

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AGAMREE 40 mg/mL sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di sospensione contiene 40 mg di vamorolone.

Eccipienti con effetti noti

La sospensione contiene 1 mg/mL di sodio benzoato (E 211).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale.

Sospensione di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AGAMREE è indicato per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne (DMD) in pazienti di età pari o superiore a 2 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con AGAMREE deve essere avviato solo da medici specialisti con esperienza nella gestione della distrofia muscolare di Duchenne.

Posologia

La dose raccomandata di vamorolone è di 6 mg/kg una volta al giorno nei pazienti di peso inferiore a 40 kg.

Nei pazienti di peso pari o superiore a 40 kg, la dose raccomandata di vamorolone è di 240 mg (equivalente a 6 mL) una volta al giorno.

La dose giornaliera può essere ridotta a 4 mg/kg/die o a 2 mg/kg/die in base alla tollerabilità di ciascun paziente. I pazienti devono essere mantenuti alla massima dose tollerata nei limiti dell'intervallo di dosaggio.

Tabella 1 Tabella posologica

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

La dose di vamorolone non deve essere ridotta bruscamente se il trattamento è stato somministrato per più di una settimana (vedere paragrafo 4.4), bensì deve essere ridotta progressivamente nel corso di settimane, nella misura di circa il 20 % rispetto al livello di dosaggio precedente. La durata di ogni fase di riduzione deve essere adeguata in base alla tollerabilità di ciascun paziente.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Non è necessario alcun adeguamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe A di Child-Pugh).

La dose giornaliera raccomandata di vamorolone nei pazienti con compromissione epatica moderata (classe B di Child-Pugh) è di 2 mg/kg/die per i pazienti di peso corporeo fino a 40 kg e di 80 mg per i pazienti di peso corporeo pari o superiore a 40 kg (vedere paragrafo 5.2). I pazienti con compromissione epatica severa (classe C di Child-Pugh) non devono essere trattati con vamorolone. Vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di AGAMREE nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

AGAMREE è un medicinale per uso orale. AGAMREE deve essere assunto preferibilmente con del cibo (vedere paragrafo 5.2).

Agitare il flacone prima del dosaggio per ridistribuire la sospensione.

Il dosaggio di AGAMREE in mL deve essere determinato esclusivamente per mezzo della siringa per somministrazione orale fornita con il medicinale. Prelevare la dose adeguata mediante la siringa per somministrazione orale e somministrarla direttamente in bocca.

Dopo l'uso, smontare la siringa per somministrazione orale, risciacuarla con acqua di rubinetto fredda, lasciarla asciugare all'aria quindi riporla nella confezione fino al successivo utilizzo. Una siringa per somministrazione orale può essere usata per un massimo di 45 giorni, successivamente deve essere gettata e si dovrà utilizzare la seconda siringa per somministrazione orale fornita nella confezione.

Somministrazione di AGAMREE sospensione orale tramite sonda per alimentazione enterale
AGAMREE sospensione orale può essere somministrato tramite sonda per alimentazione enterale (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Compromissione epatica severa (classe C di Child-Pugh).

Uso di vaccini vivi o vivi attenuati durante il trattamento e nelle 6 settimane precedenti (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Alterazioni della funzione endocrina

Vamorolone provoca alterazioni della funzione endocrina, in particolare in caso di uso cronico.

Inoltre, i pazienti con alterazione della funzione tiroidea o con feocromocitoma possono presentare un aumentato rischio di effetti endocrini.

Rischio di insufficienza surrenalica

Vamorolone provoca una soppressione dose-dipendente e reversibile dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (asse HPA), potenzialmente all'origine di insufficienza surrenalica secondaria che può persistere per mesi dopo l'interruzione di una terapia prolungata. Il livello di insufficienza surrenalica cronica varia da paziente a paziente e dipende dalla dose nonché dalla durata della terapia.

Può verificarsi insufficienza surrenalica acuta (nota anche come crisi surrenale) durante un periodo di maggiore stress o se la dose di vamorolone viene ridotta o sospesa bruscamente. L'insufficienza surrenalica acuta può essere fatale. I sintomi di crisi surrenalica possono includere eccessiva stanchezza, debolezza inaspettata, vomito, capogiro o confusione. Il rischio si riduce procedendo per gradi in caso di riduzione della dose o di sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Durante periodi di maggiore stress, come in caso di infezione acuta, lesioni traumatiche o intervento chirurgico, i pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni di insufficienza surrenalica acuta e il trattamento periodico con AGAMREE deve essere temporaneamente integrato con idrocortisone sistemico per prevenire il rischio di crisi surrenali. Non sono disponibili dati sugli effetti dell'aumento della dose di AGAMREE in situazioni di maggiore stress.

Consigliare al paziente di portare con sé la propria scheda di allerta contenente importanti informazioni sulla sicurezza, utili ai fini di un rilevamento precoce di un'eventuale crisi surrenalica e del relativo trattamento.

Può verificarsi "sindrome da astinenza" steroidea, apparentemente non correlata a insufficienza corticosurrenalica, anche a seguito di una brusca interruzione di glucocorticoidi. Questa sindrome comporta sintomi quali anoressia, nausea, vomito, letargia, cefalea, febbre, dolore articolare, desquamazione, mialgia e/o calo ponderale. Si ritiene che questi effetti siano dovuti all'improvviso cambiamento della concentrazione di glucocorticoidi piuttosto che a bassi livelli degli stessi.

Passaggio da trattamento con glucocorticoide a trattamento con AGAMREE

I pazienti possono passare da un trattamento con glucocorticoidi per via orale (come prednisone o deflazacort) ad AGAMREE senza necessità di interruzione del trattamento o di una precedente riduzione del dosaggio di glucocorticoidi. I pazienti precedentemente sottoposti a trattamento cronico con glucocorticoidi devono passare ad AGAMREE 6 mg/kg/die per ridurre al minimo il rischio di crisi surrenale.

Aumento ponderale

Vamorolone è associato a un aumento dose-dipendente dell'appetito e del peso, soprattutto nei primi mesi di trattamento. Prima e durante il trattamento con AGAMREE devono essere formulate raccomandazioni dietetiche adeguate all'età, in linea con le raccomandazioni generali per la gestione dell'alimentazione nei pazienti affetti da DMD.

Uso in pazienti con funzionalità tiroidea alterata

La clearance metabolica dei glucocorticoidi può essere ridotta nei pazienti ipotiroidei e aumentata nei pazienti ipertiroidei. Non è noto se vamorolone sia impattato allo stesso modo, ma le variazioni della funzionalità della tiroide del paziente possono rendere necessario un adeguamento della dose.

Effetti oftalmici

I glucocorticoidi possono provocare cataratta sottocapsulare posteriore, glaucoma con potenziale danno ai nervi ottici, e possono aumentare il rischio di infezioni oculari secondarie causate da batteri, funghi o virus.

Il rischio di effetti oftalmici con AGAMREE non è noto.

Aumento del rischio di infezioni

La soppressione della risposta infiammatoria e della funzione immunitaria può aumentare la suscettibilità alle infezioni e la loro severità, con potenziale attivazione di infezioni latenti o esacerbazione di infezioni intercorrenti. La presentazione clinica può spesso essere atipica e infezioni gravi possono essere mascherate e individuabili solo in fase avanzata. Queste infezioni possono essere severe e talvolta fatali.

Sebbene negli studi clinici con vamorolone non sia stato osservato aumento dell'incidenza o della severità delle infezioni, una limitata esperienza a lungo termine non consente di escludere un aumento del rischio di infezioni.

Lo sviluppo di infezioni deve essere monitorato. In pazienti con sintomi di infezione durante il trattamento cronico con vamorolone vanno attuate strategie diagnostiche e terapeutiche. Deve essere presa in considerazione un'integrazione con idrocortisone nei pazienti trattati con vamorolone che presentano infezioni moderate o severe.

Diabete mellito

La terapia a lungo termine con corticosteroidi può aumentare il rischio di diabete mellito.

Negli studi clinici con vamorolone non sono stati osservati cambiamenti clinicamente rilevanti nel metabolismo del glucosio, fermo restando che i dati a lungo termine sono limitati. Il glucosio ematico deve essere monitorato periodicamente nei pazienti in trattamento cronico con vamorolone.

Vaccinazione

La risposta a vaccini vivi o vivi attenuati può essere alterata nei pazienti trattati con glucocorticoidi. Il rischio associato ad AGAMREE non è noto.

I vaccini vivi o vivi attenuati devono essere somministrati almeno 6 settimane prima dell'inizio del trattamento con AGAMREE.

I pazienti senza anamnesi di varicella o non vaccinati devono essere vaccinati contro il virus varicella-zoster prima del trattamento con AGAMREE.

Eventi tromboembolici

Studi osservazionali con glucocorticoidi hanno evidenziato un aumento del rischio di tromboembolia (compresa tromboembolia venosa), in particolare con dosi cumulative più elevate di glucocorticoidi.

Il rischio associato ad AGAMREE non è noto. AGAMREE deve essere usato con cautela nei pazienti che presentano o possono essere predisposti a disturbi tromboembolici.

Anafilassi

Si sono verificati rari casi di anafilassi nei pazienti sottoposti a terapia con glucocorticoidi.

Vamorolone presenta somiglianze strutturali con i glucocorticoidi e deve essere utilizzato con cautela nel trattamento di pazienti con ipersensibilità nota ai glucocorticoidi.

Compromissione epatica

Vamorolone non è stato studiato in pazienti con danno epatico severo preesistente (classe C di Child-Pugh) e non deve essere utilizzato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante con altri medicinali

Inibitori di UGT

Le potenziali interazioni farmaco-farmaco che interessano gli UGT non sono state pienamente valutate; pertanto, tutti gli inibitori di UGT come terapia concomitante devono essere evitati o devono essere somministrati con cautela se necessari dal punto di vista medico.

Eccipienti

Sodio benzoato

Questo medicinale contiene 1 mg di sodio benzoato per mL, equivalente a 100 mg/100 mL.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 7,5 mL, cioè è essenzialmente senza sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Vamorolone agisce come antagonista del recettore mineralcorticoide. L'uso di vamorolone in associazione a un antagonista del recettore mineralcorticoide può aumentare il rischio di iperkaliemia. Non sono stati osservati casi di iperkaliemia in pazienti che assumevano vamorolone da solo o in associazione a eplerenone o spironolattone. Si raccomanda di monitorare i livelli di potassio un mese dopo aver avviato un trattamento con associazione di vamorolone e un antagonista del recettore

mineralcorticoide. In caso di iperkaliemia deve essere presa in considerazione una riduzione della dose dell'antagonista del recettore mineralcorticoide.

Interazioni farmacocinetiche

Effetto di altri medicinali su vamorolone

La somministrazione concomitante di itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha comportato un aumento dell'area sotto la curva della concentrazione plasmatica nel tempo di vamorolone di 1,45 volte in soggetti sani. In caso di somministrazione con forti inibitori del CYP3A4 (ad es. telitromicina, claritromicina, voriconazolo, succo di pompelmo) la dose raccomandata di vamorolone è di 4 mg/kg/die.

Forti induttori del CYP3A4 o del PXR (ad es. carbamazepina, fenitoina, rifampicina, erba di San Giovanni) possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di vamorolone compromettendone l'efficacia. Pertanto devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi che non prevedano la somministrazione di forti induttori dell'attività del CYP3A4. Il ricorso a trattamento concomitante con un induttore moderato del PXR o del CYP3A4 richiede cautela, in quanto la concentrazione plasmatica di vamorolone può risultare ridotta in modo significativo.

Interazioni mediate da trasportatori

Vamorolone non è un inibitore di P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 o BSEP. Vamorolone evidenzia una debole inibizione dei trasportatori OAT3 e MATE2-K *in vitro*. Vamorolone non è un substrato di P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K o BSEP.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di vamorolone nelle donne in gravidanza. Gli studi di tossicità riproduttiva negli animali con vamorolone hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I glucocorticoidi sono stati associati a vari tipi di malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche) negli studi sugli animali.

AGAMREE non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che la condizione clinica della donna non richieda un trattamento con vamorolone.

Le donne in età fertile devono utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento con AGAMREE.

Allattamento

Non sono disponibili dati sull'escrezione di vamorolone o dei suoi metaboliti nel latte materno. Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con AGAMREE.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sugli effetti di vamorolone sulla fertilità.

Il trattamento a lungo termine con vamorolone ha inibito la fertilità maschile e femminile nei cani (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

AGAMREE non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate con vamorolone alla dose di 6 mg/kg/die sono caratteristiche Cushingoidi (28,6 %), vomito (14,3 %), aumento ponderale (10,7 %) e irritabilità (10,7 %). Queste reazioni sono dose-dipendenti, solitamente riportate nei primi mesi di trattamento, e tendono a diminuire o a stabilizzarsi nel tempo con la prosecuzione del trattamento.

Vamorolone determina soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene correlata alla dose e alla durata del trattamento. L'insufficienza surrenalica acuta (crisi surrenalica) è un effetto grave che può verificarsi in un periodo di aumento dello stress o se la dose di vamorolone viene ridotta o sospesa bruscamente (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono elencate le reazioni avverse in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla relativa frequenza. La tabella riporta le reazioni avverse nei pazienti trattati con vamorolone 6 mg/kg/die nello studio randomizzato controllato con placebo. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$) (compresi i casi isolati), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2 Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa (termine preferito)	Frequenza
Patologie endocrine	Cushingoide	Molto comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Peso aumentato Appetito aumentato	Molto comune
Disturbi psichiatrici	Irritabilità	Molto comune
Patologie gastrointestinali	Vomito Dolore addominale Dolore addominale superiore Diarrea	Molto comune Comune Comune Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Caratteristiche Cushingoidi

Le caratteristiche Cushingoidi (ipercortisolismo) sono state la reazione avversa più frequentemente segnalata con vamorolone alla dose di 6 mg/kg/die (28,6 %). La frequenza delle caratteristiche Cushingoidi era inferiore nel gruppo trattato con vamorolone alla dose di 2 mg/kg/die (6,7 %). Nello studio clinico, le caratteristiche Cushingoidi sono state segnalate come “aumento ponderale a livello del viso” (“faccia a luna”) da lieve a moderato. La maggior parte dei pazienti ha presentato caratteristiche Cushingoidi nei primi 6 mesi di trattamento (28,6 % nel mese da 0 a 6 rispetto al 3,6 % nel mese da 6 a 12 con vamorolone alla dose di 6 mg/kg/die) e non ha comportato l'interruzione del trattamento.

Problemi comportamentali

Sono stati segnalati problemi comportamentali nei primi 6 mesi di trattamento a una frequenza più elevata con vamorolone alla dose di 6 mg/kg/die (21,4 %) rispetto a vamorolone alla dose di 2 mg/kg/die (16,7 %) o placebo (13,8 %), a causa di un aumento della frequenza di eventi descritti come lieve irritabilità (10,7 % alla dose di 6 mg/kg/die e nessun paziente alla dose di 2 mg/kg/die o placebo). La maggior parte dei problemi comportamentali si è verificata nei primi 3 mesi di trattamento e si è risolta senza interruzione dello stesso. Tra il mese 6 e il mese 12 la frequenza dei problemi comportamentali è diminuita con entrambe le dosi di vamorolone (10,7 % per vamorolone alla dose di 6 mg/kg/die e 7,1 % per vamorolone alla dose di 2 mg/kg/die).

Aumento ponderale

Vamorolone è associato ad aumento ponderale e dell'appetito. La maggior parte degli eventi di aumento ponderale nel gruppo trattato con vamorolone alla dose di 6 mg/kg/die è stata segnalata nei primi 6 mesi di trattamento (17,9 % nei mesi da 0 a 6 rispetto a 0 % nei mesi da 6 a 12). L'aumento ponderale è risultato simile con vamorolone alla dose di 2 mg/kg/die (3,3 %) e con placebo (6,9 %). Prima e durante il trattamento con AGAMREE devono essere formulate indicazioni dietetiche adeguate all'età, in linea con le raccomandazioni generali per la gestione dell'alimentazione nei pazienti affetti da DMD (vedere paragrafo 4.4).

Segni e sintomi di astinenza

La brusca riduzione o interruzione della dose giornaliera di vamorolone dopo un trattamento prolungato per più di una settimana può provocare crisi surrenale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

Il tipo e la frequenza delle reazioni avverse nei pazienti di età compresa tra 2 e <4 anni o superiore a 7 anni erano simili a quelli riportati nei pazienti di età compresa tra 4 e <7 anni. Gli effetti di vamorolone sullo sviluppo puberale non sono stati studiati.

In metà dei pazienti di età compresa tra 2 e <4 anni trattati con vamorolone alla dose di 6 mg/kg/die, è stata riportata soppressione surrenale asintomatica in base ai valori mattutini di cortisolo alla settimana 12.

Nei pazienti trattati con vamorolone alla dose di 2-6 mg/kg/die nello studio principale è stata osservata una frequenza più elevata di problemi comportamentali in quelli di età inferiore a 5 anni rispetto ai pazienti di età pari o superiore a 5 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il trattamento del sovradosaggio acuto prevede una terapia di supporto e sintomatica immediata. Si può prendere in considerazione il ricorso alla lavanda gastrica o all'emesi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: glucocorticoidi, codice ATC: H02AB18

Meccanismo d'azione

Vamorolone è un corticosteroide dissociativo che si lega selettivamente al recettore glucocorticoide, che stimola gli effetti antinfiammatori mediante inibizione della trascrizione genica mediata da NF- κ B, ma comporta una minore attivazione trascrizionale di altri geni. Inoltre, vamorolone inibisce l'attivazione del recettore dei mineralcorticoidi da parte di aldosterone. Data la sua struttura specifica, non è probabile che vamorolone sia un substrato per 11 β -idrossisteroide deidrogenasi e pertanto non è soggetto ad amplificazione tissutale locale. Non è noto il meccanismo preciso attraverso il quale vamorolone esercita i suoi effetti terapeutici nei pazienti affetti da DMD.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici vamorolone ha causato una diminuzione dose-dipendente dei livelli di cortisolo mattutino. In tali studi è stato osservato un aumento dose-dipendente di emoglobina, dei valori di ematocrito e della conta di eritrociti, leucociti e linfociti. Non sono state osservate variazioni rilevanti nella conta media di neutrofili o di granulociti immaturi. Si sono registrati aumenti dose-dipendenti nei valori di colesterolo lipoproteine ad alta densità (HDL) e trigliceridi. Non sono stati osservati effetti rilevanti sul metabolismo del glucosio fino a 30 mesi di trattamento.

A differenza dei corticosteroidi, negli studi clinici vamorolone non ha comportato una riduzione del metabolismo osseo misurato in base ai marcatori del ricambio osseo, né una riduzione significativa dei parametri di mineralizzazione ossea vertebrale lombare con assorbimetria a raggi X a doppia energia (*Dual-Energy X-Ray Absorptiometry*, DXA) dopo 48 settimane. Non è stato stabilito il rischio di fratture ossee nei pazienti con DMD trattati con vamorolone.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di AGAMREE nel trattamento della DMD è stata valutata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo e con controllo attivo (Study 1) della durata di 24 settimane, seguito da una fase di estensione in doppio cieco. La popolazione dello studio era costituita da 121 pazienti pediatrici maschi di età compresa (al momento dell'inclusione nello studio) tra 4 e < 7 anni, naive ai corticosteroidi e ambulatoriali, con una diagnosi confermata di DMD.

Study 1 ha randomizzato 121 pazienti a uno dei seguenti trattamenti: vamorolone alla dose di 6 mg/kg/die (n = 30), vamorolone alla dose di 2 mg/kg/die (n = 30), prednisone quale confronto attivo alla dose di 0,75 mg/kg/die (n = 31) o placebo (n = 30). Dopo 24 settimane (periodo 1, analisi primaria dell'efficacia), i pazienti trattati con prednisone o placebo sono stati riassegnati in base a uno schema di randomizzazione predefinito a vamorolone alla dose di 6 mg/kg/die o di 2 mg/kg/die per ulteriori 20 settimane di trattamento (periodo 2).

Nello Study 1 l'efficacia è stata valutata esaminando la variazione della velocità nell'alzarsi in base al test "time to stand" (TTSTAND) dal basale alla settimana 24 con vamorolone alla dose di 6 mg/kg/die rispetto al placebo. Un'analisi gerarchica predefinita degli endpoint secondari pertinenti riguardava la variazione rispetto al basale della velocità nell'alzarsi in base al test TTSTAND con vamorolone alla dose di 2 mg/kg/die rispetto al gruppo placebo, la variazione rispetto al basale nella distanza misurata mediante il test della camminata di 6 minuti ("6 Minute Walk Test", 6MWT) con vamorolone alla dose di 6 mg/kg/die seguito da 2 mg/kg/die rispetto al placebo.

Il trattamento con vamorolone alla dose di 6 mg/kg/die e di 2 mg/kg/die ha comportato un miglioramento statisticamente significativo della variazione della velocità TTSTAND e della variazione della distanza 6MWT tra il basale e la settimana 24 rispetto al placebo (vedere tabella 3). Lo Study 1 non è stato concepito per mantenere il tasso di errore complessivo di tipo I per i confronti di ciascun gruppo trattato con vamorolone rispetto a prednisone; pertanto, la figura 1 contiene una valutazione globale delle differenze di trattamento tra gli endpoint, espressa in una variazione percentuale dal basale con intervalli di confidenza al 95 %.

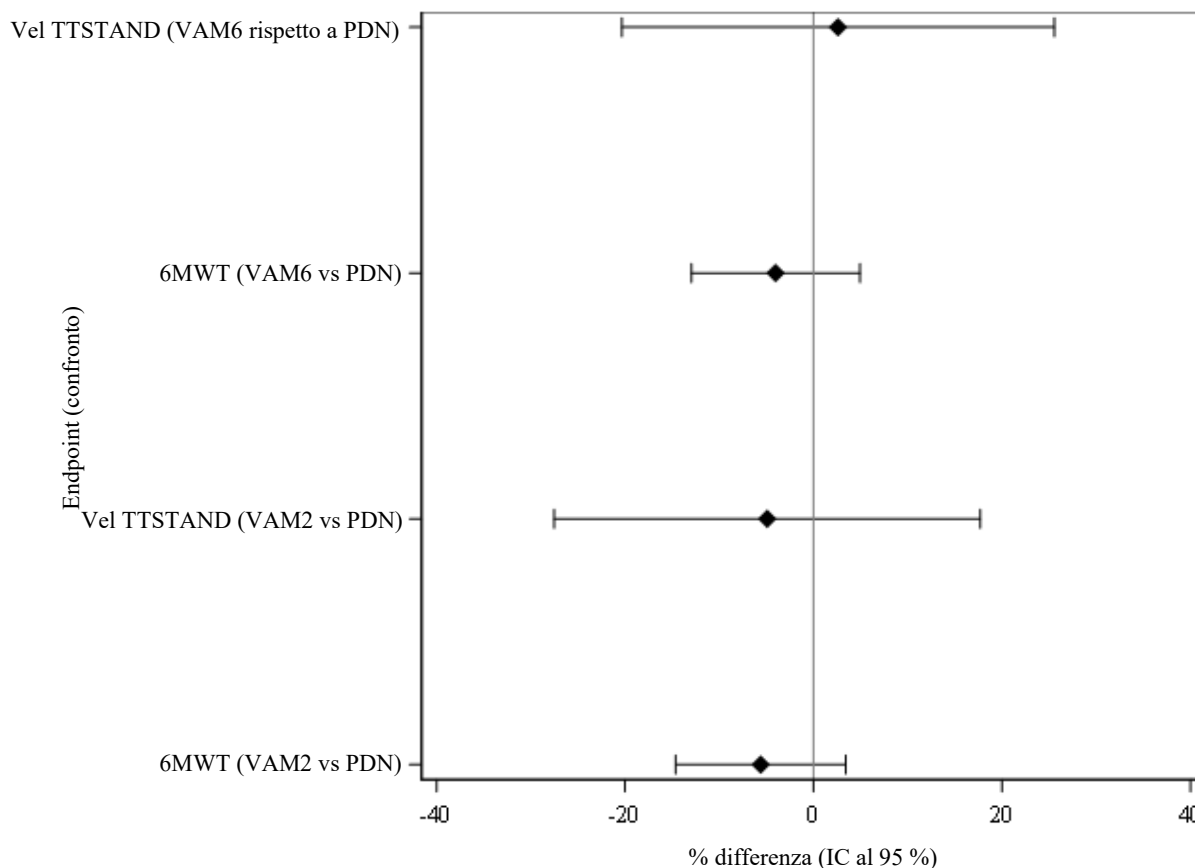
Tabella 3 **Analisi della variazione rispetto al basale con vamorolone alla dose di 6 mg/kg/die o vamorolone alla dose di 2 mg/kg/die a confronto con placebo alla settimana 24 (Study 1)**

Velocità TTSTAND (alzate/sec) / TTSTAND in secondi (sec/alzata)	Placebo	Vam alla dose di 2 mg/kg/die	Vam alla dose di 6 mg/kg/die	Pred alla dose di 0,75 mg/kg/die
Alzate/sec medi al basale Sec/alzata medi al basale	0,20 5,555	0,18 6,07	0,19 5,97	0,22 4,92
Variazione media a 24 settimane Alzate/sec Miglioramento in sec/alzata	- 0,012 - 0,62	0,031 0,31	0,046 1,05	0,066 1,24
Differenza rispetto al placebo * Alzate/sec Sec/alzata	-	0,043 (0,007 - 0,079) 0,927 (0,042 - 1,895)	0,059 (0,022 - 0,095) 1,67 (0,684 - 2,658)	non somministrato non somministrato
valore p (p-value)	-	0,020	0,002	non somministrato
Distanza test 6MWT (in metri)	Placebo	Vam alla dose di 2 mg/kg/die	Vam alla dose di 6 mg/kg/die	Pred alla dose di 0,75 mg/kg/die
Media al basale (in m.)	354,5	316,1	312,5	343,3
Variazione media a 24 settimane	-11,4	+25,0	+24,6	+44,1
Differenza rispetto al placebo *	-	36,3 (8,3 - 64,4)	35,9 (8,0 - 63,9)	non somministrato
valore p (p-value)	-	0,011	0,012	non somministrato

Le variazioni e le differenze medie sono medie ai minimi quadrati (LSM) e differenze medie basate su modelli.

I numeri positivi indicano un miglioramento rispetto al valore al basale. * Differenze nelle LSM presentate con IC al 95 %

Figura 1 Confronti tra vamorolone e prednisone nei test cronometrati della funzione motoria, analizzati come variazioni percentuali rispetto al basale (popolazione mITT-1)



I dati relativi ai test sono standardizzati utilizzando come endpoint la variazione percentuale rispetto al basale. Le variazioni percentili sono calcolate come (valore alla visita – valore al basale) / valore al basale x 100 %. VAM: vamorolone, PDN: prednisone

Tutti i valori delle variazioni percentuali dai due endpoint sono inseriti in un unico modello statistico (MMRM).

Per vamorolone alla dose di 6 mg/kg/die, i miglioramenti in tutte le misurazioni ottenute nei test della funzionalità degli arti inferiori a 24 settimane si sono in gran parte riconfermati a 48 settimane di trattamento, mentre i risultati delle varie misurazioni dell'efficacia per vamorolone alla dose di 2 mg/kg/die erano piuttosto incoerenti con le diminuzioni dei parametri degli esiti funzionali pertinenti alla settimana 48, ossia velocità TTSTAND e 6MWT, facendo registrare differenze clinicamente significative rispetto a vamorolone alla dose di 6 mg/kg/die, ma solo una riduzione minima del punteggio NSAA.

I pazienti che durante Study 1 sono passati da prednisone alla dose di 0,75 mg/kg/die nel periodo 1 a vamorolone alla dose di 6 mg/kg/die nel periodo 2 sono risultati mantenere il beneficio in termini di questi endpoint della funzione motoria, mentre si sono osservate riduzioni nei pazienti che sono passati a vamorolone alla dose di 2 mg/kg/die.

Al basale, i bambini nei gruppi trattati con vamorolone erano più piccoli in altezza (DS mediana - 0,74 e - 1,04 nel punteggio z dell'altezza per i gruppi trattati alla dose di 2 mg/kg/die e di 6 mg/kg/die, rispettivamente) rispetto ai bambini trattati con placebo (DS - 0,54) o prednisone alla dose di 0,75 mg/kg/die (DS - 0,56). La variazione del percentile dell'altezza e del punteggio z dell'altezza è risultata simile nei bambini trattati con vamorolone o con placebo nell'arco di 24 settimane, mentre si è ridotta in quelli trattati con prednisone. I percentili e i punteggi z dell'altezza non sono diminuiti con vamorolone nel periodo di 48 settimane di Study 1. Il passaggio da prednisone dopo 24 settimane nel

periodo 1 a vamorolone nel periodo 2 ha comportato un aumento di media e mediana del punteggio z dell'altezza fino alla settimana 48.

L'efficacia di AGAMREE è stata valutata nel quadro degli obiettivi esplorativi in pazienti di età compresa tra 2 e <4 anni e compresa tra 7 e <18 anni in uno studio di 12 settimane, di fase II, in aperto, a dosi multiple (Study 2). La popolazione dello studio era costituita da 54 pazienti di sesso maschile: 20 pazienti di età compresa tra 2 e <4 anni naive ai corticosteroidi e 34 pazienti di età compresa tra 7 e <18 anni che non erano trattati con corticosteroidi (da almeno 3 mesi prima dell'inizio della terapia con vamorolone) o erano trattati con corticosteroidi. I pazienti erano ambulatoriali o non ambulatoriali, con una diagnosi confermata di DMD.

Una volta che la PK e la sicurezza sono state valutate per i primi 6 pazienti in ciascuna fascia di età alla dose di 2 mg/kg/die, i pazienti successivi hanno ricevuto 2 mg/kg/die o 6 mg/kg/die. In totale, 10 pazienti di età compresa tra 2 e <4 anni e 12 pazienti di età compresa tra 7 e <18 anni hanno ricevuto vamorolone a una dose di 2 mg/kg/die. 10 altri pazienti di età compresa tra 2 e <4 anni e 22 pazienti di età compresa tra 7 e <18 anni hanno ricevuto vamorolone a una dose di 6 mg/kg/die.

In questo studio, l'efficacia nella fascia di età compresa tra 2 e <4 anni è stata indagata valutando la variazione dal basale alla settimana 12 nel punteggio motorio grezzo delle scale di Bayley dello sviluppo infantile-III (Bayley-III) e nella fascia di età compresa tra 7 e <18 anni valutando solo la variazione dal basale alla settimana 12 della scala di prestazioni degli arti superiori (*performance of upper limb*, PUL).

In base alle statistiche descrittive, la maggior parte dei pazienti di età compresa tra 2 e <4 anni (9/10) del gruppo trattato con vamorolone 6 mg/kg/die ha mostrato miglioramenti dei punteggi motori grezzi della scala Bayley-III dal basale alla settimana 12, rispetto ai pazienti del gruppo trattato con vamorolone 2 mg/kg/die.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Vamorolone è ben assorbito e si distribuisce rapidamente nei tessuti. Dopo la somministrazione orale con cibo, la T_{max} mediana è di circa 2 ore (intervallo da 0,5 a 5 ore).

Effetti dell'assunzione di cibo

La somministrazione di vamorolone con un pasto ha ridotto la C_{max} fino all'8 % e ritardato il T_{max} di 1 ora rispetto alla somministrazione a digiuno. L'assorbimento sistemico complessivo misurato dall'AUC è risultato aumentato fino al 14 % con l'assunzione di vamorolone con cibo. Nella popolazione adulta cinese, i valori di AUC_{inf} e C_{max} sono aumentati rispettivamente del 24 % e del 25 % e il T_{max} mediano è risultato ritardato di 3 ore con un pasto ad alto contenuto di grassi. È improbabile che questo effetto dell'assunzione di cibo possa rappresentare un problema di sicurezza. Sebbene l'assunzione di cibo non alteri la biodisponibilità complessiva di vamorolone in misura significativa, la somministrazione concomitante con del cibo, se ricorrente, può ridurre la variabilità della biodisponibilità.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione di vamorolone in un paziente affetto da DMD con un peso corporeo di 20 kg è pari a 28,5 L sulla base dell'analisi farmacocinetica (PK) di popolazione. Il legame con le proteine in vitro è pari all'88,1 %. Il rapporto sangue/plasma è di circa 0,87.

Biotrasformazione

Vamorolone è metabolizzato attraverso molteplici vie di fase I e fase II, quali glucuronidazione, idrossilazione e riduzione. I principali metaboliti plasmatici e urinari sono formati mediante glucuronidazione diretta, oltre che mediante idrogenazione con successiva glucuronidazione. Il

coinvolgimento di specifici enzimi UGT e CYP nel metabolismo di vamorolone non è stato dimostrato in modo conclusivo.

Eliminazione

La principale via di eliminazione è per metabolismo con la successiva escrezione dei metaboliti nelle urine e nelle feci. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance di vamorolone per un paziente affetto da DMD di peso corporeo di 20 kg è di 58 L/h. L'emivita terminale di eliminazione di vamorolone nei bambini affetti da DMD è di circa 2 ore.

Circa il 30 % della dose di vamorolone è escreto nelle feci (15,4 % invariato) e il 57 % nelle urine sotto forma di metaboliti (< 1 % invariato). I principali metaboliti nelle urine sono i glucuronidi.

Linearità/non linearità

La farmacocinetica è lineare e l'esposizione a vamorolone aumenta proporzionalmente con dosi singole o multiple. Vamorolone non si accumula in caso di somministrazione ripetuta.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica moderata (classe B di Child-Pugh) di vamorolone è stato studiato negli esseri umani. I valori C_{max} e AUC_{0inf} di vamorolone erano circa 1,7 e 2,6 volte superiori nei soggetti con compromissione epatica moderata rispetto ad adulti sani di pari età, peso e sesso. Nei pazienti con compromissione epatica moderata la dose di AGAMREE deve essere ridotta a 2 mg/kg/die in quelli che pesano fino a 40 kg e a 80 mg in quelli di un peso corporeo pari o superiore a 40 kg.

Sulla base dei dati disponibili, l'aumento dell'esposizione a vamorolone è proporzionale alla severità della disfunzione epatica. Nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe A di Child-Pugh) non si prevede un aumento significativo dell'esposizione e pertanto non è raccomandato alcun adeguamento della dose.

Non vi è alcuna esperienza con vamorolone in pazienti con compromissione epatica severa (classe C di Child-Pugh), pertanto il medicinale non deve essere somministrato a tali pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale

Non vi è alcuna esperienza clinica in pazienti con compromissione renale. Vamorolone non viene escreto inalterato attraverso i reni e gli aumenti dell'esposizione dovuti a compromissione renale sono considerati improbabili.

Popolazione pediatrica

In seguito a somministrazione orale, vamorolone mostra una farmacocinetica dose-dipendente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 18 anni. L'esposizione (C_{max} e AUC) aumenta con la dose, ma non si osserva accumulo in seguito a somministrazione una volta al giorno. Il T_{max} viene raggiunto dopo 2 ore in tutte le fasce di età. L'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) è di circa 2 ore, il che indica un'eliminazione costante e rapida.

I parametri farmacocinetici sono riassunti nella tabella 5 e nella tabella 6.

Tabella 4: Parametri farmacocinetici nelle varie fasce di età dopo una singola dose

Fascia di età	Dose (mg/kg)	C_{max} [ng/mL] Media [DS] (n)	AUC_{inf}^3 [ng·h/mL] Media [DS] (n)	T_{max} [h] Mediana [intervallo] (n)	$t_{1/2}$ [h] Media [DS] (n)
Da 2 a 4 anni 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

Da 4 a <7 anni ²	2	199 [111] (12)	761 [352] (12)	2 [1-6] (12)	1,9 [0,8] (12)
	6	856 [471] (12)	3 279 [1693] (12)	2 [2-6] (12)	1,9 [1,0] (12)
Da 7 a <18 anni ¹	2	318 [221] (12)	1387 [727] (5)	2 [1-6] (12)	2,4 [0,9] (5)
	6	1 014 [414] (22)	4 444 [1670] (13)	2 [1-6] (22)	2,1 [1,7] (13)

¹Dati derivati dallo Study 2: studio di fase II, in aperto, a dosi multiple, volto a valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica, la farmacodinamica e l'efficacia esplorativa di vamorolone in bambini maschi di età compresa tra 2 e <4 anni e tra 7 e <18 anni affetti da distrofia muscolare di Duchenne (DMD).

²Dati derivati dallo Study 3: studio di fase II, in aperto, a dosi multiple crescenti, volto a valutare la farmacocinetica di vamorolone in bambini maschi affetti da distrofia muscolare di Duchenne (DMD).

³ Per la fascia di età da 2 a <4 anni il campionamento è sporadico. Per questo motivo, l'AUC è presentata come AUC₀₋₆.
ND, non determinato.

Tabella 5: Parametri farmacocinetici nelle varie fasce di età dopo dosi multiple (2 settimane)

Fascia di età	Dose (mg/kg)	C _{max} [ng/mL] Media [DS] (n)	AUC _{inf} ³ [ng·h/mL] Media [DS] (n)	T _{max} [h] Mediana [intervallo] (n)	t _{1/2} [h] Media [DS] (n)
Da 2 a 4 anni ¹	2	431 [287] (9)	1 516 [506] (7)	2 [1-6] (9)	ND
	6	936 [722] (8)	3 055 [1699] (7)	2 [1-6] (8)	ND
Da 4 a <7 anni 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)
Da 7 a <18 anni ¹	2	371 [156] (12)	1 541 [230] (6)	3 [1-8] (12)	2 [1] (6)
	6	843 [366] (22)	3 990 [1653] (9)	2 [1-6] (22)	2 [0,6] (9)

¹Dati derivati dallo Study 2: studio di fase II, in aperto, a dosi multiple, volto a valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica, la farmacodinamica e l'efficacia esplorativa di vamorolone in bambini maschi di età compresa tra 1 e <4 anni e tra 7 e <18 anni affetti da distrofia muscolare di Duchenne (DMD).

²Dati derivati dallo Study 3: studio di fase II, in aperto, a dosi multiple crescenti, volto a valutare la farmacocinetica di vamorolone in bambini maschi affetti da distrofia muscolare di Duchenne (DMD).

³ Per la fascia di età da 2 a <4 anni il campionamento è sporadico. Per questo motivo, l'AUC è presentata come AUC₀₋₆.
ND, non determinato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dose ripetuta

La somministrazione ripetuta di vamorolone in topi e cani ha determinato aumenti transitori dei trigliceridi e del colesterolo nonché degli enzimi epatici. L'infiammazione/necrosi epatica focale osservata in entrambe le specie potrebbe essersi sviluppata secondariamente all'ipertrofia epatocellulare e alla vacuolizzazione contenente glicogeno e accumulo di lipidi che probabilmente rispecchiano la stimolazione della gluconeogenesi.

La somministrazione di vamorolone a lungo termine in topi e cani ha causato anche atrofia della corteccia surrenale, che è riconducibile alla nota soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene da parte degli agenti glucocorticoidi.

L'attività antinfiammatoria primaria di vamorolone è stata inoltre responsabile di deplezione dei linfociti da lieve a moderata a livello della milza, del timo e dei linfonodi di entrambe le specie. Le risultanze avverse a carico del fegato e delle ghiandole surrenali e le alterazioni linfoidi nei topi e nei cani si sono sviluppati senza margini di sicurezza per l'esposizione umana alla dose massima raccomandata (MRHD) in base all'AUC.

Genotossicità e cancerogenicità

Vamorolone non ha esercitato alcun potenziale genotossico nella batteria di prova standard. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con vamorolone, ma l'assenza di lesioni pre-neoplastiche negli

studi di tossicità a lungo termine e l'esperienza con altri agenti glucocorticoidi non suggeriscono un particolare pericolo di cancro.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Non sono stati effettuati studi standard di tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Uno studio esplorativo sullo sviluppo embrio-fetale nei topi con vamorolone ha mostrato una maggiore incidenza di palatoschisi nei feti e nella prole ad esposizioni simili all'esposizione umana a livello di MRHD, il che indica un effetto teratogeno di vamorolone. Vamorolone non ha influenzato negativamente lo sviluppo dello sperma e dei tessuti riproduttivi nello studio sulla tossicità cronica nei topi. A seguito di somministrazione cronica nei cani sono state osservate degenerazioni di spermatociti/spermatidi nei testicoli non completamente reversibili che hanno portato a oligospermia e detriti delle cellule germinali negli epididimi. Inoltre, le ghiandole prostatiche evidenziavano dimensioni ridotte e contenevano meno prodotto di secrezione.

Negli animali femmina, la somministrazione ripetuta a lungo termine nei cani ha inoltre determinato assenza bilaterale parzialmente reversibile di *corpora lutea* nelle ovaie. L'inibizione della fertilità maschile e femminile è attribuibile alla nota interferenza del trattamento a lungo termine a base di glucocorticoidi con l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e si è sviluppata senza un margine di sicurezza basato sull'AUC per gli esseri umani a livello di MRHD.

Tossicità negli animali giovani

I principali organi bersaglio di vamorolone in topi giovani maschi e femmine coincidono con quelli nei topi adulti, come atrofia corticale surrenalica e degenerazione/necrosi epatocellulare avversa correlata a vamorolone.

Gli effetti correlati a vamorolone osservati esclusivamente nei topi giovani sono stati riduzioni non avverse della lunghezza della tibia e del corpo in maschi e femmine, attribuite all'induzione di crescita più lente. Inoltre, è stata rilevata ipertrofia delle cellule acinari delle ghiandole salivari mandibolari nelle femmine. Se da una parte il ritardo della crescita è un effetto ben noto associato al trattamento con glucocorticoidi nei bambini, dall'altra la rilevanza dei risultati relativi alla ghiandola salivare nei bambini è sconosciuta. A livello di assenza di effetti avversi osservati (NOAEL) in termini di tossicità generale nei topi giovani (maschi e femmine), non esiste alcun margine di sicurezza per quanto riguarda la MRHD.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato (E 330)
Disodio fosfato (E 339)
Glicerolo (E 422)
Aroma di arancia
Acqua purificata
Sodio benzoato (E 211)
Sucralosio (E 955)
Gomma di xantano (E 415)
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura

4 anni.

Dopo la prima apertura

3 mesi.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C) in posizione verticale

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro ambrato contenente 100 mL di sospensione orale con chiusura antimanomissione a prova di bambino in polipropilene e con rivestimento in polietilene a bassa densità.

Ogni confezione contiene un flacone, un adattatore a pressione per il flacone (in polietilene a bassa densità) e due siringhe per somministrazione orale identiche (in polietilene a bassa densità) graduate da 0 a 8 mL con incrementi di 0,1 mL.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Le siringhe per somministrazione orale fornite con AGAMREE possono essere usate per un massimo di 45 giorni ciascuna.

Somministrazione con sonda per alimentazione enterale:

AGAMREE può essere somministrato tramite sonda per alimentazione enterale (12 - 24 fr) senza modificare o diluire la dose prescritta.

AGAMREE non deve essere somministrato miscelato con formule nutrizionali o altri prodotti. Prima e dopo la somministrazione di AGAMREE è necessario risciacquare la sonda per alimentazione enterale con almeno 20 mL di acqua.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1776/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 dicembre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Scheda di allerta per il paziente

Questo paziente è sottoposto a un trattamento a lungo termine con AGAMREE (vamorolone), un corticosteroide dissociativo per il trattamento cronico della distrofia muscolare di Duchenne; pertanto è fisicamente dipendente dalla terapia steroidea quotidiana come medicinale essenziale.

In caso di malessere di questo paziente (eccesso di stanchezza, debolezza inattesa, vomito, diarrea, capogiro o confusione), deve essere presa in considerazione un'insufficienza o una crisi surrenalica acuta.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AGAMREE 40 mg/mL sospensione orale
vamorolone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di sospensione orale contiene 40 mg di vamorolone.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio benzoato (E 211). Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione orale

1 flacone da 100 mL di sospensione orale.
1 adattatore a pressione per il flacone.
Due siringhe per somministrazione orale da 8 mL.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Agitare bene prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Dopo la prima apertura, conservare il flacone in frigorifero in posizione verticale.
Eliminare l'eventuale sospensione residua entro 3 mesi dalla prima apertura.

Data della prima apertura:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1776/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AGAMREE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AGAMREE 40 mg/mL sospensione orale
vamorolone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di sospensione orale contiene 40 mg di vamorolone.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio benzoato (E 211). Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione orale

100 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Agitare bene prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
Dopo la prima apertura, conservare il flacone in frigorifero in posizione verticale.
Eliminare l'eventuale sospensione residua entro 3 mesi dalla prima apertura.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1776/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Non pertinente.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

AGAMREE 40 mg/mL sospensione orale vamorolone

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è AGAMREE e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere AGAMREE
3. Come prendere AGAMREE
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AGAMREE
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è AGAMREE e a cosa serve

AGAMREE è un medicinale antinfiammatorio steroideo che contiene il principio attivo vamorolone.

AGAMREE è indicato per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 2 anni affetti da distrofia muscolare di Duchenne (DMD). La DMD è una malattia genetica causata da difetti del gene della distrofina, la quale normalmente produce una proteina che mantiene i muscoli sani e forti. Nei pazienti affetti da DMD questa proteina non è prodotta e l'organismo non è in grado di fare crescere nuove cellule muscolari o di sostituire il muscolo danneggiato. Ciò fa sì che i muscoli del corpo diventino più deboli nel tempo.

AGAMREE è utilizzato per stabilizzare o migliorare la forza muscolare nei pazienti affetti da DMD.

2. Cosa deve sapere prima di prendere AGAMREE

Non prenda AGAMREE

- se è allergico a vamorolone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha un grave problema al fegato;
- se ha in programma di sottoporsi o nelle ultime 6 settimane si è sottoposto a vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati (per esempio contro morbillo, orecchioni, rosolia o varicella). Si rivolga al medico se è già in trattamento con AGAMREE e ha in programma di effettuare tale vaccinazione.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere AGAMREE

Alterazioni della funzione endocrina: insufficienza surrenalica

AGAMREE riduce la quantità che l'organismo può produrre di un ormone chiamato cortisolo. È detta insufficienza surrenalica.

- Non deve ridurre la quantità né interrompere l'assunzione di AGAMREE senza averne parlato con il medico; se riduce o sospende bruscamente l'assunzione di AGAMREE per alcuni giorni, può sviluppare sintomi di insufficienza surrenalica acuta, quali stanchezza eccessiva, capogiro o confusione, che potrebbero essere mortali. Il medico potrebbe dover monitorare più attentamente il suo trattamento in caso di modifica della dose.
- Se è in condizioni di stress anomalo (dovuto a infezione acuta, lesioni traumatiche o un intervento chirurgico importante), potrebbe dovere assumere un ulteriore medicinale steroideo per prevenire l'insufficienza surrenalica acuta. Parli con il medico in merito a cosa fare in caso di stress anomalo prima di iniziare il trattamento con AGAMREE.
- Se è in trattamento con un altro corticosteroide come prednisone, lei potrà passare ad AGAMREE direttamente, ma il medico prescriverà la dose di AGAMREE che dovrà assumere.
- Se ha un tipo di tumore nelle ghiandole surrenali denominato feocromocitoma, il medico potrebbe dover monitorare più attentamente il trattamento.

AVVERTENZA IMPORTANTE: la confezione di AGAMREE contiene una scheda di allerta per il paziente che riporta importanti informazioni sulla sicurezza in caso di crisi surrenalica. Tenga questa scheda con sé in ogni momento.

Aumento di peso

- AGAMREE può fare aumentare l'appetito e quindi il suo peso, soprattutto nei primi mesi di trattamento; il medico o l'infermiere le daranno consigli in merito alla dieta da seguire prima e durante il trattamento.

Pazienti con funzione tiroidea alterata

- Se soffre di ipotiroidismo (attività ridotta della tiroide) o di ipertiroidismo (iperattività della tiroide) il medico potrebbe dover monitorare più attentamente il trattamento o modificare la dose.

Effetti oftalmici

- Se lei o qualcuno della sua famiglia soffre di glaucoma (aumento della pressione oculare), il medico potrebbe dover controllare più attentamente il suo trattamento.

Aumento del rischio di infezioni

AGAMREE può ridurre la sua naturale resistenza alle infezioni.

- Se soffre di risposta immunitaria ridotta (a causa di una sindrome da immunodeficienza, di una malattia o di altri medicinali che sopprimono il sistema immunitario), il medico potrebbe dover monitorare più attentamente il suo trattamento.
- Se contrae un'infezione durante il trattamento con AGAMREE, il medico potrebbe doverla monitorare più attentamente e lei potrebbe dover seguire un trattamento con un ulteriore medicinale steroideo.

Diabete mellito

- L'uso di AGAMREE nel corso degli anni può aumentare la probabilità di sviluppare diabete mellito (una malattia correlata allo zucchero); il medico può dover controllarle regolarmente i livelli di zucchero.

Vaccinazione

- Se prevede di farsi vaccinare con vaccini vivi o vivi attenuati, la vaccinazione dovrebbe avvenire almeno 6 settimane prima dell'inizio del trattamento con AGAMREE.
- Se non ha mai avuto la varicella o non è stato vaccinato contro tale malattia, può valutare un'eventuale vaccinazione con il medico prima di iniziare la terapia con AGAMREE.

Eventi tromboembolici

- Se ha avuto eventi tromboembolici (un coagulo di sangue all'interno dell'organismo) o una malattia che aumenta il rischio di coagulazione del sangue, il medico potrebbe dover controllare più attentamente il suo trattamento.

Compromissione epatica

- Se ha una malattia del fegato, il medico potrebbe dover modificare la dose.

Bambini

Non somministrare AGAMREE a bambini di età inferiore ai 2 anni in quanto non è stato testato su questa categoria di pazienti.

Altri medicinali e AGAMREE

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Informi il medico se sta prendendo uno dei seguenti medicinali:

- medicinali per il trattamento di crisi epilettiche e dolore neuropatico, come carbamazepina o fenitoina, poiché possono incidere sull'effetto del medicinale;
- medicinali per il trattamento di infezioni fungine (tra cui candidiasi e aspergillosi) noti come triazoli, quali itraconazolo e voriconazolo, poiché possono incidere sull'effetto del medicinale;
- antibiotici noti come macrolidi (come claritromicina) o «ketolidi» (come telitromicina), in quanto possono incidere sull'effetto del medicinale;
- antibiotici noti come rifamicine, come rifampicina, poiché possono incidere sull'effetto del medicinale;
- spironolattone o eplerenone, noti come trattamenti diuretici risparmiatori di potassio (trattamenti che aumentano la produzione di urina), che possono essere prescritti per abbassare la pressione sanguigna e proteggere la funzione cardiovascolare, poiché possono avere effetti simili a quelli di AGAMREE. Il medico potrebbe dover monitorare i livelli di potassio e modificare la dose di questi medicinali;
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), un medicinale a base di erbe per il trattamento della depressione e dei disturbi emotivi in quanto può incidere sull'effetto del medicinale.

Se ha bisogno di vaccinarsi, chiedi prima consiglio al medico (vedere paragrafo 2: "Non prenda AGAMREE"). Non dovrebbe farsi somministrare determinati tipi di vaccino (vaccini vivi o vivi attenuati) per un periodo che può andare fino a 6 settimane prima di iniziare il trattamento con AGAMREE, poiché in una tale associazione i suddetti vaccini potrebbero causare l'infezione che dovrebbero prevenire.

AGAMREE con cibo e bevande

Eviti il pompelmo e il succo di pompelmo durante il trattamento con AGAMREE poiché possono incidere sull'effetto del medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in gravidanza, se sospetta o sta programmando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Se è in gravidanza non deve prendere AGAMREE, a meno che non sia chiaramente indicato dal medico.

Se è una donna in età fertile deve usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con AGAMREE.

Gli studi su animali hanno dimostrato che un trattamento a lungo termine con AGAMREE può nuocere alla fertilità maschile e femminile.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Chieda al medico se la sua malattia le consente di guidare veicoli, compresa una bicicletta, e di usare macchinari in tutta sicurezza. AGAMREE non dovrebbe alterare la capacità di guidare veicoli, di andare in bicicletta o di usare macchinari.

AGAMREE contiene sodio benzoato e sodio

AGAMREE contiene 1 mg di sodio benzoato (E 211) per mL.

AGAMREE contiene meno di 23 mg di sodio per 7,5 mL, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

3. Come prendere AGAMREE

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata di AGAMREE dipende dal suo peso corporeo e dalla sua età.

Se ha 2 anni o più e il suo peso è inferiore a 40 kg, la dose è generalmente di 6 mg per kg di peso corporeo, da assumere una volta al giorno.

Se ha 2 anni o più e il suo peso è pari o superiore a 40 kg, la dose è generalmente di 240 mg, assunta una volta al giorno.

Se manifesta determinati effetti indesiderati durante l'assunzione di AGAMREE (vedere paragrafo 4), il medico può ridurre la dose o interrompere il trattamento temporaneamente o definitivamente. Se soffre di una malattia del fegato, il medico può ridurre la dose.

Questo medicinale è assunto per via orale. AGAMREE deve essere assunto preferibilmente con del cibo (vedere sezione 2 “AGAMREE con cibi e bevande”).

Per prelevare il medicinale usi una delle siringhe per somministrazione orale contenute nella confezione. Per misurare la dose usare esclusivamente queste siringhe per somministrazione orale. Il medico le dirà quanto medicinale deve prelevare con la siringa per la sua dose giornaliera.

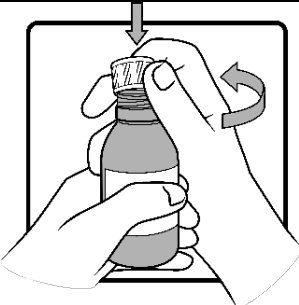
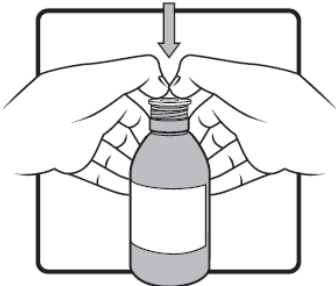
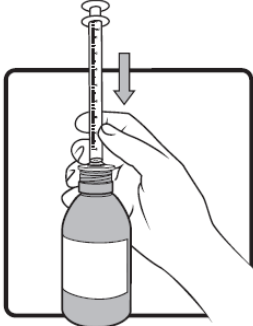
I caregiver devono fornire assistenza nella somministrazione di AGAMREE, in particolare per quanto riguarda l'uso delle siringhe per somministrazione orale al fine di misurare e somministrare la dose prescritta.

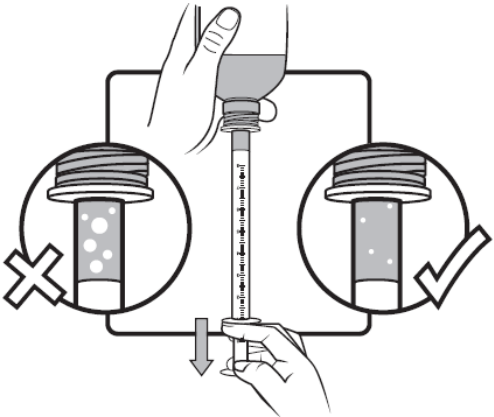
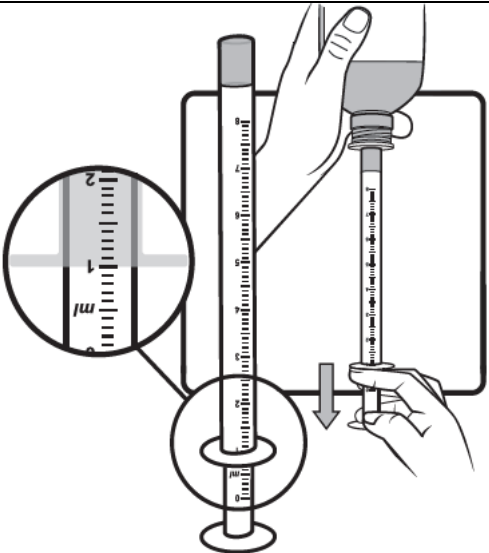
Agiti bene il flacone prima di prelevare il medicinale con la siringa. Prelevi la dose con la siringa per somministrazione orale, quindi svuoti subito e lentamente la siringa direttamente in bocca. Legga le istruzioni riportate di seguito per maggiori informazioni su come misurare e prendere la dose correttamente. Se ha dubbi su come utilizzare la siringa per somministrazione orale, consulti il medico o il farmacista.

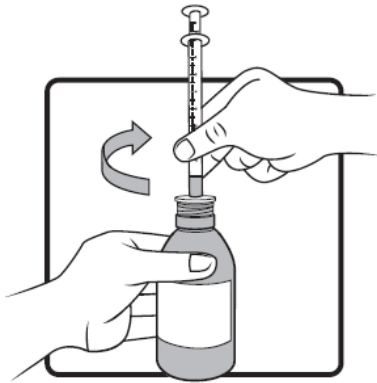
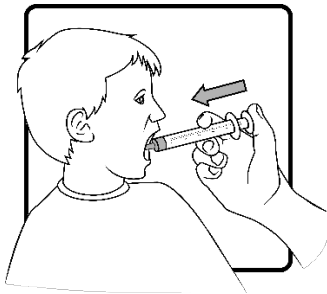
Dopo aver assunto la dose prescritta, smonti la siringa per somministrazione orale, sciacqui la siringa e lo stantuffo con acqua di rubinetto fredda e faccia asciugare all'aria. Conservi nella confezione la siringa per somministrazione orale così lavata fino all'uso successivo. Una siringa per somministrazione orale deve essere usata solo per un massimo di 45 giorni. Trascorso questo tempo, la

getti e usi la seconda siringa per somministrazione orale fornita nella confezione. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

COME PREPARARE LA DOSE DI AGAMREE SOSPENSIONE ORALE

Prima di prendere/somministrare AGAMREE		
Fase 1	Assicurarsi che il tappo del flacone a prova di bambino sia saldamente fissato e agitare bene il flacone.	
Fase 2	Togliere il tappo del flacone a prova di bambino spingendolo saldamente verso il basso e ruotandolo in senso antiorario.	
Fase 3	Inserire saldamente l'adattatore nel flacone. Questa operazione deve essere fatta alla prima apertura del flacone. L'adattatore deve poi rimanere nel flacone. Se l'adattatore del flacone cade a terra, pulirlo con acqua corrente fredda e fare asciugare all'aria per almeno 2 ore.	
Preparazione della dose di AGAMREE		
Fase 4	Tenere il flacone in posizione verticale. Prima di inserire la punta della siringa per somministrazione orale nell'adattatore del flacone, spingere lo stantuffo completamente verso la punta della siringa per somministrazione orale. Inserire saldamente la punta nell'apertura dell'adattatore del flacone.	

Fase 5	Tenere salda la siringa per somministrazione orale e capovolgere con cautela il flacone. Tirare lo stantuffo lentamente verso l'esterno fino a quando la quantità desiderata di medicinale viene prelevata nella siringa per somministrazione orale. Se nella siringa per somministrazione orale sono presenti grandi bolle d'aria (vedere figura a sinistra) o se la dose prelevata di AGAMREE non è corretta, inserire saldamente la punta della siringa nell'adattatore del flacone mentre il flacone è in posizione verticale. Spingere lo stantuffo verso il basso in modo che AGAMREE rifluisca nel flacone e ripetere le fasi da 4 a 6.	
Fase 6	Controllare che la dose corrisponda ai millilitri (mL) prescritti dal medico. Per trovare la graduazione che indica la dose in millilitri (mL) sullo stantuffo, procedere come nella figura a destra. Sulla graduazione che figura sulla siringa ogni linea corrisponde a 0,1 mL. Nell'esempio è raffigurata una dose di 1 mL. Non assumere una dose superiore a quella giornaliera prescritta.	
Fase 7	Rimettere il flacone diritto e togliere con attenzione la siringa per somministrazione orale dal flacone. Non tenere la siringa per somministrazione orale dallo stantuffo perché quest'ultimo può fuoriuscire.	

		
Somministrazione di AGAMREE		
Fase 8	Non miscelare il medicinale con liquidi di qualsiasi tipo prima di somministrarlo. Il paziente deve essere seduto in posizione verticale durante l'assunzione del medicinale. Svuotare la siringa direttamente in bocca. Premere delicatamente lo stantuffo per svuotare la siringa. Non spingere con forza sullo stantuffo. Per evitare il rischio di soffocamento, non spruzzare il medicinale sulla parte posteriore della bocca o nella gola.	
Dopo la somministrazione di AGAMREE		
Fase 9	Chiudere il flacone con il tappo a prova di bambino dopo ogni uso.	
Fase 10	Smontare la siringa per somministrazione orale, sciacquare con acqua fredda corrente e fare asciugare all'aria prima dell'uso successivo. Le siringhe per somministrazione orale fornite con AGAMREE possono essere usate per un massimo di 45 giorni ciascuna.	

Sonda per alimentazione enterale

AGAMREE può essere somministrato tramite sonda per alimentazione enterale, seguendo le istruzioni presenti nel kit della sonda. Somministrare la dose di AGAMREE prescritta, senza necessità di diluizione. Non miscelare con formule nutrizionali o altri prodotti. La sonda deve essere risciacquata prima e dopo la somministrazione di AGAMREE servendosi della siringa in dotazione nel kit della sonda per alimentazione enterale. Risciacquare la sonda con almeno 20 mL di acqua.

Se prende più AGAMREE di quanto deve

Se prende più AGAMREE di quanto deve, contatti il medico o l'ospedale per farsi consigliare. Mostri la confezione di AGAMREE e il presente foglio illustrativo. Potrebbe avere bisogno di un trattamento medico.

Se dimentica di prendere AGAMREE

Non prenda una dose più grande di AGAMREE e non ripeta la dose.

Prenda la dose successiva come di consueto.

Se è preoccupato si rivolga a un operatore sanitario.

Se interrompe il trattamento con AGAMREE

Prenda AGAMREE per l'intero periodo prescritto dal medico. Si rivolga al medico prima di interrompere il trattamento con AGAMREE perché la dose deve esserle gradualmente ridotta per evitare effetti indesiderati.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Il trattamento con AGAMREE causa insufficienza surrenalica. Si rivolga al medico prima di iniziare la terapia con AGAMREE (vedere il paragrafo 2 per ulteriori informazioni).

Con AGAMREE sono stati riferiti i seguenti effetti indesiderati a una frequenza molto comune (possono riguardare più di 1 persona su 10):

- aspetto più arrotondato e gonfio del volto (Cushingoide)
- aumento del peso corporeo (aumento ponderale)
- appetito aumentato
- irritabilità
- vomito

Sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati a una frequenza comune (possono riguardare fino a 1 persona su 10):

- dolore addominale (mal di pancia)
- dolore addominale superiore (dolore alla parte superiore dell'addome)
- diarrea
- mal di testa

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare AGAMREE

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flacone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Dopo la prima apertura del flacone di AGAMREE, conservarlo in frigorifero (2 °C – 8 °C) in posizione verticale. Il medicinale può essere conservato in frigorifero fino a 3 mesi.

Eliminare il medicinale non utilizzato entro 3 mesi dalla prima apertura del flacone.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene AGAMREE

Il principio attivo è vamorolone. Ogni mL di sospensione contiene 40 mg di vamorolone.

Gli altri componenti sono: acido citrico (monoidrato) (E 330), disodio fosfato (E 339), glicerolo (E 422), aroma di arancia, acqua purificata, sodio benzoato (E 211) (vedere paragrafo 2, «AGAMREE contiene sodio benzoato»), sucralosio (E 955), gomma di xantano (E 415) e acido cloridrico (per la regolazione del pH). Vedere il paragrafo 2 «AGAMREE contiene sodio benzoato e sodio».

Descrizione dell'aspetto di AGAMREE e contenuto della confezione

AGAMREE è una sospensione orale di colore da bianco a biancastro. Il medicinale si presenta in un flacone di vetro ambrato con una chiusura antimanomissione a prova di bambino in polipropilene e con un rivestimento in polietilene a bassa densità. Il flacone contiene 100 mL di sospensione orale. Ogni confezione contiene un flacone, un adattatore per il flacone e due siringhe per somministrazione orale identiche per il dosaggio. Le siringhe per somministrazione orale sono graduate da 0 a 8 mL con incrementi di 0,1 mL.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>