling.

Hvis du har glemt at tage AGAMREE

Tag ikke mere AGAMREE, og gentag ikke dosen.
Tag den næste dosis som normalt.
Tal med din læge, hvis du er bekymret.

Hvis du holder op med at tage AGAMREE

Tag AGAMREE, så længe som lægen siger, du skal. Tal med din læge, før du stopper behandlingen med AGAMREE, da din dosis skal nedsættes gradvist for at undgå bivirkninger.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Behandling med AGAMREE fører til nedsat binyrefunktion. Tal med din læge, før du begynder at tage AGAMREE (se punkt 2 for yderligere oplysninger).

Følgende bivirkninger ved AGAMREE er blevet indberettet med meget almindelig hyppighed (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer):

- Mere rundt, hævet ansigt (cushingoid)
- Vægtøgning
- Øget appetit
- Irritabilitet
- Opkastning

Følgende bivirkninger er indberettet med almindelig hyppighed (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Mavesmerter
- Smerter i den øvre del af maven
- Diarré
- Hovedpine

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via a det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og flaskeetiketten efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperatur for dette lægemiddel. Når du først har åbnet AGAMREE, skal du opbevare flasken i opretstående stilling i køleskabet (2 °C – 8 °C). Lægemidlet kan opbevares i køleskabet i op til 3 måneder.

Ikke anvendt lægemiddel kasseres senest 3 måneder efter, at flasken er åbnet første gang.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

AGAMREE indeholder:

Aktivt stof: vamorolon. Hver ml suspension indeholder 40 mg vamorolon.

Øvrige indholdsstoffer: citronsyre (monohydrat) (E 330), dinatriumphosphat (E 339), glycerol (E 422), appelsinsmag, rensed vand, natriumbenzoat (E 211) (se punkt 2 "AGAMREE indeholder natriumbenzoat"), sucralose (E 955), xanthangummi (E 415) og saltsyre (til justering af pH). Se punkt 2 "AGAMREE indeholder natriumbenzoat og natrium".

Udseende og pakningsstørrelser

AGAMREE er en hvid til offwhite oral suspension. Det leveres i en ravgul glasflaske med forseglet polypropylenlåg med børnesikring og foring af lavdensitetspolyethylen. Flasken indeholder 100 ml oral suspension. Hver pakning indeholder en flaske, en flaskeadapter og to identiske orale sprøjter til dosering. De orale sprøjter er afmærket fra 0 til 8 ml i trin på 0,1 ml.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie-Straße 8
D-79539 Lörrach
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.