

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

AGAMREE 40 mg/ml oralna suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml suspenzije sadrži 40 mg vamorolona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Suspenzija sadrži 1 mg natrijeva benzoata (E 211) u jednom ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija.

Bijela do sivkastobijela suspenzija.

4. KLINIČKI PODATCI

4.1 Terapijske indikacije

AGAMREE je indiciran za liječenje Duchenneove mišićne distrofije (DMD) u bolesnika u dobi od četiri godine i starijih.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom AGAMREE smiju započeti samo liječnici specijalisti s iskustvom u liječenju Duchenneove mišićne distrofije.

Doziranje

Preporučena doza vamorolona iznosi 6 mg/kg jednom dnevno u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg.

U bolesnika tjelesne težine od 40 kg i više preporučena doza vamorolona iznosi 240 mg (što odgovara količini od 6 ml) jedanput dnevno.

Dnevna doza može se postupno smanjivati na 4 mg/kg/dan ili 2 mg/kg/dan, ovisno o individualnoj podnošljivosti. Bolesnike je potrebno održavati na najvišoj podnošljivoj dozi unutar raspona doze.

Tablica 1: Tablica doziranja

Težina (kg)	6 mg/kg/dan		4 mg/kg/dan		2 mg/kg/dan	
	Doza u mg	Doza u ml	Doza u mg	Doza u ml	Doza u mg	Doza u 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 i više	240	6	160	4	80	2

Doza vamorolona ne smije se naglo smanjiti ako se liječenje primjenjuje dulje od tjedan dana (vidjeti dio 4.4). Smanjivanje doze treba provoditi postupno tijekom nekoliko tjedana, u koracima smanjivanja od oko 20 % u odnosu na prethodnu razinu doze. Trajanje svake pojedinačne faze smanjivanja treba prilagoditi ovisno o individualnoj podnošljivosti.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A).

Preporučena dnevna doza vamorolona za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) iznosi 2 mg/kg/dan za bolesnike tjelesne težine ispod 40 kg i 80 mg za bolesnike tjelesne težine od 40 kg i više (vidjeti dio 5.2). Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) ne smiju se liječiti vamorolonom. Vidjeti dijelove 4.3 i 4.4.

Pedijatrijska populacija

Nisu utvrđene sigurnost i djelotvornost lijeka AGAMREE u djece mlađe od četiri godine.

Način primjene

AGAMREE je namijenjen za peroralnu primjenu. AGAMREE se može uzimati s obrokom ili bez njega (vidjeti dio 5.2).

Oralna suspenzija zahtijeva ponovnu disperziju protresanjem bočice prije doziranja.

Za mjerenje doze lijeka AGAMREE u mililitrima treba upotrebljavati samo štrcaljku za usta priloženu uz lijek. Nakon što se odgovarajuća doza povuče u štrcaljku za usta, lijek treba primijeniti izravno u usta.

Štrcaljku za usta treba rastaviti nakon uporabe, isprati pod tekućom hladnom vodom iz slavine i osušiti na zraku. Treba je čuvati u kutiji do sljedeće uporabe. Štrcaljku za usta može se koristiti najviše 45 dana, a potom je treba baciti i upotrijebiti drugu štrcaljku za usta koja se nalazi u pakiranju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Primjena živih ili živih atenuiranih cjepiva tijekom šest tjedana prije početka liječenja i tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Promjene u funkcioniranju endokrinog sustava

Vamorolon uzrokuje promjene u funkcioniranju endokrinog sustava, posebno kod kronične primjene.

Osim toga, bolesnici s promijenjenom funkcijom štitnjače ili feokromocitomom mogu biti izloženi povećanom riziku od endokrinih učinaka.

Rizik od adrenalne insuficijencije

Vamorolon izaziva reverzibilnu supresiju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda ovisnu o dozi, koja može dovesti do sekundarne adrenalne insuficijencije koja može trajati mjesecima nakon prekida dugotrajne terapije. Stupanj nastale kronične adrenalne insuficijencije razlikuje se među bolesnicima te ovisi o dozi i trajanju terapije.

Akutna adrenalna insuficijencija (poznata i kao adrenalna kriza) može se pojaviti tijekom razdoblja povećanog stresa ili ako se doza vamorolona naglo smanji ili prekine. To stanje može biti smrtonosno. Simptomi adrenalne krize mogu uključivati prekomjerni umor, neočekivanu slabost, povraćanje, omaglicu ili konfuziju. Rizik se smanjuje postupnim smanjenjem doze prilikom titracije doze na manje ili prekida liječenja (vidjeti dio 4.2).

Tijekom razdoblja povećanog stresa, kao što su akutna infekcija, traumatske ozljede ili kirurški zahvat, bolesnike je potrebno pratiti kako bi se uočili znakovi akutne adrenalne insuficijencije te je redovitu terapiju lijekom AGAMREE potrebno privremeno dopuniti sistemskim hidrokortizonom kako bi se spriječio rizik od adrenalne krize. Nema dostupnih podataka o učincima povećanja doze lijeka AGAMREE u situacijama povećanog stresa.

Bolesnike treba savjetovati da nose karticu s upozorenjima za bolesnike koja sadržava važne informacije o sigurnosti primjene kako bi se potaknulo rano prepoznavanje i liječenje adrenalne krize.

Steroidni „sindrom ustezanja”, koji naizgled nije povezan s adrenokortikalnom insuficijencijom, može se također pojaviti nakon naglog prekida primjene glukokortikoida. Taj sindrom uključuje simptome kao što su anoreksija, mučnina, povraćanje, letargija, glavobolja, vrućica, bolovi u zglobovima, ljuštenje kože, mialgija i/ili gubitak tjelesne težine. Smatra se da su ti učinci posljedica nagle promjene koncentracije glukokortikoida, a ne niske razine glukokortikoida.

Prelazak s terapije glukokortikoidima na terapiju lijekom AGAMREE

Bolesnici mogu prijeći s peroralne terapije glukokortikoidima (kao što su prednizon ili deflazakort) na terapiju lijekom AGAMREE bez potrebe za prekidom liječenja ili razdobljem prethodnog smanjenja doze glukokortikoida. Bolesnici koji su prethodno bili na kroničnoj terapiji glukokortikoidima trebaju prijeći na AGAMREE u dozi od 6 mg/kg/dan kako bi se rizik od adrenalne krize sveo na najmanju moguću mjeru.

Povećanje tjelesne težine

Primjena vamorolona povezana je s povećanjem apetita i povećanjem tjelesne težine ovisnima o dozi, uglavnom u prvim mjesecima liječenja. Prije i tijekom terapije lijekom AGAMREE potrebno je dati prehrabne savjete primjerene životnoj dobi u skladu s općim preporukama za upravljanje prehranom u bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom.

Razmatranja za primjenu u bolesnika s promijenjenom funkcijom štitnjače

Metabolički klirens glukokortikoida može se smanjiti u bolesnika sa smanjenom funkcijom štitnjače i povećati u bolesnika s povećanom funkcijom štitnjače. Nije poznato utječe li to na vamorolon na isti način, no zbog promjene stanja štitnjače u bolesnika može biti potrebna prilagodba doze.

Oftalmološki učinci

Glukokortikoidi mogu izazvati stražnje subkapsularne katarakte, glaukome s mogućim oštećenjem optičkih živaca i mogu povećati rizik od sekundarnih očnih infekcija uzrokovanih bakterijama, gljivicama ili virusima.

Rizik od izazivanja oftalmoloških učinaka pri primjeni lijeka AGAMREE nije poznat.

Povećan rizik od infekcija

Supresija upalnog odgovora i imunosne funkcije može povećati osjetljivost na infekcije i njihovu težinu. Može doći do aktivacije latentnih infekcija ili pogoršanja interkurentnih infekcija. Klinička slika često može biti atipična, a ozbiljne infekcije mogu biti prikrivene i dostići uznapredovalu fazu prije nego što ih se prepozna.

Te infekcije mogu biti teške i ponekad smrtonosne.

Iako u kliničkim ispitivanjima nisu primijećene veća incidencija ili težina infekcija povezanih s vamorolonom, ograničeno dugoročno iskustvo ne dopušta isključivanje povećanog rizika od infekcija.

Potrebno je pratiti razvoj infekcija. Dijagnostičke i terapijske strategije trebaju se primjenjivati u bolesnika sa simptomima infekcije tijekom kroničnog liječenja vamorolonom. U bolesnika koji imaju umjerene ili teške infekcije i koji se liječe vamorolonom treba razmotriti dodavanje hidrokortizona.

Šećerna bolest

Dugotrajna terapija kortikosteroidima može povećati rizik od šećerne bolesti.

Nisu primijećene klinički relevantne promjene u metabolizmu glukoze u kliničkim ispitivanjima vamorolona, a dugoročni su podaci ograničeni. Potrebno je redovito pratiti razinu glukoze u krvi u bolesnika koji su na kroničnom liječenju vamorolonom.

Cijepljenje

Odgovor na živa ili živa atenuirana cjepiva može se promijeniti u bolesnika liječenih glukokortikoidima.

Rizik povezan s lijekom AGAMREE nije poznat.

Živa atenuirana ili živa cjepiva trebaju se primijeniti najmanje šest tjedana prije početka terapije lijekom AGAMREE.

Za bolesnike bez vodenih kozica ili cijepljenja u anamnezi, prije terapije lijekom AGAMREE potrebno je cijepljenje protiv virusa varicella zoster.

Tromboembolijski događaji

Opservacijska ispitivanja s glukokortikoidima pokazala su povećan rizik od tromboembolije (uključujući vensku tromboemboliju), posebice s većim kumulativnim dozama glukokortikoida.

Rizik povezan s lijekom AGAMREE nije poznat. AGAMREE se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju ili mogu imati predispoziciju za razvoj tromboembolijskih poremećaja.

Anafilaksija

Zabilježeni su rijetki slučajevi anafilaksije u bolesnika koji su primali terapiju glukokortikoidima.

Vamorolon dijeli strukturne sličnosti s glukokortikoidima i treba ga oprezno primjenjivati u liječenju bolesnika s utvrđenom preosjetljivošću na glukokortikoide.

Oštećenje funkcije jetre

Vamorolon nije ispitivan u bolesnika s teškim već postojećim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) i ne smije se primjenjivati u tih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Supstrati UGT-a

Potencijal za interakcije između lijekova koji uključuju UGT-ove nije u potpunosti ispitan te bi stoga sve inhibitore UGT-ova trebalo izbjegavati kao istodobne lijekove i primjenjivati ih uz mjere opreza, ako je to medicinski potrebno.

Pomoćne tvari

Natrijev benzoat

Ovaj lijek sadrži 1 mg natrijeva benzoata na 1 ml, što odgovara količini od 100 mg/100 ml.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija na 7,5 ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Vamorolon djeluje kao antagonist mineralokortikoidnog receptora. Primjena vamorolona u kombinaciji s antagonistom mineralokortikoidnog receptora može povećati rizik od hiperkalijemije. Nisu zabilježeni slučajevi hiperkalijemije u bolesnika koji su uzimali vamorolon kao monoterapiju ili u kombinaciji s eplerenonom ili spironolaktonom. Preporučuje se praćenje razina kalija mjesec dana nakon početka uzimanja kombinacije vamorolona i antagonista mineralokortikoidnog receptora. U slučaju hiperkalijemije treba razmotriti smanjenje doze antagonista mineralokortikoidnog receptora.

Farmakokinetičke interakcije

Učinak drugih lijekova na vamorolon

Istodobna primjena sa snažnim inhibitorom CYP3A4 itrakonazolom dovela je do povećanja površine ispod krivulje ovisnosti koncentracije u plazmi o vremenu za vamorolon od 1,45 puta kod zdravih ispitanika. Preporučena doza vamorolona kada se primjenjuje sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. telitromicin, klaritromicin, vorikonazol, sok grejpa) iznosi 4 mg/kg/dan.

Snažni induktori CYP3A4 ili snažni induktori PXR-a (npr. karbamazepin, fenitoin, rifampicin, gospina trava) mogu smanjiti plazmatske koncentracije vamorolona i dovesti do manjka djelotvornosti, stoga je potrebno razmotriti zamjenske terapije koje nisu snažni induktori aktivnosti

CYP3A4. Istodobnu terapiju umjerenim induktorom PXR-a ili CYP3A4 treba primjenjivati s oprezom jer se plazmatska koncentracija vamorolona može značajno smanjiti.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni vamorolona u trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu provedena s vamorolonom. Glukokortikoidi su u ispitivanjima na životinjama bili povezani s različitim vrstama malformacija (rascjep nepca, malformacije skeleta), ali nije poznata relevantnost za ljude.

AGAMREE se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene zahtijeva terapiju vamorolonom.

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom terapije lijekom AGAMREE.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju vamorolona ili njegovih metabolita u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Tijekom terapije lijekom AGAMREE potrebno je prekinuti dojenje.

Plodnost

Ne postoje klinički podatci o učincima vamorolona na plodnost.

Dugotrajna terapija vamorolonom inhibirala je plodnost mužjaka i ženki u pasa (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

AGAMREE ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s primjenom vamorolona u dozi od 6 mg/kg/dan jesu karakteristike povezane s Cushingovim sindromom (28,6 %), povraćanje (14,3 %), povećanje tjelesne težine (10,7 %) i razdražljivost (10,7 %). Te nuspojave ovise o dozi, obično se prijavljuju u prvim mjesecima liječenja te se s vremenom smanjuju ili stabiliziraju kontinuiranim liječenjem.

Vamorolon dovodi do supresije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda koja je u korelaciji s dozom i trajanjem liječenja. Akutna adrenalna insuficijencija (adrenalna kriza) ozbiljna je nuspojava koja se može pojaviti tijekom razdoblja povećanog stresa ili ako se doza vamorolona naglo smanji ili prekine (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti prema MedDRA-i. Tablica sadrži nuspojave kod bolesnika liječenih u placebom kontroliranom ispitivanju za bolesnike liječene vamorolonom u dozi od 6 mg/kg/dan (skup 1). Učestalost se određuje kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) (uključujući izolirane slučajeve), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava (preporučeni pojam)	Učestalost
Endokrini poremećaji	Cushingoidne karakteristike	vrlo često
Poremećaji metabolizma i prehrane	povećana tjelesna težina povećan apetit	vrlo često
Psijijatrijski poremećaji	razdražljivost	vrlo često
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje bol u abdomenu bol u gornjem dijelu abdomena proljevanje	vrlo često često često često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često

Opis odabranih nuspojava

Karakteristike povezane s Cushingovim sindromom

Karakteristike povezane s Cushingovim sindromom (hiperkortizolizam) bile su najčešće prijavljene nuspojave povezane s primjenom vamorolona u dozi od 6 mg/kg/dan (28,6 %). Učestalost karakteristika povezanih s Cushingovim sindromom bila je niža u skupini koja je primala vamorolon u dozi od 2 mg/kg/dan (6,7 %). U kliničkom ispitivanju karakteristike povezane s Cushingovim sindromom prijavljene su kao blagi do umjereni „prirast tjelesne težine na licu” ili „zaobljeno lice”. Većina bolesnika imala je karakteristike povezane s Cushingovim sindromom tijekom prvih šest mjeseci liječenja (28,6 % u razdoblju od 0 do 6 mjeseci naspram 3,6 % u razdoblju od 6 do 12 mjeseci pri dozi vamorolona od 6 mg/kg/dan), što nije dovelo do prekida liječenja.

Problemi s ponašanjem

Problemi u ponašanju zabilježeni su u prvih šest mjeseci liječenja s većom učestalošću kod primjene vamorolona u dozi od 6 mg/kg/dan (21,4 %) nego kod primjene vamorolona u dozi od 2 mg/kg/dan (16,7 %) ili placeba (13,8 %), zbog povećane učestalosti događaja opisanih kao blaga razdražljivost (10,7 % kod primjene doze od 6 mg/kg/dan, nijedan bolesnik kod primjene doze od 2 mg/kg/dan ili placeba). Većina problema s ponašanjem pojavila se u prva tri mjeseca liječenja i povukla se bez prekida liječenja. Učestalost problema s ponašanjem u razdoblju između 6 i 12 mjeseci smanjila se kod obje doze vamorolona (10,7 % za vamorolon od 6 mg/kg/dan i 7,1 % za vamorolon od 2 mg/kg/dan).

Povećanje tjelesne težine

Vamorolon je povezan s povećanjem apetita i tjelesne težine. Većina događaja povećanja tjelesne težine u skupini koja je primala vamorolon u dozi od 6 mg/kg/dan zabilježena je u prvih šest mjeseci liječenja (17,9 % u razdoblju od 0 do 6 mjeseci naspram 0 % u razdoblju od 6 do 12 mjeseci). Povećanje tjelesne težine bilo je slično između skupine koja je primala vamorolon u dozi od 2 mg/kg/dan (3,3 %) i one koja je primala placebo (6,9 %). Prije i tijekom terapije lijekom AGAMREE potrebno je dati savjete o prehrani u skladu sa životnom dobi te u skladu s općim preporukama za upravljanje prehranom u bolesnika s DMD-om (vidjeti dio 4.4).

Znakovi i simptomi ustezanja

Naglo smanjenje ili prekidanje primjene dnevne doze vamorolona nakon dugotrajnog liječenja u trajanju od više od jednog tjedna može dovesti do adrenalne krize (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Štetni događaji u pedijatrijskih bolesnika oboljelih od DMD-a i liječenih vamorolonom bili su slični u učestalosti i vrsti u bolesnika u dobi od 4 godine i starijih.

Vrsta i učestalost štetnih događaja u bolesnika starijih od 7 godina bile su u skladu s onima zabilježenima u bolesnika u dobi od 4 do 7 godina. Nema dostupnih informacija o učincima vamorolona na pubertetski razvoj.

Veća učestalost problema u ponašanju zabilježena je u bolesnika u dobi < 5 godina u usporedbi s bolesnicima u dobi ≥ 5 godina kada su liječeni vamorolonom u dozi od 2-6 mg/kg/dan.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Akutno predoziranje liječi se neposrednim potpornim i simptomatskim liječenjem. Može se razmotriti ispiranje želuca ili emeza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: još nije dodijeljena, ATK oznaka: [još nije dodijeljena](#)

Mehanizam djelovanja

Vamorolon je disocijativni kortikosteroid koji se selektivno veže na glukokortikoidni receptor koji izaziva protuupalne učinke inhibicijom prijepisa gena posredovanih transkripcijskim faktorom NF-κB, ali dovodi do manje transkripcijske aktivnosti drugih gena. Osim toga, vamorolon inhibira aktivaciju mineralokortikoidnog receptora aldosteronom. Zbog svoje specifične strukture, vamorolon vjerojatno nije supstrat za 11β-hidroksisteroidne dehidrogenaze i stoga nije podložan lokalnom povećanju tkiva. Nije poznat točan mehanizam kojim vamorolon ostvaruje svoje terapijske učinke u bolesnika s DMD-om.

Farmakodinamički učinci

Primjena vamolorona u kliničkim ispitivanjima uzrokovala je smanjenje jutarnjih razina kortizola ovisno o dozi. U kliničkim ispitivanjima vamorolona zabilježeno je povećanje vrijednosti hemoglobina, hematokrita, eritrocita, broja leukocita i broja limfocita ovisno o dozi. Nisu primijećene relevantne promjene srednje vrijednosti broja neutrofila ili nezrelih granulocita. Vrijednosti lipoproteinskog kolesterola visoke gustoće (HDL) i triglicerida povećale su se ovisno o dozi. U razdoblju do 30 mjeseci liječenja nije bilo relevantnog učinka na metabolizam glukoze.

Za razliku od kortikosteroida, vamorolon nije doveo do smanjenja metabolizma kostiju mjereno markerima pregradnje kostiju ni do znatnog smanjenja parametara mineralizacije kosti lumbalnog kralješka pomoću dvoenergetske rendgenske apsorpcijometrije (engl. *Dual-Energy X-Ray*, DXA) nakon 48 tjedana u kliničkim ispitivanjima. Rizik od prijeloma kostiju u bolesnika s DMD-om koji su liječeni vamorolonom nije utvrđen.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka AGAMREE za liječenje DMD-a ocijenjena je u ispitivanju 1, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom i aktivno kontroliranom ispitivanju na paralelnim skupinama u trajanju od 24 tjedna, nakon čega je slijedila dvostruko slijepa faza nastavka ispitivanja. Ispitivana populacija se u trenutku uključivanja u ispitivanje sastojala od 121 muškog pedijatrijskog

bolesnika u dobi od 4 do < 7 godina koji nisu bili liječeni kortikosteroidima i koji su bili pokretni, s potvrđenom dijagnozom DMD-a.

Ispitivanje 1 obuhvaćalo je 121 bolesnika randomiziranog na jednu od sljedećih terapija: vamorolon u dozi od 6 mg/kg/dan (n = 30), vamorolon u dozi od 2 mg/kg/dan (n = 30), aktivni komparator prednizon u dozi od 0,75 mg/kg/dan (n = 31) ili placebo (n = 30). Nakon 24 tjedna (1. razdoblje, primarna analiza djelotvornosti), bolesnici koji su primali prednizon ili placebo preraspodijeljeni su u skladu s prvotno definiranim programom randomizacije, na vamorolon od 6 mg/kg/dan ili od 2 mg/kg/dan tijekom dodatnih 20 tjedana liječenja (2. razdoblje).

U ispitivanju 1 provedena je ocjena djelotvornosti s pomoću ocjenjivanja promjene od početne vrijednosti do 24. tjedna putem testa „Time to Stand” (TTSTAND) brzine za vamorolon od 6 mg/kg/dan u usporedbi s placebom. Prethodno određena hijerarhijska analiza relevantnih sekundarnih mjera ishoda sastojala se od promjene u odnosu na početnu vrijednost brzine u testu TTSTAND za skupinu koja je uzimala vamorolon od 2 mg/kg/dan u odnosu na skupinu koja je primala placebo, od promjene udaljenosti u odnosu na početnu vrijednost u 6-minutnom testu hoda (engl. *6 minute walk test*, 6MWT) za skupinu koja je uzimala vamorolon od 6 mg/kg/dan, a potom za skupinu koja je uzimala dozu od 2 mg/kg/dan u odnosu na placebo.

Liječenje vamorolonom od 6 mg/kg/dan i od 2 mg/kg/dan dovelo je do statistički značajnog poboljšanja promjene brzine u testu TTSTAND i promjene udaljenosti u testu 6MWT između početne vrijednosti i 24. tjedna u usporedbi s placebom (vidjeti tablicu 3.). Ispitivanje 1 nije osmišljeno za održavanje ukupne stope pogreške tipa I za usporedbe svake skupine koja je uzimala vamorolon u odnosu na prednizon, stoga je globalna ocjena razlika u liječenju među mjerama ishoda, izražena putem postotka promjene u odnosu na početnu vrijednost s intervalima pouzdanosti od 95 % prikazana na slici 1. za te mjere ishoda.

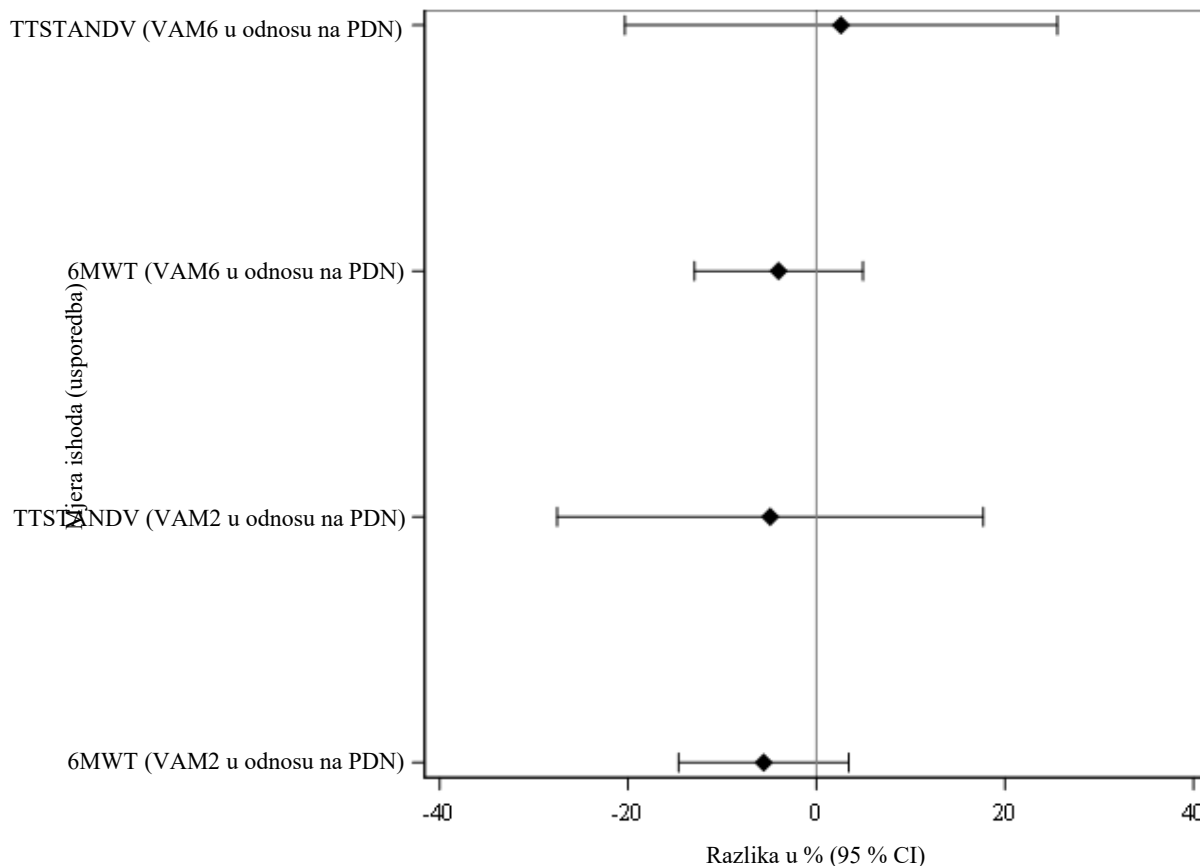
Tablica 3: Analiza promjene u odnosu na početnu vrijednost kod primjene vamorolona od 6 mg/kg/dan ili vamorolona od 2 mg/kg/dan u usporedbi s placebo u 24. tjednu (ispitivanje 1)

Brzina u testu TTSTAND (ustajanje/s) / TTSTAND u sekundama (s/ustajanje)	Placebo	Vamorolon 2 mg/kg/dan	Vamorolon 6 mg/kg/dan	Prednizon 0,75 mg/kg/dan
Početna srednja vrijednost ustajanje/s	0,20	0,18	0,19	0,22
Početna srednja vrijednost s/ustajanje	5,555	6,07	5,97	4,92
Srednja vrijednost promjene nakon 24 tjedna	-0,012	0,031	0,046	0,066
Ustajanje/s	-0,62	0,31	1,05	1,24
Poboljšanje u s/ustajanje				
Razlika u odnosu na placebo* Ustajanje/s s/ustajanje	-	0,043 (0,007; 0,079)	0,059 (0,022; 0,095)	nije navedeno nije navedeno
		0,927 (0,042; 1,895)	1,67 (0,684; 2,658)	
p-vrijednost	-	0,020	0,002	nije navedeno
Udaljenost u testu 6 MWT (u metrima)	Placebo	Vamorolon 2 mg/kg/dan	Vamorolon 6 mg/kg/dan	Prednizon 0,75 mg/kg/dan
Početna srednja vrijednost (m)	354,5	316,1	312,5	343,3
Srednja vrijednost promjene nakon 24 tjedna	-11,4	+25,0	+24,6	+44,1
Razlika u odnosu na placebo*	-	36,3 (8,3; 64,4)	35,9 (8,0; 63,9)	nije navedeno
p-vrijednost	-	0,011	0,012	nije navedeno

Srednje vrijednosti promjena i razlika jesu srednje vrijednosti i razlike srednjih vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata (engl. *least square mean*, LSM).

Pozitivni brojevi upućuju na poboljšanje u usporedbi s početnom vrijednošću. *Razlike u LSM-u prikazane s 95 % CI

Slika 1. Usporedbe vamorolona i prednizona u vremenskim testovima motoričke funkcije, analizirane kao postotne promjene u odnosu na početnu vrijednost (populacija mITT-1)



Podatci iz ispitivanja standardizirani su s pomoću postotne promjene u odnosu na početnu vrijednost kao mjeru ishoda. Percentilne promjene izračunavaju se kao (vrijednost pri posjeti – početna vrijednost) / početna vrijednost x 100 %. VAM: vamorolon, PDN: prednizon Sve vrijednosti postotnih promjena iz dviju mjera ishoda unose se u jedan statistički model (MMRM)

Za vamorolon od 6 mg/kg/dan poboljšanja svih ispitanih mjerenja funkcije donjih udova uočena nakon 24 tjedna uglavnom su zadržana tijekom 48 tjedana liječenja, dok su rezultati svih mjera ishoda djelotvornosti za vamorolon od 2 mg/kg/dan bili prilično nedosljedni, s padom relevantnih parametara funkcionalnog ishoda u 48. tjednu, tj. brzine u testovima TTSTAND i 6MWT, čime su postignute klinički značajne razlike u usporedbi s vamorolonom od 6 mg/kg/dan, ali samo minimalno smanjenje rezultata NSAA.

Činilo se da su bolesnici, koji su tijekom ispitivanja 1 prešli s prednizona od 0,75 mg/kg/dan u prvom razdoblju na vamorolon od 6 mg/kg/dan u drugom razdoblju, zadržali korist u pogledu tih mjera ishoda motoričke funkcije, dok je smanjenje zabilježeno u bolesnika koji su prešli na vamorolon od 2 mg/kg/dan.

Na početku liječenja djeca u skupinama koje su primale vamorolon bila su niže visine (medijan -0,74 SD odnosno -1,04 SD po Z-vrijednosti visine za skupinu koja je primala 2 mg/kg/dan odnosno 6 mg/kg/dan) u odnosu na djecu koja su primala placebo (-0,54 SD) ili prednizon od 0,75 mg/kg/dan (-0,56 SD). Promjena percentila visine i Z-vrijednosti visine bila je slična u djece liječene vamorolonom ili placeboom tijekom 24 tjedna, dok je prilikom uzimanja prednizona zabilježeno smanjenje tih vrijednosti. Percentili visine i Z-vrijednosti nisu se smanjili primjenom vamorolona tijekom razdoblja ispitivanja od 48 tjedana u ispitivanju 1. Prelazak s prednizona nakon 24 tjedna u prvom razdoblju na vamorolon u drugom razdoblju doveo je do povećanja srednje vrijednosti i medijana Z-vrijednosti visine u razdoblju do 48. tjedna.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vamorolon se dobro apsorbira i brzo se distribuira u tkiva. Nakon peroralne primjene s hranom, medijan vrijednosti T_{max} iznosi otprilike 2 sata (raspon od 0,5 do 5 sati).

Učinak hrane

Istodobna primjena vamorolona uz obrok smanjila je vrijednosti C_{max} za do 8 %, a odgodila vrijednosti T_{max} za 1 sat, u odnosu na primjenu u uvjetima natašte. Ukupna sistemska apsorpcija mjerena na temelju AUC-a povećala se za najviše 14 % kada se vamorolon uzimao s hranom. Uočene razlike u apsorpciji ne dovode do klinički značajnih razlika u izloženosti i stoga se vamorolon može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Prividni volumen distribucije vamorolona za bolesnika oboljelog od DMD-a i tjelesne težine od 20 kg koji uzima vamorolon iznosi 28,5 l na temelju populacijske farmakokinetičke analize. Vezivanje za proteine iznosi 88,1 % *in vitro*. Omjer u krvi i plazmi iznosi približno 0,87.

Biotransformacija

Vamorolon se metabolizira višestrukim putevima faze I faze II, kao što su glukuronidacija, hidroksilacija i redukcija. Glavni metaboliti u plazmi i urinu stvaraju se izravnom glukuronidacijom, kao i hidrogenacijom s naknadnom glukuronidacijom. Uključivanje specifičnih enzima UGT i CYP u metabolizam vamorolona nije uvjerljivo dokazano.

Eliminacija

Glavni put eliminacije je metabolizam s naknadnim izlučivanjem metabolita u urin i stolicu. Klirens vamorolona za bolesnika s DMD-om tjelesne težine od 20 kg koji uzima vamorolon iznosi 58 l/h na temelju populacijske farmakokinetičke analize. Terminalni poluvijek eliminacije vamorolona u djece oboljele od DMD-a iznosi približno 2 sata.

Otprilike 30 % doze vamorolona izlučuje se u stolici (15,4 % nepromijenjeno), a 57 % doze vamorolona izlučuje se urinom kao metaboliti (< 1 % nepromijenjeno). Glavni metaboliti u urinu su glukuronidi.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika je linearna i izloženost vamorolonu povećava se razmjerno s jednokratnom ili višekratnim dozama. Vamorolon se ne nakuplja ponovljenom primjenom.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Učinak umjerenog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) na vamorolon ispitan je na ljudima. Vrijednosti C_{max} i AUC_{0-inf} vamorolona bile su približno 1,7 i 2,6 puta veće u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim odraslim ispitanicima slične dobi, težine i spola. Dozu lijeka AGAMREE potrebno je smanjiti u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre na 2 mg/kg/dan u bolesnika do 40 kg i na 80 mg u bolesnika tjelesne težine od 40 kg i više.

Na temelju dostupnih podataka povećanje izloženosti vamorolonu razmjerno je težini disfunkcije jetre. Ne očekuje se da će bolesnici s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) imati značajno povećanje izloženosti te se stoga ne preporučuje prilagodba doze.

Nema iskustva s primjenom vamorolona u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), a vamorolon se ne smije davati tim bolesnicima (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Nema kliničkog iskustva u vezi s bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega. Vamorolon se ne izlučuje nepromijenjen kroz bubreg, a povećanje izloženosti zbog oštećenja funkcije bubrega smatra se malo vjerojatnim.

Interakcije lijekova posredovane transporterima

Vamorolon nije inhibitor P-gp-a, BCRP-a, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 ili BSEP-a. Vamorolon pokazuje slabu inhibiciju transportera OAT3 i MATE2-K *in vitro*. Vamorolon nije supstrat P-gp-a, BCRP-a, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K ili BSEP-a.

Pedijatrijska populacija

U stanju dinamičke ravnoteže, geometrijska srednja vrijednost C_{max} i geometrijska srednja vrijednost AUC-a vamorolona u djece (u dobi od 4 do 7 godina) procijenjene su na temelju populacijske farmakokinetike u dozi od 1200 ng/ml (CV %= 26,8) odnosno 3650 ng/ml.h nakon uzimanja 6 mg/kg vamorolona dnevno.

5.3 Neklinički podatci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

Opetovana primjena vamorolona dovela je do prolaznog povećanja triglicerida i kolesterola te jetrenih enzima u miševa i pasa. Žarišna upala/nekroza jetre uočena kod obje vrste mogla se razviti sekundarno kao posljedica hepatocelularne hipertrofije i vakuolacije koja sadrži glikogen i nakupine lipida, što vjerojatno odražava stimulaciju glukoneogeneze.

Dugotrajno doziranje vamorolona također je uzrokovalo atrofiju kore nadbubrežne žlijezde u miševa i pasa, što se može pripisati utvrđenoj supresiji osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda zbog glukokortikoida.

Primarno protuupalno djelovanje vamorolona dodatno je uzrokovalo blagu do umjerenu depleciju limfocita u slezeni, timusu i limfnim čvorovima kod obje vrste. Nalazi u pogledu škodljivosti za jetru i nadbubrežnu žlijezdu te limfoidne promjene u miševa i pasa razvili su se bez granica sigurnosti za MRHD na temelju AUC-a.

Genotoksičnost i kancerogenost

Vamorolon nije pokazao genotoksični potencijal u standardnoj ispitnoj skupini. Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s vamorolonom, ali odsutnost preneoplastičnih lezija u ispitivanjima dugoročne toksičnosti i iskustvo s drugim glukokortikoidima ne ukazuju na posebnu opasnost od kancerogenosti.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Nisu provedena standardna ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti. Vamorolon nije negativno utjecao na razvoj spermija i reproduktivnih tkiva u ispitivanju kronične toksičnosti na miševima. Nakon kroničnog doziranja u pasa, u testisima su primijećene nepotpune reverzibilne degeneracije spermatoocita/spermatida, što je dovelo do oligospermije i ostataka zametnih stanica u epididimisu. Nadalje, žlijezde prostate bile su smanjene i sadržavale su manje sekreta.

U ženki pasa je dugotrajno ponovljeno doziranje dodatno dovelo do djelomično reverzibilnog bilateralnog odsustva žutog tijela (*corpora lutea*) u jajnicima. Inhibicija muške i ženske plodnosti može se pripisati utvrđenoj interferenciji dugotrajne terapije glukokortikoidima na os hipotalamus-hipofiza-gonada i razvila se bez granice sigurnosti na temelju AUC-a za ljude pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude (MRHD).

Juvenilna toksičnost

Glavni ciljni organi vamorolona u mladih mužjaka i ženki miševa preklapaju se s onima u odraslih miševa, kao što su atrofija kore nadbubrežne žlijezde i štetna hepatocelularna degeneracija/nekroza povezana s vamorolonom.

Učinci povezani s vamorolonom koji su primijećeni isključivo u mladih miševa bili su neštetni učinci skraćanja goljenične kosti i tjelesne dužine u mužjaka i ženki te su pripisani indukciji sporijeg rasta. Osim toga, u ženki je otkrivena hipertrofija acinarnih stanica u mandibularnim žlijezdama slinovnicama. Iako je usporavanje rasta dobro poznat učinak povezan s liječenjem djece glukokortikoidima, nije poznata važnost nalaza žlijezda slinovnica za djecu. Na razini bez opaženog štetnog učinka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) za opću toksičnost u mužjaka i ženki mladih miševa ne postoji granica sigurnosti u pogledu izloženosti ljudi pri MRHD-u.

6. FARMACEUTSKI PODATCI

6.1 Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina (hidrat) (E 330)
natrijev hidrogenfosfat (E 339)
glicerol (E 422)
okus naranče
pročišćena voda
natrijev benzoat (E 211)
sukraloza (E 955)
ksantanska guma (E 415)
kloridna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Prije otvaranja

2 godine.

Nakon prvog otvaranja

3 mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) u uspravnom položaju

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek nije potrebno čuvati na određenoj temperaturi.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jantarna staklena bočica koja sadrži 100 ml oralne suspenzije s polipropilenskim čepom koji se ne može otvoriti bez vidljivog oštećenja i koji je siguran za djecu, s obrubom od polietilena niske gustoće.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu, jedan nastavak koji se utisne u bočicu (polietilen niske gustoće) i dvije identične štrcaljke za usta (polietilen niske gustoće) graduirane od 0 do 8 ml u koracima od 0,1 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Jedna štrcaljka za usta koja se isporučuje s lijekom AGAMREE može se koristiti najviše 45 dana.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1776/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u popisu referentnih datuma Unije (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Kartica s upozorenjima za bolesnika

Ovaj se bolesnik dugoročno liječi lijekom AGAMREE (vamorolon), disocijativnim kortikosteroidom za kronično liječenje Duchenneove mišićne distrofije i stoga je fizički ovisan o dnevnoj steroidnoj terapiji kao kritičnom lijeku.

Ako se ovaj bolesnik ne osjeća dobro (prekomjerni umor, neočekivana slabost, povraćanje, proljev, omaglica ili smetenost), treba razmotriti akutnu adrenalnu insuficijenciju ili krizu.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

AGAMREE 40 mg/ml oralna suspenzija
vamorolon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 40 mg vamorolona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev benzoat (E 211). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna suspenzija

1 bočica od 100 ml oralne suspenzije.
1 nastavak koji se utisne u bočicu.
Dvije štrcaljke za usta od 8 ml.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Dobro protresti prije uporabe.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Nakon prvog otvaranja, čuvati bočicu uspravno u hladnjaku.
Bacite svu preostalu suspenziju u roku od 3 mjeseca nakon prvog otvaranja.

Datum prvog otvaranja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1776/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU

AGAMREE

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

AGAMREE 40 mg/ml oralna suspenzija
vamorolon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 40 mg vamorolona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev benzoat (E 211). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna suspenzija

100 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Dobro protresti prije uporabe.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Nakon prvog otvaranja, čuvati bočicu uspravno u hladnjaku.
Bacite svu preostalu suspenziju u roku od 3 mjeseca nakon prvog otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1776/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU

Nije primjenjivo

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

AGAMREE 40 mg/ml oralna suspenzija vamorolon

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je AGAMREE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati AGAMREE
3. Kako uzimati AGAMREE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati AGAMREE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je AGAMREE i za što se koristi

AGAMREE je steroidni protuupalni lijek koji sadrži djelatnu tvar vamorolon.

AGAMREE se primjenjuje za liječenje bolesnika u dobi od 4 godine i starijih s Duchenneovom mišićnom distrofijom (DMD). DMD je genetska bolest koju uzrokuju oštećenja u genu za distrofin, koji obično proizvodi protein koji održava mišiće zdravima i snažnima. U bolesnika s DMD-om taj se protein ne proizvodi i tijelo ne može razviti nove mišićne stanice ili zamijeniti oštećeni mišić. To s vremenom dovodi do slabljenja tjelesnih mišića.

AGAMREE se primjenjuje za stabilizaciju ili poboljšanje mišićne snage u bolesnika s DMD-om.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati AGAMREE

Nemojte uzimati AGAMREE

- ako ste alergični na vamorolon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate teške probleme s jetrom
- ako se namjeravate cijepiti ili ste se cijepili živim ili živim atenuiranim cjepivima (npr. ospice, zaušnjaci, rubeola ili vodene kozice) u posljednjih šest tjedana. Ako ste već na terapiji lijekom AGAMREE i planirate takvo cijepljenje, obratite se svojem liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku prije nego počnete uzimati lijek AGAMREE.

Promjene u funkcioniranju endokrinog sustava: adrenalna insuficijencija

AGAMREE smanjuje količinu hormona naziva kortizol koju vaše tijelo može proizvesti. To se naziva adrenalna insuficijencija.

- ne smijete smanjivati količinu lijeka AGAMREE ili prestati uzimati AGAMREE bez razgovora sa svojim liječnikom; ako naglo smanjite ili prestanete uzimati AGAMREE nekoliko dana, možete razviti simptome akutne adrenalne insuficijencije kao što su prekomjerni umor, omaglica ili smetenost, što može biti opasno po život; vaš liječnik možda će morati pomnije pratiti vaše liječenje ako promijenite dozu.
- ako ste izloženi neuobičajenom stresu (kao što su akutna infekcija, traumatske ozljede ili veliki kirurški zahvat), možda ćete morati uzimati dodatni steroidni lijek za sprječavanje akutne adrenalne insuficijencije. Razgovarajte s liječnikom o tome što učiniti u slučaju neuobičajenog stresa prije početka liječenja lijekom AGAMREE.
- ako se liječite drugim kortikosteroidom kao što je prednizon, moći ćete prijeći na AGAMREE već sljedećeg dana, no vaš će vas liječnik savjetovati o dozi lijeka AGAMREE koju trebate uzimati.
- ako u nadbubrežnim žlijezdama imate određeni tip tumora koji se naziva feokromocitom, vaš će liječnik možda morati pomnije pratiti liječenje

VAŽNO: Pakiranje lijeka AGAMREE uključuje karticu s upozorenjima za bolesnike koja sadrži važne sigurnosne informacije o adrenalnoj krizi. Uvijek imajte tu karticu sa sobom.

Povećanje tjelesne težine

- AGAMREE može povećati vaš apetit, a time i vašu težinu, uglavnom u prvim mjesecima liječenja; vaš liječnik ili medicinska sestra pružit će vam prehrambene savjete prije i tijekom liječenja.

Bolesnici s promijenjenom funkcijom štitnjače

- ako imate hipotireozu (smanjena aktivnost štitnjače) ili hipertireozu (pretjerana aktivnost štitnjače), vaš će liječnik možda morati pomnije pratiti liječenje ili promijeniti dozu.

Oftalmološki učinci

- ako vi ili netko u vašoj obitelji bolujete od glaukoma (povišenog očnog tlaka), liječnik će možda morati pomnije pratiti vaše liječenje

Povećan rizik od infekcija

AGAMREE može smanjiti vašu prirodnu otpornost na infekcije.

- ako imate smanjen imunski odgovor (zbog sindroma imunodeficijencije, bolesti ili zbog drugih lijekova koji suzbijaju imunski sustav), vaš će liječnik možda morati pomnije pratiti vaše liječenje.
- ako tijekom liječenja lijekom AGAMREE razvijete infekciju, liječnik će vas možda morati pomnije pratiti i možda će vam biti potrebno liječenje dodatnim steroidnim lijekom

Šećerna bolest

- Primjena lijeka AGAMREE tijekom godina može povećati vjerojatnost da razvijete šećernu bolest (bolest povezanu sa šećerom); liječnik može redovito provjeravati vašu razinu šećera.

Cijepljenje

- Ako se planirate cijepiti živim atenuiranim ili živim cjepivima, to treba učiniti najmanje 6 tjedana prije početka liječenja lijekom AGAMREE.
- Ako nikada niste imali vodene kozice ili niste cijepljeni protiv vodenih kozica, možete o cijepljenju razgovarati sa svojim liječnikom prije početka terapije lijekom AGAMREE.

Tromboembolijski događaji

- Ako ste imali tromboembolijske događaje (krvni ugrušak u tijelu) ili bolest koja povećava rizik od zgrušavanja krvi, vaš će liječnik možda morati pomnije pratiti liječenje.

Oštećenje funkcije jetre

- Ako bolujete od bolesti jetre, vaš će liječnik možda morati promijeniti dozu.

Djeca

Nemojte davati AGAMREE djeci mlađoj od četiri godine jer nije ispitan u toj skupini bolesnika.

Drugi lijekovi i AGAMREE

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svojeg liječnika ako uzimate bilo koji od lijekova u nastavku:

- lijekove za liječenje napadaja i neuropatske boli, kao što su karbamazepin ili fenitoin, jer oni mogu utjecati na učinak lijeka
- lijekove za liječenje gljivičnih infekcija (uključujući kandidijazu i aspergilozu) poznatih kao triazoli, kao što su itrakonazol i vorikonazol, jer oni mogu utjecati na učinak lijeka
- antibiotike poznate kao makrolidi (kao što je klaritromicin) ili „ketolidi” (kao što je telitromicin), jer oni mogu utjecati na učinak lijeka
- antibiotike koji se nazivaju rifamicini, kao što je rifampicin, jer oni mogu utjecati na učinak lijeka.
- spironolakton ili eplerenon, poznati kao diuretici koji štede kalij (terapije koje povećavaju proizvodnju urina) i koji se mogu koristiti za snižavanje krvnog tlaka i zaštitu kardiovaskularnih funkcija jer mogu imati slične učinke kao lijek AGAMREE; vaš liječnik možda će morati pratiti vaše razine kalija i promijeniti dozu tih lijekova
- gospinu travu (*Hypericum perforatum*), biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije i emocionalnih poremećaja jer može utjecati na učinak lijeka.

Ako morate primiti cjepivo, najprije potražite savjet liječnika (pogledajte dio 2.: „Nemojte uzimati AGAMREE”). Ne smijete primiti određene vrste cjepiva (živa ili živa atenuirana cjepiva) do šest tjedana prije početka liječenja AGAMREE jer bi u toj kombinaciji navedena cjepiva mogla izazvati infekciju koju trebaju spriječiti.

AGAMREE s hranom i pićem

Izbjegavajte grejpfрут i sok od grejpa tijekom liječenja lijekom AGAMREE jer oni mogu utjecati na učinak lijeka.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku za savjet prije uzimanja ovoga lijeka.

Ako ste trudni, ne smijete uzimati AGAMREE, osim ako to nije jasno naznačeno od strane vašeg liječnika.

Ako ste žena koja može zatrudnjati, morate upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom AGAMREE.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da dugotrajno liječenje lijekom AGAMREE može smanjiti plodnost muškaraca i žena.

Upravljanje vozilima i strojevima

Razgovarajte s liječnikom o tome omogućuje li vam bolest upravljanje vozilima, uključujući bicikl, i siguran rad sa strojevima. Ne očekuje se da će AGAMREE utjecati na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom ili rada sa strojevima.

AGAMREE sadrži natrijev benzoat i natrij

AGAMREE sadrži 1 mg natrijeva benzoata (E211) u jednom ml.

AGAMREE sadrži manje od 23 mg natrija na 7,5 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati AGAMREE

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza lijeka AGAMREE ovisi o vašoj tjelesnoj težini i dobi.

Ako imate četiri godine ili više i vaša je tjelesna težina manja od 40 kg, doza obično iznosi 6 mg po kg tjelesne težine, a uzima se jedanput na dan.

Ako imate četiri godine ili više, a vaša tjelesna težina iznosi 40 kg ili više, doza obično iznosi 240 mg, a uzima se jedanput na dan.

Ako primijetite određene nuspojave tijekom uzimanja lijeka AGAMREE (pogledajte dio 4.), vaš liječnik može smanjiti dozu ili privremeno ili trajno prekinuti liječenje. Vaš liječnik može smanjiti dozu ako bolujete od bolesti jetre.

Ovaj se lijek uzima kroz usta. AGAMREE se može uzimati uz obrok ili bez njega (pogledajte dio 2. „AGAMREE s hranom i pićem”).


Lijek uvucite s pomoću jedne od štrcaljki za usta uključenih u pakiranje. Pri mjerenju vaše doze upotrijebite samo te štrcaljke za usta. Liječnik će vam reći koliko lijeka trebate povući s pomoću štrcaljke za vašu dnevnu dozu.

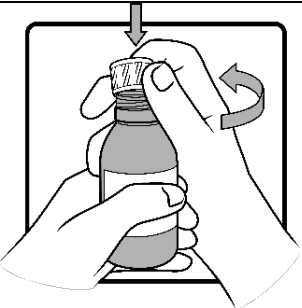
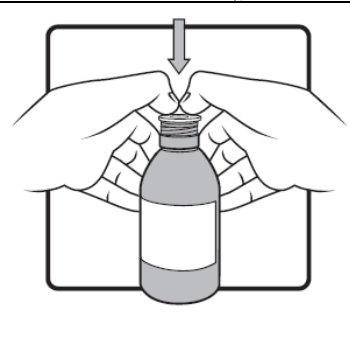
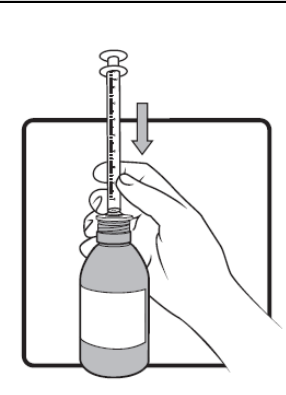
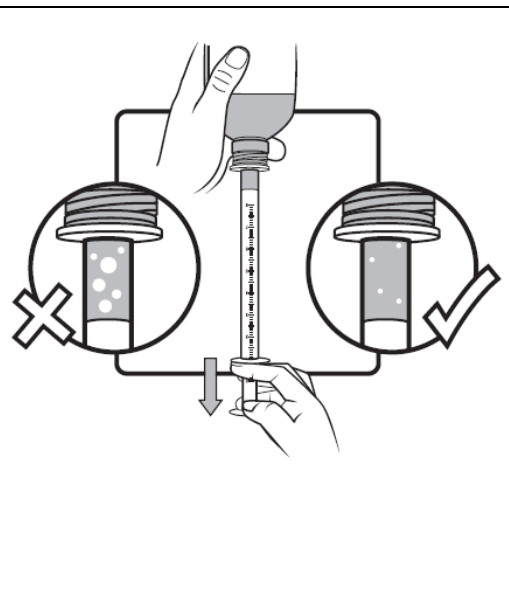
Njegovatelji bi trebali pružati pomoć u primjeni lijeka AGAMREE, posebno u pogledu korištenja štrcaljki za usta za mjerenje i primjenu propisane doze.

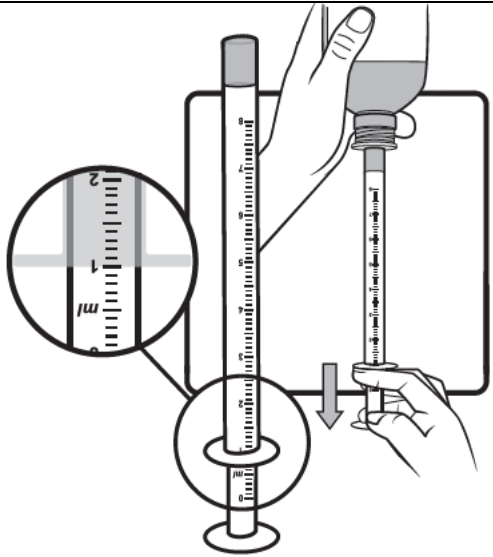
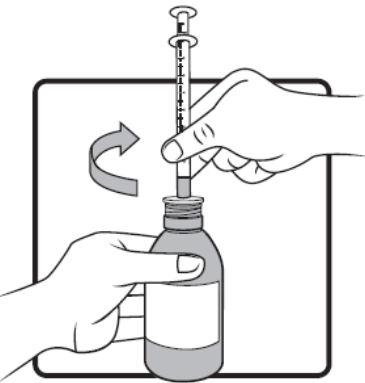
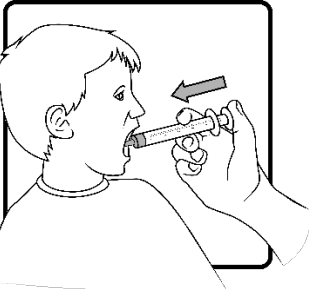
Dobro protresite bočicu prije povlačenja doze štrcaljkom. Uvucite vašu dozu u štrcaljku za usta i odmah polako ispraznite štrcaljku izravno u usta. Pročitajte upute u nastavku za više informacija o tome kako pravilno izmjeriti i uzeti dozu. Provjerite s vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni kako koristiti štrcaljku za usta.

Nakon uzimanja propisane doze rastavite štrcaljku za usta i isperite štrcaljku za usta i klip tekućom hladnom vodom i osušite na zraku. Očišćenu štrcaljku za usta čuvajte u pakiranju do sljedeće upotrebe. Štrcaljka za usta smije se upotrebljavati samo do 45 dana. Nakon toga je bacite i upotrijebite drugu štrcaljku za usta koja se nalazi u pakiranju. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

KAKO PRIPREMITI DOZU ORALNE SUSPENZIJE LIJEKA AGAMREE

Prije uzimanja/davanja lijeka AGAMREE	
1. korak	Provjerite je li zatvarač bočice siguran za djecu čvrsto pričvršćen i dobro protresite bočicu.
	

2. korak	Uklonite zatvarač bočice siguran za djecu tako da ga čvrsto gurnete prema dolje i okrenete u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.	
3. korak	Čvrsto umetnite nastavak za bočicu u bočicu. To je potrebno učiniti kada prvi put otvorite bočicu. Nastavak mora nakon toga ostati u bočici. Ako ispustite nastavak za bočicu, očistite ga pod hladnom tekućom vodom i sušite na zraku najmanje 2 sata.	
Priprema doze lijeka AGAMREE		
4. korak	Držite bočicu u uspravnom položaju. Prije nego što umetnete vrh štrcaljke za usta u nastavak za bočicu, gurnite klip do kraja dolje prema vrhu štrcaljke za usta. Umetnite vrh čvrsto u otvor nastavka za bočicu.	
5. korak	Držite štrcaljku za usta i pažljivo okrenite bočicu naopako. Polako izvlačite klip sve dok ne izvučete željenu količinu lijeka u štrcaljku za usta. Ako u štrcaljci za usta ima velikih mjehurića zraka (kako je prikazano na slici lijevo) ili ako ste uvukli pogrešnu dozu lijeka AGAMREE, vrh štrcaljke čvrsto umetnite u nastavak za bočicu dok je bočica u uspravnom položaju. Potiskujte klip do kraja prema dolje tako da lijek AGAMREE teče natrag u bočicu i ponovite korake od 4. do 6.	

<p>6. korak</p>	<p>Provjerite svoju dozu u mililitrima (ml) kako je propisao vaš liječnik. Pronađite gradaciju da biste pročitali dozu u mililitrima (ml) na klipju kako je prikazano na slici desno. Na prikazanoj ljestvici jedna crta odgovara 0,1 ml. U primjeru je prikazana doza od 1 ml. Nemojte uzimati više od propisane dnevne doze.</p>	
<p>7. korak</p>	<p>Okrenite cijelu bočicu uspravno i pažljivo uklonite štrcaljku za usta iz bočice.</p> <p>Nemojte držati štrcaljku za klip jer klip može ispasti.</p>	
<p>Primjena lijeka AGAMREE</p>		
<p>8. korak</p>	<p>Nemojte miješati lijek s bilo kakvom tekućinom prije primjene. Bolesnik mora sjediti uspravno tijekom uzimanja lijeka. Ispraznite štrcaljku izravno u usta.</p> <p>Nježno pritisnite klip da biste ispraznili štrcaljku. Nemojte snažno pritiskati klip.</p> <p>Kako biste izbjegli rizik od gušenja, nemojte uštrcavati lijek u stražnji dio usta ili grla.</p>	
<p>Nakon primjene lijeka AGAMREE</p>		
<p>9. korak</p>	<p>Nakon svake primjene bočicu zatvorite čepom sigurnim za djecu.</p>	

10. korak	<p>Rastavite štrcaljku za usta, isperite je pod tekućom hladnom vodom i osušite na zraku prije sljedeće uporabe.</p> <p>Jedna štrcaljka za usta koja se isporučuje s lijekom AGAMREE može se koristiti najviše 45 dana.</p>	
----------------------	---	--

Ako uzmete više lijeka AGAMREE nego što ste trebali

Ako uzmete previše lijeka AGAMREE, obratite se svojem liječniku ili bolnici za savjet. Pokažite im pakiranje lijeka AGAMREE i ovu uputu o lijeku. Možda će biti potrebno liječenje.

Ako ste zaboravili uzeti AGAMREE

Nemojte uzeti više lijeka AGAMREE i ne ponavljajte dozu.

Sljedeću dozu uzmite uobičajeno.

Ako ste zabrinuti, obratite se svojem zdravstvenom radniku.

Ako prestanete uzimati AGAMREE

Uzimajte lijek AGAMREE onoliko dugo koliko odredi vaš liječnik. Obratite se svojem liječniku prije prekida terapije lijekom AGAMREE jer vašu dozu treba postupno smanjivati kako bi se izbjegle neželjene nuspojave.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Liječenje lijekom AGAMREE dovodi do adrenalne insuficijencije. Obratite se svom liječniku prije nego što počnete uzimati AGAMREE (više informacija potražite u dijelu 2.).

Sljedeće nuspojave prijavljene su kod primjene lijeka AGAMREE vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- okrugliji, natečeniji izgled lica (Cushingov sindrom)
- povećanje tjelesne težine (povećanje tjelesne mase)
- povećan apetit
- razdražljivost
- povraćanje

Sljedeće nuspojave zabilježene su s učestalošću „često” (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- bol u trbuhu (bol u abdomenu)
- bol u gornjem dijelu trbuha (bol u gornjem dijelu abdomena)
- proljevanje
- glavobolja

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati AGAMREE

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici na bočici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nakon što prvi put otvorite AGAMREE, bočicu držite uspravno u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Lijek se može čuvati u hladnjaku do 3 mjeseca.

Sav neiskorišteni lijek bacite u roku od tri mjeseca nakon prvog otvaranja bočice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što AGAMREE sadrži

Djelatna tvar je vamorolon. Jedan ml suspenzije sadrži 40 mg vamorolona.

Drugi sastojci su: citratna kiselina (hidrat) (E 330), natrijev hidrogenfosfat (E 339), glicerol (E 422), aroma naranče, pročišćena voda, natrijev benzoat (E 211) (pogledajte dio 2. „AGAMREE sadrži natrijev benzoat”), sukraloza (E 955), ksantanska guma (E 415) i kloridna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti). Pogledajte dio 2. „AGAMREE sadrži natrijev benzoat i natrij”.

Kako AGAMREE izgleda i sadržaj pakiranja

AGAMREE je bijela do sivkastobijela oralna suspenzija. Isporučuje se u staklenoj bočici boje jantara s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem sigurnim za djecu i obrubom od polietilena niske gustoće. Bočica sadrži 100 ml oralne suspenzije. Jedno pakiranje sadržava jednu bočicu, nastavak za bočicu i dvije identične štrcaljke za doziranje. Štrcaljke za usta graduirane su od 0 do 8 ml u koracima od 0,1 ml.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>