ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AGAMREE 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Suspension enthält 40 mg Vamorolon.

Sonstiger Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml Suspension enthält 1 mg Natriumbenzoat (E 211).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.

Weiße bis cremefarbene Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AGAMREE wird angewendet für die Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit AGAMREE sollte nur von Fachärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie eingeleitet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg Vamorolon pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 40 kg.

Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 40 kg beträgt die empfohlene Dosis 240 mg Vamorolon (entsprechend 6 ml) einmal täglich.

Je nach individueller Verträglichkeit kann die tägliche Dosis auf 4 mg/kg/Tag oder 2 mg/kg/Tag heruntertitriert werden. Die Patienten sollten mit der höchsten verträglichen Dosis innerhalb des Dosisbereichs behandelt werden.

Tabelle 1: Dosierungstabelle

	6 mg/kg/Tag		4 mg/kg/Tag		2 mg/kg/Tag	
Gewicht (kg)	**Dosis in mg**	**Dosis in ml**	**Dosis in mg**	**Dosis in ml**	**Dosis in mg**	**Dosis in ml**
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 und mehr	240	6	160	4	80	2

Die Dosis von Vamorolon darf nicht abrupt reduziert werden, wenn die Behandlung bereits länger als eine Woche erfolgt ist (siehe Abschnitt 4.4). Eine Dosisreduzierung muss schrittweise über mehrere Wochen erfolgen, und zwar um jeweils etwa 20 % gegenüber der vorherigen Dosisstufe. Die Dauer der einzelnen Reduzierungsschritte richtet sich nach der individuellen Verträglichkeit.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die empfohlene Tagesdosis von Vamorolon für Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) beträgt 2 mg/kg/Tag für Patienten bis zu 40 kg Körpergewicht und 80 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von 40 kg und mehr (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) dürfen nicht mit Vamorolon behandelt werden. Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Kinder unter 4 Jahren
Die Sicherheit und Wirksamkeit von AGAMREE bei Kindern unter 4 Jahren ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

AGAMREE ist zum Einnehmen bestimmt. AGAMREE kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Suspension zum Einnehmen muss vor der Einnahme durch Schütteln der Flasche redispergiert werden.

Zum Abmessen der Dosis von AGAMREE in ml sollte nur die mit dem Arzneimittel mitgelieferte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden. Nachdem die

entsprechende Dosis in die Applikationsspritze aufgezogen wurde, sollte sie direkt in den Mund verabreicht werden.

Anschließend sollte die Applikationsspritze auseinandergenommen, unter fließendem kaltem Leitungswasser gespült und an der Luft getrocknet werden. Sie sollte bis zur nächsten Verwendung im Umkarton aufbewahrt werden. Die Applikationsspritze kann bis zu 45 Tage lang verwendet werden, dann sollte sie entsorgt und die zweite in der Packung enthaltene Applikationsspritze verwendet werden.

Verabreichung der AGAMREE Suspension zum Einnehmen über eine enterale Ernährungssonde
Die AGAMREE Suspension zum Einnehmen kann über eine enterale Ernährungssonde verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).

Anwendung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen in den 6 Wochen vor Beginn und während der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Veränderungen endokriner Funktionen

Vamorolon verursacht Veränderungen endokriner Funktionen, insbesondere bei Langzeitanwendung.

Darüber hinaus können Patienten mit veränderter Schilddrüsenfunktion oder Phäochromozytom einem erhöhten Risiko für endokrine Wirkungen ausgesetzt sein.

Risiko einer Nebenniereninsuffizienz

Vamorolon führt zu einer dosisabhängigen und reversiblen Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) und kann zu einer sekundären Nebenniereninsuffizienz führen, die nach Beendigung einer längeren Behandlung über Monate andauern kann. Der Grad der hervorgerufenen chronischen Nebenniereninsuffizienz ist bei den Patienten unterschiedlich und hängt von der Dosierung und Dauer der Therapie ab.

Eine akute Nebenniereninsuffizienz (auch als Nebennierenkrise bezeichnet) kann in Phasen von erhöhtem Stress auftreten oder wenn die Vamorolon-Dosis abrupt reduziert oder abgesetzt wird. Dieser Zustand kann tödlich sein. Zu den Symptomen einer Nebennierenkrise können extreme Müdigkeit, plötzliche Schwäche, Erbrechen, Schwindel oder Verwirrtheitszustände gehören. Das Risiko kann durch schrittweises Vorgehen bei Reduzierung der Dosis oder beim Absetzen der Behandlung verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Während Phasen von erhöhtem Stress, wie akuten Infektionen, traumatischen Verletzungen oder chirurgischen Eingriffen, sollten die Patienten auf Anzeichen einer akuten Nebenniereninsuffizienz überwacht werden, und die regelmäßige Behandlung mit AGAMREE sollte vorübergehend durch die systemische Gabe von Hydrokortison ergänzt werden, um dem Risiko einer Nebennierenkrise vorzubeugen. Es liegen keine Daten zur Wirkung einer erhöhten Dosis von AGAMREE in Situationen von erhöhtem Stress vor.

Der Patient sollte angewiesen werden, stets die Patientenkarte zur sicheren Anwendung bei sich zu tragen, in der wichtige Sicherheitsinformationen enthalten sind, um die frühe Erkennung und Behandlung einer Nebennierenkrise zu unterstützen.

Nach dem abrupten Absetzen von Glukokortikoiden kann es auch zu einem „Steroidentzugssyndrom“ kommen, das scheinbar nicht mit einer Nebenniereninsuffizienz in Zusammenhang steht. Dabei können Symptome wie Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Lethargie, Kopfschmerzen, Fieber, Gelenkschmerzen, Desquamation, Myalgie und/oder Gewichtsverlust auftreten. Es wird davon ausgegangen, dass diese Symptome auf eine plötzliche Veränderung der Glukokortikoidkonzentration und nicht auf niedrige Glukokortikoidspiegel zurückzuführen sind.

Umstellung von einer Behandlung mit Glukokortikoiden auf AGAMREE

Die Patienten können von einer oralen Glukokortikoidbehandlung (z. B. mit Prednison oder Deflazacort) auf AGAMREE umgestellt werden, ohne dass eine Unterbrechung der Behandlung oder eine vorherige Phase der Reduzierung der Glukokortikoiddosis erforderlich ist. Patienten, die zuvor langfristig mit Glukokortikoiden behandelt wurden, sollten auf eine AGAMREE-Dosis von 6 mg/kg/Tag umgestellt werden, um das Risiko einer Nebennierenkrise zu minimieren.

Gewichtszunahme

Vamorolon ist mit einer dosisabhängigen Steigerung des Appetits und einer Gewichtszunahme verbunden, hauptsächlich in den ersten Behandlungsmonaten. Vor und während der Behandlung mit AGAMREE sollte eine altersgerechte Ernährungsberatung gemäß den allgemeinen Empfehlungen für das Ernährungsmanagement von Patienten mit DMD erfolgen.

Hinweise zur Anwendung bei Patienten mit veränderter Schilddrüsenfunktion

Bei Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion kann die metabolische Clearance von Glukokortikoiden verringert und bei Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion erhöht werden. Es ist nicht bekannt, ob dies in gleicher Weise auch bei Vamorolon der Fall ist, aber Veränderungen des Schilddrüsenstatus des Patienten können eine Dosisanpassung erforderlich machen.

Ophthalmologische Nebenwirkungen

Glukokortikoide können hintere subkapsuläre Katarakte und Glaukome mit einer potenziellen Schädigung der Sehnerven induzieren und das Risiko für sekundäre Augeninfektionen erhöhen, die durch Bakterien, Pilze oder Viren verursacht werden.

Das Risiko für ophthalmologische Wirkungen im Zusammenhang mit AGAMREE ist nicht bekannt.

Erhöhtes Infektionsrisiko

Die Unterdrückung der Entzündungsreaktion und der Immunfunktion kann die Anfälligkeit für Infektionen und deren Schwere erhöhen. Es kann zu einer Aktivierung latenter Infektionen oder einer Exazerbation interkurrenter Infektionen kommen. Das klinische Erscheinungsbild ist häufig atypisch, und schwere Infektionen können maskiert werden und ein fortgeschrittenes Stadium erreichen, bevor sie erkannt werden.
Derartige Infektionen können gravierend sein und manchmal tödlich verlaufen.

Auch wenn in den klinischen Studien mit Vamorolon keine erhöhte Inzidenz oder Schwere von Infektionen beobachtet wurde, lassen die begrenzten Langzeiterfahrungen keinen Ausschluss eines erhöhten Risikos für Infektionen zu.

Die Entwicklung von Infektionen muss überwacht werden. Bei Patienten mit Symptomen einer Infektion sollten im Falle einer Langzeitbehandlung mit Vamorolon diagnostische und therapeutische Strategien angewendet werden. Bei Patienten mit mittelschweren oder schweren Infektionen, die mit Vamorolon behandelt werden, sollte eine ergänzende Gabe von Hydrokortison in Betracht gezogen werden.

Diabetes mellitus

Eine Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden kann das Risiko für Diabetes mellitus erhöhen.

In den klinischen Studien mit Vamorolon wurden keine klinisch relevanten Veränderungen des Glukosestoffwechsels beobachtet, allerdings sind die Langzeitdaten begrenzt. Bei Patienten, die langfristig mit Vamorolon behandelt werden, wird eine regelmäßige Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen.

Impfungen

Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, können auf Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe anders ansprechen.
Das Risiko im Zusammenhang mit AGAMREE ist nicht bekannt.

Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe sollten mindestens 6 Wochen vor Beginn der Behandlung mit AGAMREE verabreicht werden.

Bei Patienten, die zuvor noch nicht an Windpocken erkrankt waren oder nicht dagegen geimpft sind, sollte vor der Behandlung mit AGAMREE eine Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus erfolgen.

Thromboembolische Ereignisse

Beobachtungsstudien mit Glukokortikoiden haben ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien (einschließlich venöser Thromboembolien) gezeigt, insbesondere bei höheren kumulativen Dosen von Glukokortikoiden.

Das Risiko im Zusammenhang mit AGAMREE ist nicht bekannt. AGAMREE sollte bei Patienten mit thromboembolischen Erkrankungen oder einem Risiko für thromboembolische Ereignisse mit Vorsicht angewendet werden.

Anaphylaxie

Bei Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt wurden, ist in seltenen Fällen Anaphylaxie aufgetreten.

Vamorolon weist strukturelle Ähnlichkeiten mit Glukokortikoiden auf und muss bei der Behandlung von Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Glukokortikoiden mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Vamorolon wurde bei Patienten mit bestehender schwerer Leberschädigung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht und darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

UGT-Substrate
Das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen mit UGT wurde nicht vollständig untersucht. Daher sollten alle UGT-Inhibitoren als Begleitmedikation vermieden und, falls medizinisch erforderlich, mit Vorsicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Natriumbenzoat
Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Natriumbenzoat pro ml, entsprechend 100 mg/100 ml.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 7,5 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Vamorolon wirkt als Antagonist am Mineralokortikoid-Rezeptor. Die Anwendung von Vamorolon in Kombination mit einem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten kann das Risiko für Hyperkaliämie erhöhen. Bei Patienten, die Vamorolon allein oder in Kombination mit Eplerenon oder Spironolacton eingenommen haben, wurden keine Fälle von Hyperkalämie beobachtet. Es wird empfohlen, die Kaliumspiegel einen Monat nach Beginn der Anwendung einer Kombination von Vamorolon und einem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten zu kontrollieren. Im Falle einer Hyperkaliämie sollte eine Dosisreduzierung des Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten in Betracht gezogen werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Vamorolon
Die gleichzeitige Anwendung mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Itraconazol führte bei gesunden Probanden zu einem 1,45-fachen Anstieg der Vamorolon-Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve. Die empfohlene Vamorolon-Dosis bei Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Telithromycin, Clarithromycin, Voriconazol, Grapefruitsaft) beträgt 4 mg/kg/Tag.

Starke CYP3A4-Induktoren oder starke PXR-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Echtes Johanniskraut) können die Plasmakonzentrationen von Vamorolon verringern und zu einer verringerten Wirksamkeit führen. Deshalb sollte die Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die keine starken CYP3A4-Induktoren sind, in Betracht gezogen werden. Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem mäßigen PXR- oder CYP3A4-Induktor ist Vorsicht geboten, da die Plasmakonzentration von Vamorolon erheblich reduziert werden kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Vamorolon bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Vamorolon durchgeführt. Glukokortikoide waren in tierexperimentellen Studien mit verschiedenen Arten von Fehlbildungen (Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Skelettfehlbildungen) assoziiert, die Relevanz für den Menschen ist jedoch nicht bekannt.

AGAMREE darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Vamorolon aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit AGAMREE eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Ausscheidung von Vamorolon oder seinen Metaboliten in die Muttermilch vor. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit AGAMREE unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Vamorolon auf die Fertilität vor.

Die Langzeitbehandlung mit Vamorolon beeinträchtigte die Fertilität bei männlichen und weiblichen Hunden (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AGAMREE hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen für Vamorolon 6 mg/kg/Tag sind cushingoide Gesichtszüge (28,6 %), Erbrechen (14,3 %), Gewichtszunahme (10,7 %) und Reizbarkeit (10,7 %). Bei diesen Reaktionen handelt es sich um dosisabhängige Reaktionen, die in der Regel in den ersten Behandlungsmonaten gemeldet werden und sich im Laufe der Zeit bei kontinuierlicher Behandlung verringern oder stabilisieren.

Vamorolon führt zu einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, die mit der Dosis und der Behandlungsdauer korreliert. Eine akute Nebenniereninsuffizienz (Nebennierenkrise) ist eine schwerwiegende Nebenwirkung, die in Zeiten von erhöhtem Stress auftreten kann oder wenn die Vamorolon-Dosis abrupt reduziert oder abgesetzt wird (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Tabelle enthält Nebenwirkungen bei Patienten, die in der Placebo-kontrollierten Studie mit Vamorolon 6 mg/kg/Tag (Pool 1) behandelt wurden. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) (einschließlich Einzelfälle) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Nebenwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	**Nebenwirkung (bevorzugte Bezeichnung)**	**Häufigkeit**
Endokrine Erkrankungen	Cushingoide Gesichtszüge (Pseudo-Cushing-Syndrom)	Sehr häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme Gesteigerter Appetit	Sehr häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Reizbarkeit	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen Abdominalschmerz Schmerzen im Oberbauch Diarrhö	Sehr häufig häufig häufig häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Cushingoide Gesichtszüge
Cushingoide Gesichtszüge (Hypercortisolismus) waren die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung in der Patientengruppe, die Vamorolon in einer Dosis von 6 mg/kg/Tag erhielt (28,6 %). Die Häufigkeit der cushingoiden Gesichtszüge war in Gruppe, die Vamorolon in einer Dosis von 2 mg/kg/Tag erhielt, geringer (6,7 %). In der klinischen Studie wurden cushingoide Gesichtszüge als leichte bis mäßige „Gewichtszunahme im Gesicht“ oder „Vollmondgesicht“ berichtet. Bei den meisten Patienten traten

cushingoide Gesichtszüge in den ersten 6 Behandlungsmonaten auf (28,6 % in den Monaten 0 bis 6 im Vergleich zu 3,6 % in den Monaten 6 bis 12 bei einer Vamorolon-Dosis von 6 mg/kg/Tag) und führten nicht zum Abbruch der Behandlung.

Verhaltensprobleme
Verhaltensprobleme wurden in den ersten 6 Behandlungsmonaten häufiger bei einer Vamorolon-Dosis von 6 mg/kg/Tag (21,4 %) berichtet als bei Vamorolon 2 mg/kg/Tag (16,7 %) oder Placebo (13,8 %), was auf eine erhöhte Häufigkeit von Ereignissen zurückzuführen ist, die als leichte Reizbarkeit beschrieben wurden (10,7 % bei 6 mg/kg/Tag, kein Patient bei 2 mg/kg/Tag oder Placebo). Die meisten Verhaltensprobleme traten in den ersten 3 Behandlungsmonaten auf und klangen ohne Behandlungsabbruch wieder ab. Zwischen Behandlungsmonat 6 und 12 verringerte sich die Häufigkeit von Verhaltensproblemen bei beiden Dosisgruppen (10,7 % bei Vamorolon 6 mg/kg/Tag und 7,1 % bei Vamorolon 2 mg/kg/Tag).

Gewichtszunahme
Vamorolon ist mit einem Anstieg des Appetits und einer Gewichtszunahme verbunden. Die meisten Fälle von Gewichtszunahme in der Gruppe Vamorolon 6 mg/kg/Tag wurden in den ersten sechs Behandlungsmonaten gemeldet (17,9 % in den Monaten 0 bis 6 gegenüber 0 % in den Monaten 6 bis 12). Die Gewichtszunahme war in den Gruppen Vamorolon 2 mg/kg/Tag (3,3 %) und Placebo (6,9 %) ähnlich. Vor und während der Behandlung mit AGAMREE sollte eine altersgerechte Ernährungsberatung gemäß den allgemeinen Empfehlungen für das Ernährungsmanagement von Patienten mit DMD erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Entzugserscheinungen und -symptome

Eine abrupte Reduzierung oder das Absetzen der täglichen Dosis von Vamorolon nach einer längeren Behandlung von mehr als einer Woche kann zu einer Nebennierenkrise führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Nebenwirkungen bei Kindern mit DMD, die mit Vamorolon behandelt wurden, ähnelten sich in Bezug auf Art und Häufigkeit bei Patienten ab 4 Jahren.

Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Patienten über 7 Jahren entsprachen denen, die bei Patienten im Alter von 4 bis 7 Jahren beobachtet wurden. Es liegen keine Informationen zu den Auswirkungen von Vamorolon auf die pubertäre Entwicklung vor.

Bei Patienten unter 5 Jahren wurden im Vergleich zu Patienten ≥ 5 Jahren, die mit Vamorolon 2-6 mg/kg/Tag behandelt wurden, häufiger Verhaltensproblemen beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Behandlung einer akuten Überdosierung erfolgt durch sofortige unterstützende und symptomatische Therapie. Die Auslösung von Erbrechen oder eine Magenspülung können in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glukokortikoide, ATC-Code: H02AB18

Wirkmechanismus

Vamorolon ist ein dissoziatives Kortikosteroid, das selektiv an den Glukokortikoid-Rezeptor bindet, was durch Hemmung NF-kB vermittelter Gentranskription entzündungshemmend wirkt, aber zu einer verminderten transkriptiven Aktivierung anderer Gene führt. Darüber hinaus hemmt Vamorolon die Aktivierung des Mineralokortikoidrezeptors durch Aldosteron. Aufgrund seiner spezifischen Struktur ist Vamorolon wahrscheinlich kein Substrat für 11ß-Hydroxysteroid-Dehydrogenasen und unterliegt daher nicht der lokalen Verstärkung im Gewebe. Nach welchem Mechanismus Vamorolon seine therapeutischen Wirkungen bei DMD-Patienten genau entfaltet, ist nicht bekannt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Vamorolon führte in den klinischen Studien zu einem dosisabhängigen Rückgang der morgendlichen Cortisolspiegel. In klinischen Studien mit Vamorolon wurde eine dosisabhängige Zunahme des Hämoglobinspiegels, der Hämatokritwerte, der Erythrozyten, der Leukozyten und der Lymphozyten beobachtet. Es wurden keine relevanten Veränderungen der mittleren Neutrophilenzahlen oder der unreifen Granulozyten beobachtet. Die Werte für High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin und Triglyceride stiegen dosisabhängig an. Bis zu einer Behandlungsdauer von 30 Monaten wurden keine relevanten Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel beobachtet.

Im Gegensatz zu Kortikosteroiden führte Vamorolon in den klinischen Studien nach 48 Wochen weder zu einer Verringerung des Knochenstoffwechsels, gemessen durch Biomarker des Knochenumbaus, noch zu einer signifikanten Verringerung der Knochenmineralisierung in der Wirbelsäule, gemessen durch Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA). Das Risiko von Knochenbrüchen bei DMD-Patienten, die mit Vamorolon behandelt wurden, ist nicht erwiesen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von AGAMREE zur Behandlung von DMD wurde in Studie 1 untersucht, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo- und aktiv kontrollierten Parallelgruppen-Studie mit einer Dauer von 24 Wochen, gefolgt von einer doppelblinden Verlängerungsphase. Die Studienpopulation bestand aus 121 männlichen pädiatrischen Patienten im Alter von 4 bis < 7 Jahren mit einer bestätigten DMD-Diagnose, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie nicht mit Kortikosteroiden vorbehandelt und in ambulanter Behandlung waren.

In Studie 1 wurden 121 Patienten randomisiert einer der folgenden Behandlungen unterzogen: Vamorolon 6 mg/kg/Tag (n = 30), Vamorolon 2 mg/kg/Tag (n = 30), aktives Vergleichspräparat Prednison 0,75 mg/kg/Tag (n = 31) oder Placebo (n = 30). Nach 24 Wochen (Zeitraum 1, primäre Wirksamkeitsanalyse) wurden Patienten, die Prednison oder Placebo erhalten hatten, nach einem zuvor festgelegten Randomisierungsschema für weitere 20 Behandlungswochen entweder mit Vamorolon 6 mg/kg/Tag oder 2 mg/kg/Tag behandelt (Zeitraum 2).

In Studie 1 wurde die Wirksamkeit beurteilt, indem die Veränderung der TTSTAND-Geschwindigkeit zwischen Studienbeginn und Woche 24 bei einer 6 mg/kg/Tag-Dosis von Vamorolon im Vergleich zu Placebo beurteilt wurde. Bei der zuvor festgelegten hierarchischen Analyse relevanter sekundärer Endpunkte wurde zunächst die Veränderung der TTSTAND-Geschwindigkeit gegenüber dem Ausgangswert in der Gruppe, die mit Vamorolon 2 mg/kg/Tag behandelt wurde, mit Placebo verglichen, dann die Veränderung der Strecke gegenüber dem Ausgangswert im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) für die Gruppe, die mit Vamorolon 6 mg/kg/Tag behandelt wurde, und schließlich die Gruppe mit Vamorolon 2 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo.

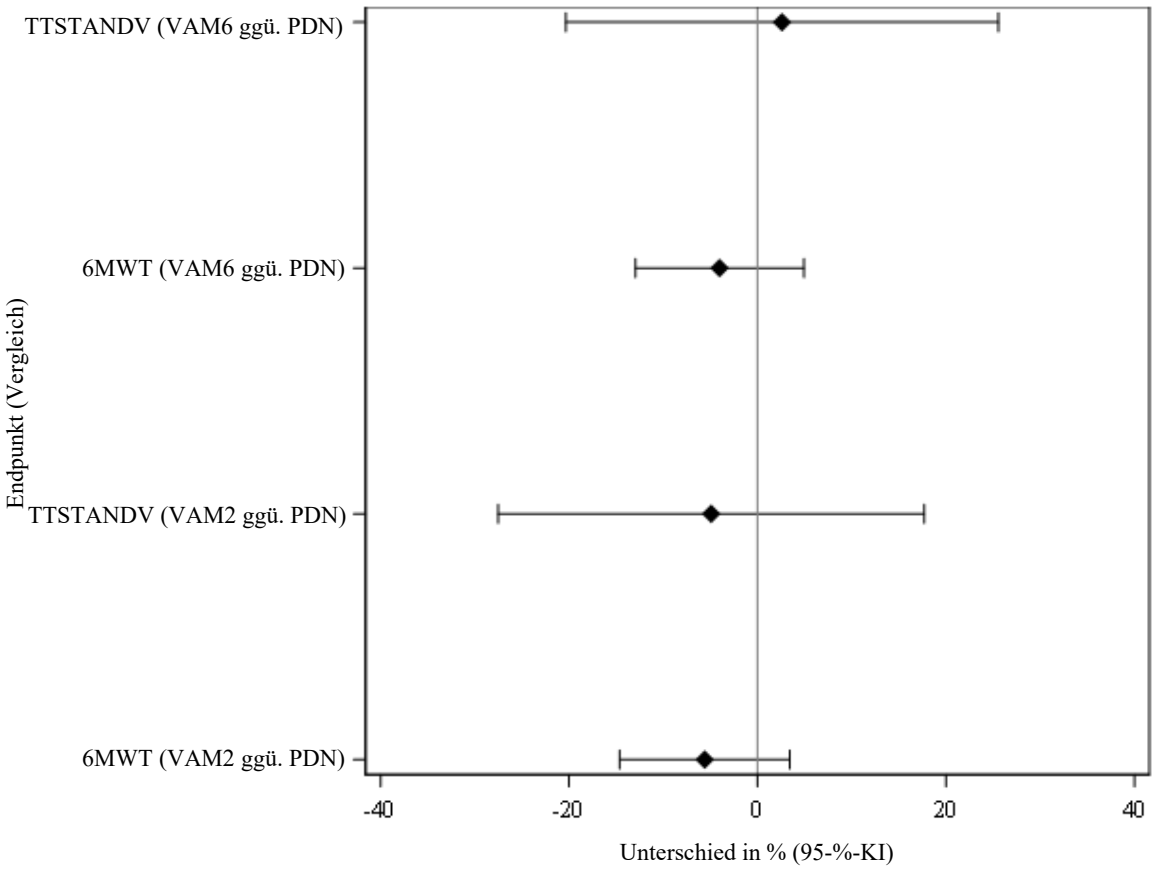
Die Behandlung mit Vamorolon 6 mg/kg/Tag und Vamorolon 2 mg/kg/Tag führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der TTSTAND-Geschwindigkeit und der zurückgelegten Distanz im 6-Minuten-Gehtest zwischen Baseline und Woche 24 im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 2).
Studie 1 war nicht darauf ausgelegt, beim Vergleich der einzelnen Vamorolon-Gruppen mit Prednison ein bestimmtes Signifikanzniveau aufrecht zu erhalten. Daher enthält Abbildung 1 für die jeweiligen Endpunkte eine allgemeine, Endpunkt übergreifende Beurteilung der Behandlungsunterschiede, die als prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mit 95 %-Konfidenzintervallen ausgedrückt wird.

Tabelle 3: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert vor Behandlung mit Vamorolon 6 mg/kg/Tag bzw. Vamorolon 2 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo in Woche 24 (Studie 1)

TTSTAND-Geschwindigkeit (Aufstehbewegungen/s) / TTSTAND in Sekunden (s/Aufstehbewegung)	**Placebo**	**Vam 2 mg/kg/Tag**	**Vam 6 mg/kg/Tag**	**Pred 0,75 mg/kg/Tag**
Mittelwert vor Behandlung Aufstehbewegungen/s Mittelwert vor Behandlung s/Aufstehbewegung	0,20 5,555	0,18 6,07	0,19 5,97	0,22 4,92
Durchschnittliche Veränderung nach 24 Wochen Aufstehbewegungen/s Verbesserung in s/Aufstehbewegung	-0,012 -0,62	0,031 0,31	0,046 1,05	0,066 1,24
Unterschied gegenüber Placebo* Aufstehbewegungen/s s/Aufstehbewegung	-	0,043 (0,007 ; 0,079) 0,927 (0,042 ; 1,895)	0,059 (0,022 ; 0,095) 1,67 (0,684 ; 2,658)	nicht gegeben nicht gegeben
p-Wert	-	0,020	0,002	nicht gegeben
6MWT (Entfernung in Metern)	**Placebo**	**Vam 2 mg/kg/Tag**	**Vam 6 mg/kg/Tag**	**Pred 0,75 mg/kg/Tag**
Mittelwert vor Behandlung (m)	354,5	316,1	312,5	343,3
Durchschnittliche Veränderung nach 24 Wochen	-11,4	+25,0	+24,6	+44,1
Unterschied gegenüber Placebo*	-	36,3 (8,3 ; 64,4)	35,9 (8,0 ; 63,9)	nicht gegeben
p-Wert	-	0,011	0,012	nicht gegeben

Bei den Mittelwertveränderungen und -unterschieden handelt es sich um modellbasierte Schätzwerte nach der Methode der kleinsten Quadrate (MKQ)
Positive Werte weisen auf eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert hin. *Darstellung der Unterschiede nach MKQ mit 95-%-KI

Abbildung 1 Vergleiche zwischen Vamorolon und Prednison in zeitlich begrenzten Tests der motorischen Funktion, ausgedrückt als prozentuale Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert (mITT-1-Population)



Die Testdaten wurden standardisiert, indem die prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als Endpunkt verwendet wurde. Perzentilveränderungen wurden berechnet als (Wert bei Untersuchung – Ausgangswert) / Ausgangswert x 100 %. VAM: Vamorolon, PDN: Prednison
Sämtliche prozentualen Veränderungen gegenüber den beiden Endpunkten wurden in ein einzelnes statistisches Modell (MMRM) eingegeben.

Bei Vamorolon 6 mg/kg/Tag blieben die bei den Funktionstests der unteren Gliedmaßen nach 24 Wochen beobachteten Verbesserungen über einen Zeitraum von 48 Behandlungswochen weitgehend erhalten, während die Ergebnisse der Wirksamkeitsmessungen bei Vamorolon 2 mg/kg/Tag mit einem Rückgang der relevanten funktionalen Ergebnisparameter, d. h. TTSTAND-Geschwindigkeit und der 6MWT, in Woche 48 ein eher uneinheitliches Bild zeigten und klinisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu Vamorolon 6 mg/kg/Tag festgestellt wurden, wobei der NSAA-Score nur geringfügig zurückging.

Bei Patienten, die während der Studie 1 von Prednison 0,75 mg/kg/Tag in Phase 1 auf Vamorolon 6 mg/kg/Tag in Phase 2 umgestellt wurden, schien der Nutzen in Bezug auf diese Endpunkte der motorischen Funktion erhalten zu bleiben, während bei Patienten, die auf Vamorolon 2 mg/kg/Tag umgestellt wurden, ein Rückgang beobachtet wurde.

Bei Studienbeginn lag die Körpergröße der Kinder in den Vamorolon-Gruppen niedriger (im Median -0,74 SD und -1,04 SD im z-Score der Körpergröße für 2 mg/kg/Tag bzw. 6 mg/kg/Tag) als bei Kindern, die Placebo (-0,54 SD) oder Prednison 0,75 mg/kg/Tag (-0,56 SD) erhielten. Die Veränderung der Körpergrößen-Perzentile und der z-Scores der Körpergröße war bei Kindern, die über 24 Wochen mit Vamorolon oder Placebo behandelt wurden, ähnlich, während sie sich mit Prednison rückläufig entwickelte. Die Körpergrößen-Perzentile und z-Scores entwickelten sich dagegen während des 48-wöchigen Studienzeitraums in Studie 1 mit Vamorolon nicht rückläufig. Die

Umstellung von Prednison nach 24 Wochen in Phase 1 auf Vamorolon in Phase 2 führte bis zu Woche 48 zu einem Anstieg von Mittelwert und Median des z-Scores.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Vamorolon wird gut resorbiert und verteilt sich schnell in die Gewebe. Nach oraler Anwendung zusammen mit Nahrung beträgt die mediane t_{max} etwa 2 Stunden (t_{max}-Bereich 0,5 bis 5 Stunden).

Auswirkungen von Nahrung
Bei gleichzeitiger Einnahme von Vamorolon mit einer Mahlzeit verringerte sich $C_{max.}$ um bis zu 8 % und verzögerte t_{max} um eine Stunde im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen. Die anhand der AUC gemessene systemische Gesamtresorption wurde um bis zu 14 % erhöht, wenn Vamorolon zusammen mit Nahrung eingenommen wurde. Die beobachteten Unterschiede bei der Resorption führen nicht zu klinisch relevanten Unterschieden bei der Exposition; daher kann Vamorolon entweder mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Vamorolon für einen Patienten mit DMD mit einem Körpergewicht von 20 kg, der mit Vamorolon behandelt wird, beträgt 28,5 l basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse. Die Proteinbindung liegt bei 88,1 % in vitro. Das Blut–Plasma-Verhältnis beträgt etwa 0,87.

Biotransformation

Vamorolon wird über mehrere Phase-I- und Phase-II-Wege metabolisiert, wie z. B. Glucuronidierung, Hydroxylierung und Reduktion. Die wichtigsten Plasma- und Urinmetaboliten werden durch direkte Glucuronidierung sowie durch Hydrierung mit anschließender Glucuronidierung gebildet. Die Beteiligung bestimmter UGT- und CYP-Enzyme an der Metabolisierung von Vamorolon wurde nicht schlüssig nachgewiesen.

Elimination

Der Haupteliminationsweg erfolgt durch Metabolisierung mit anschließender Ausscheidung der Metaboliten in Urin und Fäzes. Die Vamorolon-Clearance für einen Patienten mit DMD mit einem Körpergewicht von 20 kg, der Vamorolon einnimmt, beträgt basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse 58 l/h. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Vamorolon bei Kindern mit DMD beträgt etwa 2 Stunden.

Etwa 30 % der Vamorolon-Dosis werden mit den Fäzes ausgeschieden (15,4 % unverändert) und 57 % der Vamorolon-Dosis werden als Metaboliten im Urin ausgeschieden (< 1 % unverändert). Die wichtigsten Metaboliten im Urin sind Glucuronide.

Linearität/Nicht-Linearität

Die PK ist linear, und die Vamorolon-Exposition steigt mit Einzel- oder Mehrfachdosen proportional an. Vamorolon akkumuliert nicht bei wiederholter Anwendung.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion
Die Wirkung von Vamorolon bei mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) wurde am Menschen untersucht. Die C_{max}- und AUC_{0inf}-Werte von Vamorolon waren bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Erwachsenen mit entsprechendem Alter, Gewicht und Geschlecht um das 1,7- bzw. 2,6-Fache erhöht. Die AGAMREE-Dosis sollte bei

Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit einem Körpergewicht von bis zu 40 kg auf 2 mg/kg/Tag und bei Patienten mit einem Körpergewicht ab 40 kg auf 80 mg reduziert werden.

Auf der Grundlage der verfügbaren Daten verhält sich der Anstieg der Vamorolon-Exposition proportional zum Schweregrad der Leberfunktionsstörung. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine signifikante Erhöhung der Exposition zu erwarten, weshalb keine Dosisanpassung empfohlen wird.
Es liegen keine Erfahrungen mit Vamorolon bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) vor, und Vamorolon darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörung
Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Vamorolon wird nicht unverändert über die Niere ausgeschieden, und eine Erhöhung der Exposition aufgrund einer Nierenfunktionsstörung wird als unwahrscheinlich erachtet.

Transporter-vermittelte Wechselwirkungen
Vamorolon ist kein Inhibitor von P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 oder BSEP. Vamorolon weist *in vitro* eine schwache Hemmung von OAT3- und MATE2-K-Transportern auf. Vamorolon ist kein Substrat von P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K oder BSEP.

Kinder und Jugendliche
Im Steady-State wurden das geometrische Mittel C_{max} und die geometrische mittlere AUC von Vamorolon bei Kindern (im Alter von 4 bis 7 Jahren) nach Anwendung von 6 mg/kg Vamorolon täglich anhand der Populationspharmakokinetik auf 1200 ng/ml (VK %=26,8) bzw. 3650 ng/ml.h geschätzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe
Die wiederholte Gabe von Vamorolon führte bei Mäusen und Hunden zu einem vorübergehenden Anstieg von Triglyceriden und Cholesterin sowie von Leberenzymen. Eine fokale Leberentzündung/Nekrose, die bei beiden Spezies beobachtet wurde, könnte sich als Folge einer hepatozellulären Hypertrophie und Vakuolisierung mit Glykogen- und Lipidakkumulationen entwickelt haben, die wahrscheinlich eine Stimulation der Glukoneogenese widerspiegeln.

Eine Langzeitanwendung von Vamorolon verursachte bei Mäusen und Hunden auch eine Nebennierenrindenatrophie, die auf die bekannte Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse durch Glukokortikoide zurückzuführen ist.

Die primäre entzündungshemmende Wirkung von Vamorolon war auch für eine leichte bis mäßige Lymphozytendepletion in Milz, Thymus und Lymphknoten beider Arten verantwortlich. Die unerwünschten Leber- und Nebennierenbefunde und die lymphoiden Veränderungen bei Mäusen und Hunden entwickelten sich ohne AUC-basierte Sicherheitsmargen zur MRHD.

Genotoxizität und Kanzerogenität

In den Standardtests ergaben sich keine Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial von Vamorolon. Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien mit Vamorolon durchgeführt, aber das Fehlen präneoplastischer Läsionen in Langzeittoxizitätsstudien und die Erfahrungen mit anderen Glukokortikoiden lassen nicht auf ein spezifisch kanzerogenes Potenzial schließen.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Es wurden keine Standardstudien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt. In der Studie zur chronischen Toxizität an Mäusen hatte Vamorolon keine negativen Auswirkungen auf die

Entwicklung von Spermien und Reproduktionsgeweben. Nach chronischer Verabreichung bei Hunden wurden in den Hoden unvollständig reversible Spermatozyt-/Spermatiddegenerationen beobachtet, die zu Oligospermie und Keimzellresten in Epididymiden führten. Darüber hinaus waren die Prostatadrüsen verkleinert und enthielten weniger Sekret.

Bei weiblichen Tieren führte die wiederholte Langzeitanwendung bei Hunden zusätzlich zu einer teilweise reversiblen bilateralen Abwesenheit der *Corpora lutea* in den Eierstöcken. Die Hemmung der männlichen und weiblichen Fertilität ist auf die bekannte Interferenz der Langzeit-Glukokortikoid-Behandlung mit der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse zurückzuführen und entwickelte sich ohne AUC-basierte Sicherheitsmarge zu Menschen bei der MRHD.

Toxizität bei Jungtieren

Die Hauptzielorgane von Vamorolon bei männlichen und weiblichen juvenilen Mäusen überschneiden sich mit denen erwachsener Mäuse, wie z. B. Nebennierenrindenatrophie und Vamorolon-assoziierte unerwünschte hepatozelluläre Degeneration/Nekrose.

Vamorolon-bedingte Wirkungen, die ausschließlich bei jungen Mäusen beobachtet wurden, waren eine nichtschädliche Verringerung der Tibia- und Körperlängen bei männlichen und weiblichen Tieren und wurden auf die Induktion eines langsameren Wachstums zurückgeführt. Darüber hinaus wurde bei weiblichen Tieren eine azinäre Zellhypertrophie der mandibulären Speicheldrüsen festgestellt. Während Wachstumsverzögerung eine bekannte Wirkung im Zusammenhang mit der Glukokortikoid-Behandlung bei Kindern ist, ist die Relevanz der Speicheldrüsenbefunde für Kinder nicht bekannt. Beim NOAEL-Wert (No observed adverse effect level) für die allgemeine Toxizität bei männlichen und weiblichen Jungmäusen gibt es keine Sicherheitsmarge in Bezug auf die Exposition des Menschen bei der MRHD.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Natriummonohydrogenphosphat (E 339)
Glycerol (E 422)
Orangen-Aroma
Gereinigtes Wasser
Natriumbenzoat (E 211)
Sucralose (E 955)
Xanthangummi (E 415)
Salzsäure 10 % (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor Anbruch

3 Jahre.

Nach Anbruch

3 Monate.
Aufrecht stehend im Kühlschrank (2°C – 8°C) lagern.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bernsteinfarbene Glas-Flasche mit 100 ml Suspension zum Einnehmen mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen mit Manipulationssicherung und einer Einlage aus Polyethylen niedriger Dichte.

Jede Packung enthält eine Flasche, einen Flaschenadapter zum Eindrücken (Polyethylen niedriger Dichte) und zwei identische Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (Polyethylen niedriger Dichte) mit einer Skalierung von 0 bis 8 ml in Schritten von 0,1 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Jede mit AGAMREE mitgelieferte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen kann bis zu 45 Tage lang verwendet werden.

Verwendung mit einer enteralen Ernährungssonde:
AGAMREE kann über eine enterale Ernährungssonde (12–24 Fr) ohne Änderung oder Verdünnung der üblich verordneten Dosis verabreicht werden. AGAMREE sollte nicht mit der Ernährungslösung oder anderen Produkten gemischt werden. Die Ernährungssonde sollte vor und nach der Verabreichung von AGAMREE mit mindestens 20 ml Wasser gespült werden.

7. INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1776/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14 Dezember 2023

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANLAGE II

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des/der Hersteller(s), der/die für die Chargenfreigabe verantwortlich ist/sind

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND ANWENDUNG

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Patientenkarte zur sicheren Anwendung

Dieser Patient steht unter Langzeitbehandlung mit AGAMREE (Vamorolon), einem dissoziativen Kortikosteroid zur Langzeitbehandlung von Duchenne-Muskeldystrophie, und ist daher physisch angewiesen auf die tägliche Steroidtherapie als kritisches Arzneimittel.

Bei Unwohlsein des Patienten (übermäßige Ermüdung, unerwartete Schwäche, Erbrechen, Durchfall, Schwindel oder Verwirrtheitszustände) ist eine akute Nebenniereninsuffizienz oder eine Nebennierenkrise in Betracht zu ziehen.

ANHANG III

KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AGAMREE 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Vamorolon

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält 40 mg Vamorolon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natriumbenzoat (E 211). Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zum Einnehmen

1 Flasche mit 100 ml Suspension zum Einnehmen
1 Flaschenadapter zum Eindrücken.
Zwei 8-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung gut schütteln.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Nach Anbruch die Flasche aufrecht stehend im Kühlschrank lagern.
Nicht verwendete Reste der Suspension 3 Monate nach Anbruch verwerfen.

Datum des Anbruchs:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1776/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

AGAMREE

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AGAMREE 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Vamorolon

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält 40 mg Vamorolon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natriumbenzoat (E 211). Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zum Einnehmen

100 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung gut schütteln.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Nach Anbruch die Flasche aufrecht stehend im Kühlschrank lagern.
Nicht verwendete Reste der Suspension 3 Monate nach Anbruch verwerfen.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1776/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Nicht zutreffend

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Nicht zutreffend

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

AGAMREE 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Vamorolon

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist AGAMREE und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von AGAMREE beachten?
3. Wie ist AGAMREE einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist AGAMREE aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist AGAMREE und wofür wird es angewendet?

AGAMREE ist ein steroidales entzündungshemmendes Arzneimittel, das den Wirkstoff Vamorolon enthält.

AGAMREE wird zur Behandlung von Patienten ab 4 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) angewendet. DMD ist eine erbliche Erkrankung, die durch Defekte im Dystrophin-Gen verursacht wird, das normalerweise ein Eiweiß bildet, das Muskeln gesund und stark hält. Bei Patienten mit DMD wird dieses Eiweiß nicht gebildet und der Körper ist nicht in der Lage, neue Muskelzellen zu bilden oder beschädigte Muskeln zu ersetzen. Dies führt dazu, dass die Muskeln des Körpers im Laufe der Zeit schwächer werden.

AGAMREE wird zur Stabilisierung oder Verbesserung der Muskelkraft bei Patienten mit DMD angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von AGAMREE beachten?

AGAMREE darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Vamorolon oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an einer schweren Leberfunktionsstörung leiden.
- wenn Sie eine Impfung mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen (wie Masern, Mumps, Röteln oder Windpocken) planen oder in den letzten 6 Wochen erhalten haben. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie bereits mit AGAMREE behandelt werden und eine solche Impfung planen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie AGAMREE anwenden.

Veränderungen endokriner Funktionen: Nebenniereninsuffizienz

AGAMREE reduziert die Menge des Hormons Cortisol, die ihr Körper herstellen kann. Dies wird als Nebenniereninsuffizienz bezeichnet.

- sie dürfen die Dosis von AGAMREE nicht verringern oder die Einnahme von AGAMREE einstellen, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen; wenn Sie die Dosis von AGAMREE abrupt reduzieren oder AGAMREE einige Tage nicht mehr einnehmen, können Sie Symptome einer akuten Nebenniereninsuffizienz wie übermäßige Ermüdung, Schwindel oder Verwirrtheitszustände entwickeln, die lebensbedrohlich sein können; Ihr Arzt muss Ihre Behandlung möglicherweise genauer überwachen, wenn Sie die Dosis ändern.
- wenn Sie unter ungewöhnlichem Stress stehen (wie z. B. einer akuten Infektion, traumatischen Verletzungen oder einem größeren chirurgischen Eingriff), müssen Sie unter Umständen ein zusätzliches steroidales Arzneimittel einnehmen, um einer akuten Nebenniereninsuffizienz vorzubeugen. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, was im Falle von ungewöhnlichem Stress zu tun ist, bevor Sie mit der Einnahme von AGAMREE beginnen.
- wenn Sie mit einem anderen Kortikosteroid wie Prednison behandelt werden, können Sie von einem Tag auf den anderen auf AGAMREE wechseln. Ihr Arzt wird Sie bezüglich der Dosis von AGAMREE beraten, die Sie einnehmen sollten.
- wenn Sie an einem als Phäochromozytom bezeichneten Tumor der Nebennieren leiden, muss Ihr Arzt Ihre Behandlung eventuell genauer überwachen.

WICHTIG: Jede Packung AGAMREE enthält eine Patientenkarte zur sicheren Anwendung, die wichtige Sicherheitsinformationen zu einer Nebennierenkrise enthält. Führen Sie diese Karte jederzeit mit sich.

Gewichtszunahme

- AGAMREE kann Ihren Appetit und damit Ihr Gewicht erhöhen, hauptsächlich in den ersten Behandlungsmonaten; Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen vor und während der Behandlung Ernährungsempfehlungen geben.

Patienten mit veränderter Schilddrüsenfunktion

- wenn Sie an Hypothyreose (Schilddrüsenunterfunktion) oder Hyperthyreose (Schilddrüsenüberfunktion) leiden, muss Ihr Arzt Ihre Behandlung eventuell genauer überwachen oder Ihre Dosis ändern.

Ophthalmologische Wirkungen

- wenn Sie oder eine Person in Ihrer Familie an Glaukom (erhöhtem Augeninnendruck) leiden, muss Ihr Arzt Ihre Behandlung eventuell genauer überwachen.

Erhöhtes Infektionsrisiko

AGAMREE kann Ihre natürliche Widerstandskraft gegen Infektionen verringern.

- wenn Sie eine verminderte Immunantwort haben (aufgrund eines Immunschwäche-Syndroms, einer Erkrankung oder anderer Arzneimittel, die das Immunsystem unterdrücken), muss Ihr Arzt Ihre Behandlung eventuell genauer überwachen.
- wenn bei Ihnen während der Behandlung mit AGAMREE eine Infektion auftritt, muss Ihr Arzt Sie möglicherweise genauer überwachen und Sie benötigen möglicherweise eine Behandlung mit einem zusätzlichen steroidalen Arzneimittel.

Diabetes mellitus

- Die Anwendung von AGAMREE über Jahre hinweg kann die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass Sie einen Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) entwickeln; Ihr Arzt wird Ihren Blutzuckerspiegel ggf. regelmäßig überprüfen.

Impfungen

- wenn Sie beabsichtigen, sich mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen impfen zu lassen, sollte dies mindestens 6 Wochen vor Beginn der Behandlung mit AGAMREE erfolgen.
- wenn Sie noch nie Windpocken hatten oder nicht gegen Windpocken geimpft sind, können Sie die Impfung mit Ihrem Arzt besprechen, bevor Sie die Behandlung mit AGAMREE beginnen.

Thromboembolische Ereignisse

- wenn Sie thromboembolische Ereignisse (Blutgerinnsel im Körper) hatten oder eine Krankheit haben, die das Risiko eines Blutgerinnsels erhöht, muss Ihr Arzt Ihre Behandlung möglicherweise genauer überwachen.

Eingeschränkte Leberfunktion

- wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden, muss Ihr Arzt möglicherweise Ihre Dosis ändern.

Kinder
Wenden Sie AGAMREE nicht bei Kindern unter 4 Jahren an, da es in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde.

Anwendung von AGAMREE zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
- Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen und neuropathischen Schmerzen, wie Carbamazepin oder Phenytoin, da sie die Wirkung dieses Arzneimittels beeinflussen können
- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen (einschließlich Candidiasis und Aspergillose), die als Triazole bezeichnet werden (wie Itraconazol und Voriconazol), da sie die Wirkung dieses Arzneimittels beeinflussen können
- Antibiotika, die als Makrolide (wie Clarithromycin) oder „Ketolide“ (wie Telithromycin) bezeichnet werden, da sie die Wirkung dieses Arzneimittels beeinflussen können
- Antibiotika, die als Rifamycine (wie Rifampicin) bezeichnet werden, da sie die Wirkung dieses Arzneimittels beeinflussen können
- Spironolacton oder Eplerenon, die als kaliumsparende Diuretika bezeichnet werden (Arzneimittel, die die Urinproduktion erhöhen) und zur Senkung des Blutdrucks und zum Schutz der Herz-Kreislauf-Funktion angewendet werden können, da sie möglicherweise ähnliche Wirkungen wie AGAMREE haben; Ihr Arzt muss möglicherweise Ihren Kaliumspiegel überwachen und die Dosis dieser Arzneimittel ändern
- Echtes Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und emotionalen Störungen, da es die Wirkung dieses Arzneimittels beeinflussen kann

Wenn Sie geimpft werden müssen, fragen Sie zuerst Ihren Arzt um Rat (siehe Abschnitt 2: „AGAMREE darf nicht angewendet werden“). Sie sollten bis zu 6 Wochen vor Beginn der Behandlung mit AGAMREE nicht mit bestimmten Arten von Impfstoffen (Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe) geimpft werden, da diese Impfstoffe in Kombination mit AGAMREE die Infektion auslösen könnten, die sie verhindern sollen.

Einnahme von AGAMREE zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Vermeiden Sie den Verzehr von Grapefruit und Grapefruitsaft während der Behandlung mit AGAMREE, da diese die Wirkung dieses Arzneimittels beeinflussen können.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie schwanger sind, sollten Sie AGAMREE nicht anwenden, es sei denn, Ihr Arzt hat es ausdrücklich verordnet.
Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie während der Behandlung mit AGAMREE eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass eine Langzeitbehandlung mit AGAMREE die männliche und weibliche Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen kann.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob Ihre Erkrankung es Ihnen erlaubt, Fahrzeuge einschließlich Fahrrädern zu führen und Maschinen sicher zu bedienen. Es ist nicht davon auszugehen, dass AGAMREE die Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs, zum Fahrradfahren oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

AGAMREE enthält Natriumbenzoat und Natrium
AGAMREE enthält 1 mg Natriumbenzoat (E211) pro ml.
AGAMREE enthält weniger als 23 mg Natrium pro 7,5 ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist AGAMREE einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis von AGAMREE hängt von Ihrem Körpergewicht und Ihrem Alter ab.

Wenn Sie 4 Jahre oder älter sind und Ihr Gewicht weniger als 40 kg beträgt, beträgt die Dosis in der Regel 6 mg/kg Körpergewicht und wird einmal täglich eingenommen.

Wenn Sie 4 Jahre oder älter sind und Ihr Gewicht 40 kg oder mehr beträgt, beträgt die Dosis in der Regel 240 mg und wird einmal täglich eingenommen.

Wenn bei Ihnen während der Einnahme von AGAMREE bestimmte Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4), kann Ihr Arzt Ihre Dosis reduzieren oder die Behandlung vorübergehend oder dauerhaft beenden. Ihr Arzt kann Ihre Dosis herabsetzen, wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden.

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen bestimmt.
AGAMREE kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 2 „Einnahme von AGAMREE zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken“).

Verwenden Sie zur Entnahme des Arzneimittels eine der in der Packung enthaltenen Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen. Verwenden Sie zum Abmessen Ihrer Dosis nur diese Applikationsspritzen . Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie viel Sie mit der Applikationsspritze für Ihre tägliche Dosis entnehmen müssen.

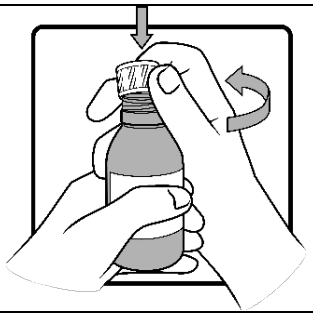
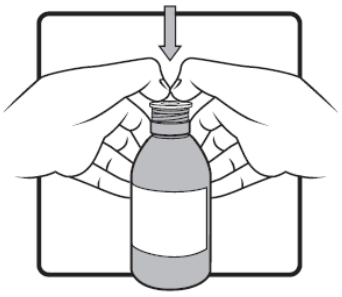
Betreuungspersonen sollten bei der Anwendung von AGAMREE Unterstützung leisten, insbesondere im Hinblick auf das Abmessen und Einnehmen der verordneten Dosis mithilfe der Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen.

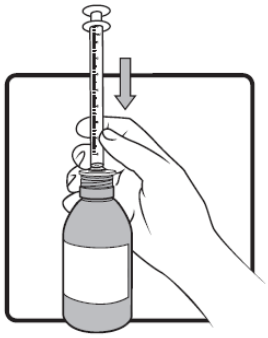
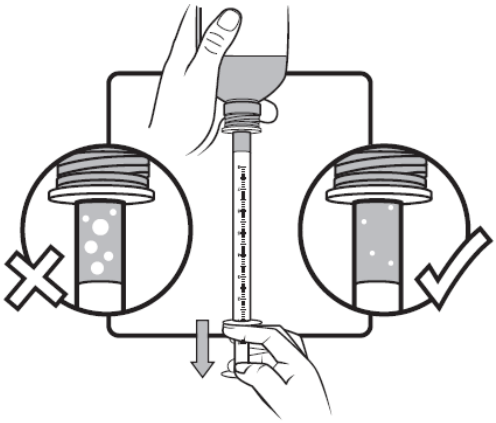
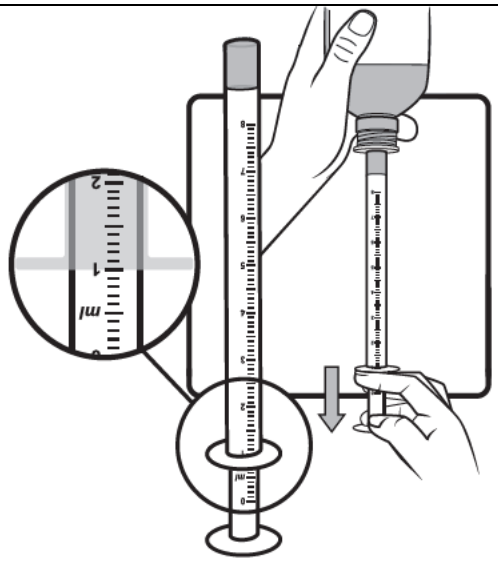
Schütteln Sie vor Aufziehen der Applikationsspritze die Flasche gut. Ziehen Sie die verordnete Dosis in die Applikationsspritze auf und entleeren Sie die Spritze dann sofort und langsam direkt in Ihren Mund. Bitte lesen Sie die nachstehenden Anweisungen für weitere Informationen zur korrekten Abmessung und Einnahme der verordneten Dosis. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind, wie die Applikationsspritze anzuwenden ist.

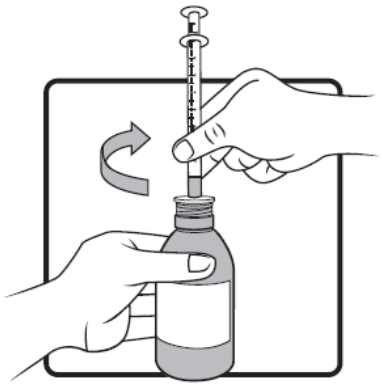
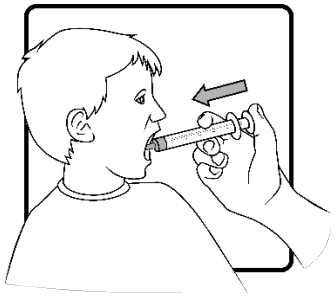
Nehmen Sie nach Einnahme der verordneten Dosis die Applikationsspritze auseinander, spülen Sie Spritze und Kolben unter fließend kaltem Wasser und lassen Sie sie an der Luft trocknen. Bewahren Sie die gereinigte Applikationsspritze bis zum nächsten Verwendung im Umkarton auf. Eine Applikationsspritze sollte nur bis zu 45 Tage lang verwendet werden. Entsorgen Sie sie danach und verwenden Sie anschließend die in der Packung enthaltene zweite Applikationsspritze.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

VORBEREITUNG IHRER DOSIS AGAMREE SUSPENSION ZUM EINNEHMEN

	Vor der Einnahme/Gabe von AGAMREE	
Schritt 1	Vergewissern Sie sich, dass der kindergesicherte Verschluss fest auf dem Flaschenhals sitzt und schütteln Sie die Flasche gründlich.	
Schritt 2	Entfernen Sie den kindergesicherten Verschluss der Flasche, indem Sie ihn fest nach unten drücken und gegen den Uhrzeigersinn drehen.	
Schritt 3	Drücken Sie den Flaschenadapter fest in die Flasche. Dies ist nur nach dem ersten Öffnen der Flasche erforderlich. Anschließend verbleibt der Adapter in der Flasche. Sollte Ihnen der Flaschenadapter herunterfallen, reinigen Sie ihn unter fließend kaltem Wasser und lassen Sie ihn für mindestens 2 Stunden an der Luft trocknen.	
	Vorbereitung einer Dosis von AGAMREE	
Schritt 4	Halten Sie die Flasche aufrecht. Bevor Sie die Spitze der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen in den Flaschenadapter einführen, drücken Sie den Kolben vollständig nach unten zur Spitze der Applikationsspritze. Führen Sie die	

	Spitze fest in die Öffnung des Flaschenadapters ein.	
Schritt 5	Halten Sie die Applikationsspritze fest und drehen Sie die Flasche vorsichtig auf den Kopf. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, bis die gewünschte Menge des Arzneimittels in die Applikationsspritze aufgezogen ist. Sollten sich in der Applikationsspritze große Luftblasen befinden (wie in der Abbildung zu sehen) oder sollten Sie die falsche Dosis AGAMREE aufgezogen haben, führen Sie die Spitze der Applikationsspritze noch einmal fest in den Flaschenadapter ein, während sich die Flasche in aufrechter Position befindet. Drücken Sie dann den Kolben vollständig nach unten, damit AGAMREE wieder in die Flasche zurückfließt, und wiederholen Sie die Schritte 4 bis 6.	
Schritt 6	Überprüfen Sie die Dosis in Millilitern (ml), wie sie von Ihrem Arzt verordnet wurde. Lesen sie auf der auf dem Kolben befindlichen Skala die Dosis in Milliliter (ml) ab, wie in der Abbildung gezeigt. Jeder Strich auf der dargestellten Skala entspricht 0,1 ml. In dem Beispiel wird eine Dosis von 1 ml gezeigt. Nehmen Sie nicht mehr als die verordnete Tagesdosis ein.	

Schritt 7:	Drehen Sie die gesamte Flasche wieder mit dem Hals nach oben und entfernen Sie die Applikationsspritze vorsichtig aus der Flasche. Halten Sie die Applikationsspritze nicht am Kolben fest, da der Kolben aus der Spritze rutschen kann.	
	Verabreichung von AGAMREE	
Schritt 8	Mischen Sie das Arzneimittel vor der Anwendung nicht mit irgendeiner Flüssigkeit. Der Patient muss bei der Einnahme des Arzneimittels aufrecht sitzen. Entleeren Sie die Spritze direkt in den Mund. Entleeren Sie die Spritze durch vorsichtigen Druck auf den Kolben. Üben Sie keinen gewaltsamen Druck auf den Kolben aus. Um die Gefahr des Verschluckens/Erstickens zu vermeiden, spritzen Sie das Arzneimittel nicht in den hinteren Teil von Mund oder Rachen.	
	Nach der Verabreichung von AGAMREE	
Schritt 9	Verschließen Sie die Flasche nach jedem Gebrauch mit dem kindergesicherten Verschluss.	
Schritt 10	Nehmen Sie die Applikationsspritze auseinander, spülen Sie sie unter fließend kaltem Wasser und lassen Sie sie vor der nächsten Verwendung an der Luft trocknen. Jede der beiden mit AGAMREE mitgelieferten Applikationsspritzen kann bis zu 45 Tage lang verwendet werden.	

Enterale Ernährungssonde
AGAMREE kann über eine enterale Ernährungssonde verabreicht werden, wobei die Anweisungen im Kit für die enterale Ernährungssonde zu befolgen sind. Die übliche verordnete Dosis von AGAMREE sollte verwendet werden, eine Verdünnung ist nicht erforderlich. AGAMREE darf nicht mit der Ernährungslösung oder anderen Produkten gemischt werden. Die Sonde muss vor und nach der

Verabreichung von AGAMREE mit der im Kit der enteralen Ernährungssonde bereitgestellten Spritze gespült werden. Für das Spülen der Sonde sollten mindestens 20 ml Wasser verwendet werden.

Wenn Sie eine größere Menge AGAMREE eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie eine zu große Menge AGAMREE eingenommen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder ein Krankenhaus. Zeigen Sie die AGAMREE-Packung und diese Packungsbeilage. Möglicherweise ist eine ärztliche Behandlung erforderlich.

Wenn Sie die Einnahme von AGAMREE vergessen haben
Nehmen Sie kein weiteres AGAMREE ein und holen Sie die Dosis nicht nach.
Nehmen Sie die nächste Dosis wie gewohnt ein.
Falls Sie Bedenken haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von AGAMREE abbrechen
Nehmen Sie AGAMREE so lange ein, wie von Ihrem Arzt angewiesen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Behandlung mit AGAMREE abbrechen, da Ihre Dosis schrittweise reduziert werden muss, um Nebenwirkungen zu vermeiden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Behandlung mit AGAMREE führt zu einer Nebenniereninsuffizienz. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Einnahme von AGAMREE beginnen (weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 2).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei AGAMREE sehr häufig gemeldet (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Rundes, geschwollenes Gesicht (cushingoid)
- Erhöhung des Körpergewichts
- Gesteigerter Appetit
- Reizbarkeit
- Erbrechen

Folgende Nebenwirkungen wurden häufig gemeldet (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Bauchschmerzen
- Schmerzen im Oberbauch
- Durchfall
- Kopfschmerzen

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen: Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist AGAMREE aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Nach Anbruch von AGAMREE die Flasche aufrecht stehend im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) lagern.
Das Arzneimittel kann bis zu 3 Monate im Kühlschrank gelagert werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel drei Monaten nach Anbruch der Flasche verwerfen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was AGAMREE enthält
Der Wirkstoff ist Vamorolon.
Jeder ml Suspension enthält 40 mg Vamorolon.

Die sonstigen Bestandteile sind: Citronensäure-Monohydrat (E 330), Natriummonohydrogenphosphat (E 339), Glycerol (E 422), Orangen-Aroma, gereinigtes Wasser, Natriumbenzoat (E 211) (siehe Abschnitt 2, „AGAMREE enthält Natriumbenzoat“), Sucralose (E 955), Xanthangummi (E 415) und Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung). Siehe Abschnitt 2 „AGAMREE enthält Natriumbenzoat und Natrium“.

Wie AGAMREE aussieht und Inhalt der Packung
AGAMREE ist eine weiße bis cremefarbene Suspension zum Einnehmen.

Es ist in einer bernsteinfarbenen Glas-Flasche mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen mit Manipulationssicherung und einer Einlage aus Polyethylen niedriger Dichte erhältlich.
Die Flasche enthält 100 ml Suspension zum Einnehmen. Jede Packung enthält eine Flasche, einen Flaschenadapter und zwei identische Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen. Die Applikationsspritzen sind in Schritten von 0,1 ml von 0 bis 8 ml skaliert.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller
Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie-Straße 8
D-79539 Lörrach
Deutschland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.