

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AGAMREE 40 mg/ml suukaudne suspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml suspensiooni sisaldab 40 mg vamorolooni.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks ml suspensioon sisaldab 1 mg naatriumbensoaati (E 211).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne suspensioon.

Valge või valkjass suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

AGAMREE on näidustatud Duchenne'i lihasdüstroofia raviks vähemalt 4-aastastel patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi AGAMREE-ga tohivad alustada üksnes eriarstid, kellel on kogemus Duchenne'i lihasdüstroofia ravis.

Annustamine

Vamorolooni soovitatav annus on 6 mg/kg üks kord ööpäevas alla 40 kg kaaluvatel patsientidel.

Vähemalt 40 kg kaaluvatel patsientidel on soovitatav vamorolooni annus 240 mg (vastab 6 ml-le) üks kord ööpäevas.

Ööpäevast annust võib vähendada annuseni 4 mg/kg ööpäevas või 2 mg/kg ööpäevas olenevalt individuaalsest taluvusest. Patsiente tuleb hoida annusevahemikus suurima talutava annuse juures.

Tabel 1. Annustamistabel

Kehamass (kg)	6 mg/kg/ööpäev		4 mg/kg/ööpäev		2 mg/kg/ööpäev	
	Annus (mg)	Annus (ml)	Annus (mg)	Annus (ml)	Annus (mg)	Annus (ml)
12...13	72	1,8	48	1,2	24	0,6
14...15	84	2,1	56	1,4	28	0,7

	6 mg/kg/ööpäev		4 mg/kg/ööpäev		2 mg/kg/ööpäev	
Kehamass (kg)	Annus (mg)	Annus (ml)	Annus (mg)	Annus (ml)	Annus (mg)	Annus (ml)
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
Vähemalt 40 kg	240	6	160	4	80	2

Vamorolooni annust ei tohi järsult vähendada, kui ravimit on manustatud üle ühe nädala (vt lõik 4.4). Annust tuleb vähendada järk-järgult mitme nädala jooksul, vähendades seda iga kord ligikaudu 20% võrra eelmisest annusest. Iga vähendamisetapi kestust tuleb kohandada vastavalt individuaalsele taluvusele.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass A) ei ole vaja annust kohandada.

Vamorolooni soovitatav ööpäevane annus mõõduka maksakahjustusega patsientidele (Childi-Pugh' klass B) on kuni 40 kg kaaluvatel patsientidel 2 mg/kg ööpäevas ja vähemalt 40 kg kehamassiga patsientidel 80 mg (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega patsiente (Childi-Pugh' klass C) ei tohi vamorolooniga ravida. Vt lõigud 4.3 ja 4.4.

Lapsed

AGAMREE ohutus ja efektiivsus alla 4-aastastel lastel ei ole tõestatud.

Manustamisviis

AGAMREE on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks. Ravimit AGAMREE võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Suukaudne suspensioon tuleb enne manustamist pudelit loksutades uuesti dispergeerida.

AGAMREE annuse (ml) mõõtmiseks tohib kasutada ainult ravimiga kaasas olevat suusüstalt. Pärast asjakohase annuse tõmbamist suusüstlasse tuleb see manustada otse suhu.

Suusüstal tuleb pärast kasutamist lahti võtta, loputada külma kraanivee all ja kuivatada õhu käes. Seda tuleb hoida originaalpakendis kuni järgmise kasutamiseni. Suusüstalt tohib kasutada kuni 45 päeva; seejärel tuleb see ära visata ja kasutada pakendis olevat teist suusüstalt.

AGAMREE suukaudse suspensiooni manustamine enteraalse toitmissondi kaudu

AGAMREE suukaudset suspensiooni võib manustada enteraalse toitmissondi kaudu (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Raske maksakahjustus (Childi-Pugh' klass C).

Elusate või nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamine 6 nädala jooksul enne ravi alustamist ja ravi ajal (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Endokriinfunktsiooni muutused

Vamoroloon põhjustab endokriinfunktsiooni muutusi, eelkõige pikaajalisel kasutamisel.

Lisaks võib kilpnäärme talitlushäire või feokromotsütoomiga patsientidel olla suurem endokriinsete toimete tekke risk.

Neerupealiste puudulikkuse risk

Vamoroloon põhjustab annusest sõltuvat ja pöörduvat hüpotalamuse-hüpofüüsi-neerupealiste telje supressiooni, mis võib põhjustada sekundaarset neerupealiste puudulikkust, mis võib püsida mitu kuud pärast pikaajalise ravi lõpetamist. Kroonilise neerupealiste puudulikkuse raskusaste varieerub patsientide seas ning sõltub annusest ja ravi kestusest.

Suurenenud stressi ajal või kui vamorolooni annust vähendatakse või ravi lõpetatakse järsult, võib tekkida äge neerupealiste puudulikkus (adrenaalkriis). See seisund võib lõppeda surmaga. Adrenaalkriisi sümptomid võivad olla näiteks liigväsimus, ootamatu nõrkus, oksendamine, peapööritus või segasus. Riski vähendatakse annuse järkjärgulise vähendamisega ravimi allatiitrimisel või ravi lõpetamisel (vt lõik 4.2).

Suurenenud stressi, nt akuutse infektsiooni, traumavigastuste või kirurgiaprotseduuride perioodil tuleb patsiente jälgida ägeda neerupealiste puudulikkuse tunnuste suhtes ning adrenaalkriisi riski ennetamiseks tuleb regulaarset ravi AGAMREE-ga ajutiselt täiendada süsteemse hüdrokortisooniga. Andmed AGAMREE annuse suurendamise toime kohta suurenenud stressi korral puuduvad.

Patsiendile tuleb soovitada kanda kaasas patsiendi hoiatuskaarti, mis sisaldab olulist ohutusteavet, et toetada adrenaalkriisi varast tuvastamist ja ravi.

Pärast glükokortikoididega ravi järsku katkestamist võib tekkida ka nn steroidi ärajätusündroom, mis ei näi olevat seotud neerupealiste koore puudulikkusega. Selle sündroomi sümptomid on näiteks isutus, iiveldus, oksendamine, letargia, peavalu, palavik, liigesevalu, ketendus, lihasevalu ja/või kaalulangus. Arvatakse, et need toimed on pigem tingitud glükokortikoidide kontsentratsiooni järsust muutusest kui glükokortikoidide väiksest sisaldusest.

Üleminek glükokortikoidravilt ravile AGAMREE-ga

Patsiente tohib üle viia ravilt suukaudsete glükokortikoididega (nt prednisoon või deflasakort) ravile AGAMREE-ga, ilma et oleks vaja ravi katkestada või eelnevat glükokortikoidide annuse vähendamise perioodi. Varem pikaajaliselt glükokortikoidide saanud patsiendid tuleb üle viia ravile AGAMREE-ga annuses 6 mg/kg ööpäevas, et minimeerida adrenaalkriisi riski.

Kehamassi suurenemine

Vamorolooni seostatakse isu ja kehamassi annusest sõltuva suurenemisega, peamiselt ravi esimestel kuudel. Eakohased toitumisnõuanded tuleb anda enne ravi alustamist AGAMREE-ga ja ravi ajal kooskõlas üldiste toitumissoovitustega Duchenne'i lihasdüstroofiaga patsientidel.

Kaalutlused kasutamisel kilpnäärmehaiguste häiretega patsientidel

Glükokortikoidide metaboolne kliirens võib väheneda hüpötüreosiga patsientidel ja suurendada hüpertüreosiga patsientidel. Ei ole teada, kas see mõjutab vamorolooni samamoodi, kuid patsiendi kilpnäärme seisundi muutuste tõttu võib olla vaja annust kohandada.

Oftalmoloogilised toimed

Glükokortikoidid võivad põhjustada posterioorset subkapsulaarset katarakti, glaukoomi koos nägemisnärvide võimaliku kahjustusega ning suurendada bakterite, seente või viiruste põhjustatud sekundaarsete silmainfektsioonide riski.

AGAMREE-ga seotud oftalmoloogiliste toimete risk ei ole teada.

Suurem infektsioonirisk

Põletikureaktsiooni ja immuunfunktsiooni pärssimine võib suurendada vastuvõtlikkust infektsioonidele ja nende raskust. Varjatud infektsioonid võivad aktiveeruda või kaasuvad infektsioonid ägeneda. Kliiniline pilt võib sageli olla ebatüüpiline ja rasked infektsioonid võivad kulgeda varjatult ning jõuda enne diagnoosimist kauglearenenud staadiumisse. Need infektsioonid võivad olla rasked ja mõnikord surmavad.

Kuigi vamorolooni kliinilistes uuringutes ei täheldatud infektsioonide esinemissageduse ega raskusastme suurenemist, ei saa vähese pikaajalise kogemuse põhjal välistada infektsiooniriski suurenemist.

Infektsioonide teket tuleb jälgida. Diagnostilisi ja terapeutilisi strateegiaid tuleb kohaldada patsientidel, kellel ilmnevad infektsioonisümptomid pikaajalise ravi ajal vamorolooniga. Hüdrokortisooni täiendavat manustamist tuleb kaalutleda mõõduka või raske infektsiooniga patsientidel, keda ravitakse vamorolooniga.

Melliitdiabeet

Pikaajaline ravi kortikosteroididega võib suurendada melliitdiabeedi (suhkurtõve) riski.

Vamorolooni kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud glükoosi metabolismi kliiniliselt olulisi muutusi ning pikaajalised andmed on piiratud. Pikaajaliselt vamorolooniga ravitaval patsientidel tuleb regulaarselt jälgida vere glükoosisisaldust.

Vaktsineerimine

Glükokortikoididega ravitaval patsientidel võib vastus elusvaktsiinidele või nõrgestatud elusvaktsiinidele muutuda.

AGAMREE-ga seotud risk ei ole teada.

Nõrgestatud elusvaktsiine või elusvaktsiine tuleb manustada vähemalt 6 nädalat enne AGAMREE-ga ravi alustamist.

Patsiente, kellel ei ole anamneesis tuulerõugeid ega vaktsineerimist, tuleb enne ravi alustamist AGAMREE-ga vaktsineerida tuulerõugeviiruse vastu.

Trombemboolilised tüsistused

Glükokortikoidide vaatlusuuringud on tõendanud, et trombemboolia (sh venoosse trombemboolia) risk on suurenenud, eriti glükokortikoidide suuremate kumulatiivsete annuste korral.

AGAMREE-ga seotud risk ei ole teada. AGAMREE-d tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on või võib olla eelsoodumus trombembooliliste häirete tekkeks.

Anafülaksia

Glükokortikoidravi saavatel patsientidel on harva esinenud anafülaksiat.

Vamoroloonil on struktuursed sarnasused glükokortikoididega ning ravimit tuleb kasutada ettevaatlikult nende patsientide ravimisel, kellel on teadaolevalt ülitundlikkus glükokortikoidide suhtes.

Maksakahjustus

Vamorolooni ei ole olemasoleva raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass C) uuritud ja seda ei tohi neil patsientidel kasutada (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine koos teiste ravimitega

UGT substraadid

UDP-glükuronosüültransferaasidega (UGT) seoses ei ole veel täielikult hinnatud ravimite võimalikke koostoimeid, mistõttu tuleb samaaegsete ravimitena vältida kõiki UGT-inhibiitoreid ning meditsiinilise vajaduse korral kasutada neid ettevaatusega.

Abiained

Naatriumbensoaat

Ravim sisaldab 1 mg naatriumbensoaati 1 ml kohta, mis vastab kontsentratsioonile 100 mg/100 ml.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 7,5 ml kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Vamoroloon toimib mineralokortikoidide retseptori antagonistina. Vamorolooni kasutamine koos mineralokortikoidide retseptori antagonistiga võib suurendada hüperkaleemia riski. Hüperkaleemia juhtumeid ei ole täheldatud patsientidel, kes kasutasid vamorolooni ainuravimina või koos eplerenooni või spironolaktooniga. Soovitatakse jälgida kaaliumisisaldust üks kuu pärast kombinatsioonravi alustamist vamorolooni ja mineralokortikoidide retseptori antagonistiga. Hüperkaleemia korral tuleb kaalutleda mineralokortikoidide retseptori antagonist annuse vähendamist.

Farmakokineetilised koostoimed

Teiste ravimite toime vamoroloonile

Samaaegne manustamine koos tugeva CYP3A4 inhibiitori itrakonasooliga põhjustas tervetel isikutel vamorolooni kontsentratsiooni kõveraalse pindala suurenemist 1,45 korda. Soovitatakse vamorolooni annus manustamisel koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt telitromütsiin, klaritromütsiin, vorikonasool, greibimahl) on 4 mg/kg ööpäevas.

Tugevad CYP3A4 indutseerijad või tugevad pregnaani X retseptori (PXR) indutseerijad (nt karbamasepiin, fenütoiin, rifampitsiin, naistepuna) võivad vähendada vamorolooni plasmakontsentratsiooni ja põhjustada efektiivsuse puudumist, mistõttu tuleb kaalutleda alternatiivseid ravimeid, mis ei ole tugevad CYP3A4 aktiivsuse indutseerijad. Samaaegset ravi mõõduka PXRi või CYP3A4 indutseerijaga tuleb kasutada ettevaatlikult, sest vamorolooni plasmakontsentratsioon võib vastavalt oluliselt väheneda.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vamorolooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Reproductiivtoksilisuse loomkatsed vamorolooniga on näidanud kahjulikku toimet reproductiivsusele (vt lõik 5.3). Glükokortikoide on loomkatsetes seostatud mitmesuguste malformatsioonidega (suulaelõhe, luustiku malformatsioonid).

AGAMREE-d ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi vamorolooniga.

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal AGAMREE-ga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Andmed vamorolooni või selle metaboliitide eritumisest inimese rinnapiima puuduvad. Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada ravi ajal AGAMREE-ga.

Fertiilsus

Kliinilised andmed vamorolooni toimest viljakusele puuduvad.

Pikaajaline ravi vamorolooniga pärsib koertel isas- ja emasloomade viljakust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

AGAMREE ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamad teatatud kõrvaltoimed seoses vamorolooni annusega 6 mg/kg ööpäevas on Cushingi sündroomi nähud (28,6%), oksendamine (14,3%), kehamassi suurenemine (10,7%) ja ärrituvus (10,7%). Need reaktsioonid sõltuvad annusest ja neist teatatakse tavaliselt ravi esimestel kuudel ning neil on kalduvus pideva ravi korral aja jooksul väheneda või stabiliseeruda.

Vamoroloon põhjustab hüpotalamuse-hüpofüüsi-neerupealise telje supressiooni, mis korreleerub annuse ja ravi kestusega. Äge neerupealiste puudulikkus (adrenaalkriis) on raske kõrvaltoime, mis võib tekkida suurenenud stressi ajal või kui vamorolooni annust vähendatakse või see lõpetatakse järsku (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Allolevas tabelis on loetletud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Tabelis on kõrvaltoimed patsientidel, keda raviti platseebokontrolliga uuringus, ja patsientidel, keda raviti vamorolooniga annuses 6 mg/kg ööpäevas (1. koondrühm). Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) (sh üksikjuhud), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime (eelistermin)	Esinemissagedus
Endokriinsüsteemi häired	Cushingi sündroomi nähud	Väga sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	Kehamassi suurenemine	Väga sage

	Isu suurenemine	
Psühhiaatrilised häired	Ärrituvus	Väga sage
Seedetrakti häired	Oksendamine	Väga sage
	Kõhuvalu	Sage
	Ülakõhuvalu	Sage
	Kõhulahtisus	Sage
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Cushingi sündroomi nähud

Kõige sagedam kõrvaltoime (28,6%) vamorolooni annusega 6 mg/kg ööpäevas olid Cushingi sündroomi nähud (hüperkortisolism). Cushingi sündroomi nähtude esinemissagedus oli väiksem vamorolooni annuses 2 mg/kg ööpäevas saanute rühmas (6,7%). Kliinilises uuringus teatati Cushingi sündroomi nähtudest kui kergest kuni mõõdukast „kaalutõusust näos“ või „ümarast näost“. Ravi esimesel 6 kuul ilmnesid enamikul patsientidest (28,6%-l patsientidest 0. ...6. kuul ja 3,6%-l patsientidest 6. ...12. kuul) vamorolooni annusega 6 mg/kg ööpäevas Cushingi sündroomi nähud ja need ei põhjutanud ravi katkestamist.

Käitumisprobleemid

Ravi esimese 6 kuu jooksul teatati ravi korral vamorolooni annusega 6 mg/kg ööpäevas (21,4%) sagedamini kui ravi korral vamorolooni annusega 2 mg/kg ööpäevas (16,7%) või platseeboga (13,8%) käitumisprobleemidest kerge ärrituvusena kirjeldatud juhtumite suurema sageduse tõttu (10,7% annusega 6 mg/kg ööpäevas, 0 patsienti annusega 2 mg/kg ööpäevas ja platseeboga). Enamik käitumisprobleeme tekkis ravi esimese 3 kuu jooksul ja need lahenesid ravi katkestamata. 6. kuu ja 12. kuu vahel vähenes käitumisprobleemide sagedus mõlema vamorolooni annusega (10,7% vamorolooni annusega 6 mg/kg ööpäevas ja 7,1% vamorolooni annusega 2 mg/kg ööpäevas).

Kehamassi suurenemine

Vamorolooni seostatakse isu ja kehamassi suurenemisega. Enamik kehamassi suurenemise juhtudest vamorolooni annuse 6 mg/kg ööpäevas rühmas teatati ravi esimesel 6. kuul (17,9% 0. ...6. kuul vs. 0% 6. ...12. kuul). Kehamassi suurenemine oli sarnane vamorolooni annuse 2 mg/kg ööpäevas (3,3%) ja platseeboga (6,9%) vahel. Eakohased toitumissoovitustega Duchenne'i lihasdüstroofiaga patsientidel (vt lõik 4.4).

Ärajätunähud ja -sümptomid

Vamorolooni ööpäevase annuse järsk vähendamine või lõpetamine pärast üle nädala kestnud pikaajalist ravi võib põhjustada adrenaalkriisi (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lapsed

Vamorolooniga ravitud Duchenne'i lihasdüstroofiaga lastel esinevad kõrvaltoimed olid sageduselt ja tüübilt sarnased 4-aastastel ja vanematel patsientidel.

Kõrvaltoimete tüüp ja esinemissagedus üle 7-aastastel patsientidel olid samalaadsed 4...7-aastastel patsientidel täheldatuga. Puudub teave vamorolooni mõjust puberteedia arengule.

Ravi korral vamorolooni annusega 2...6 mg/kg täheldati < 5-aastastel patsientidel suuremat käitumisprobleemide esinemissagedust kui ≥ 5-aastaste patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ägeda üleannustamise raviks kasutatakse kohest toetavat ja sümptomaatilist ravi. Võib kaaluda maoloputust või oksendamise esilekutsumist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Glükokortikoidid, ATC-kood: H02AB18

Toimemehhanism

Vamoroloon on dissotsiatiivne kortikosteroid, mis seondub selektiivselt glükokortikoidide retseptoriga ja avaldab põletikuvastast toimet NF- κ B vahendatud geenitranskriptide inhibeerimise kaudu, kuid põhjustab ka teiste geenide transkriptsiooni väiksemat aktiveerimist. Lisaks pärsib vamoroloon mineralokortikoidide retseptori aktiveerimist aldosterooni poolt. Oma spetsiifilise struktuuri tõttu ei ole vamoroloon tõenäoliselt 11 β -hüdroksüsteroid-dehüdrogenaaside substraat ja seetõttu ei teki toime lokaalset võimendumist kudedes. Täpne mehhanism, mille abil vamoroloon avaldab ravitoimet Duchenne'i lihasdüstroofiaga patsientidele, ei ole teada.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilistes uuringutes põhjustas vamoroloon annusest sõltuvat kortisooli hommikuse sisalduse vähenemist. Vamorolooni kliinilistes uuringutes täheldati hemoglobiini ja hematokriti väärtuste ning erütrotsüütide, leukotsüütide ja lümfotsüütide arvu annusest sõltuvat suurenemist. Neutrofiilide ega ebaküpsede granulotsüütide keskmise arvu olulisi muutusi ei täheldatud. Suure tihedusega lipoproteiini (*high density lipoprotein*, HDL) kolesterooli ja triglütseriidide väärtused suurenesid annusest sõltuvalt. Kuni 30 kuud kestnud ravi jooksul ei täheldatud olulist mõju glükoosi metabolismile.

Erinevalt kortikosteroididest ei põhjustanud vamoroloon kliinilistes uuringutes pärast 48 nädalat luu ainevahetuse vähenemist mõõdetuna luutekke ja -lagunemise markeritega ega nimmelülide mineraliseerumise parameetrite olulist vähenemist mõõdetuna luudensitomeetriaga (*Dual-Energy X-Ray Absorptiometry*, DXA). Vamorolooniga ravitud Duchenne'i lihasdüstroofiaga patsientidel ei ole luumurdude riski kindlaks tehtud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

AGAMREE efektiivsust Duchenne'i lihasdüstroofia ravis hinnati uuringus 1, mis on mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, paralleelrühmadega, platseebo ja aktiivse kontrolliga uuring kestusega 24 nädalat, millele järgnes topeltpime jätku-uuring. Uuringus osales 121 poissi (4...7 a), kes ei olnud enne uuringusse kaasamist saanud kortikosteroide ja olid ambulaatorsed patsiendid ning kellel oli kinnitatud Duchenne'i lihasdüstroofia diagnoos.

Uuringus 1 randomiseeriti 121 patsienti ühte järgmistest ravirühmadest: vamoroloon 6 mg/kg ööpäevas (n = 30), vamoroloon 2 mg/kg ööpäevas (n = 30), aktiivne võrdlusravim prednisoon 0,75 mg/kg ööpäevas (n = 31) või platseebo (n = 30). 24 nädala järel (1. periood, esmane efektiivsusanalüüs) määrati prednisooni või platseebot saanud patsiendid ümber täiendavaks 20-nädalaseks raviks (2. periood) algselt määratletud randomiseerimisskeemi järgi saama kas vamorolooni 6 mg/kg ööpäevas või 2 mg/kg ööpäevas.

Uuringus 1 hinnati efektiivsust, hinnates muutust algtasemest 24. nädalani püstitõusmise kiiruses (*Time to Stand Test*, TTSTAND) vamorolooni annusega 6 mg/kg ööpäevas võrreldes platseeboga. Asjaomaste teiste tulemusnäitajate eelmääratletud hierarhiline analüüs hõlmas vamorolooni 2 mg/kg ööpäevas TTSTAND-kiiruse muutust algtasemest võrreldes platseeborühmaga, 6 minuti kõnnitesti

(6 Minute Walk Test, 6MWT) kauguse muutust algtasemest vamorolooni annusega 6 mg/kg ööpäevas ja seejärel annusega 2 mg/kg ööpäevas võrreldes platseeboga.

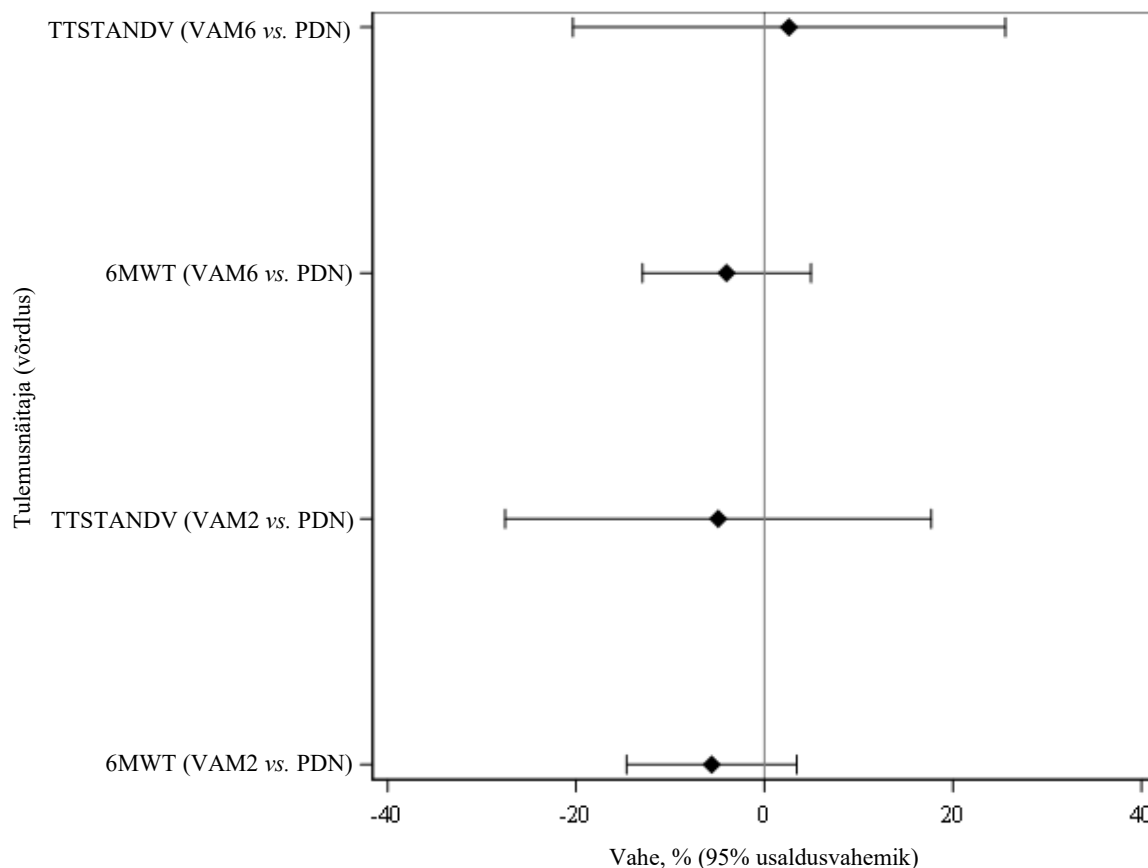
Ravi vamorolooni annusega 6 mg/kg ööpäevas ja 2 mg/kg ööpäevas aitas statistiliselt oluliselt parandada TTSTAND-kiiruse muutust ning 6 MWT-kauguse muutust uuringu algusest kuni 24. nädalani võrreldes platseeboga (vt tabel 2). Uuring 1 ei olnud kavandatud säilitama iga vamoroloonirühma ja prednisoonirühma võrdlemisel I tüüpi vea kogumäära, mistõttu on joonisel 1 üldine ravierinevuste hinnang tulemusnäitajate järgi, mis on väljendatud protsentuaalse muutusena algtasemest koos 95% usaldusvahemikega.

Tabel 3. Muutuste analüüs algtaseme suhtes vamorolooni annusega 6 mg/kg/ööpäev või vamorolooni annusega 2 mg/kg/ööpäev võrreldes platseeboga 24. nädalal (uuring 1)

TTSTAND-kiirus (püstitõusmist/s) / TTSTAND sekundites (s/püstitõusmine)	Platseebo	Vam 2 mg/kg/ööpäev	Vam 6 mg/kg/ööpäev	Pred 0,75 mg/kg/ööpäev
Algtaseme keskmine: püstitõusmist/s	0,20	0,18	0,19	0,22
Algtaseme keskmine: s/püstitõusmine	5,555	6,07	5,97	4,92
Keskmine muutus 24. nädalal Püstitõusmist/s	-0,012	0,031	0,046	0,066
Näitaja s/püstitõusmine paranemine	-0,62	0,31	1,05	1,24
Vahe platseeboga* Püstitõusmist/s s/püstitõusmine	-	0,043 (0,007; 0,079) 0,927 (0,042; 1,895)	0,059 (0,022; 0,095) 1,67 (0,684; 2,658)	ei antud ei antud
p-väärtus	-	0,020	0,002	ei antud
6MWT kaugus (m)	Platseebo	Vam 2 mg/kg/ööpäev	Vam 6 mg/kg/ööpäev	Pred 0,75 mg/kg/ööpäev
Keskmine algtase (m)	354,5	316,1	312,5	343,3
Keskmine muutus 24. nädalal	-11,4	+25,0	+24,6	+44,1
Vahe platseeboga*	-	36,3 (8,3; 64,4)	35,9 (8,0; 63,9)	ei antud
p-väärtus	-	0,011	0,012	ei antud

Keskmiised muutused ja vahed on mudelipõhised vähimruutude keskmised (*least-squares means*, LSM) ja keskmised vahed. Positiivsed arvud näitavad paranemist võrreldes algväärtusega. *Vähimruutude keskmise vahed koos 95% usaldusvahemikuga

Joonis 1. Vamorolooni ja prednisooni võrdlus motoorse funktsiooni ajastatud testides, mida analüüsiti protsentuaalsete muutustena algtaseme suhtes (MITT-1-populatsioon)



Testiandmed on standarditud, kasutades tulemusnäitajana protsentuaalset muutust algtasemest. Protsentiili muutused arvutatakse järgmiselt (väärtus arstivisiidi ajal – algtaseme väärtus) / algtaseme väärtus × 100%. VAM: vamoroloon, PDN: prednisoon

Kõik kahe tulemusnäitaja protsentuaalse muutuse väärtused sisestatakse ainsasse statistikamudelisse (korduvmõõtmiste segamudel; *mixed model for repeated measures*, MMRM).

Vamorolooni annuse 6 mg/kg ööpäevas korral säilisid kõigi 24 nädala järel tehtud alajäseme funktsiooni mõõtmiste paranenud tulemused suuresti 48 ravinädala jooksul, samas kui vamorolooni annusega 2 mg/kg ööpäevas olid efektiivsusnäitajate tulemused pigem vastuolus asjakohaste funktsionaalsete tulemusnäitajate, st TTSTAND-kiiruse ja 6MWT vähenemisega 48. nädalal, saavutades kliiniliselt olulisi erinevusi võrreldes vamorolooni annusega 6 mg/kg ööpäevas, kuid NSAA-skoori vähenemine oli minimaalne.

Patsientidel, kes viidi 1. uuringu 1. perioodi prednisooni annuselt 0,75 mg/kg ööpäevas üle vamoroloonile 6 mg/kg ööpäevas 2. perioodil, näis nende motoorse funktsiooni tulemusnäitajate osas kasulikkus säilivat, samas täheldati langust patsientidel, kes viidi üle vamoroloonile annuses 2 mg/kg ööpäevas.

Uuringu alguses olid vamorolooni rühmades lapsed kasvult lühemad (pikkuse z-skoori mediaan – 0,74 SD ja –1,04 SD annuste korral vastavalt 2 mg/kg/ööpäev ja 6 mg/kg/ööpäev) kui platseebot (– 0,54 SD) või prednisooni annuses 0,75 mg/kg/ööpäev (–0,56 SD) saanud lapsed. Pikkuse protsentiili ja pikkuse z-skoori muutus oli sarnane lastel, keda raviti vamorolooni või platseeboga 24 nädala jooksul, kuid see vähenes prednisooni korral. Uuringus 1 ei vähenenud pikkuse protsentiilid ja z-skoorid vamorolooni kasutamisel 48-nädalase uuringuperioodi jooksul. Üleminek 24 nädala järel 1. perioodi ravilt prednisooniga ravile vamorolooniga 2. perioodil põhjustas keskmise ja mediaanpikkuse z-skoori suurenemist kuni 48. nädalani.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Vamoroloon imendub hästi ja jaotub kiiresti kudedesse. Pärast suukaudset manustamist koos toiduga on $T_{\max}$ -i mediaan ligikaudu 2 tundi (vahemik 0,5...5 tundi).

Toidu toime

Vamorolooni manustamisel koos toiduga vähenes $C_{\max}$ kuni 8% võrra ja $T_{\max}$ hilines 1 tunni võrra võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Üldine süsteemne imendumine, mida mõõdeti kõveraalse pindala (AUC) põhjal, suurenes kuni 14% võrra, kui vamorolooni manustati koos toiduga. Täheldatud erinevused imendumises ei põhjusta kliiniliselt olulisi ekspositsiooni erinevusi, mistõttu võib vamorolooni manustada kas koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Vamorolooni näiv jaotusruumala Duchenne'i lihasdüstroofiaga patsiendil, kelle kehamass on 20 kg ja kes võtab vamorolooni, on populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal 28,5 l. Valgu seondumine *in vitro* on 88,1%. Vere ja plasma suhe on ligikaudu 0,87.

Biotransformatsioon

Vamoroloon metaboliseerub mitme I ja II etapi raja, nt glükuronidatsiooni, hüdroksüülimise ja redutseerimise kaudu. Peamised plasma- ja uriinimetaboliidid tekivad vahetult glükuronidatsioonil, samuti hüdrogeenimisel koos järgneva glükuronidatsiooniga. Spetsiifiliste UGT- ja CYP-ensüümide osalust vamorolooni metabolismis ei ole lõplikult tõendatud.

Eritumine

Peamine eritumisviis on metaboliseerumine, millele järgneb metaboliitide eritumine uriini ja väljaheitesse. Vamorolooni kliirens Duchenne'i lihasdüstroofiaga patsiendil, kelle kehamass on 20 kg ja kes võtab vamorolooni, on populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal 58 l/h. Vamorolooni eritumise lõplik poolväärtusaeg Duchenne'i lihasdüstroofiaga lastel on ligikaudu 2 tundi.

Ligikaudu 30% vamorolooni annusest eritub roojaga (15,4% muutumatuna) ja 57% vamorolooni annusest eritub uriiniga metaboliitidena (< 1% muutumatuna). Peamised metaboliidid uriinis on glükuroniidid.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Farmakokineetika on lineaarne ja vamorolooni ekspositsioon suureneb proportsionaalselt nii üksik- kui korduvannustega. Vamoroloon ei akumuleeru korduval manustamisel.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Vamorolooni toimet mõõduka maksakahjustuse korral (Childi-Pugh' B klass) uuriti inimestel. Vamorolooni $C_{\max}$ ja $AUC_{0\text{inf}}$ väärtused olid mõõduka maksakahjustusega isikutel ligikaudu 1,7 ja 2,6 korda suuremad kui vanuse, kehamassi ja soo alusel vastavatel tervetel täiskasvanutel. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel kehamassiga kuni 40 kg tuleb AGAMREE annust vähendada annuseni 2 mg/kg ööpäevas ning annuseni 80 mg patsientidel kehamassiga vähemalt 40 kg.

Olemasolevate andmete põhjal on vamorolooni ekspositsiooni suurenemine proportsionaalne maksatalitluse häire raskusega. Kerge maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass A) ei eeldata ravimi ekspositsiooni olulist suurenemist ning seetõttu ei soovitata annust kohandada.

Vamorolooni kasutamise kogemus raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass C) puudub ja nendele patsientidele ei tohi vamorolooni manustada (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidega kliinilised kogemused puuduvad. Vamoroloon ei eritu muutumatuna neerude kaudu ning ekspositsiooni suurenemist neerukahjustuse tõttu peetakse ebatõenäoliseks.

Transporteri vahendatud koostoimed

Vamoroloon ei ole P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 ega BSEP inhibiitor. Vamoroloon inhibeerib vähesel määral OAT3 ja MATE2-K transportereid *in vitro*. Vamoroloon ei ole P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K ega BSEP substraat.

Lapsed

Tasakaaluolekus olid vamorolooni C_{max} geomeetriline keskmine ja AUCi geomeetriline keskmine lastel vanuses 4...7 aastat hinnatuna populatsiooni farmakokineetika järgi vastavalt 1200 ng/ml (CV% = 26,8) ja 3650 ng/ml·h pärast ööpäevas 6 mg/kg vamorolooni manustamist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvannuse toksilisus

Korduv vamorolooni manustamine põhjustas hiirtel ja koertel triglütseriidide ja kolesterooli ning ka maksaensüümide sisalduse ajutist suurenemist. Mõlemal liigil täheldatud fokaalne maksapõletik/-nekroos võis olla tekkinud sekundaarselt hepatotsellulaarse hüpertroofia ja glükogeeni- ja lipiidikogumeid sisaldavate vakuoolide tekke tõttu, mis tõenäoliselt kajastab glükoneogeneesi stimuleerimist.

Pikaajaline vamorolooni manustamine põhjustas hiirtel ja koertel ka neerupealiste koore atroofiat, mis on seostatav hüpotalamuse-hüpofüüsi-neerupealiste telje teadaoleva supressiooniga glükokortikoidide poolt.

Lisaks põhjustas vamorolooni primaarne põletikuvastane toime mõlemal liigil kerge kuni mõõduka lümfotsüütide lagunemise põrnas, tüümuses ja lümfisõlmedes. Maksa ja neerupealiste kõrvaltoimete ning lümfoidsete muutuste tõttu hiirtel ja koertel ei saanud AUC põhjal välja töötada ohutuspriiri maksimaalse inimesele soovitatud annuse juures.

Genotoksilisus ja kantserogeensus

Vamoroloon ei avaldanud standardtestides genotoksilist potentsiaali. Kantserogeensusu uuringuid ei ole vamorolooniga tehtud, kuid preneoplastiliste kahjustuste puudumine pikaajalise toksilisuse uuringutes ja kogemused teiste glükokortikoidravimitega ei viita konkreetsele kantserogeensusu ohule.

Reproduktiiv- ja arengutoksilisus

Reproduktiivtoksilisuse ja arengutoksilisuse standarduuringuid ei ole tehtud. Vamorolooniga läbi viidud esialgne embrüofetaalse arengu uuring hiirtel näitas maksimaalse inimesele soovitatava annusega saavutatava kontsentratsiooniga sarnase kontsentratsiooni korral suulaelõhe suuremat esinemissagedust loodetel ja järglastel, mis viitab vamorolooni teratogeensele toimele. Kroonilise toksilisuse uuringus hiirtel ei mõjutanud vamoroloon sperma ja reproduktiivsete kudede arengut. Pärast pikaajalist manustamist täheldati koertel munandites mittetäielikult pöörduvat spermatotsüütide/spermatiidide degeneratsioone, mis põhjustasid munandimanustes oligospermia ja sugurakkude jääke. Lisaks vähenes eesnäärme näärmekude ja see sisaldas vähem sekreeti.

Emasloomadel põhjustas pikaajaline korduvannuste manustamine koertel lisaks osaliselt pöörduvat kahepoolset kollaskehade puudumist munasarjades. Isas- ja emasloomade viljakuse pärssimine on seostatav pikaajalise glükokortikoidravi teadaoleva häiriva toimega hüpotalamuse-hüpofüüsi-sugunäärmete teljel ja see tekkis maksimaalse inimesele soovitatud annuse AUC-põhise ohutuspriirita.

Toksilisus noorloomadele

Noortel isas- ja emashiirtel ning täiskasvanud hiirtel kattuvad vamorolooni peamised sihtelundid nagu neerupealiste kortikaalne atroofia ja vamorolooniga seotud hepatotsellulaarse degeneratsioon/nekroos.

Vamorolooniga seotud toimed, mida täheldati üksnes noortel hiirtel, olid mittekahjulik sääreluu ja kehapikkuse vähenemine isas- ja emasloomadel ning seda seostati aeglasema kasvu indutseerimisega. Lisaks täheldati emasloomadel alalõualuu süljenäärmete atsinaarrakkude hüpertroofiat. Kuigi kasvupeetus on teadaolev toime, mida seostatakse laste glükokortikoidraviga, ei ole süljenäärme leidude asjakohasus laste jaoks teada. Noorte isas- ja emashiirte üldise toksilisuse täheldatavat kahjulikku toimet mitteavaldava annuse tasemel (*no observed adverse effect level*, NOAEL) ei ole kehtestatud inimese kokkupuute ohutuspäi maksimaalse inimesele soovitatud annuse juures.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sidrunhappe monohüdraat (E 330)
Dinaatriumvesinikfosfaat (E 339)
Glütserool (E 422)
Apelsini lõhna- ja maitseaine
Puhastatud vesi
Naatriumbensoaat (E 211)
Sukraloos (E 955)
Ksantaankummi (E 415)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Enne avamist

3 aastat.

Pärast esmast avamist

3 kuud.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C) püstasendis

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Säilitustingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Merevaiguvärvi klaaspudel, mis sisaldab 100 ml suukaudset suspensiooni ja on suletud pitseeritud lastekindla polüpropüleenkorgiga, millel on väikese tihedusega polüetüleenist tihend.

Üks pakend sisaldab üht pudelit, üht (väikese tihedusega polüetüleenist) pudeliadapterit ja kaht identset (väikese tihedusega polüetüleenist) suusüstalt, mis on gradueeritud 0,1 ml kaupa vahemikus 0...8 ml.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Üht AGAMREE-ga suusüstalt võib kasutada kuni 45 päeva.

Kasutamine enteraalse toitmissondiga

AGAMREE-d võib manustada enteraalse toitmissondi kaudu (12...24 Fr) ilma tavalist väljakirjutatud annust muutmata või lahjendamata. AGAMREE-d ei tohi segada toiteseguga ega teiste ravimitega. Enteraalne toitmissond tuleb enne ja pärast AGAMREE manustamist loputada vähemalt 20 ml veega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1776/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. detsember 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Patsiendi hoiatuskaart

See patsient saab pikaajalist ravi AGAMREE-ga (vamoroloon), mis on dissotsiatiivne kortikosteroid Duchenne'i lihasdüstroofia pikaajaliseks raviks, ning on seetõttu füüsiliselt sõltuv igapäevasest steroidravist kui kriitilise tähtsusega ravimist.

Kui patsient tunneb end halvasti (liigväsimus, ootamatu nõrkus, oksendamine, kõhulahtisus, peapööritus või segasus), tuleb kaalutleda ägedat neerupealiste puudulikkust või adrenaalkriisi.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AGAMREE 40 mg/ml suukaudne suspensioon
vamoroloon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 40 mg vamorolooni.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumbensoati (E 211). Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne suspensioon

1 pudel, mis sisaldab 100 ml suukaudset suspensiooni.
1 sissevajutatav pudeliadapter.
Kaks 8 ml suusüstalt.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Loksutage hoolikalt enne kasutamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:
Pärast esmast avamist hoida pudelit külmkapis püstasendis.
Järelejäänud suspensioon tuleb ära visata 3 kuu jooksul pärast pudeli esmast avamist.

Esmase avamise kuupäev:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1776/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

AGAMREE

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

AGAMREE 40 mg/ml suukaudne suspensioon
vamoroloon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 40 mg vamorolooni.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumbensoaati (E 211). Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne suspensioon

100 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Loksutage hoolikalt enne kasutamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:
Pärast esmast avamist hoida pudelit külmkapis püstasendis.
Järelejäänud suspensioon tuleb ära visata 3 kuu jooksul pärast pudeli esmast avamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1776/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ei kohaldata

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

AGAMREE 40 mg/ml suukaudne suspensioon vamoroloon

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on AGAMREE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne AGAMREE võtmist
3. Kuidas AGAMREE-d võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas AGAMREE-d säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on AGAMREE ja milleks seda kasutatakse

AGAMREE on steroidne põletikuvastane ravim, mis sisaldab toimeainet vamorolooni.

AGAMREE-d kasutatakse Duchenne'i lihasdüstroofiaga vähemalt 4-aastaste patsientide raviks. Duchenne'i lihasdüstroofia on geneetiline haigus, mida põhjustavad defektid düstrofiini geenis, mis tavaliselt toodab valku, mis hoiab lihaseid terve ja tugevana. Duchenne'i lihasdüstroofiaga patsientidel seda valku ei teki ja organism ei suuda kasvatada uusi lihasrakke ega asendada kahjustatud lihaskude. See nõrgestab organismi lihaseid aja jooksul.

AGAMREE-d kasutatakse lihasejõu stabiliseerimiseks või parendamiseks Duchenne'i lihasdüstroofiaga patsientidel.

2. Mida on vaja teada enne AGAMREE võtmist

AGAMREE-d ei tohi võtta,

- kui olete vamorolooni või selle ravimi mis tahes muude koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on raske maksahaigus;
- kui kavatsete lasta end vaktsineerida või teid on viimase 6 nädala jooksul vaktsineeritud elusvaktsiinide või nõrgestatud elusvaktsiinidega (nt leetrite, mumps, punetiste või tuulerõugete vastu). Pidage nõu oma arstiga, kui teid juba ravitakse AGAMREE-ga ja planeerite sellist vaktsineerimist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne AGAMREE kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Endokriinfunktsiooni muutused: neerupealiste puudulikkus

AGAMREE vähendab kortisooli (teatud hormooni) kogust, mida teie organism saab toota. Seda nimetatakse neerupealiste puudulikkuseks.

- AGAMREE kogust ei tohi vähendada ega lõpetada AGAMREE võtmist ilma arstiga nõu pidama; kui vähendate või lõpetate AGAMREE kasutamise järsult mõne päeva jooksul, võivad teil tekkida neerupealiste ägeda puudulikkuse sümptomid (nt liigväsimus, peapööritus või segasus), mis võivad olla eluohtlikud; arst peab teie ravi üksikasjalikumalt jälgima, kui muudate annust.
- Kui teil on ebaharilik stress (nt äge infektsioon, traumavigastused või suur kirurgiline protseduur), võite vajada neerupealiste ägeda puudulikkuse ennetamiseks lisaks steroidravimit. Arutage oma arstiga, mida teha ebatavalise stressi korral enne ravi alustamist AGAMREE-ga.
- Kui teid ravitakse muu kortikosteroidiga, nt prednisooniga, saate AGAMREE-le üle minna kohe, kuid teie arst annab teile nõu, mis AGAMREE annust peate võtma.
- Kui teil on feokromotsütoom (neerupealiste teatud tüüpi kasvaja), jälgib arst teie ravi üksikasjalikumalt.

OLULINE: AGAMREE pakendis on patsiendi hoiatuskaart, mis sisaldab olulist ohutusteavet adrenaalkriisi kohta. Kandke seda kaarti alati kaasas.

Kehamassi suurenemine

- AGAMREE võib peamiselt esimestel ravikuudel suurendada teie söögiisu ja seega kehakaalu; arst või meditsiiniõde nõustab toitumise osas enne ravi ja ravi ajal.

Muutunud kilpnäärmetalitlusega patsiendid

- Kui teil on hüpotüreos (kilpnäärme alatalitus) või hüpertüreos (kilpnäärme liigtalitus), võib arst teie ravi üksikasjalikumalt jälgida või annust muuta.

Oftalmoloogilised toimed

- Kui teil või teie pereliikmel on glaukoom (silma suurenenud siserõhk), võib arst teie ravi üksikasjalikumalt jälgida.

Suurem infektsioonirisk

AGAMREE võib vähendada teie loomulikke vastupanuvõimet infektsioonidele,

- kui teil on nõrgenenud immuunvastus (immuunpuudulikkuse sündroomi, haiguse või immuunsüsteemi pärssivate muude ravimite tõttu), võib arst teie ravi üksikasjalikumalt jälgida;
- kui teil tekib ravi ajal AGAMREE-ga infektsioon, võib arst teie ravi üksikasjalikumalt jälgida ning võite vajada ravi täiendava steroidravimiga.

Melliitdiabeet

- AGAMREE kasutamine aastate jooksul võib suurendada melliitdiabeedi (suhkurtõve) tekke tõenäosust; arst võib regulaarselt kontrollida teie vere glükoosisaldust.

Vaktsineerimine

- Kui kavatsete vaktsineerida nõrgestatud elusvaktsiini või elusvaktsiiniga, peab vaktsineerimine toimuma vähemalt 6 nädalat enne ravi alustamist AGAMREE-ga.
- Kui teil ei ole kunagi olnud tuulerõugeid või teid ei ole tuulerõugete vastu vaktsineeritud, võite enne ravi alustamist AGAMREE-ga arutada vaktsineerimist oma arstiga.

Trombemboolilised tüsistused

- Kui teil on olnud trombemboolilisi tüsistusi (trombid organismis) või haigusi, mis suurendavad teil vere hüübimise riski, võib olla arstil vaja teie ravi üksikasjalikumalt jälgida.

Maksakahjustus

- Kui teil on maksahaigus, võib arst teie annust muuta.

Lapsed

Ärge andke AGAMREE-d alla 4-aastastele lastele, sest seda ei ole selles patsiendirühmas testitud.

Muud ravimid ja AGAMREE

Teatage oma arstile või apteekrile, kui kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Teatage oma arstile, kui võtate mõnd järgmist ravimit:

- epilepsiahoogude ja neuropaatilise valu ravimid, nt karbamasepiin või fenütoiin, sest need võivad mõjutada ravimi toimet;
- seennakkuste (sh kandidiaasi ja aspergilloosi) ravimid triasoolid (nt itrakonasool ja vorikonasool), sest need võivad mõjutada ravimi toimet;
- teatud antibiootikumid – makroliidid (nt klaritromütsiin) või nn ketoliidid (nt telitromütsiin) –, sest need võivad mõjutada ravimi toimet;
- teatud antibiootikumid rifamütsiinid, nt rifampitsiin, sest need võivad mõjutada ravimi toimet;
- spironolaktoon või eplerenoon, kaaliumi säästvad diureetikumid (ravimid, mis suurendavad uriinieritust), mida võidakse kasutada vererõhu alandamiseks ja kardiovaskulaarse funktsiooni kaitseks, sest neil võib olla mõni AGAMREE-ga sarnane toime; arst võib jälgida kaaliumisisaldust ja muuta nende ravimite annust;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*), depressiooni ja emotsionaalsete häirete taimne ravim, sest see võib mõjutada ravimi toimet.

Kui vajate vaktsiini, pidage kõigepealt nõu oma arstiga (vt lõik 2: „AGAMREE-d ei tohi võtta“). Enne ravi alustamist AGAMREE-ga ei tohi teile manustada teatud tüüpi vaktsiini (elus- või nõrgestatud elusvaktsiini) kuni 6 nädalat, sest selle kombinatsiooni korral võivad need vaktsiinid tekitada sama infektsiooni, mida nad eeldatavasti ennetavad.

AGAMREE koos toidu ja joogiga

Ravi ajal AGAMREE-ga tuleb hoiduda greibist ja greibimahlast, sest need võivad mõjutada ravimi toimet.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Kui olete rase, ei tohi te AGAMREE-d kasutada, välja arvatud juhul, kui arst on seda selgelt määranud.

Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate ravi ajal AGAMREE-ga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Loomkatsed on näidanud, et pikaajaline ravi AGAMREE-ga võib kahjustada meeste ja naiste viljakust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Arutage arstiga, kas haigus võimaldab teil juhtida sõidukeid, sealhulgas jalgratast, ja kasutada masinaid ohutult. AGAMREE ei mõjuta eeldatavasti autojuhtimise, jalgrattasõidu ega masinate käsitlemise võimet.

AGAMREE sisaldab naatriumbensoaati ja naatriumi

AGAMREE sisaldab 1 mg naatriumbensoaati (E211) ühes milliliitris.

AGAMREE sisaldab vähem kui 23 mg naatriumi 7,5 ml kohta ja on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas AGAMREE-d võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

AGAMREE soovitatav annus sõltub teie kehamassist ja vanusest.

Kui olete vähemalt 4-aastane ja kaalute alla 40 kg, on annus tavaliselt 6 mg kehamassi kg kohta, mida võetakse üks kord ööpäevas.

Kui olete vähemalt 4-aastane ja kaalute vähemalt 40 kg, on annus tavaliselt 240 mg, mida võetakse üks kord ööpäevas.

Kui teil tekivad ravi ajal AGAMREE-ga teatud kõrvalnähud (vt lõik 4), võib arst teie annust vähendada või ravi ajutiselt või püsivalt lõpetada. Kui teil on maksahaigus, võib arst annust vähendada.

Seda ravimit võetakse suu kaudu. AGAMREE-d tohib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 2 „AGAMREE koos toidu ja joogiga“).

Ravimi väljatõmbamiseks kasutage üht pakendis olevat suusüstalt. Annuse mõõtmiseks kasutage ainult neid suusüstlaid. Teie arst ütleb teile, kui palju ravimit peate igapäevase annuse jaoks süstlaga välja tõmbama.

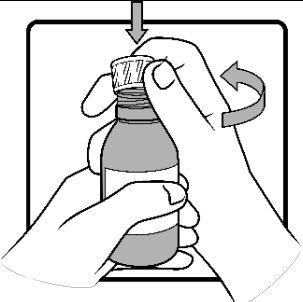
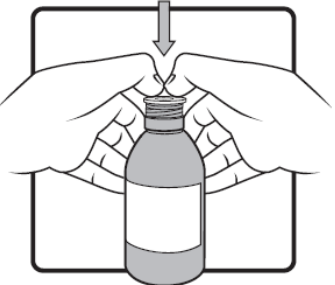
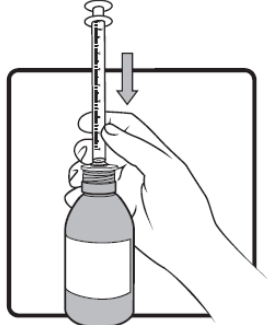
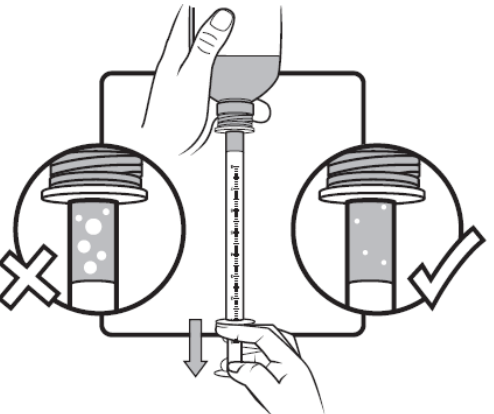
Hooldajad peavad abistama AGAMREE manustamisel, eelkõige suusüstalde kasutamisel ettenähtud annuse mõõtmiseks ja manustamiseks.

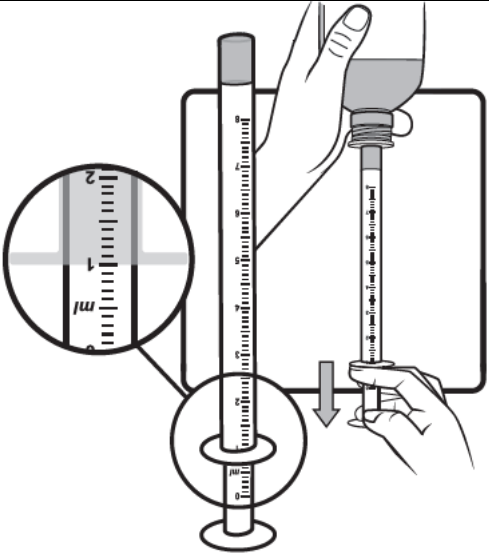
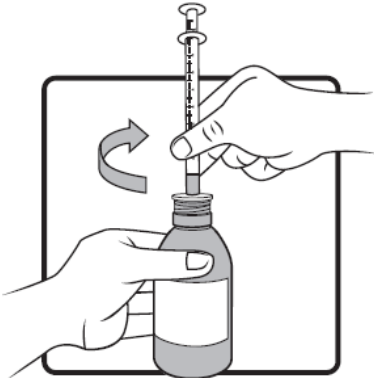
Loksutage pudelit hästi enne ravimi väljatõmbamist süstlaga. Tõmmake annus suusüstlasse, seejärel tühjendage süstal kohe aeglaselt otse suhu. Lisateave, kuidas annust mõõta ja õigesti võtta, on juhistes allpool. Kui te ei ole kindel, kuidas suusüstalt kasutada, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

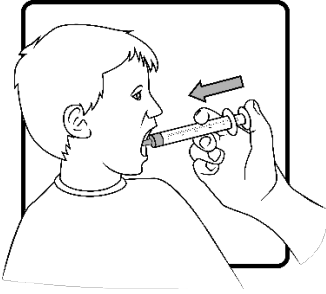
Pärast määratud annuse võtmist võtke suusüstal lahti, loputage süstalt ja kolbi külma kraanivee all ning kuivatage õhu käes. Hoidke puhastatud suusüstalt pakendis kuni järgmise kasutamiseni. Suusüstalt tohib kasutada ainult kuni 45 päeva. Seejärel visake see ära ja kasutage pakendis olevat teist suusüstalt. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

KUIDAS MUUTA AGAMREE SUUKAUDSE SUSPENSIOONI ANNUS MANUSTAMISKÕLBLIKUKS

Enne AGAMREE võtmist/andmist		
1. etapp	Veenduge, et lastekindel pudelikork on kindlalt kinni ja loksutage pudelit korralikult.	

2. etapp	Eemaldage lastekindel pudelikork, surudes seda tugevalt alla ja pöörates vastupäeva.	
3. etapp	Asetage pudeliadapter kindlalt pudelisse. Seda tuleb teha esimesel korral, kui avate pudeli. Seejärel peab adapter jääma pudelisse. Kui pillate pudeliadapteri maha, puhastage see külma voolava vee all ja kuivatage õhu käes vähemalt 2 tundi.	
AGAMREE annuse manustamiskõlblikuks muutmine		
4. etapp	Hoidke pudelit püstasendis. Enne suusüstla otsa sisestamist pudeliadapterisse suruge kolb täielikult lõpuni suusüstla otsa suunas. Asetage ots kindlalt pudeliadapteri avasse.	
5. etapp	Hoidke süstalt paigal ja keerake pudel ettevaatlikult tagurpidi. Tõmmake kolb aeglaselt välja, kuni soovitud kogus ravimit jõuab suusüstlasse. Kui suusüstlas on suuri õhumulle (nagu on näha joonisel vasakul) või olete tõmmanud vale annuse AGAMREE-d, sisestage süstla ots kindlalt pudeliadapterisse, hoides pudelit püstasendis. Suruge kolb kogu ulatuses alla, nii et AGAMREE voolaks tagasi pudelisse, ja korrake 4. ...6. etappi.	

6. etapp	Kontrollige, mis annuse milliliitrites (ml) määras teile arst. Vaadake gradatsiooni, et lugeda annust milliliitrites (ml) kolvilt, nagu on näidatud joonisel paremal. Kujutatud skaalal vastab iga joon 0,1 ml-le. Näites kasutatakse 1 ml annust. Ärge võtke rohkem kui ettenähtud ööpäevane annus.	
7. etapp	Pöörake kogu pudel õigetpidi püstasendisse ja eemaldage suusüstal ettevaatlikult pudelilt. Ärge hoidke suusüstalt kolvist, sest kolb võib tulla süstlast välja.	

AGAMREE manustamine		
8. etapp	Ärge segage ravimit enne manustamist ühegi vedelikuga. Ravimi võtmise ajal peab patsient sirgelt istuma. Süstal tühjendatakse otse suhu. . Süstla tühjendamiseks vajutage kolbi ettevaatlikult. Ärge suruge kolbi jõuga. Et vältida lämbumisriski, ärge pihustage ravimit suu tagaossa ega kurku.	
Pärast AGAMREE manustamist		
9. etapp	Pärast iga kasutamist suletakse pudel lastekindla korgiga.	
10. etapp P	Võtke suusüstal lahti, loputage voolava külma vee all ja kuivatage õhu käes enne järgmist kasutamist. Üht AGAMREE-ga suusüstalt võib kasutada kuni 45 päeva.	

Enteraalne toitmissond

AGAMREE-d võib manustada enteraalse toitmissondi kaudu, järgides enteraalse toitmissondi komplektis sisalduvaid juhiseid. Tuleb kasutada AGAMREE tavalist väljakirjutatud annust, lahjendamine ei ole vajalik. Ärge segage seda toiteseguga ega teiste ravimitega. Enne ja pärast AGAMREE manustamist tuleb sondi loputada, kasutades enteraalse toitmissondi komplektis sisalduvat süstalt. Süstla loputamiseks tuleb kasutada vähemalt 20 ml vett.

Kui te võtate AGAMREE-d rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju AGAMREE-d, pöörduge nõu saamiseks oma arsti või haigla poole. Näidake AGAMREE pakendit ja käesolevat infolehte. Vaja võib olla ravi.

Kui te unustate AGAMREE-d võtta

Ärge võtke rohkem AGAMREE-d ega korrake annust.
Võtke järgmine annus tavapäraselt.
Küsimuste korral pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.

Kui te lõpetate AGAMREE võtmise

Võtke AGAMREE-d nii kaua, kui arst seda soovib. Enne AGAMREE-ga ravi lõpetamist pidage nõu oma arstiga, sest soovimatute kõrvaltoimete vältimiseks tuleb annust vähendada järk-järgult.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ravi AGAMREE-ga põhjustab neerupealiste puudulikkust. Enne ravi alustamist AGAMREE-ga pidage nõu oma arstiga (lisateabe saamiseks vt lõik 2).

Järgmistest AGAMREE kasutamisel on teatatud väga sageda esinemissagedusega (võivad esineda enam kui 1 patsiendil 10st):

- Ümmargusem, turses nägu (Cushingi sündroom)
- Kehamassi suurenemine
- Isu suurenemine
- Ärrituvus
- Oksendamine

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud sageli (võivad esineda kuni 1 patsiendil 10st):

- Kõhuvalu
- Ülakõhuvalu
- Kõhulahtisus
- Peavalu

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas AGAMREE-d säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil märke „EXP“ järel. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Pärast AGAMREE esmast avamist hoidke pudelit külmkapis (2...8 °C) püstasendis. Ravimit tohib hoida külmkapis kuni 3 kuud.

Visake kasutamata ravim ära 3 kuu jooksul pärast pudeli esmast avamist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida AGAMREE sisaldab

Toimeaine on vamoroloon. Üks ml suspensiooni sisaldab 40 mg vamorolooni.

Teised koostisosad on sidrunhappe monohüdraat (E 330), dinaatriumvesinikfosfaat (E 339), glütserool (E422), apelsini lõhna- ja maitseaine, puhastatud vesi, naatriumbensoaat (E 211) (vt lõik 2, „AGAMREE sisaldab naatriumbensoati“), sukraloos (E 955), ksantaankummi (E 415) ja vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks). Vt lõik 2, „AGAMREE sisaldab naatriumbensoati ja naatriumi“.

Kuidas AGAMREE välja näeb ja pakendi sisu

AGAMREE on valge või valkjas suukaudne suspensioon. Seda turustatakse merevaiguvärvi klaaspudelis, millel on polüpropüleenist avamist tuvastada võimaldav lastekindel kork, millel on väikese tihedusega polüetüleenist tihend. Pudel sisaldab 100 ml suukaudset suspensiooni. Igas pakendis on üks pudel, pudeliadapter ja kaks identset suusüstlast annustamiseks. Suusüstlad on gradueeritud 0,1 ml kaupa vahemikus 0...8 ml.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.