

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AGAMREE 40 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra suspensiota sisältää 40 mg vamorolonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra suspensiota sisältää 1 mg natriumbentsoaattia (E 211).

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio.

Valkoinen tai lähes valkoinen suspensio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

AGAMREE on tarkoitettu Duchennen lihasdystrofian (DMD) hoitoon vähintään 2-vuotiailla potilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

AGAMREE-hoidon saavat aloittaa ainoastaan erikoislääkärit, joilla on kokemusta Duchennen lihasdystrofian hoidosta.

Annostus

Suosittelun annos vamorolonia on 6 mg/kg kerran vuorokaudessa alle 40 kg painavilla potilailla.

Vähintään 40 kg painavilla potilailla vamorolonin suositeltu annos on 240 mg (vastaa 6 ml:aa) kerran vuorokaudessa.

Vuorokausiannos voidaan titrata pienemmäksi arvoon 4 mg/kg/vrk tai 2 mg/kg/vrk yksilöllisen sietokyvyn perusteella. Potilaille on annettava annosalueen suurinta siedettävää annosta.

Taulukko 1: Annostustaulukko

	6 mg/kg/vrk		4 mg/kg/vrk		2 mg/kg/vrk	
Paino (kg)	Annos (mg)	Annos (ml)	Annos (mg)	Annos (ml)	Annos (mg)	Annos (ml)
8–9	48	1,2	32	0,8	16	0,4
10–11	60	1,5	40	1	20	0,5

	6 mg/kg/vrk		4 mg/kg/vrk		2 mg/kg/vrk	
Paino (kg)	Annos (mg)	Annos (ml)	Annos (mg)	Annos (ml)	Annos (mg)	Annos (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 tai enemmän	240	6	160	4	80	2

Vamoroloniannosta ei saa pienentää äkillisesti, jos hoitoa on annettu yli viikon ajan (ks. kohta 4.4). Annosta on pienennettävä vähitellen viikkojen kuluessa pienentämällä sitä kerrallaan noin 20 prosentilla edelliseen annostasoon verrattuna. Jokaisen pienennysvaiheen kesto on mukautettava yksilöllisen sietokyvyn mukaan.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A).

Vamorolonin suositeltu vuorokausiannos keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B) sairastaville potilaille on 2 mg/kg/vrk korkeintaan 40 kg painaville ja 80 mg potilaille, joiden paino on vähintään 40 kg (ks. kohta 5.2). Potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C), ei saa hoitaa vamorolonilla. Ks. kohta 4.3 ja 4.4.

Pediatriset potilaat

AGAMREE-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

AGAMREE on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. AGAMREE on mieluiten otettava ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

Oraalisuspensio on sekoitettava uudelleen ravistamalla pulloa ennen antamista.

Vain lääkevalmisteen mukana toimitettua oraaliiruiskua saa käyttää AGAMREE-annoksen mittaamiseen millilitroina. Kun tarvittava annos on vedetty oraaliiruiskuun, se annetaan suoraan suuhun.

Käytön jälkeen oraaliiruisku puretaan, huuhdellaan kylmän juoksevan vesijohtoveden alla, ja sen annetaan ilmakeivua. Sitä tulee säilyttää laatikossaan seuraavaan käyttöön saakka. Oraaliiruiskua

voidaan käyttää enintään 45 päivän ajan, minkä jälkeen se on hävitettävä ja otetaan käyttöön toinen pakkauksessa oleva oraaliruisku.

AGAMREE-oraalisuspension anto enteraalisen ruokintaletkun kautta

AGAMREE-oraalisuspensio voidaan antaa enteraalisen ruokintaletkun kautta (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C).

Elävien tai elävien heikennettyjen rokotteiden käyttö hoitoa edeltävien kuuden viikon aikana ja hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Endokriinisen toiminnan muutokset

Vamoroloni aiheuttaa muutoksia endokriinisissä toiminnoissa, etenkin pitkäaikaisessa käytössä.

Lisäksi potilailla, joilla on muutoksia kilpirauhasen toiminnassa tai feokromosytooma, endokriinisten vaikutusten riski voi olla suurentunut.

Lisämunuaisen vajaatoiminnan riski

Vamoroloni aiheuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (HPA-akselin) annosriippuvaista ja korjautuvaa suppressiota, joka voi johtaa sekundaariseen lisämunuaisen vajaatoimintaan, joka voi jatkua kuukausia pitkäkestoisen hoidon lopettamisen jälkeen. Kroonisen lisämunuaisen vajaatoiminnan aste vaihtelee potilaiden keskuudessa, ja se riippuu annoksesta ja hoidon kestosta.

Akuutti lisämunuaisen vajaatoiminta (tunnetaan myös lisämunuaiskriisinä) voi ilmetä lisääntyneen stressin aikana tai jos vamoroloniannosta pienennetään tai se lopetetaan äkillisesti. Tämä tila voi olla hengenvaarallinen. Lisämunuaiskriisin oireita voivat olla voimakas väsymys, yllättävä voimattomuus, oksentelu, huimaus tai sekavuus. Riskiä lievennetään pienentämällä annosta vähitellen, kun annosta titrataan pienemmäksi tai hoito lopetetaan (ks. kohta 4.2).

Lisääntyneen stressin, kuten akuutin infektion, traumaattisten vammojen tai kirurgisen toimenpiteen, aikana potilaita on seurattava akuutin lisämunuaisen vajaatoiminnan oireiden varalta, ja tavanomaista AGAMREE-hoitoa on täydennettävä väliaikaisesti systeemisellä hydrokortisonilla lisämunuaiskriisin riskin ehkäisemiseksi. AGAMREE-annoksen suurentamisen vaikutuksista stressitilanteissa ei ole tietoja.

Potilasta on kehoitettava pitämään mukanaan potilaskortti, jossa annetaan tärkeää turvallisuustietoa lisämunuaiskriisin varhaisen tunnistamisen ja hoidon tueksi.

Steroideihin liittyvä ”vieroitusoireyhtymä”, joka ei ilmeisesti liity lisämunuaiskuoren vajaatoimintaan, voi ilmetä myös glukokortikoidien äkillisen lopettamisen jälkeen. Oireyhtymän oireita ovat esimerkiksi ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, letargia, päänsärky, kuume, nivelkipu, hilseily, lihaskipu ja/tai painonlasku. Näiden vaikutusten katsotaan johtuvan enimmäkseen glukokortikoidipitoisuuden äkillisestä muutoksesta kuin alhaisesta glukokortikoidipitoisuudesta.

Siirtyminen glukokortikoidihoidosta AGAMREE-hoitoon

Potilaat voivat vaihtaa suun kautta annettavasta glukokortikoidihoidosta (kuten prednisonista tai deflatsakortista) AGAMREE-hoitoon ilman hoidon keskeyttämistä tai aiemman glukokortikoidiannoksen pienentämistä. Aiemmin kroonisia glukokortikoideja käyttäneiden potilaiden

on siirryttävä käyttämään AGAMREE-valmistetta annoksella 6 mg/kg/vrk lisämunuaiskriisin riskin minimoimiseksi.

Painonnousu

Vamoroloniin liittyy annoksesta riippuvainen ruokahalun lisääntyminen ja painonnousu, pääasiassa ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Ikätasolle sopivia ruokavalio-ohjeita on annettava ennen AGAMREE-hoitoa ja sen aikana DMD-potilaiden ravitsemuksen hallintaa koskevien yleisten suositusten mukaisesti.

Käyttöä koskevat seikat potilailla, joiden kilpirauhasen toiminta on muuttunut

Glukokortikoidien metabolinen puhdistuma voi olla heikentynyt kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja kiihtynyt liikatoimintaa sairastavilla potilailla. Ei tiedetä, onko vaikutus samanlainen vamorolonin osalta, mutta muutokset potilaan kilpirauhasen tilassa voivat edellyttää annoksen muuttamista.

Silmiin kohdistuvat vaikutukset

Glukokortikoidit voivat aiheuttaa takakapselin alaista kaihia, glaukoomaa, joka voi vahingoittaa näköhermoja, ja ne voivat lisätä bakteerien, sienten tai virusten aiheuttamien sekundaaristen silmäinfektioiden riskiä.

AGAMREE-valmisteen käyttöön liittyvää silmään kohdistuvien vaikutusten riskiä ei tunneta.

Suurentunut infektioiden riski

Tulehdusvasteen ja immuunitoiminnan estäminen voi lisätä alttiutta infektioille ja niiden vakavuutta. Piilevien infektioiden aktivoituminen tai samanaikaisten infektioiden paheneminen voi olla mahdollista. Kliininen ilmentymä voi usein olla epätyypillinen, ja vakavat infektiot voivat peittyä, ja ne voivat edetä pitkälle, ennen kuin ne tunnistetaan. Nämä infektiot voivat olla vaikeita ja joskus kuolemaan johtavia.

Vaikka vamorolonin kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu infektioiden esiintyvyyden tai vaikeusasteen kasvua, rajallisen pitkäaikaisen kokemuksen perusteella ei voida sulkea pois lisääntyntä infektioriskiä.

Infektioiden kehittymistä on seurattava. Pitkäkestoisen vamorolonihoitoa aikana on sovellettava diagnosointi- ja hoitostrategioita potilaisiin, joilla on infektion oireita. Lisähoitoa hydrokortisonilla on harkittava vamorolonihoitoa saavilla potilailla, joilla on keskivaikeita tai vaikeita infektioita.

Diabetes

Pitkäaikainen kortikosteroidihoito voi lisätä diabetes mellituksen riskiä.

Vamorolonin kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia glukoosiaineenvaihdunnassa. Pitkäaikaiset tiedot ovat rajalliset. Veren glukoosipitoisuutta on seurattava säännöllisin väliajoin potilailla, joita hoidetaan pitkäaikaisesti vamorolonilla.

Rokottaminen

Vaste eläviin tai eläviin heikennettyihin rokotteisiin voi olla muuttunut potilailla, joita hoidetaan glukokortikoideilla.

AGAMREE-hoitoon liittyvää riskiä ei tunneta.

Eläviä heikennettyjä tai eläviä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet on annettava vähintään 6 viikkoa ennen AGAMREE- hoidon aloittamista.

Potilaille, joilla ei ole aiemmin ollut vesirokkoa tai jotka eivät ole saaneet rokotusta sitä vastaan, on annettava rokotukset varicella zoster -virusta vastaan ennen AGAMREE-hoitoa.

Tromboemboliset tapahtumat

Glukokortikoideilla tehty havainnoivat tutkimukset ovat osoittaneet, että tromboemboliariski (mukaan lukien laskimotromboembolia) on suurentunut etenkin suurien kumulatiivisten glukokortikoidiannosten yhteydessä.

AGAMREE-hoitoon liittyvää riskiä ei tunneta. AGAMREE-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on tromboembolisia häiriöitä tai saattaa olla taipumusta niihin.

Anafylaksia

Harvinaisissa tapauksissa glukokortikoidihoitoa saaneilla potilailla on ilmennyt anafylaksiaa.

Vamorolonilla on rakenteellisia yhtäläisyyksiä glukokortikoidien kanssa, ja sitä on käytettävä varoen potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä glukokortikoideille.

Maksan vajaatoiminta

Vamorolonia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksavaurio (Child-Pugh-luokka C), eikä sitä saa antaa tällaisille potilaille (ks. kohta 4.3).

Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

UGT:n estäjät

Lääkkeiden välisten sellaisten yhteisvaikutusten mahdollisuutta, johon liittyy UGT-entsyymejä, ei ole arvioitu täysimittaisesti, joten kaikkia UGT-entsyymien estäjiä on vältettävä samanaikaisena lääkityksenä, ja jos niille on lääketieteellinen tarve, niitä on käytettävä varoen.

Apuaineet

Natriumbentsoaatti

Yksi millilitra tätä lääkevalmistetta sisältää 1 mg natriumbentsoaattia, mikä vastaa 100 mg:aa/100 ml.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 7,5 millilitraa kohden eli se on käytännössä natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Vamoroloni toimii mineralokortikoidireseptorissa antagonistina. Vamorolonin käyttö yhdessä mineralokortikoidireseptorin antagonistin kanssa voi lisätä hyperkalemian riskiä. Hyperkalemiatapauksia ei ole havaittu potilailla, jotka käyttävät vamorolonia yksinään tai yhdistettynä eplerenoniin tai spironolaktoniin. Kaliumpitoisuuden seuranta kuukauden kuluttua vamorolonin ja mineralokortikoidireseptorin antagonistin yhdistelmän käytön aloittamisesta on suositeltavaa. Jos hyperkalemiaa esiintyy, on harkittava mineralokortikoidireseptorin antagonistin annoksen pienentämistä.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus vamoroloniin

Kun samanaikaisesti annettiin itrakonatsolia, joka on vahva CYP3A4:n estäjä, plasman pitoisuus-aikakäyrän alla oleva vamorolonin pinta-ala suureni 1,45-kertaiseksi terveillä koehenkilöillä. Kun vamorolonia annetaan vahvojen CYP3A4:n estäjien (esim. telitromysiini, klaritromysiini, vorikonatsoli, greippimehu) kanssa, suositeltu annos on 4 mg/kg/vrk.

Vahvat CYP3A4:n indusioijat tai vahvat PXR:n indusioijat (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, rifampisiini, mäkikuisma) voivat vähentää vamorolonin pitoisuuksia plasmassa ja johtaa aineen tehottomuuteen, minkä vuoksi olisi harkittava vaihtoehtoisia hoitomuotoja, jotka eivät ole vahvoja CYP3A4-aktiivisuuden indusioijia. Samanaikainen hoito keskivahvalla PXR:n tai CYP3A4:n indusioijalla on tehtävä varoen, koska vamorolonin pitoisuus plasmassa voi pienentyä merkittävästi.

Kuljettajaproteiinivälitteiset yhteisvaikutukset

Vamoroloni ei ole P-gp:n, BCRP:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n, OCT2:n, OAT1:n, MATE1:n tai BSEP:n estäjä. Vamoroloni on osoittanut heikkoa OAT3- ja MATE2-K-kuljettajien estovaikutusta *in vitro*. Vamoroloni ei ole seuraavien substraatti: P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K tai BSEP.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vamorolonin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Vamorolonin lisääntymistoksisuutta selvittäneissä, eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Glukokortikoidit on yhdistetty erityyppisiin epämuodostumiin (suulakihalkiot, luuston epämuodostumat) eläimillä tehdyissä tutkimuksissa.

AGAMREE-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa vamorolonilla.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä AGAMREE-hoidon aikana.

Imetys

Vamorolonin tai sen metaboliittien erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoja. Vastasyntyneisiin/vauvoihin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava AGAMREE-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja vamorolonin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole.

Pitkäaikainen vamorolonihoito esti urosten ja naaraiden hedelmällisyyttä koirilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

AGAMREE-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vamorolonin yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset annoksella 6 mg/kg/vrk ovat Cushingin oireyhtymän oireet (28,6 %), oksentelu (14,3 %), painonnousu (10,7 %) ja ärtyisyys (10,7 %). Nämä

reaktiot riippuvat annoksesta, niistä raportoidaan yleensä hoidon ensimmäisinä kuukausina, ja ne yleensä vähenevät tai vakiintuvat ajan mittaan jatkuvalla hoidolla.

Vamoroloni johtaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin suppressioon, joka on yhteydessä annokseen ja hoidon keston. Akuutti lisämunuaisen vajaatoiminta (lisämunuauskriisi) on vakava vaikutus, joka voi ilmetä lisääntyneen stressin aikana tai jos vamoroloniannosta pienennetään tai se lopetetaan äkillisesti (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinluokkajärjestelmän ja yleisyyden mukaisesti. Taulukko sisältää haittavaikutuksia potilailla, joita on hoidettu vamorolonilla annoksella 6 mg/kg/vrk satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) (mukaan lukien yksittäiset tapaukset) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2: Haittavaikutukset

Elinluokka	Haittavaikutus (suositeltava termi)	Esiintyvyys
Umpieritys	Cushingin oireyhtymän oireet	Hyvin yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Painonnousu Lisääntynyt ruokahalu	Hyvin yleinen
Psyykkiset häiriöt	Ärtisyys	Hyvin yleinen
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu Vatsakipu Ylävatsakipu Ripuli	Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen
Hermosto	Päänsärky	Yleinen

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Cushingin oireyhtymän oireet

Cushingin oireyhtymän oireet (hyperkortisolismi) olivat yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus (28,6 %) vamorolonin annoksella 6 mg/kg/vrk. Cushingin oireyhtymän oireita esiintyi harvemmin vamorolonia 2 mg/kg/vrk saaneiden ryhmässä (6,7 %). Kliinisessä tutkimuksessa Cushingin oireyhtymän oireita ilmoitettiin lievänä tai kohtalaisena ”kasvoissa näkyvänä painonnousuna” tai ”kasvojen pyöristymisenä”. Suurimmalla osalla potilaista, joilla oli Cushingin oireyhtymän oireita, niitä ilmeni ensimmäisten kuuden kuukauden aikana (28,6 prosentilla kuukausina 0–6 ja 3,6 prosentilla kuukausina 6–12 vamoroloniannoksella 6 mg/kg/vrk), eivätkä oireet johtaneet hoidon keskeyttämiseen.

Käyttäytymiseen liittyvät ongelmat

Käyttäytymiseen liittyvistä ongelmista ilmoitettiin kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana useammin vamorolonia 6 mg/kg/vrk saaneilla potilailla (21,4 %) kuin vamorolonia 2 mg/kg/vrk saaneilla (16,7 %) tai lumelääkettä saaneilla (13,8 %), johtuen lisääntyneestä määrästä tapauksia, joita kuvailtiin lievänä ärtisyytenä (10,7 prosentilla potilaista annoksella 6 mg/kg/vrk, mutta ei yhdelläkään potilaalla annoksella 2 mg/kg/päivä tai lumelääkkeellä). Suurin osa käyttäytymiseen liittyvistä ongelmista ilmeni hoidon kolmen ensimmäisen kuukauden aikana, ja ne hävisivät ilman hoidon keskeyttämistä. Käyttäytymiseen liittyvien ongelmien esiintymistiheys kuukausina 6–12 väheni kummallakin vamoroloniannoksella (10,7 prosenttia 6 mg/kg/vrk saaneiden ja 7,1 prosenttia 2 mg/kg/vrk saaneiden ryhmässä).

Painonnousu

Vamoroloniin liittyy ruokahalun lisääntymistä ja painonnousua. Suurin osa vamorolonia 6 mg/kg/vrk saaneiden ryhmässä raportoiduista painonnousutapauksista todettiin kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana (17,9 prosenttia kuukausina 0–6 ja 0 prosenttia kuukausina 6–12).

Painonnousu oli samanlaista vamorolonia 2 mg/kg/vrk saaneilla (3,3 %) ja lumelääkettä saaneilla (6,9 %). Ennen AGAMREE-hoitoa ja sen aikana on annettava ikään sopivia ruokavalio-ohjeita DMD-potilaiden ravitsemushoitoa koskevien yleisten suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Vieroitusoireet ja -merkit

Vamorolonin päivittäisen annoksen äkillinen pienentäminen tai lopettaminen yli viikon kestäneen pitkäaikaisen hoidon jälkeen voi johtaa lisämunuaiskriisiin (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten tyyppi ja esiintyvyys 2 – < 4-vuotiailla tai yli 7-vuotiailla potilailla oli yhdenmukainen 4 – < 7-vuotiailla potilailla raportoitujen vaikutusten kanssa. Vamorolonin vaikutusta puberteetin kehitykseen ei ole tutkittu.

2 – < 4-vuotiailla potilailla oireetonta lisämunuaisien lamaa raportoitiin puolella potilaista, joita hoidettiin vamorolonilla annoksella 6 mg/kg/vrk, viikon 12 aamukortisoliarvojen perusteella.

Käyttäytymiseen liittyviä ongelmia havaittiin enemmän alle 5-vuotiailla potilailla kuin ≥ 5 -vuotiailla potilailla, jotka saivat vamorolonia 2–6 mg/kg/vrk, avaintutkimuksessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Akuutin yliannostuksen hoito perustuu välittömään tukihoitoon ja oireenmukaiseen hoitoon. Mahahuuhtelua tai oksennuttamista voidaan harkita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glukokortikoidit, ATC-koodi: H02AB18

Vaikutusmekanismi

Vamoroloni on dissosiatiiivinen kortikosteroidi, joka sitoutuu selektiivisesti glukokortikoidireseptoriin, mikä saa aikaan anti-inflammatorisia vaikutuksia estämällä NF-kB-välitteisten geenitranskriptien toimintaa, mutta vähentää muiden geenien transkriptionaalista aktivoitumista. Lisäksi vamoroloni estää mineralokortikoidireseptorin aktivoinnin aldosteronin avulla. Spesifisen rakenteensa vuoksi vamoroloni ei todennäköisesti ole 11 β -hydroksisteroididehydrogenaasin substraatti, joten siihen ei kohdistu paikallista kudosvahvistusta. Tarkkaa mekanismia, jolla vamoroloni saa aikaan terapeuttisen vaikutuksen DMD-potilailla, ei tunneta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa vamoroloni pienensi aamukortisolipitoisuutta annossidonnaisesti. Vamorolonin kliinisissä tutkimuksissa havaittiin annoksesta riippuvaista hemoglobiinin, hematokriittiarvojen, erytrosyyttien, leukosyyttien ja lymfosyyttien määrän lisääntymistä. Neutrofiilien keskimääräisessä määrässä tai kypsymättömien granulosyyttien määrässä ei havaittu

merkittäviä muutoksia. HDL-kolesterolin ja triglyseridien arvot nousivat annossidonnaisesti. 30. kuukauteen asti kestäneellä hoidolla ei ollut merkittävää vaikutusta glukoosiaineenvaihduntaan.

Toisin kuin kortikosteroidit, vamoroloni ei vähentänyt luun aineenvaihduntaa, jota mitataan luun vaihtuvuuden merkkiaineilla, eikä pienentänyt merkitsevästi lannenikamaluun mineralisaatioparametrejä DXA-luuntiheysmittauksessa 48 viikon aikana kliinisissä tutkimuksissa. Luunmurtumien riskiä ei ole osoitettu vamorolonilla hoidetuilla DMD-potilailla.

Kliininen teho ja turvallisuus

AGAMREE-valmisteen tehoa DMD:n hoidossa arvioitiin tutkimuksessa 1, joka oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkkeellä ja vaikuttavalla aineella kontrolloitu monikeskus-, rinnakkaistutkimus, joka kesti 24 viikkoa, ja jota seurasi kaksoissokkoutettu jatkovaihe. Tutkimuspopulaatio koostui 121 miespuolisesta pediatriasta potilaasta, jotka olivat tutkimukseen ilmoittautumisajankohtana 4 – < 7-vuotiaita ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kortikosteroideja, olivat avohoidossa ja joilla oli vahvistettu DMD-diagnoosi.

Tutkimuksessa 1 satunnaistettiin 121 potilasta saamaan jotakin seuraavista hoidoista: vamoroloni 6 mg/kg/vrk (n = 30), vamoroloni 2 mg/kg/vrk (n = 30), aktiivinen vertailuvalmiste prednisoni 0,75 mg/kg/vrk (n = 31) tai lumelääke (n = 30). 24 viikon jälkeen (ensisijainen tehon analyysi, jakso 1) potilaat, jotka olivat saaneet prednisonia tai lumelääkettä, jaettiin uudelleen alun perin määritetyn satunnaistamissuunnitelman mukaisesti joko saamaan vamorolonia 6 mg/kg/vrk tai 2 mg/kg/vrk seuraavien 20 lisähoitoviikon ajan (jakso 2).

Tutkimuksessa 1 tehoa arvioitiin arvioimalla muutosta lähtötilanteesta viikolle 24 seisaalle nousemisen ajan selinmakuulta (time to stand from supine; TTSTAND-testi) nopeutena annosta 6 mg/kg/vrk saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Ennalta määritetty hierarkkinen analyysi merkityksellisillä toissijaisilla päätetapahtumilla koostui TTSTAND-nopeuden muutoksesta lähtötasosta vamorolonia 2 mg/kg/vrk saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin, muutos kuuden minuutin kävelytestin (6MWT) etäisyydessä vamorolonia 6 mg/kg/vrk saaneilla potilailla, jota seurasi 2 mg/kg/vrk saaneiden potilaiden ja lumelääkettä saaneiden vertailu.

Vamorolonihoito annoksilla 6 mg/kg/vrk ja 2 mg/kg/vrk paransi tilastollisesti merkitsevästi TTSTAND-nopeuden muutosta ja muutosta kuuden minuutin kävelytestissä lähtötilanteen ja viikon 24 välillä verrattuna lumelääkkeeseen (ks. taulukko 3). Tutkimusta 1 ei ollut suunniteltu säilyttämään tyyppin I kokonaisvirhetasoa kunkin vamorolonia saaneen ryhmän ja prednisoniryhmän vertailussa, joten näiden päätetapahtumien kokonaisarvio (global assessment) eri päätetapahtumien hoitoteroista on esitetty kuvassa 1 prosentuaalisina muutoksina lähtötilanteesta 95 prosentin luottamusvälein.

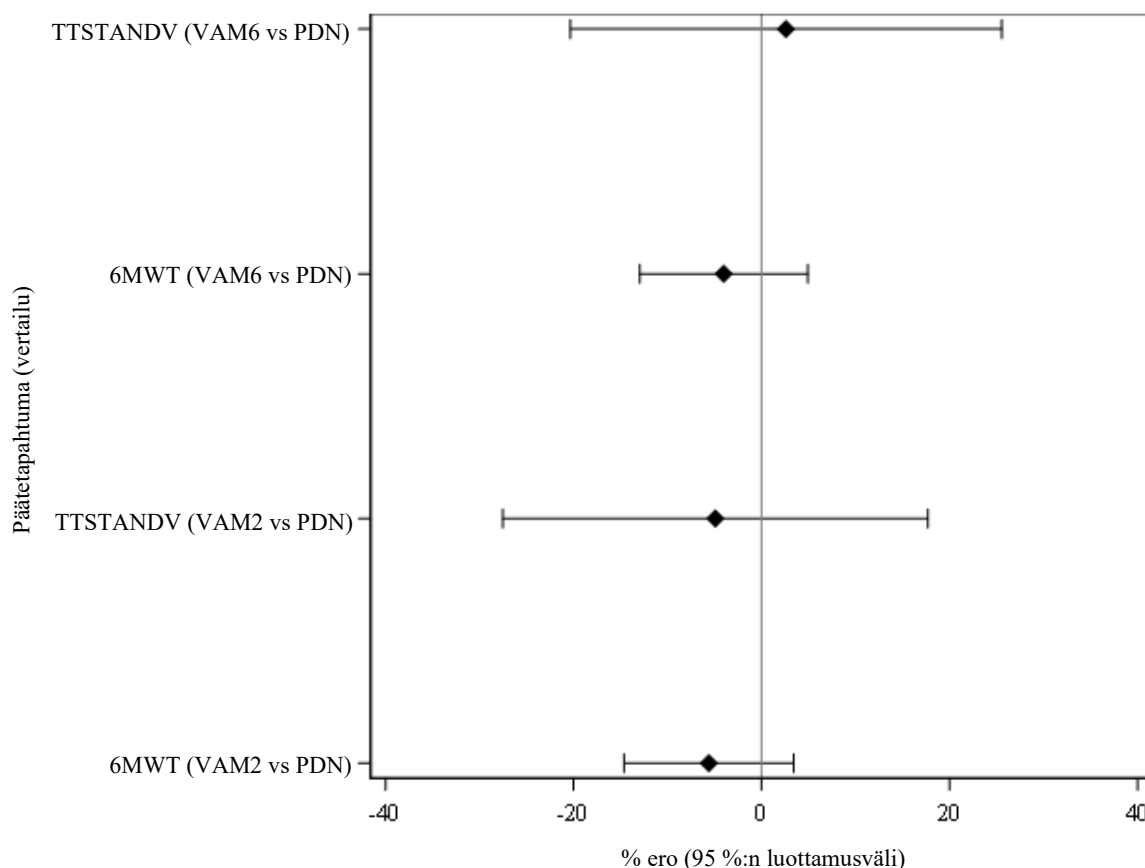
Taulukko 3: Analyysi lähtötilanteesta tapahtuneesta muutoksesta käytettäessä vamorolonia 6 mg/kg/vrk tai 2 mg/kg/vrk verrattuna lumelääkkeeseen viikolla 24 (tutkimus 1)

TTSTAND-nopeus (nousua/s) / TTSTAND sekunteina (s/nousu)	Lumelääke	Vam 2 mg/kg/vrk	Vam 6 mg/kg/vrk	Pred 0,75 mg/kg/vrk
Lähtötilanteessa keskimääräinen nousua/s	0,20	0,18	0,19	0,22
Lähtötilanteessa keskimääräinen s/nousu	5,555	6,07	5,97	4,92
Keskimääräinen muutos 24 viikon kuluttua	-0,012	0,031	0,046	0,066
Nousua/s Tuloksen paraneminen s/nousu	-0,62	0,31	1,05	1,24

Ero lumelääkkeeseen verrattuna* Nousua/s s/nousu	-	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 annettu ei annettu
p-arvo	-	0,020	0,002	ei annettu
6MWT-etäisyys (metriä)	Lumelääke	Vam 2 mg/kg/vrk	Vam 6 mg/kg/vrk	Pred 0,75 mg/kg/vrk
Lähtötason keskiarvo (m)	354,5	316,1	312,5	343,3
Keskimääräinen muutos 24 viikon kuluttua	-11,4	+25,0	+24,6	+44,1
Ero lumelääkkeeseen verrattuna*	-	36,3 (8,3 ; 64,4)	35,9 (8,0 ; 63,9)	ei annettu
p-arvo	-	0,011	0,012	ei annettu

Keskimääräiset muutokset ja erot ovat mallipohjaisia pienimmän neliösumman keskiarvoja (LSM) ja keskimääräisiä eroja. Positiiviset luvut osoittavat paranemista lähtötasoon verrattuna. * Erot LSM:ssä esitettynä 95 %:n luottamusväleillä

Kuva 1 Vamorolonin ja prednisonin väliset vertailut motorista toimintaa koskevissa ajastetuissa testeissä, analysoitu prosentuaalisina muutoksina lähtötilanteeseen nähden (mITT-1-populaatio)



Testitiedot on standardoitu siten, että päätetapahtumana on prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta. Persentiilien muutokset lasketaan seuraavasti: (arvo käynnin aikana – lähtöarvo) / lähtöarvo x 100 %. VAM: vamoroloni, PDN: prednisoni
Kaikki kahden päätepisteen prosentuaaliset muutosarvot on merkitty yhteen tilastomalliin (MMRM)

Vamorolonia 6 mg/kg/vrk saaneiden osalta kaikki 24 hoitoviikon kohdalla todetut mittaustulokset alaraajan toiminnan paranemisessa säilyivät suurelta osin 48 hoitoviikon ajan, kun taas annosta 2 mg/kg/vrk saaneilla tulokset olivat melko epäjohtonmukaisia ja olennaiset toiminnalliset tulospaarametrit heikkenivät viikolla 48 (TTSTAND-nopeus ja 6MWT). Tämä johti kliinisesti

merkitseviin eroihin verrattuna vamorolonia 6 mg/kg/vrk saaneeseen ryhmään, mutta NSAA-pisteet pienenevät vain vähän.

Potilailla, jotka vaihtoivat tutkimuksen 1 aikana jakson 1 prednisoniannoksesta 0,75 mg/kg/vrk vamoroloniannokseen 6 mg/kg/vrk jaksolla 2, havaittiin säilyttäneen näihin motoriseen toimintaan liittyvien päätetapahtumien hyödyt, kun taas niillä potilailla, jotka vaihtoivat vamoroloniannokseen 2 mg/kg/vrk, havaittiin hyötyjen heikkenemistä.

Lähtötilanteessa vamorolonia saaneiden ryhmien lapset olivat lyhyempiä (mediaani -0,74 SD ja -1,04 SD pituuden z-arvona annoksilla 2 mg/kg/vrk ja 6 mg/kg/vrk) kuin lumelääkettä (-0,54 SD) tai prednisonia (0,75 mg/kg/vrk) saaneet lapset (-0,56 SD). Pituuden persentiilin ja pituuden z-arvon muutos oli samanlainen vamorolonia tai lumelääkettä saaneilla lapsilla 24 viikon ajan, kun taas prednisonilla ne pienenevät. Pituuden persentiilit ja z-arvot eivät pienentyneet, kun vamorolonia annettiin 48 hoitoviikon ajan tutkimuksessa 1. Siirtyminen 24 viikon jälkeen jakson 1 prednisonista jakson 2 vamoroloniin johti keski- ja mediaanipituuden z-arvon nousuun viikkoon 48 asti.

AGAMREE-valmisteen tehoa on arvioitu osana tutkimuksellisia tavoitteita 2 – < 4-vuotiailla ja 7 – < 18-vuotiailla potilailla 12 viikon vaiheen 2 avoimessa moniannostutkimuksessa (tutkimus 2). Tutkimuspopulaatio koostui 54 miespotilaasta: 20 2 – < 4-vuotiaasta potilaasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kortikosteroideja, ja 34 7 – < 18-vuotiaasta potilaasta, joita ei hoidettu kortikosteroideilla (vähintään 3 kuukauteen ennen vamorolonihoitoa aloittamista) tai joita hoidettiin kortikosteroideilla. Potilaat olivat liikuntakykyisiä tai eivät olleet liikuntakykyisiä, ja heillä oli vahvistettu DMD-diagnoosi.

Kun farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta oli arvioitu kunkin ikäryhmän ensimmäisten 6 potilaan osalta annoksella 2 mg/kg/vrk, seuraavat potilaat saivat joko annoksen 2 mg/kg/vrk tai 6 mg/kg/vrk. Kaiken kaikkiaan yhteensä 10 2 – < 4-vuotiaasta potilasta ja 12 7 – < 18-vuotiaasta potilasta sai vamorolonia annoksella 2 mg/kg/vrk. 10 muuta 2 – < 4-vuotiaasta potilasta ja 22 7 – < 18-vuotiaasta potilasta sai vamorolonia annoksella 6 mg/kg/vrk.

Tässä tutkimuksessa tehoa tutkittiin 2 – < 4-vuotiaiden ikäryhmässä arvioimalla Bayley Scale of Infant and Toddler Development-III (Bayley-III) -testin motoriikkaa mittaavien kokonaispisteiden muutosta lähtötilanteesta viikkoon 12 mennessä ja 7 – < 18-vuotiaiden ryhmässä vain arvioimalla muutosta lähtötilanteesta viikkoon 12 mennessä yläraajan toimivuutta mittaavalla PUL (Performance of the Upper Limb) -asteikolla.

Kuvailevan tilastotieteen perusteella useimmilla 2 – < 4-vuotiailla (9/10) vamorolonia annoksella 6 mg/kg/vrk saaneessa ryhmässä ilmeni parannusta Bayley-III-testin motoriikkaa mittaavissa kokonaispisteissä lähtötilanteesta viikkoon 12 mennessä verrattuna potilaisiin vamorolonia annoksella 2 mg/kg/vrk saaneessa ryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Vamoroloni imeytyy hyvin ja jakautuu nopeasti kudoksiin. Kun lääke on annettu suun kautta ruoan kanssa, T_{max} -arvon mediaani on noin 2 tuntia (vaihteluväli 0,5–5 tuntia).

Ruokailun vaikutus

Kun vamorolonia annettiin aterian yhteydessä, C_{max} pieneni enintään 8 % ja T_{max} viivästyi yhdellä tunnilla verrattuna lääkkeen ottamiseen paasto-olosuhteissa. AUC-arvolla mitattu systeeminen kokonaisabsorptio suureni enintään 14 prosenttia, kun vamoroloni otettiin ruokailun yhteydessä. Kiinalaisessa aikuispopulaatiossa AUC_{inf} suureni 24 % ja C_{max} 25 %, ja mediaani T_{max} viivästyi 3 tuntia rasvaisen aterian yhteydessä. On epätodennäköistä, että tämä ruoan vaikutus muodostaa turvallisuutta koskevan huolenaiheen.

Vaikka ruoka ei muutakaan merkittävästi vamorolonin yleistä biologista hyötyosuutta, jatkuva samanaikainen anto ruoan kanssa voi vähentää vaihtelua biologisessa hyötyosuudessa.

Jakautuminen

Vamorolonin jakautumisen näennäistilavuus DMD-potilaalla, jonka paino on 20 kg, on 28,5 l populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella. Sitoutuminen proteiineihin on 88,1 % in vitro. Veren ja plasman suhde on noin 0,87.

Biotransformaatio

Vamoroloni metaboloituu useissa vaiheen I ja vaiheen II väylissä, kuten glukuronidaation, hydroksylaation ja reduktion kautta. Tärkeimmät plasman ja virtsan metaboliitit muodostuvat suoran glukuronidaation sekä hydrolyysin ja sitä seuraavan glukuronidaation kautta. Tiettyjen UGT- ja CYP-entsyymien osallistumista vamorolonin metaboliaan ei ole osoitettu vakuuttavasti.

Eliminaatio

Tärkein poistumisreitti on metaboloituminen ja sen jälkeinen metaboliittien erittyminen virtsaan ja ulosteeseen. Vamorolonin puhdistuma DMD-potilaalla, jonka paino on 20 kg, on 58 l/h populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella. Vamorolonin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika DMD:tä sairastavilla lapsilla on noin kaksi tuntia.

Noin 30 prosenttia vamoroloniannoksesta erittyy ulosteeseen (15,4 prosenttia muuttumattomana) ja 57 prosenttia erittyy virtsaan metaboliitteina (< 1 prosentti muuttumattomana). Virtsan päämetaboliitit ovat glukuronidit.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Farmakokineettiset ominaisuudet ovat lineaarisia, ja vamorolonialtistus kasvaa suhteessa joko kerta-annoksiin tai useisiin annoksiin. Vamoroloni ei kerry elimistöön toistuvan annon yhteydessä.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Keskivaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka B) vaikutusta vamoroloniin tutkittiin ihmisillä. Vamorolonin $C_{\max}$ - ja $AUC_{0-\infty}$ -arvot olivat keskimäärin 1,7- ja 2,6-kertaiset keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, kun heitä verrattiin iän, painon ja sukupuolen mukaan vastaaviin terveisiin aikuisiin. AGAMREE-annosta on pienennettävä potilailla, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, annokseen 2 mg/kg/vrk enintään 40 kg painavilla potilailla ja 80 mg:aan potilailla, jotka painavat vähintään 40 kg.

Saatavilla olevien tietojen perusteella vamorolonille altistumisen lisääntyminen on suhteessa maksan vajaatoiminnan vaikeusasteeseen. Lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A) sairastavien potilaiden altistuksen ei odoteta suurenevan merkittävästi, joten annoksen muuttamista ei suositella. Vamorolonista ei ole kokemusta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C), eikä vamorolonia saa antaa näille potilaille (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinistä kokemusta. Vamoroloni ei erity muuttumattomana munuaisten kautta, ja altistumisen lisääntymistä munuaisten vajaatoiminnan vuoksi pidetään epätodennäköisenä.

Pediatriset potilaat

Kun vamoroloni on annettu suun kautta, se osoittaa annosriippuvaista farmakokinetiikkaa 2 – < 18-vuotiailla pediatrisilla potilailla. Altistus ($C_{\max}$ ja AUC) kasvaa annoksen myötä; kumulaatiota ei kuitenkaan havaita kerran vuorokaudessa annetuilla annoksilla. $T_{\max}$ ilmenee 2 tunnin kohdalla

kaikissa ikäryhmissä. Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 2 tuntia, mikä viittaa jatkuvaan ja nopeaan puhdistumaan.

Farmakokineettisten parametrien yhteenveto on taulukossa 5 ja taulukossa 6.

Taulukko 4: Farmakokineettiset parametrit eri ikäryhmissä yhden annoksen jälkeen

Ikäryhmä	Annos (mg/kg)	C_{max} [ng/ml] Keskiarvo [SD] (n)	AUC_{inf}³ [ng·h/ml] Keskiarvo [SD] (n)	T_{max} [h] Mediaani [alue] (n)	t_{1/2} [h] Keskiarvo [SD] (n)
2 – < 4-vuotiaat ¹	2	299 [176] (10)	919 [446] (8)	2 [1–6] (10)	ND
	6	899 [496] (10)	2 366 [919] (8)	2 [1–6] (10)	ND
4 – < 7-vuotiaat ²	2	199 [111] (12)	761 [352] (12)	2 [1–6] (12)	1,9 [0,8] (12)
	6	856 [471] (12)	3 279 [1 693] (12)	2 [2–6] (12)	1,9 [1,0] (12)
7 – < 18-vuotiaat ¹	2	318 [221] (12)	1 387 [727] (5)	2 [1–6] (12)	2,4 [0,9] (5)
	6	1 014 [414] (22)	4 444 [1 670] (13)	2 [1–6] (22)	2,1 [1,7] (13)

¹Tiedot saatu tutkimuksesta 2: vaiheen 2 avoin eksploratiivinen moniannostutkimus, jossa arvioitiin vamorolonin turvallisuutta, siedettävyyttä, farmakokinetiikkaa, farmakodynamiikkaa ja tehoa 2 – < 4-vuotiailla ja 7 – < 18-vuotiailla Duchennen lihasdystrofiaa (DMD) sairastavilla pojilla.

²Tiedot saatu tutkimuksesta 3: vaiheen 2a avoin usean nousevan annoksen tutkimus, jossa arvioitiin vamorolonin farmakokinetiikkaa Duchennen lihasdystrofiaa (DMD) sairastavilla pojilla.

³2 – < 4-vuotiaiden ikäryhmässä näytteenotto oli harvaa. Tämän vuoksi esitetty AUC on AUC₀₋₆.

ND, ei määritetty.

Taulukko 5: Farmakokineettiset parametrit eri ikäryhmissä usean annoksen jälkeen (2 viikkoa)

Ikäryhmä	Annos (mg/kg)	C_{max} (ng/ml) Keskiarvo [SD] (n)	AUC_{inf}³ (ng·h/ml) Keskiarvo [SD] (n)	T_{max} (h) Mediaani [alue] (n)	t_{1/2} (h) Keskiarvo [SD] (n)
2 – < 4-vuotiaat ¹	2	431 [287] (9)	1 516 [506] (7)	2 [1–6] (9)	ND
	6	936 [722] (8)	3 055 [1 699] (7)	2 [1–6] (8)	ND
4 – < 7-vuotiaat ²	2	253 [96] (12)	1 138 [467] (12)	2 [2–4] (12)	2 [1] (12)
	6	970 [270] (12)	3 606 [897] (12)	2 [1–4] (12)	1 [0,4] (12)
7 – < 18-vuotiaat ¹	2	371 [156] (12)	1 541 [230] (6)	3 [1–8] (12)	2 [1] (6)
	6	843 [366] (22)	3 990 [1 653] (9)	2 [1–6] (22)	2 [0,6] (9)

¹Tiedot saatu tutkimuksesta 2: vaiheen 2 avoin eksploratiivinen moniannostutkimus, jossa arvioitiin vamorolonin turvallisuutta, siedettävyyttä, farmakokinetiikkaa, farmakodynamiikkaa ja tehoa 2 – < 4-vuotiailla ja 7 – < 18-vuotiailla Duchennen lihasdystrofiaa (DMD) sairastavilla pojilla.

²Tiedot saatu tutkimuksesta 3: vaiheen 2a avoin usean nousevan annoksen tutkimus, jossa arvioitiin vamorolonin farmakokinetiikkaa Duchennen lihasdystrofiaa (DMD) sairastavilla pojilla..

³2 – < 4-vuotiaiden ikäryhmässä näytteenotto oli harvaa. Tämän vuoksi esitetty AUC on AUC₀₋₆.

ND, ei määritetty.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistetun annoksen toksisuus

Toistuva vamorolonin anto johti triglyseridien ja kolesterolin sekä maksaentsyymien tilapäiseen lisääntymiseen hiirillä ja koirilla. Kummallakin lajilla havaittu fokaalinen maksatulehdus/nekroosi on voinut kehittyä toissijaisena hepatosellulaariselle hypertrofialle ja glykogeneenia ja lipidikertymiä sisältävälle vakuolisaatiolle, mikä todennäköisesti heijastaa glukoneogeneesin stimulaatiota.

Pitkäaikainen vamoroloniannostus aiheutti myös lisämunuaiskuoren atrofiaa hiirillä ja koirilla. Sen syynä on tunnettu glukokortikoidiaineisiin liittyvä hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin suppressio.

Lisäksi vamorolonin primaarinen tulehdusta ehkäisevä aktiivisuus aiheutti lievää tai kohtalaista lymfosyyttien poistumista kummankin lajin pernassa, kateenkorvassa ja imusolmukkeissa. Maksan ja lisämunuaisen haitalliset löydökset sekä hiirten ja koirien imukudoksen muutokset kehittyivät silloin, kun AUC- arvoon perustuvaan ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen ei sovellettu turvallisuusmarginaalia.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Vamoroloni ei osoittanut genotoksista potentiaalia tavanomaisissa testeissä. Vamorolonista ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia, mutta pre-neoplastisten leesioiden puuttuminen pitkäaikaisissa toksisuustutkimuksissa sekä kokemukset muista glukokortikoidiaineista eivät viittaa erityiseen karsinogeeniseen vaaraan.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Tavanomaisia lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksia ei ole tehty. Vamorolonilla tehdyssä eksploraatiivisessa alkion- ja sikiönkehitystutkimuksessa hiirten sikiöillä ja poikasilla todettiin suulakihalkioiden ilmaantuvuuden lisääntymistä altistuksilla, jotka vastasivat ihmisille suositellulla enimmäisannoksella saavutettavaa altistusta. Tämä viittaa siihen, että vamorolonilla on teratogeeninen vaikutus. Vamoroloni ei vaikuttanut haitallisesti siittiöiden ja lisääntymiseen liittyvien kudosten kehitykseen hiirillä tehdyssä pitkäaikaistoksisuustutkimuksessa. Pitkäaikaisen annon seurauksena koirilla havaittiin epätäydellisesti palautuvaa spermatosyyttien/spermatidien rappeutumista kiveksissä, mikä johti oligospermiaan ja sukusolujätteeseen lisäkiveksissä. Lisäksi eturauhasen rauhasen määrä väheni ja se sisälsi vähemmän eritettä.

Naaraskoirilla pitkäaikainen toistuva annostus johti lisäksi osittain palautuvaan molemminpuoliseen *keltarauhasen* puutteeseen munasarjoissa. Urosten ja naaraiden hedelmällisyyden estyminen johtuu siitä, että pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon tiedetään vaikuttavan hypotalamus-aivolisäke-gonadiakseliin ja se kehittyi ilman AUC-pohjaista ihmisille suositellun annoksen turvallisuusmarginaalia.

Juveniili toksisuus

Vamorolonin tärkeimmät kohde-elimet uros- ja naaraspuolisilla nuorilla hiirillä ovat osittain samat kuin aikuisilla hiirillä, kuten lisämunuaisen kuorikerroksen atrofia ja vamoroloniin liittyvä haitallinen hepatosellulaarinen rappeutuminen/nekroosi.

Yksinomaan nuorilla hiirillä havaitut vamoroloniin liittyvät vaikutukset liittyivät uros- ja naaraseläimillä haittaa aiheuttamattomaan koipiluun ja kehon pituuden lyhenemiseen, ja niiden katsottiin johtuvan kasvua hidastavasta vaikutuksesta. Lisäksi naaraspuolisilla eläimillä havaittiin alaleukaluun sylkirauhasen rauhasrakkulahypertrofiaa. Vaikka kasvun hidastuminen on hyvin tunnettu lasten glukokortikoidihoitoon liittyvä vaikutus, sylkirauhaslöydösten merkitystä lapsille ei tunneta. Nuorilla uros- ja naaraspuolisilla hiirillä yleisen toksisuuden haitattomalla vaikutustasolla (NOAEL) ei ole turvallisuusmarginaalia ihmisille suositellun enimmäisannoksen suhteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappo(monohydraatti) (E330)
Dinatriumfosfaatti (E339)
Glyseroli (E422)
Appelsiiniaromi
Puhdistettu vesi
Natriumbentsoaatti (E211)
Sukraloosi (E955)
Ksantaanikumi (E415)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Ennen avaamista

4 vuotta.

Pakkauksen avaamisesta

3 kuukautta.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C) pystyasennossa

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytysolosuhteet lääkevalmisteen ensimmäisen avaamisen jälkeen, katso kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Meripihkanvärinen lasipullo, jossa on 100 ml oraalisuspensiota. Pullossa on polypropeenista valmistettu lapsiturvallinen korkki, jossa on pientiheyspolyeteenistä valmistettu tiiviste.

Yksi pakkaus sisältää yhden pullon, yhden painettavan pullosovittimen (pientiheyspolyeteenistä) ja kaksi samanlaista oraaliruiskua (pientiheyspolyeteenistä), joiden asteikko 0–8 ml on merkitty 0,1 ml:n välein.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Kutakin AGAMREE-valmisteen mukana toimitettua oraaliruiskua saa käyttää enintään 45 päivän ajan.

Käyttö enteraalisen ruokintaletkun kanssa:

AGAMREE voidaan antaa enteraalisen ruokintaletkun (12–24 fr) kautta ilman määrätyn annoksen muuttamista tai laimennusta. AGAMREE-valmistetta ei saa sekoittaa letkuravintovalmisteseen tai muihin valmisteisiin. Enteraalinen ruokintaletku on huuhdeltava vähintään 20 millilitralla vettä ennen AGAMREE-valmisteen antoa ja annon jälkeen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1776/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. joulukuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Potilaskortti

Potilas on saanut pitkäaikaista hoitoa AGAMREE-valmisteella (vamoroloni), joka on Duchennen lihasdystrofian pitkäaikaishoidossa käytettävä dissosiatiiivinen kortikosteroidi. Siksi potilas on fyysisesti riippuvainen päivittäisestä steroidihoidosta kriittisenä lääkkeenä.

Jos potilas on huonovointinen (voimakas väsymys, yllättävä voimattomuus, oksentelu, ripuli, huimaus tai sekavuus), akuutin lisämunuaisten vajaatoiminnan tai -kriisin mahdollisuus on otettava huomioon.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AGAMREE 40 mg/ml oraalisuspensio
vamoroloni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml oraalisuspensiota sisältää 40 mg vamorolonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumbentsoaattia (E211). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraalisuspensio

Yksi 100 ml:n pullo oraalisuspensiota.

Yksi pulloon painettava sovitin.

Kaksi 8 ml:n oraaliiruiskua.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ravista hyvin ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Säilytä pullo pystyssä jääkaapissa ensimmäisen avaamisen jälkeen.

Hävitä mahdollisesti jäljelle jäävä suspensio kolmen kuukauden kuluessa ensimmäisestä avaamiskerrasta.

Ensimmäisen avaamisen päivämäärä:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1776/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AGAMREE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLON ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AGAMREE 40 mg/ml oraalisuspensio
vamoroloni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml oraalisuspensiota sisältää 40 mg vamorolonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumbentsoaattia (E211). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraalisuspensio

100 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ravista hyvin ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.
Säilytä pullo pystyssä jääkaapissa ensimmäisen avaamisen jälkeen.
Hävitä mahdollisesti jäljelle jäävä suspensio kolmen kuukauden kuluessa ensimmäisestä
avaamiskerrasta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1776/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ei sovelleta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei sovelleta

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei sovelleta

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

AGAMREE 40 mg/ml oraalisuspensio vamoroloni

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä AGAMREE on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat AGAMREE-valmistetta
3. Miten AGAMREE-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. AGAMREE-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä AGAMREE on ja mihin sitä käytetään

AGAMREE on steroidinen tulehduslääke, jonka vaikuttava aine on vamoroloni.

AGAMREE-valmistetta käytetään Duchennen lihasdystrofiaa (DMD) sairastavien vähintään 2-vuotiaiden potilaiden hoitoon. Se on geneettinen sairaus, jonka aiheuttavat dystrofiinigeenin vauriot. Normaalisti geeni tuottaa proteiinia, joka pitää lihakset terveinä ja vahvoina. DMD-potilailla tätä proteiinia ei synny, eikä elimistö pysty kasvattamaan uusia lihassoluja tai korvaamaan vahingoittunutta lihasta. Tällöin kehon lihakset muuttuvat ajan mittaan heikommiksi.

AGAMREE-valmistetta käytetään vakiinnuttamaan tai parantamaan lihasvoimaa potilailla, joilla on DMD.

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat AGAMREE-valmistetta

Älä ota AGAMREE-valmistetta

- jos olet allerginen vamorolonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vaikea maksasairaus
- jos aiot ottaa tai olet ottanut kuuden viime viikon aikana eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen (kuten tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko, vesirokko). Keskustele lääkärin kanssa, jos sinua hoidetaan jo AGAMREE-valmisteella ja suunnittelet tällaisen rokotuksen ottamista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät AGAMREE-valmistetta.

Endokriinisen toiminnan muutokset: lisämunuaisen vajaatoiminta

AGAMREE vähentää kortisolimäärää, jonka elimistösi pystyy tuottamaan. Tätä kutsutaan lisämunuaisen vajaatoiminnaksi.

- et saa pienentää AGAMREE-valmisteen annosta tai lopettaa AGAMREE-valmisteen käyttöä keskustelematta siitä lääkärin kanssa. Jos vähennät AGAMREE-valmisteen käyttöä äkillisesti tai lopetat sen käytön muutaman päivän ajaksi, sinulle voi kehittyä akuutin lisämunuaisen vajaatoiminnan oireita, kuten voimakasta väsymystä, huimausta tai sekavuutta, jotka voivat olla hengenvaarallisia. Lääkäri voi joutua seuraamaan hoitoa tavallista tiiviimmin, jos muutat annosta.
- jos joudut epätavallisiin stressitilanteisiin (kuten akuutti infektio, traumaattinen vamma tai suuri kirurginen toimenpide), saatat joutua ottamaan ylimääräistä steroidilääkettä akuutin lisämunuaisen vajaatoiminnan ehkäisemiseksi. Keskustele lääkärin kanssa ennen AGAMREE-hoidon aloittamista, miten toimia epätavallisessa stressitilanteessa.
- jos sinua hoidetaan toisella kortikosteroidilla, kuten prednisonilla, voit siirtyä AGAMREE-hoitoon suoraan, mutta lääkäri kertoo, millaista AGAMREE-annosta sinun tulee ottaa.
- Jos sinulla on lisämunuaisissa feokromosytooma-niminen kasvain, lääkärin on ehkä seurattava hoitoasi tavallista tiiviimmin.

TÄRKEÄÄ: AGAMREE-pakkaus sisältää potilaskortin, joka sisältää tärkeää turvallisuustietoa lisämunuaiskriisistä. Pidä kortti aina mukana.

Painonnousu

- AGAMREE voi lisätä ruokahalua ja siten nostaa painoa, pääasiassa hoidon ensimmäisinä kuukausina. Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle ruokavaliota koskevia neuvoja ennen hoitoa ja sen aikana.

Potilaat, joiden kilpirauhasen toiminta on muuttunut

- jos sinulla on kilpirauhasen vajaatoiminta tai kilpirauhasen liikatoiminta, lääkäri saattaa joutua seuraamaan hoitoasi tiiviimmin tai muuttamaan annostasi.

Silmiin kohdistuvat vaikutukset

- jos sinulla tai jollakin perheenjäsenelläsi on glaukooma (kohonnut silmänpaine), lääkäri voi joutua seuraamaan hoitoa tavallista tiiviimmin

Suurentunut infektioiden riski

AGAMREE voi vähentää luontaista vastustuskykyä infektioita vastaan.

- jos sinulla on heikentynyt immuunivaste (immuunipuutosoireyhtymän, sairauden tai muiden immuunijärjestelmää heikentävien lääkkeiden vuoksi), lääkäri voi joutua seuraamaan hoitoasi tavallista tiiviimmin.
- jos sinulla on infektio AGAMREE- hoidon aikana, lääkäri saattaa joutua seuraamaan sinua tavallista tiiviimmin ja saatat tarvita lisästeroidilääkehoitoa.

Diabetes

- AGAMREE-valmisteen käyttö vuosien mittaan saattaa lisätä diabetes mellituksen (sokeritasapainoon liittyvä sairaus) kehittymisen todennäköisyyttä; lääkärisi saattaa tarkistaa verensokeritasosi säännöllisesti.

Rokottaminen

- jos suunnittelet rokotuksen ottamista eläviä heikennettyjä tai eläviä taudinaiheuttajia sisältävällä rokotteella, sen tulisi tapahtua vähintään kuusi viikkoa ennen AGAMREE-hoidon aloittamista.
- jos et ole koskaan sairastanut vesirokkoa tai jos sinua ei ole rokotettu vesirokkoa vastaan, keskustele lääkärin kanssa rokotuksesta ennen AGAMREE-hoidon aloittamista.

Tromboemboliset tapahtumat

- jos sinulla on ollut tromboembolisia tapahtumia (verihyytymä elimistössä) tai jokin sairaus, joka lisää verihyytymien riskiä, lääkärin on ehkä seurattava hoitoasi tavallista tiiviimmin.

Maksan vajaatoiminta

- jos sinulla on maksasairaus, lääkäri saattaa joutua muuttamaan annostasi.

Lapset

AGAMREE-valmistetta ei saa antaa alle 2-vuotiaille lapsille, koska sitä ei ole testattu tässä potilasryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja AGAMREE

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- kouristuskohautusten ja neuropaattisen kivun hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten karbamatsepiini tai fenytoiini, koska ne voivat vaikuttaa lääkkeen toimintaan
- triatsoleiksi kutsutut sienien infektioiden (mukaan lukien kandidiaasi ja aspergilloosi) hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten itrakonatsoli ja vorikonatsoli, koska ne voivat vaikuttaa lääkkeen toimintaan
- makrolideiksi kutsutut antibiootit (kuten klaritromysiini) tai ns. ketolidit (kuten telitromysiini), koska ne voivat vaikuttaa lääkkeen toimintaan
- rifamysiineiksi kutsutut antibiootit, kuten rifampisiini, koska ne voivat vaikuttaa lääkkeen toimintaan
- spironolaktoni tai eplerenoni, jotka tunnetaan kaliumia säästävinä diureettihoitoina (lääkkeitä, jotka lisäävät virtsantuotantoa), joita voidaan käyttää verenpaineen alentamiseen ja kardiovaskulaarisen toiminnan suojaamiseen, koska niillä voi olla samanlaisia vaikutuksia kuin AGAMREE-valmisteella. Lääkärin voi olla tarpeen seurata kaliumpitoisuutta ja muuttaa näiden lääkkeiden annosta
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), masennuksen ja emotionaalisten häiriöiden hoitoon käytettävä kasvirohdosvalmiste, koska se voi vaikuttaa lääkkeen toimintaan

Jos tarvitset rokotteen, kysy ensin lääkäriltäsi neuvoa (ks. kohta 2: Älä ota AGAMREE-valmistetta). Tietyn tyyppisiä rokotteita (eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita) ei saa antaa kuuden viikon sisällä ennen AGAMREE-hoidon aloittamista, sillä tässä yhdistelmässä nämä rokotteet voivat laukaista infektion, joka niiden on tarkoitus estää.

AGAMREE ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippiä ja greippimehua AGAMREE-hoidon aikana, koska ne voivat vaikuttaa lääkkeen toimintaan.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet raskaana, sinun ei pidä käyttää AGAMREE-valmistetta, ellei lääkäri ole selvästi kehottanut käyttämään sitä.

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä AGAMREE-hoidon aikana.

Eläinkokeissa on osoitettu, että pitkäaikainen AGAMREE-hoito voi heikentää miesten ja naisten hedelmällisyyttä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Keskustele lääkärin kanssa siitä, voitko sairaudestasi huolimatta käyttää ajoneuvoja, myös polkupyörää, ja käyttää koneita turvallisesti. AGAMREE-valmiste ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn, pyöräilyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

AGAMREE sisältää natriumbentsoaattia ja natriumia

AGAMREE sisältää 1 mg natriumbentsoaattia (E211) yhdessä millilitrassa.

AGAMREE sisältää alle 23 mg natriumia 7,5 millilitrassa, eli se on käytännössä natriumiton.

3. Miten AGAMREE-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

AGAMREE-valmisteen suositeltu annos määräytyy potilaan painon ja iän mukaan.

Jos potilas on 2-vuotias tai vanhempi ja paino on alle 40 kg, annos on yleensä 6 mg painokiloa kohti kerran vuorokaudessa.

Jos potilas on 2-vuotias tai vanhempi ja paino on vähintään 40 kg, annos on yleensä 240 mg kerran vuorokaudessa otettuna.

Jos sinulle kehittyy tiettyjä haittavaikutuksia AGAMREE-hoidon aikana (ks. kohta 4), lääkäri voi pienentää annosta tai keskeyttää hoidon tilapäisesti tai pysyvästi. Lääkäri voi pienentää annosta, jos sinulla on maksasairaus.

Tämä lääke otetaan suun kautta. AGAMREE on mieluiten otettava aterian kanssa (ks. kohta 2: AGAMREE ruuan ja juoman kanssa).

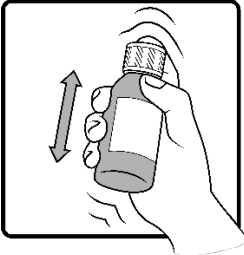
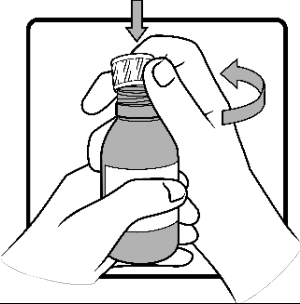
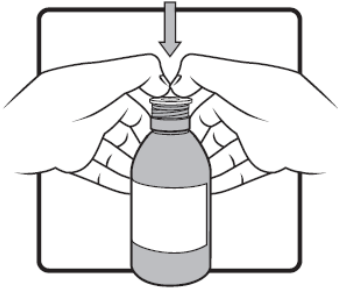
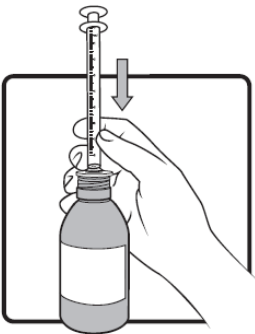
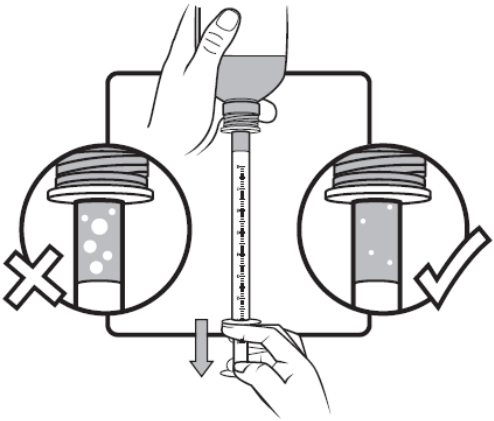
Lääkevalmiste vedetään pakkauksessa olevaan oraaliruiskuun. Käytä annoksen mittaamisessa vain näitä oraaliruiskuja. Lääkäri kertoo, kuinka paljon lääkettä sinun tulee vetää ruiskuun päivittäistä annosta varten.

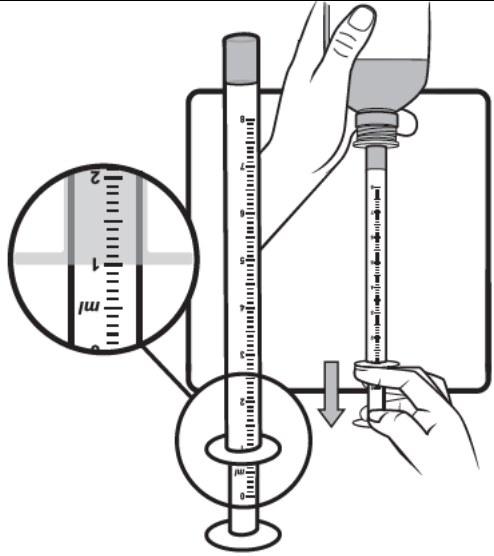
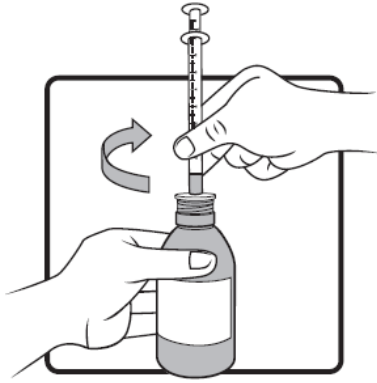
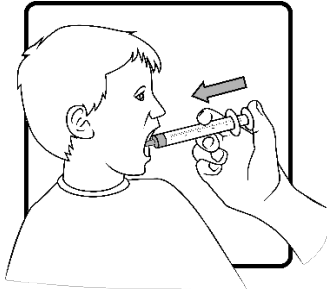
Potilasta hoitavien henkilöiden on avustettava AGAMREE-valmisteen antamisessa, etenkin määrätyn annoksen mittaamisessa ja antamisessa oraaliruiskulla.

Ravista pulloa hyvin ennen lääkkeen ruiskuun vetämistä. Vedä annos mittaruiskuun ja tyhjennä se sitten välittömästi ja hitaasti suoraan suuhun. Katso jäljempänä olevista ohjeista lisätietoja siitä, miten annos mitataan ja otetaan oikein. Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista, jos et ole varma, miten oraaliruiskua käytetään.

Kun olet ottanut sinulle määrätyn annoksen, pura oraaliruisku, huuhtelee ruisku ja mäntä juoksevan kylmän vesihohtoveden alla, ja anna niiden ilmakuivua. Säilytä puhdistettu oraaliruisku pakkauksessaan seuraavaan käyttökertaan asti. Oraaliruiskua saa käyttää enintään 45 päivän ajan. Tämän jälkeen se tulee hävittää ja käyttöön otetaan toinen pakkauksessa oleva oraaliruisku. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

MITEN VALMISTELET AGAMREE-ORAALISUSPENSIOANNOKSEN

Ennen AGAMREE-valmisteen ottamista/antamista		
Vaihe 1	Varmista, että lapsiturvallinen pullonkorkki on tiukasti kiinnitetty, ja ravista pulloa hyvin.	
Vaihe 2	Poista lapsiturvallinen pullonkorkki painamalla sitä lujasti alaspäin ja kääntämällä sitä samalla vastapäivään.	
Vaihe 3	Aseta pullosovitin tukevasti pulloon. Tämä tehdään, kun avaat pullon ensimmäisen kerran. Sovitin on sen jälkeen jätettävä kiinni pulloon. Jos pudotat sovittimen, puhdista se kylmässä juoksevassa vedessä ja anna ilmakeivua vähintään 2 tunnin ajan.	
AGAMREE-annoksen valmistelu		
Vaihe 4	Pidä pullo pystyasennossa. Ennen kuin työntät oraali-ruiskun kärjen pullosovittimeen, työnnä mäntä kokonaan alas oraali-ruiskun kärkeä kohti. Aseta kärki tiukasti pullosovittimen aukkoon.	
Vaihe 5	Pidä oraali-ruisku paikallaan ja käännä pullo varovasti ylösalaisin. Vedä mäntää hitaasti ulos, kunnes haluttu määrä lääkettä on vedetty oraali-ruiskuun. Jos oraali-ruiskussa on suuria ilmakeivä (ks. kuva vasemmalla) tai jos olet vetänyt ruiskuun vääränsuuruisen AGAMREE-annoksen, aseta ruiskun kärki tiukasti pullosovittimeen, kun pullo on pystyasennossa. Työnnä mäntä	

	kokonaan alas siten, että AGAMREE virtaa takaisin pulloon, ja toista vaiheet 4–6.	
Vaihe 6	Tarkista annos millilitroina (ml) lääkärin määräyksen mukaisesti. Männässä on asteikko, jossa annos näkyy millilitroina (ml), kuten oikealla olevasta kuvasta käy ilmi. Kuvatussa asteikossa jokainen viiva vastaa 0,1 ml:aa. Esimerkissä näytetään 1 ml:n annos. Älä ota lääkettä enempää kuin lääkärin määräämä vuorokausiannos.	
Vaihe 7	Käännä koko pullo oikealle sivulleen ja poista oraaliruisku varovasti pullosta. Älä vedä oraaliruiskua männästä, koska mäntä saattaa tulla ulos.	
AGAMREE-valmisteen antaminen		
Vaihe 8	Älä sekoita lääkettä minkään nesteen kanssa ennen antamista. Potilaan on oltava istuallaan lääkettä ottaessaan. Ruisku tyhjennetään suoraan suuhun. Tyhjennä ruisku painamalla mäntää varovasti. Älä paina mäntää voimalla. Tukehtumisriskin välttämiseksi lääkettä ei saa ruiskuttaa suun takaosaan tai kurkkuun.	

AGAMREE-valmisteen antamisen jälkeen		
Vaihe 9	Sulje pullo lapsiturvallisella korkilla jokaisen käyttökerran jälkeen.	
Vaihe 10	Pura oraaliruisku, huuhtelee osat juoksevan kylmän veden alla ja ilmakeivää ne ennen seuraavaa käyttöä. Kutakin AGAMREE-valmisteen mukana toimitettua oraaliruiskua saa käyttää enintään 45 päivän ajan.	

Enteraalinen ruokintaletku

AGAMREE voidaan antaa enteraalisen ruokintaletkun kautta enteraalisen ruokintaletkupakkauksen ohjeiden mukaisesti. AGAMREE-valmistetta käytetään normaali määrätty annos, laimennus ei ole tarpeen. Ei saa sekoittaa letkuravintovalmisteeseen tai muihin valmisteisiin. Letku on huuhteltava ennen AGAMREE-valmisteen antoa ja annon jälkeen käyttämällä enteraaliseen ruokintaletkupakkaukseen sisältyvää ruiskua. Letkun huuhteluun on käytettävä vähintään 20 ml vettä.

Jos otat enemmän AGAMREE-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat liikaa AGAMREE-valmistetta, ota yhteys lääkäriin tai sairaalaan saadaksesi neuvoja. Näytä AGAMREE-pakkaus ja tämä pakkausseloste. Lääketieteellinen hoito voi olla tarpeen.

Jos unohdat ottaa AGAMREE-valmistetta

Älä ota AGAMREE-valmistetta äläkä ota toista annosta.

Ota seuraava annos normaalisti.

Jos olet huolissasi, keskustele asiasta terveydenhoidon ammattilaisen kanssa.

Jos lopetat AGAMREE-valmisteen oton

Ota AGAMREE-valmistetta niin kauan kuin lääkäri kehottaa siihen. Keskustele lääkärin kanssa ennen AGAMREE-hoidon lopettamista, koska annostasi on pienennettävä asteittain epätoivottujen haittavaikutusten välttämiseksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

AGAMREE-hoito aiheuttaa lisämunuaisen vajaatoimintaa. Keskustele lääkärin kanssa ennen AGAMREE-hoidon aloittamista (katso lisätietoja kohdasta 2).

Seuraavia hyvin yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä) on ilmoitettu AGAMREE-valmisteen käytön yhteydessä:

- kasvojen pyöristyminen ja turvotus (Cushingin oireyhtymän oireet)
- painonnousu
- lisääntynyt ruokahalu
- ärtyisyys
- oksentelu

Seuraavia yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä): on ilmoitettu:

- vatsakipu

- ylävatsakipu
- ripuli
- päänsärky

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. AGAMREE-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Kun olet avannut AGAMREE-valmisteen ensimmäisen kerran, säilytä pullo pystyssä jääkaapissa (2–8 °C). Läkettä voidaan säilyttää jääkaapissa enintään 3 kuukautta.

Hävitä käyttämätön lääke kolmen kuukauden kuluessa pullon ensimmäisestä avaamisesta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä AGAMREE sisältää

Vaikuttava aine on vamoroloni. Yksi millilitra suspensiota sisältää 40 mg vamorolonia.

Muut aineet ovat sitruunahappo (monohydraatti) (E330), dinatriumfosfaatti (E339), glyseroli (E422), appelsiiniaromi, puhdistettu vesi, natriumbentsoaatti (E211) (ks. kohta 2: AGAMREE sisältää natriumbentsoaattia), sukraloosi (E955), ksantaanikumi (E415) ja kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen). Ks. kohta 2: AGAMREE sisältää natriumbentsoaattia ja natriumia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

AGAMREE on valkoinen tai lähes valkoinen oraalisuspensio. Se toimitetaan meripihkanvärissä lasipullossa, jossa on polypropeenista valmistettu lapsiturvallinen korkki ja pientiheyspolyeteenistä valmistettu tiiviste. Pullo sisältää 100 ml oraalisuspensiota. Jokaisessa pakkauksessa on yksi pullo, pullosovitin ja kaksi samanlaista oraaliuiskua annostusta varten. Oraaliuiskujen asteikko 0–8 ml on merkitty 0,1 ml:n välein

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>