

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AGAMREE 40 mg/ml geriamoji suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename suspensijos mililitre yra 40 mg vamorolono.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename suspensijos mililitre yra 1 mg natrio benzoato (E211).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamoji suspensija

Balta arba balkšva suspensija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

AGAMREE skirtas 2 metų ir vyresniems pacientams Djušeno raumenų distrofijai (DRD) gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą AGAMREE turi pradėti gydytojai specialistai, turintys Djušeno raumenų distrofijos gydymo patirties.

Dozavimas

Mažiau nei 40 kg sveriantiems pacientams rekomenduojama vamorolono dozė yra 6 mg/kg kartą per parą.

40 kg ir daugiau sveriantiems pacientams rekomenduojama vamorolono dozė yra 240 mg (atitinka 6 ml) kartą per parą.

Paros dozę galima sumažinti iki 4 mg/kg per parą arba 2 mg/kg per parą, atsižvelgiant į tai, kaip vaistinis preparatas toleruojamas kiekvienu atveju. Pacientams reikia ir toliau vartoti didžiausią toleruojamą dozę pagal dozavimo intervalą.

1 lentelė. Dozavimo lentelė

	6 mg/kg per parą		4 mg/kg per parą		2 mg/kg per parą	
Svoris (kg)	Dozė miligramais	Dozė mililitrais	Dozė miligramais	Dozė mililitrais	Dozė miligramais	Dozė mililitrais
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 ir daugiau	240	6	160	4	80	2

Vamorolono dozės negalima staiga sumažinti, jei vaistinis preparatas buvo vartojamas ilgiau kaip savaitę (žr. 4.4 skyrių). Vaistinio preparato dozę reikia laipsniškai mažinti kelias savaites, kaskart po maždaug 20 proc. nuo ankstesnės dozės. Kiekvieno laipsniško mažinimo etapo trukmė turi būti tikslinama atsižvelgiant į tai, kaip paciento organizmas toleruoja vaistą.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), dozės koreguoti nereikia.

Rekomenduojama vamorolono paros dozė vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimų turintiems pacientams (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) yra 2 mg/kg per parą iki 40 kg sveriantiems pacientams ir 80 mg 40 kg ir daugiau sveriantiems pacientams (žr. 5.2 skyrių). Pacientų, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), vamorolonu gydyti negalima. Žr. 4.3 ir 4.4 skyrius.

Vaikų populiacija

AGAMREE saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 2 metų vaikams neištirti.

Vartojimo metodas

AGAMREE skirtas vartoti per burną. AGAMREE geriausia vartoti kartu su maistu (žr. 5.2 skyrių).

Prieš vartojimą geriamąją suspensiją reikia pakartotinai disperguoti buteliuką pakratant.

AGAMREE dozei mililitrais nustatyti reikia naudoti tik su vaistiniu preparatu tiekiamą geriamąjį švirkštą. Į geriamąjį švirkštą įtrauktą atitinkamą vaistinio preparato dozę reikia sušvirkšti tiesiai į burną.

Panaudotą geriamąjį švirkštą reikia išmontuoti, išplauti tekančiu šaltu vandentiekio vandeniu ir palikti išdžiūti. Iki kito naudojimo švirkštą reikia laikyti dėžutėje. Geriamąjį švirkštą galima naudoti iki 45 dienų. Tada jį reikia išmesti ir naudoti antrą pakuotę esantį geriamąjį švirkštą.

AGAMREE geriamosios suspensijos vartojimas per enterinio maitinimo vamzdelį

AGAMREE geriamoji suspensija gali būti vartojama per enterinio maitinimo vamzdelį (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją).

Skiepijimas gyvomis arba gyvomis susilpnintomis vakcinomis likus 6 savaitėms iki gydymo pradžios ir gydymo metu (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Endokrininės funkcijos pakitimai

Vamorolonas sukelia endokrininės sistemos funkcijos pakitimus, ypač kai vartojamas ilgą laiką.

Be to, pacientams, kuriems nustatyta sutrikusi skydliaukės funkcija arba feochromocitoma, gali būti padidėjusi poveikio endokrininei sistemai rizika.

Antinksčių nepakankamumo rizika

Vamorolonas sukelia nuo dozės priklausomą ir grįžtamą pagumburio, hipofizės ir antinksčių ašies slopinimą, dėl kurio gali išsivystyti antrinis antinksčių nepakankamumas, kuris, nutraukus ilgalaikį vaistinio preparato vartojimą, gali tęstis kelis mėnesius. Pacientams sukulto lėtinio antinksčių nepakankamumo laipsnis skiriasi ir priklauso nuo dozės ir gydymo trukmės.

Ūminis antinksčių nepakankamumas (dar vadinamas antinksčių krize) gali pasireikšti padidėjus stresui arba staiga sumažinus vamorolono dozę ar nutraukus jo vartojimą. Šis sutrikimas gali būti mirtinas. Antinksčių krizė gali pasireikšti dideliu nuovargiu, netikėtu silpnumu, vėmimu, galvos svaigimu ar sumišimu. Rizika mažinama vaistinio preparato dozę mažinant arba gydymą nutraukiant laipsniškai (žr. 4.2 skyrių).

Padidėjus stresui, pvz., ūminės infekcijos, trauminių sužalojimų arba chirurginės procedūros atveju, reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia ūminio antinksčių nepakankamumo požymių, ir, siekiant išvengti antinksčių krizės, reguliariai vartojamą AGAMREE reikia laikinai papildyti sisteminiu hidrokortizonu. Duomenų apie padidintos AGAMREE dozės poveikį padidėjusio streso sąlygomis nėra.

Pacientui reikia priminti turėti paciento įspėjamąją kortelę, kurioje pateikta svarbi saugumo informacija, padedanti iškart atpažinti ir gydyti antinksčių krizę.

Staiga nutraukus gydymą gliukokortikoidais, taip pat gali pasireikšti steroidinis „nutraukimo sindromas“, nors ir neatrodo, kad jis būtų susijęs su antinksčių žievės funkcijos nepakankamumu. Šis sindromas pasireiškia tokiais simptomais, kaip anoreksija, pykinimas, vėmimas, letargija, galvos skausmas, karščiavimas, sąnarių skausmas, deskvamacija, mialgija ir (arba) svorio sumažėjimas. Manoma, kad šį poveikį lemia ne mažas gliukokortikoidų kiekis, o staigus gliukokortikoidų koncentracijos pokytis.

Perėjimas nuo gydymo gliukokortikoidais prie gydymo AGAMREE

Pacientai gali pereiti nuo gydymo geriamaisiais gliukokortikoidais (pvz., prednizonu arba deflazakortu) prie gydymo AGAMREE nenutraukdami gydymo ir prieš tai nesumažinę anksčiau vartoto gliukokortikoido dozės. Kad antinksčių krizės rizika būtų mažesnė, pacientai, kurie anksčiau gliukokortikoidus vartojo ilgą laiką, turi pereiti prie gydymo 6 mg/kg AGAMREE paros doze.

Kūno svorio padidėjimas

Vamorolonas siejamas su dozės nulemtu apetito ir svorio padidėjimu, daugiausia per pirmus gydymo mėnesius. Atsižvelgiant į bendrąsias rekomendacijas dėl DRD sergančių pacientų mitybos, prieš pradėdant gydymą ir gydymo AGAMREE metu pacientams reikia pateikti jų amžiaus žmonėms aktualias mitybos rekomendacijas.

Nurodymai, į kuriuos reikia atsižvelgti gydant pacientus, kuriems sutrikusi skydliaukės funkcija

Gliukokortikoidų metabolinis klirensas hipotiroze sergantiems pacientams gali sumažėti, o hipertiroze sergantiems pacientams – padidėti. Nežinoma, ar tokiu pat būdu bus paveiktas vamorolonas, bet pasikeitus paciento skydliaukės funkcijai gali tekti pakoreguoti vaistinio preparato dozę.

Poveikis akims

Gliukokortikoidai gali sukelti užpakalinę subkapsulinę kataraktą, glaukomą, kuri gali pažeisti regos nervus, ir padidinti bakterijų, grybelių ar virusų sukeltų antrinių akių infekcijų riziką.

Ar AGAMREE vartojimas gali turėti poveikį akims, nežinoma.

Padidėjusi infekcijų rizika

Uždegimo reakcijų ir imuninės sistemos funkcijos slopinimas gali padidinti jautrumą infekcijoms ir jų sunkumą. Gali pasireikšti latentinės infekcijos suaktyvėjimas arba interkurentinių infekcijų paūmėjimas. Klinikiniai požymiai dažnai būna netipiniai, sunkios infekcijos gali būti užmaskuotos ir, prieš nustatant, gali būti gerokai pažengusios. Šios infekcijos gali būti sunkios, o kartais ir mirtinos.

Nors atliekant vamorolono vartojimo klinikinius tyrimus nenustatyta, kad infekcijos būtų dažnesnės ar sunkesnės, ilgalaikės gydymo patirties nepakanka, kad būtų galima atmesti padidėjusios infekcijų rizikos galimybę.

Infekcijų vystymąsi būtina stebėti. Skiriant ilgalaikį gydymą vamorolonu, pacientams, kuriems pasireiškia infekcijos simptomų, reikia taikyti infekcijų diagnostikos ir gydymo strategijas. Vamorolonu gydomiems pacientams, kuriems diagnozuotos vidutinio sunkumo arba sunkios infekcinės ligos, reikia apsvarstyti galimybę papildomai skirti hidrokortizono.

Cukrinis diabetas

Ilgalaikis gydymas kortikosteroidais gali padidinti cukrinio diabeto riziką.

Atliekant vamorolono vartojimo klinikinius tyrimus, kliniškai reikšmingų gliukozės metabolizmo pokyčių nenustatyta, tačiau ilgalaikių duomenų yra nedaug. Pacientams, ilgą laiką gydomiems vamorolonu, reikia reguliariai tikrinti gliukozės kiekį kraujyje.

Skiepijimas

Gliukokortikoidais gydomų pacientų organizmo atsakas į gyvas ar gyvas susilpnintas vakcinas gali pakisti.

Rizika vartojant AGAMREE nežinoma.

Gyvomis susilpnintomis arba gyvomis vakcinomis turi būti skiepijama likus ne mažiau kaip 6 savaitėms iki gydymo AGAMREE pradžios.

Pacientus, kurie anksčiau nebuvo užsikrėtę vėjaraupiais ir yra neskiepyti nuo šios ligos, prieš pradedant gydymą AGAMREE reikia paskiepyti nuo *varicella zoster* viruso.

Tromboemboliniai reiškiniai

Atlikus stebimuosius gliukokortikoidų vartojimo tyrimus, nustatyta padidėjusi tromboembolijos (taip pat ir venų tromboembolijos) rizika, ypač vartojant didesnes kumuliacines gliukokortikoidų dozes.

Rizika vartojant AGAMREE nežinoma. AGAMREE reikia atsargiai skirti tromboembolinių sutrikimų turintiems arba į juos linkusiems pacientams.

Anafilaksija

Pacientams, kuriems skiriamas gydymas gliukokortikoidais, retais atvejais pasireiškė anafilaksija.

Vamoroloną, kuris struktūriškai panašus į gliukokortikoidus, reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas gliukokortikoidams.

Sutrikusi kepenų funkcija

Vamorolono veiksmingumas pacientams, kuriems jau anksčiau buvo diagnozuotas sunkus kepenų pažeidimas (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), netirtas, todėl tokiems pacientams šio vaistinio preparato skirti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

UGT inhibitoriai

Nevisiškai ištirta galima UGT substratų tarpusavio sąveika, todėl reikia vengti vienu metu skirti bet kokius UGT substratų inhibitorius, o iškilus būtinybei, juos būtina vartoti atsargiai.

Pagalbinės medžiagos

Natrio benzoatas

Kiekviename šio vaistinio preparato mililitre yra 1 mg natrio benzoato, tai atitinka 100 mg/100 ml.

Natris

Šio vaistinio preparato 7,5 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Vamorolonas veikia kaip mineralokortikoido receptoriaus antagonistas. Pacientams, vartojantiems vamoroloną kartu su mineralokortikoido receptorių antagonistu, gali padidėti hiperkalemijos rizika. Pacientams, kurie vamoroloną vartoja vieną arba kartu su eplerenonu ar spironolaktonu, hiperkalemijos atvejų nepastebėta. Mėnesį nuo gydymo vamorolono ir mineralokortikoidų receptorių antagonistu deriniu pradžios rekomenduojama stebėti kalio kiekį paciento kraujyje. Pasireiškus hiperkalemijai, reikėtų apsvarstyti galimybę sumažinti mineralokortikoido receptorių antagonistų dozę.

Farmakokinetinė sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis vamorolonui

Vamoroloną vartojant kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi itrakonazolu, sveikų tiriamųjų asmenų organizme vamorolono ploto po koncentracijos plazmoje kitimo laiko požiūriu kreivė rodmuo padidėjo 1,45 karto. Rekomenduojama vamorolono dozė, vartojama kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., telitromicinu, klaritromicinu, vorikonazolu, greipfrutų sultimis), yra 4 mg/kg per parą.

Stiprūs CYP3A4 induktoriai arba stiprūs PXR induktoriai (pvz., karbamazepinas, fenitoinas, rifampicinas, jonažolės preparatai) gali sumažinti vamorolono koncentraciją plazmoje ir jo veiksmingumą, todėl reikia apsvarstyti galimybę skirti gydymą alternatyviais vaistais, kurie nėra stiprūs CYP3A4 induktoriai. Tuo pat metu vartojant vidutinio stiprumo PXR arba CYP3A4 induktorių, reikia imtis atsargumo priemonių, nes gali reikšmingai sumažėti vamorolono koncentracija plazmoje.

Sąveikos tarpininkaujant nešikliui

Vamorolonas nėra P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 ar BSEP inhibitorius. *In vitro* vamorolonas silpnai slopina OAT3 ir MATE2-K nešiklius. Vamorolonas nėra P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K ar BSEP substratas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie vamorolono vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti vamorolono toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Atliekant tyrimus su gyvūnais nustatyta, kad gliukokortikoidai buvo siejami su įvairių rūšių apsigimimais (nesuaugusiu gomuriu, skeleto formavimosi defektais).

AGAMREE negalima vartoti nėštumo metu, išskyrus atvejus, kai dėl moters klinikinės būklės gydymas vamorolonu būtinas.

Vartodamos AGAMREE vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Žindymas

Duomenų apie vamorolono ar jo metabolitų išsiskyrimą į motinos pieną nėra. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams atmesti negalima. Gydymo AGAMREE metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie vamorolono poveikį vaisingumui nėra.

Ilgalaikis gydymas vamorolonu mažina šunų patinų ir patelių vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

AGAMREE gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta vartojant 6 mg/kg vamorolono paros dozę, yra kušingoidiniai požymiai (28,6 proc.), vėmimas (14,3 proc.), svorio padidėjimas (10,7 proc.)

ir dirglumas (10,7 proc.). Šios reakcijos priklauso nuo vaistinio preparato dozės ir paprastai pasireiškia pirmais gydymo mėnesiais, o gydymą tęsiant, ilgainiui silpnėja arba stabilizuojasi.

Vamorolonas sukelia pagumburio, hipofizės ir antinksčių ašies slopinimą, kurio stiprumas priklauso nuo vaistinio preparato dozės ir gydymo trukmės. Ūminis antinksčių nepakankamumas (antinksčių krizė) yra sunkus poveikis, kuris gali pasireikšti padidėjus stresui arba jeigu vamorolono dozė staiga sumažinama ar vaistinio preparato vartojimas nutraukiamas (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klasę ir dažnumą. Lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos placebo kontroliuojamame atsitiktinių imčių tyrime su pacientais, kuriems buvo skiriama 6 mg/kg vamorolono paros dozė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$, įskaitant pavienius atvejus), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė (OSK)	Nepageidaujama reakcija (pirmenybinis terminas)	Dažnis
Endokrininiai sutrikimai	Kušingoidiniai požymiai	Labai dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Padidėjęs kūno svoris Padidėjęs apetitas	Labai dažnas
Psichikos sutrikimai	Dirglumas	Labai dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Vėmimas Pilvo skausmas Skausmas viršutinėje pilvo dalyje Viduriavimas	Labai dažnas dažnas dažnas dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	dažnas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kušingoidiniai požymiai

Dažniausia nepageidaujama reakcija, apie kurią pranešta vartojant 6 mg/kg vamorolono paros dozę, buvo kušingoidiniai požymiai (hiperkortizolizmas) (28,6 proc.). Kušingoidiniai požymiai rečiau nustatyti vamorolono 2 mg/kg per parą dozėje gydytoje grupėje (6,7 proc.). Atliekant klinikinį tyrimą nustatyta, kad kušingoidiniai požymiai – „veido papurtimas“ arba „suapvalėjęs veidas“ – buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. Daugumai pacientų kušingoidiniai požymiai pasireiškė per pirmus 6 gydymo mėnesius (28,6 proc. per 0–6 mėnesius ir 3,6 proc. per 6–12 mėnesių vartojant 6 mg/kg vamorolono paros dozę), dėl jų gydymas nebuvo nutrauktas.

Elgesio sutrikimai

Per pirmus 6 gydymo mėnesius apie elgesio sutrikimus dažniau pranešta vartojant 6 mg/kg vamorolono paros dozę (21,4 proc.) nei 2 mg/kg paros dozę (16,7 proc.) arba placebo (13,8 proc.). Tai lėmė padažnęję reiškiniai, įvardyti lengvu dirglumu (10,7 proc. vartojant 6 mg/kg paros dozę; tarp pacientų, kartą per parą vartojusių 2 mg/kg vamorolono dozę arba placebo, tokių nebuvo nė vieno). Dauguma elgesio sutrikimų pasireiškė per pirmus 3 gydymo mėnesius ir išnyko nenutraukiant gydymo. Nuo 6-o iki 12-o mėnesio elgesio sutrikimų dažnis mažėjo vartojant abi vamorolono dozes (10,7 proc. 6 mg/kg vamorolono paros dozę ir 7,1 proc. 2 mg/kg vamorolono paros dozę).

Kūno svorio padidėjimas

Vamorolonas siejamas su apetito ir svorio didėjimu. Dauguma atvejų svorio padidėjimas 6 mg/kg vamorolono kartą per parą vartojusioje grupėje nustatytas per pirmus 6 gydymo mėnesius (17,9 proc. 0–6-ą mėnesį ir 0 proc. 6–12-ą mėnesį). Svoris panašiai didėjo 2 mg/kg vamorolono kartą per parą (3,3 proc.) ir placebo (6,9 proc.) vartojusiose grupėse. Atsižvelgiant į bendrąsias rekomendacijas dėl

DRD sergančių pacientų mitybos, prieš pradedant gydymą AGAMREE ir gydymo šiuo vaistu metu reikia pateikti atitinkamas pacientų amžiui aktualias mitybos rekomendacijas (žr. 4.4 skyrių).

Požymiai ir simptomai nutraukus vartojimą

Staigus vamorolono paros dozės sumažinimas arba vartojimo nutraukimas po ilgiau nei vieną savaitę trukusio gydymo gali sukelti antinksčių krizę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Nepageidaujamų reakcijų pobūdis ir dažnis pacientams nuo 2 iki mažiau nei 4 metų amžiaus arba vyresniems nei 7 metų pacientams buvo panašūs kaip ir nustatyti tieji pacientams nuo 4 iki mažiau nei 7 metų amžiaus. Vamorolono poveikis lytiniam brendimui neištirtas.

Tiriant pacientus nuo 2 iki mažiau nei 4 metų amžiaus, pusei pacientų, vartojusių 6 mg/kg per parą vamorolono dozę, pasireiškė besimptomis antinksčių funkcijos slopinimas, nustatytas pagal rytinę kortizolio koncentraciją 12 savaitę.

Nustatyta, kad jaunesniems nei 5 metų pacientams elgesio sutrikimai pasireiškė dažniau nei 5 metų ir vyresniems pacientams, kai per pagrindžiamąjį tyrimą buvo skirta 2–6 mg/kg vamorolono paros dozė.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Ūminio perdozavimo atveju taikomos skubios pagalbinės gydymo priemonės ir simptominis gydymas. Galima apsvarstyti galimybę išplauti skrandį arba sukelti vėmimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – gliukokortikoidai, ATC kodas – H02AB18

Veikimo mechanizmas

Vamorolonas yra disociatyvus kortikosteroidas, kuris selektyviai jungiasi su gliukokortikoidų receptoriais ir sukelia priešuždegiminį poveikį slopindamas NF-κB veikiamas genų transkripcijas, bet sukelia ne tokį transkripcinį kitų genų aktyvinimą. Be to, vamorolonas slopina mineralokortikoido receptoriaus aktyvinimą aldosteronu. Dėl savo specifinės struktūros vamorolonas greičiausiai nėra 11β-hidroksisteroidų dehidrogenazių substratas, todėl jam netaikoma vietinė audinių amplifikacija. Tikslus vamorolono gydomojo poveikio DRD sergantiems pacientams mechanizmas nežinomas.

Farmakodinaminis poveikis

Atliekant klinikinius tyrimus, vamorolonas sumažindavo nuo dozės priklausomą rytinio kortizolio kiekį. Atliekant vamorolono vartojimo klinikinius tyrimus, nustatytas nuo dozės priklausomas hemoglobino koncentracijos, hematokrito verčių, eritrocitų, leukocitų ir limfocitų skaičiaus padidėjimas. Reikšmingų vidutinio neutrofilų skaičiaus ar nesubrendusių granulocitų kiekio pokyčių nepastebėta. Didelio tankio lipoproteino (DTL) cholesterolio ir trigliceridų vertės didėjo priklausomai nuo dozės. Reikšmingo poveikio gliukozės metabolizmui iki 30 gydymo mėnesių nenustatyta.

Kitaip nei kitų kortikosteroidų atveju, po 48 savaičių trukmės klinikinių tyrimų vamorolonas nesumažina kaulinio audinio metabolizmo, matuojamo kaulų apykaitos žymenimis, ir reikšmingai nesumažina juosmeninių slankstelių kaulų mineralizacijos parametrų atliekant dvigubos energijos rentgeno spindulių absorbcimetriją (DXA). Kaulų lūžių rizika vamorolonu gydytiems DRD sergantiems pacientams nenustatyta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

AGAMREE veiksmingumas gydant DRD buvo vertinamas atliekant 1-ą tyrimą – 24 savaičių trukmės daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, paralelinių grupių, placebo ir veikliuoju preparatu kontroliuojamą tyrimą, kuris buvo pratęstas atliekant dvigubai koduotą tyrimo fazę. Tyrimo populiaciją sudarė 121 vaikas (berniukai), kurių amžius, juos įtraukiant į tyrimą, buvo nuo 4 iki mažiau nei 7 metų, kurie anksčiau nebuvo vartoję kortikosteroidų ir buvo gydomi ambulatoriškai, bei kuriems buvo patvirtinta DRD diagnozė.

1-ame tyrime 121 pacientui atsitiktine tvarka buvo paskirtas vienas iš šių tiriamųjų vaistinių preparatų: 6 mg/kg vamorolono paros dozė (n = 30), 2 mg/kg vamorolono paros dozė (n = 30), veikslusis palyginamasis preparatas prednizonas (0,75 mg/kg paros dozė) (n = 31) arba placebo (n = 30). Po 24 savaičių (1-as laikotarpis, pirminė veiksmingumo analizė) pacientai, kurie buvo gydomi prednizonu ar placebo, vadovaujantis iš pradžių apibrėžta randomizacijos schema, buvo perskirstyti į grupes dar 20 gydymo savaičių (2-as laikotarpis) vartojo 6 mg/kg arba 2 mg/kg vamorolono paros dozę.

Atliekant 1-ą tyrimą, veiksmingumas buvo vertinamas pagal Laiko iki atsistojimo testo (angl. *Time to Stand Test*, TTSTAND) atlikimo greičio pokytį nuo gydymo pradžios iki 24-os savaitės, skiriant 6 mg/kg vamorolono paros dozę, palyginti su placebo grupe. Iš anksto apibrėžtą hierarchinę atitinkamų antrinių vertinamųjų baigčių analizę sudarė TTSTAND atlikimo greičio pokytis nuo gydymo pradžios vartojusiems 2 mg/kg vamorolono paros dozę, palyginti su placebo grupe, 6 minučių ėjimo testo (angl. *6 Minute Walk Test*, 6MWT) atstumo pokytis nuo gydymo pradžios vartojant 6 mg/kg vamorolono paros dozę ir 2 mg/kg vamorolono paros dozę, palyginti su placebo.

Taikant gydymą 6 mg/kg ir 2 mg/kg vamorolono paros dozėmis, statistškai reikšmingai pagerėjo TTSTAND atlikimo greičio pokytis ir 6 MWT atstumo pokytis nuo gydymo pradžios iki 24-os savaitės, palyginti su placebo vartojimu (žr. 3 lentelę). 1-as tyrimas nebuvo sudarytas taip, kad būtų išlaikytas bendrasis I tipo klaidų dažnis lyginant kiekvieną vamorolono vartojusiųjų grupę su prednizoną vartojusiąja grupe, todėl 1 pav. pateiktas bendrasis vertinamųjų baigčių skirtumų vertinimas tarp tiriamųjų grupių, išreikštas procentiniu pokyčiu nuo pradinės būklės, šioms vertinamosioms baigtims taikant 95 proc. pasikliautinuosius intervalus.

3 lentelė. 24 savaitę atlikta pakyčio nuo gydymo pradžios analizė vartojant 6 mg/kg arba 2 mg/kg vamorolono paros dozę, palyginti su placebo grupe (1-as tyrimas)

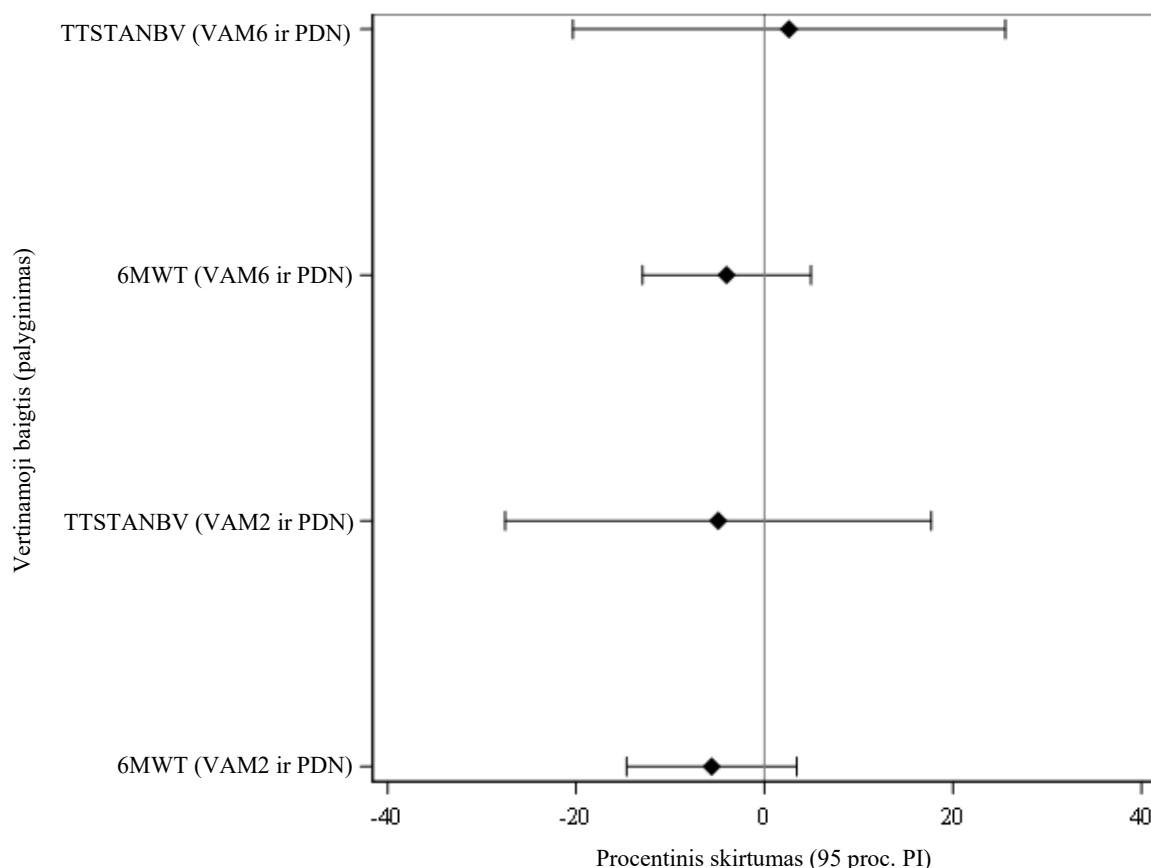
TTSTAND greitis (atsistojimų skaičius/s) / TTSTAND išreikštas sekundėmis (s/atsistojimas)	Placebas	Vam 2 mg/kg/ per parą	Vam 6 mg/kg/ per parą	Pred 0,75 mg/kg per parą
Vidurkis gydymo pradžioje atsistojimų skaičius/s Vidurkis gydymo pradžioje s/atsistojimas	0,20 5,555	0,18 6,07	0,19 5,97	0,22 4,92
Vidutinis pokytis 24-tą savaitę Atsistojimų skaičius/s s/atsistojimo rodmenis pagerėjimas	-0,012 -0,62	0,031 0,31	0,046 1,05	0,066 1,24

Skirtumas palyginti su placebo* Atsistojimų skaičius/s s/atsistojimas	-	0,043 (0,007; 0,079) 0,927 (0,042; 1,895)	0,059 (0,022; 0,095) 1,67 (0,684; 2,658)	nenurodyta nenurodyta
p vertė	-	0,020	0,002	nenurodyta
6 MWT atstumas (metrais)	Placebas	Vam 2 mg/kg per parą	Vam 6 mg/kg per parą	Pred 0,75 mg/kg per parą
Vidurkis gydymo pradžioje (m)	354,5	316,1	312,5	343,3
Vidutinis pokytis 24-ą savaitę	-11,4	+25,0	+24,6	+44,1
Skirtumas palyginti su placebo*	-	36,3 (8,3; 64,4)	35,9 (8,0; 63,9)	nenurodyta
p vertė	-	0,011	0,012	nenurodyta

Vidutiniai pokyčiai ir skirtumai yra modelių grindžiami mažiausiųjų kvadrantų vidurkiai (angl. *least-squares means*, LSM) ir vidutiniai skirtumai.

Teigiami skaičiai rodo pagerėjimą, palyginti su pradine verte. *LSM skirtumai pateikiami su 95 proc. PI.

1 pav. Vamorolono ir prednizono palyginimas pagal laiką, nustatytą tikrinant motorinę funkciją, analizuojamas kaip procentiniai pokyčiai nuo gydymo pradžios (mITT-1 populiacija)



Bandymų duomenys standartizuoti, procentinį pokytį nuo gydymo pradžios naudojant kaip vertinamąją baigtį. Procentiniai pokyčiai apskaičiuojami kaip (vertė apsilankymo metu – pradinė vertė) / pradinė vertė x 100 %. VAM: vamorolonas, PDN: prednizonas

Visos abiejų vertinamųjų baigčių procentinių pokyčių vertės įrašomos į vieną statistinį modelį (MMRM).

Vertinant 6 mg/kg vamorolono paros dozę vartojusiųjų grupę, po 24 savaičių gydymo nustatyti visi apatinių galūnių funkcijos matavimo rezultatų pagerėjimai iš esmės išliko 48 gydymo savaites, o veiksmingumo vertinamųjų baigčių rezultatai, gauti tiriant 2 mg/kg vamorolono paros dozę vartojusiųjų grupę, buvo palyginti nenuoseklūs – 48-ąją savaitę sumažėjo svarbių funkcinių gydymo išiečių parametrai, t. y. TTSTAND atlikimo greitis ir 6MWT, ir lyginant su 6 mg/kg vamorolono paros

doze, šie skirtumai buvo kliniškai reikšmingi, bet nustatytas tik minimalus sumažėjimas pagal NSAA balus.

Pacientams, kurie 1-ame tyrime perėjo nuo gydymo 0,75 mg/kg prednizono paros doze 1-uoju laikotarpiu prie gydymo 6 mg/kg vamorolono paros doze 2-uoju laikotarpiu, nauda šioms motorinės funkcijos vertinamosioms baigtims išliko, o pacientų, kurie perėjo prie gydymo 2 mg/kg vamorolono paros doze, grupėje rezultatai suprastėjo.

Prieš pradėdant gydymą, vamorolono grupių vaikų ūgis (ūgio z balo mediana -0,74 SN ir -1,04 SN atitinkamai 2 mg/kg ir 6 mg/kg vamorolono paros dozes vartojusiose grupėse) buvo mažesnis nei vaikų, vartojusių placebo (-0,54 SN) arba 0,75 mg/kg prednizono paros dozę (-0,56 SN). Ūgio procentilio dydžio ir ūgio Z balų pokytis buvo panašus vaikų, kurie 24 savaites buvo gydomi vamorolonu arba placebo, grupėse, o prednizonu gydytoje grupėje šie rodmenys sumažėjo. Per 48 savaičių trukmės tyrimo laikotarpį, vartojant vamoroloną, ūgio procentilio dydžio ir Z balų rodikliai nesumažėjo. Po 24 prednizono vartojimo savaičių 1-ojo laikotarpio metu ėmus vartoti vamoroloną antruoju tyrimo laikotarpiu, iki 48-os savaitės ūgio z balo vidurkis ir mediana padidėjo.

AGAMREE veiksmingumo įvertinimas buvo vienas iš žvalgomųjų tikslų atliekant 12 savaičių trukmės II fazės atvirąjį kelių dozių tyrimą su pacientais nuo 2 iki mažiau nei 4 metų amžiaus ir nuo 7 iki mažiau nei 18 metų amžiaus (2-as tyrimas). Tyrimo populiaciją sudarė 54 pacientai (berniukai): 20 pacientų nuo 2 iki mažiau nei 4 metų amžiaus, niekada negydytų kortikosteroidais, ir 34 pacientai nuo 7 iki mažiau nei 18 metų amžiaus, kurie nebuvo gydomi (bent 3 mėnesius iki gydymo vamorolonu pradžios) arba buvo gydomi kortikosteroidais. Tarp jų buvo ir gebančių vaikščioti, ir nevaikštančių pacientų su patvirtinta DRD diagnoze buvo patvirtinta.

Įvertinus FK ir saugumą pirmiesiems 6 pacientams iš kiekvienos amžiaus grupės skiriant 2 mg/kg paros dozę, vėliau įtrauktiems pacientams buvo skiriama arba 2 mg/kg, arba 6 mg/kg paros dozė. Iš viso 2 mg/kg vamorolono paros dozę vartojo 10 pacientų nuo 2 iki mažiau nei 4 metų amžiaus ir 12 pacientų nuo 7 iki mažiau nei 18 metų amžiaus. Dar 10 pacientų nuo 2 iki mažiau nei 4 metų amžiaus ir 22 pacientai nuo 7 iki mažiau nei 18 metų amžiaus vartojo 6 mg/kg vamorolono paros dozę.

Atliekant šį tyrimą veiksmingumas nuo 2 iki mažiau nei 4 metų amžiaus grupėje buvo tiriamas vertinant stambiosios motorikos standartizuoto balo pagal III leidimo Bayley kūdikių ir mažų vaikų raidos skalę („Bayley-III“) pokytį nuo tyrimo pradžios iki 12 savaitės, o nuo 7 iki mažiau nei 18 metų amžiaus grupėje – vertinant tik viršutinės galūnės funkcijos (angl. *Performance of Upper Limb*, PUL) skalės balo pokytį nuo tyrimo pradžios iki 12 savaitės.

Remiantis aprašomąja statistika, daugumai pacientų nuo 2 iki mažiau nei 4 metų amžiaus (9/10) iš 6 mg/kg vamorolono per parą vartojusios grupės nustatytas „Bayley-III“ stambiosios motorikos standartizuoto balo pagerėjimas nuo tyrimo pradžios iki 12 savaitės, palyginus su 2 mg/kg vamorolono per parą vartojusia pacientų grupe.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Vamorolonas gerai absorbuojamas ir greitai pasiskirsto audiniuose. Vaistinio preparato pavartojus per burną su maistu, T_{max} mediana yra maždaug 2 valandos (nuo 0,5 iki 5 valandų).

Maisto poveikis

Vamoroloną vartojant kartu su maistu, C_{max} sumažėjo iki 8 proc., o T_{max} pasiekta 1 valanda vėliau, lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais vaistinio preparato vartojant nevalgius. Bendroji sisteminė absorbcija, nustatyta pagal AUC rodmenį, padidėjo iki 14 proc., vamoroloną vartojant su maistu. Kinijos suaugusiųjų populiacijoje, vartojant su riebiu maistu, AUC_{inf} ir C_{max} padidėjo atitinkamai 24 proc. ir 25 proc., o T_{max} mediana pasiekta 3 valandomis vėliau. Mažai tikėtina, kad šis maisto poveikis sukels pavojų saugai.

Nors maistas reikšmingai nekeičia vamorolono bendro biologinio prieinamumo, nuoseklus vartojimas kartu su maistu gali sumažinti biologinio prieinamumo svyravimus.

Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, menamas vamorolono pasiskirstymo tūris DRD sergančio paciento, kurio kūno svoris 20 kg, organizme – 28,5 l. *In vitro* jungimasis su baltymais siekia 88,1 proc. Pasiskirstymo kraujyje ir plazmoje santykis yra maždaug 0,87.

Biotransformacija

Vamorolonas metabolizuojamas įvairių I ir II fazių mechanizmų būdu, pvz., vykstant gliukuronidacijai, hidroksilinimui ir redukcijai. Pagrindiniai plazmoje ir šlapime nustatomi metabolitai susidaro vykstant tiesioginei gliukuronidacijai, o taip pat hidrinant ir vėliau gliukuroniduojant. Specifinių UGT ir CYP fermentų dalyvavimas vamorolono metabolizmo procesuose galutinai neįrodytas.

Eliminacija

Pagrindinis eliminacijos būdas – metabolizmas ir tolesnė metabolitų ekskrecija su šlapimu ir išmatomis. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, vamorolono klirensas DRD sergančio paciento, kurio kūno svoris 20 kg ir kuris vartojo vamoroloną, organizme – 58 l/h. Vamorolono galutinės eliminacijos pusėjimo trukmė DRD sergančių vaikų organizme yra maždaug 2 valandos.

Maždaug 30 proc. vamorolono dozės pašalinama su išmatomis (15,4 proc. nepakitusio preparato pavidalu), o 57 proc. vamorolono dozės pašalinama su šlapimu metabolitų pavidalu (< 1 proc. nepakitusio preparato pavidalu). Pagrindiniai šlapime esantys metabolitai yra gliukuronidai.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Farmakokinetikos rodikliai yra linijiniai, o vamorolono ekspozicija didėja proporcingai tiek po vienos, tiek ir po kartotinių dozių vartojimo. Vamorolonas nesikaupia skiriant kartotines dozes.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Buvo tiriama vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimo (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) žmonėms įtaka vamorolono poveikiui. Pacientų, turinčių vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimų, organizme vamorolono C_{max} ir AUC_{0inf} vertės buvo maždaug 1,7 ir 2,6 karto didesnės nei to paties amžiaus, svorio ir lyties sveikų suaugusiųjų organizme. Vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimų turintiems ir iki 40 kg sveriantiems pacientams AGAMREE dozę reikia sumažinti iki 2 mg/kg per parą, o pacientams, kurių kūno svoris 40 kg ir didesnis – iki 80 mg.

Remiantis turimais duomenimis, vamorolono ekspozicijos padidėjimas yra proporcingas kepenų funkcijos sutrikimo sunkumui. Manoma, kad pacientų, kuriems diagnozuotas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), organizme vamorolono ekspozicija neturėtų reikšmingai padidėti, todėl dozės koreguoti nerekomenduojama.

Pacientų, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), gydymo vamorolonu patirties nėra, todėl šiems pacientams vamorolono skirti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Klinikinės patirties gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nėra. Vamorolonas nepašalinamas nepakitusio preparato pavidalu per inkstus, ir manoma, kad ekspozicijos padidėjimas dėl inkstų funkcijos nepakankamumo mažai tikėtinas.

Pavartojus per burną, nuo 2 iki mažiau nei 18 metų amžiaus vaikų organizme stebima nuo dozės priklausoma vamorolono farmakokinetika. Didėjant dozei, didėja ekspozicija ($C_{\max}$ ir AUC); tačiau vartojant vieną kartą per parą, vamorolonas nesikaupia. Visose amžiaus grupėse $T_{\max}$ pasiekama po 2 val. Eliminacijos pusėjimo trukmė ($t_{1/2}$) yra apie 2 val. – tai rodo, kad klirensas yra tolygus ir greitas. Farmakokinetikos rodmenys apibendrinti 5 ir 6 lentelėse.

4 lentelė. Farmakokinetikos rodmenys skirtinguose amžiaus režiuose po vienos dozės

Amžiaus grupė	Dozė (mg/kg)	$C_{\max}$ [ng/ml] Vidurkis [SN] (n)	AUC_{inf}^3 [ng·h/ml] Vidurkis [SN] (n)	$T_{\max}$ [h] Mediana [diapazonas] (n)	$t_{1/2}$ [h] Vidurkis [SN] (n)
Nuo 2 iki mažiau nei 4 metų ¹	2	299 [176] (10)	919 [446] (8)	2 [1–6] (10)	Nen.
	6	899 [496] (10)	2 366 [919] (8)	2 [1–6] (10)	Nen.
Nuo 4 iki mažiau nei 7 metų ²	2	199 [111] (12)	761 [352] (12)	2 [1–6] (12)	1,9 [0,8] (12)
	6	856 [471] (12)	3 279 [1 693] (12)	2 [2–6] (12)	1,9 [1,0] (12)
Nuo 7 iki mažiau nei 18 metų ¹	2	318 [221] (12)	1 387 [727] (5)	2 [1–6] (12)	2,4 [0,9] (5)
	6	1 014 [414] (22)	4 444 [1 670] (13)	2 [1–6] (22)	2,1 [1,7] (13)

¹ Duomenys gauti iš 2-o tyrimo: II fazės atvirasis kelių dozių tyrimas, skirtas įvertinti vamorolono saugumą, toleravimą, farmakokinetiką, farmakodinamiką ir žvalgomąjį veiksmingumą nuo 2 iki mažiau nei 4 metų ir nuo 7 iki mažiau nei 18 metų amžiaus berniukams, sergantiems Diušeno raumenų distrofija (DRD).

² Duomenys gauti iš 3-io tyrimo: Ila fazės atvirasis kelių didėjančių dozių tyrimas, skirtas įvertinti vamorolono farmakokinetiką Diušeno raumenų distrofija (DRD) sergantiems berniukams.

³ Nuo 2 iki mažiau nei 4 metų amžiaus grupėje mėginių imta nedaug. Todėl kaip AUC pateikiamas AUC_{0-6} . Nen. – nenustatyta.

5 lentelė. Farmakokinetikos rodmenys skirtinguose amžiaus režiuose po kelių dozių (2 savaitių)

Amžiaus grupė	Dozė (mg/kg)	$C_{\max}$ [ng/ml] Vidurkis [SN] (n)	AUC_{inf}^3 [ng·h/ml] Vidurkis [SN] (n)	$T_{\max}$ [h] Mediana [diapazonas] (n)	$t_{1/2}$ [h] Vidurkis [SN] (n)
Nuo 2 iki mažiau nei 4 metų ¹	2	431 [287] (9)	1 516 [506] (7)	2 [1–6] (9)	Nen.
	6	936 [722] (8)	3 055 [1 699] (7)	2 [1–6] (8)	Nen.
Nuo 4 iki mažiau nei 7 metų 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)
Nuo 7 iki mažiau nei 18 metų ¹	2	371 [156] (12)	1 541 [230] (6)	3 [1–8] (12)	2 [1] (6)
	6	843 [366] (22)	3 990 [1 653] (9)	2 [1–6] (22)	2 [0,6] (9)

¹ Duomenys gauti iš 2-o tyrimo: II fazės atvirasis kelių dozių tyrimas, skirtas įvertinti vamorolono saugumą, toleravimą, farmakokinetiką, farmakodinamiką ir žvalgomąjį veiksmingumą nuo 2 iki mažiau nei 4 metų ir nuo 7 iki mažiau nei 18 metų amžiaus berniukams, sergantiems Diušeno raumenų distrofija (DRD).

² Duomenys gauti iš 3-io tyrimo: Ila fazės atvirasis kelių didėjančių dozių tyrimas, skirtas įvertinti vamorolono farmakokinetiką Diušeno raumenų distrofija (DRD) sergantiems berniukams.

³ Nuo 2 iki mažiau nei 4 metų amžiaus grupėje mėginių imta nedaug. Todėl kaip AUC pateikiamas AUC_{0-6} . Nen. – nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumas

Kartotiniai vartojant vamoroloną, pelių ir šunų organizme laikinai padidėjo trigliceridų ir cholesterolio koncentracijos bei kepenų fermentų aktyvumas. Abiejų rūšių gyvūnams pasireiškęs antrinis židininis kepenų uždegimas ir (arba) nekrozė galėjo įvykti dėl hepatoceliulinės hipertrofijos ir vakuolizacijos su glikogenu ir lipidų kaupimusi, kurie tikriausiai atspindi gliukoneogenezės stimuliavimą.

Ilgalaikis vamorolono skyrimas pelių ir šunų organizme taip pat sukėlė antinksčių žievės atrofiją, kuri siejama su žinomu pagumburio, hipofizės ir antinksčių ašies slopinimu gliukokortikoidais.

Pirminis vamorolono priešuždegiminis poveikis taip pat lėmė lengvą arba vidutinio sunkumo limfocitų skaičiaus mažėjimą abiejų rūšių gyvūnų blužnyje, užkrūčio liaukoje ir limfmazgiuose.

Nepageidaujami kepenų ir antinksčių liaukų bei limfoidiniai pokyčiai pelių bei šunų organizme pasireiškė nenustatant didžiausios žmonėms rekomenduojamos dozės saugumo ribų (remiantis AUC rodmeniu).

Genotoksiškumas ir kancerogeniškumas

Atliekant įprastinius tyrimus nebuvo nustatyta jokie genotoksinio vamorolono poveikio. Vamorolono kancerogeniškumo tyrimų neatlikta, bet, atsižvelgiant į gydymo kitais gliukokortikoidais patirtį ir į tai, kad atlikus ilgalaikio toksiškumo tyrimus preneoplastinių pakitimų nenustatyta, kancerogeninio pavojaus grėsmės neįžvelgiama.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Standartinių toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų neatlikta. Atlikus žvalgomąjį vamorolono poveikio pelių embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimą, nebuvo nustatyta su vamorolonu susijusio poveikio patelėms. Vertinant poveikį vystymuisi, vaisiams ir jaunikliams nustatyta daugiau nesuaugusio gomurio atvejų esant ekspozicijai, panašiai į didžiausią žmonėms rekomenduojamą dozę, o tai rodo teratogeninį vamorolono poveikį. Atliekant ilgalaikio poveikio toksiškumo pelėms tyrimą, vamorolonas neturėjo neigiamos įtakos spermatozoidų ir reprodukcinį audinių vystymuisi. Šunims ilgą laiką skiriant vaistinio preparato, sėklidėse pasireiškė ne visiškai grįžtama spermatocitų ar spermatidžių degeneracija, dėl kurios sėklidžių prielipuose nustatyta oligospermija ir lytinių ląstelių nuosėdos. Be to, sumažėjo prostatos liaukos ir jose buvo mažiau sekreto.

Ilgalaikis kartotinių preparato dozių skyrimas šunų patelėms sukėlė iš dalies grįžtamą *corpora lutea* išnykimą abiejose kiaušidėse. Patinų ir patelių vaisingumo slopinimas siejamas su žinomu ilgalaikio gydymo gliukokortikoidais poveikiu pagumburio, hipofizės ir lytinių liaukų ašiai ir išryškėjo nenustatant didžiausios žmonėms rekomenduojamos dozės saugumo ribų (remiantis AUC rodmeniu).

Toksinis poveikis jaunikliams

Pagrindiniai pelių jauniklių patinų ir patelių organai, kuriuos veikia vamorolonas, yra tokie patys kaip ir suaugusių pelių organai – nustatyta antinksčių žievės atrofija ir vamorolono sukelta nepageidaujama hepatoceliulinė degeneracija (nekrozė).

Vamorolono vartojimo poveikis, pastebėtas tik pelių jaunikliams, buvo nekenksmingas patinų ir patelių blauzdikaulio ir kūno ilgio sumažėjimas; toks poveikis buvo siejamas su lėtesniu augimu. Be to, gyvūnų patelėms nustatyta apatinių žandikaulių seilių liaukų acininių ląstelių hipertrofija. Nors gerai žinoma, kad gliukokortikoidais gydant vaikus sulėtėja jų augimas, seilių liaukų pokyčių aktualumas vaikams nežinomas. Vertinant nenustatomo bendrojo toksinio poveikio vyriškosios ir moteriškosios lyties pelių jaunikliams ribas (angl. *no observed adverse effect level*, NOAEL), didžiausios žmonėms rekomenduotinos dozės sukeltos ekspozicijos saugumo ribų nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Citrinų rūgštis monohidratas (E330)
Dinatrio fosfatas (E339)
Glicerolis (E422)
Apelsinų aromatinė medžiaga
Išgrynintas vanduo
Natrio benzoatas (E211)
Sukralozė (E955)
Ksantano lipai (E415)
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Prieš atidarymą

4 metai.

Pirmą kartą atidarius

3 mėn.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C) vertikaloje padėtyje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Gintarinės spalvos stiklinis buteliukas, kuriame yra 100 ml geriamosios suspensijos, su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu, kuriame yra mažo tankio polietileno įdėklas.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas buteliukas, vienas į buteliuką įstatomas mažo tankio polietileninis adapteris ir du identiški mažo tankio polietileniniai geriamieji švirkštai, sugraduoti nuo 0 iki 8 ml 0,1 ml padalomis.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Kiekvienas geriamasis švirkštas, tiekiamas su AGAMREE, gali būti naudojamas ne ilgiau kaip 45 dienas.

Vartojimas per enterinio maitinimo vamzdelį

AGAMREE galima vartoti per enterinio maitinimo vamzdelį (12–24 Fr dydžio), nekeičiant ir neskiedžiant įprastos paskirtos dozės. AGAMREE negalima maišyti su maitinimo mišiniu ar kitais produktais. Prieš AGAMREE vartojimą ir po to enterinio maitinimo vamzdelį reikia praplauti mažiausiai 20 ml vandens.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1776/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2023 m. gruodžio 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo „Preparato charakteristikų santrauka“ 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį, arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Paciento įspėjamoji kortelė

Šis pacientas ilgą laiką vartoja AGAMREE (vamoroloną) – disociatyvų kortikosteroidą, kuriuo gydoma Diušeno raumenų distrofija, todėl jam fiziškai būtina kasdien skirti gydymą steroidais.

Jeigu šis pacientas jaučiasi prastai (jaučia padidėjusį nuovargį, netikėtą silpnumą, vemia, viduriuoja, jam svaigsta galva arba jis yra sumišęs), būtina įvertinti, ar nepasireiškė ūminis antinksčių nepakankamumas arba antinksčių krizė.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AGAMREE 40 mg/ml geriamoji suspensija
vamorolonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 40 mg vamorolono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio benzoato (E211). Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamoji suspensija

Vienas 100 ml geriamosios suspensijos buteliukas.
Vienas į buteliuką įstatomas adapteris.
Du 8 ml geriamieji švirkštai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą gerai suplakite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Pirmą kartą atidarius, buteliuką laikyti vertikaloje padėtyje šaldytuve.
Po 3 mėnesių nuo atidarymo nesuvartotą suspensiją reikia sunaikinti.

Pirmojo atidarymo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1776/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

AGAMREE

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AGAMREE 40 mg/ml geriamoji suspensija
vamorolonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 40 mg vamorolono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio benzoato (E211). Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamoji suspensija

100 ml

5. VARTOJIMO METODAS ir BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą gerai suplakite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Pirmą kartą atidarius, buteliuką laikyti vertikaliaje padėtyje šaldytuve.
Po 3 mėnesių nuo pirmo atidarymo nesuvartotą suspensiją reikia sunaikinti.

9. SPECIALIEJI LAIKYMO NURODYMAI

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1776/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Duomenys nebūtini.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

AGAMREE 40 mg/ml geriamoji suspensija vamorolonas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje

1. Kas yra AGAMREE ir kam jis vartojamas
2. Ką žinotina prieš vartojant AGAMREE
3. Kaip vartoti AGAMREE
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti AGAMREE
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra AGAMREE ir kam jis vartojamas

AGAMREE yra steroidinis vaistas nuo uždegimo, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos vamorolono.

AGAMREE skiriamas 2 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems Djušeno raumenų distrofija (DRD), gydyti. DRD yra genetinė liga, kurią sukelia distrofino geno, įprastai gaminančio baltymą, dėl kurio raumens išlieka sveiki ir stiprūs, defektas. DRD sergančių pacientų organizme šis baltymas nesusidaro, todėl organizme nesusidaro naujų raumenų ląstelių ir pažeistas raumuo neatsinaujina. Dėl to kūno raumens ilgainiui nusilpsta.

AGAMREE skiriamas DRD sergantiems pacientams siekiant stabilizuoti raumenų būklę arba juos sutvirtinti.

2. Ką žinotina prieš vartojant AGAMREE

AGAMREE vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija vamorolonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu turite sunkių kepenų veiklos sutrikimų;
- jeigu planuojate skiepytis arba per pastarąsias 6 savaites buvote paskiepyti gyvosiomis arba gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis (pvz., nuo tymų, kiaulytės, raudonukės ar vėjaraupių); jeigu jau gydotės AGAMREE ir planuojate skiepytis nuo minėtų ligų, pasitarkite su gydytoju.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti AGAMREE.

Endokrininės funkcijos pakitimai: antinksčių nepakankamumas.

AGAMREE sumažina Jūsų organizme gaminamo hormono, vadinamo kortizoliu, kiekį. Tai vadinama antinksčių nepakankamumu.

- Negalima mažinti AGAMREE kiekio arba nutraukti AGAMREE vartojimo nepasitarus su gydytoju; jeigu vartojamo AGAMREE kiekį staiga sumažinsite arba kelioms dienoms jo vartojimą nutrauksite, Jums gali pasireikšti ūminio antinksčių nepakankamumo simptomai – tokie kaip didelis nuovargis, galvos svaigimas arba sumišimas, kurie gali kelti grėsmę gyvybei; pasikeitus vaisto dozei, gydytojas Jūsų būklę stebės atidžiau.
- Jeigu patiriate neįprastą stresą (pvz., ūminę infekciją, traumuojančius sužalojimus arba Jums atliekama didelė chirurginė procedūra), siekiant išvengti ūminio antinksčių nepakankamumo, Jums gali tekti papildomai skirti dar vieną steroidinį vaistą. Prieš pradėdami vartoti AGAMREE, pasitarkite su gydytoju, ką daryti pasireiškus neįprastam stresui.
- Jeigu Jums taikomas gydymas kitu kortikosteroidu, pvz., prednizonu, pereiti prie gydymo AGAMREE galėsite bet kada, tačiau gydytojas patars, kokią AGAMREE dozę reiktų vartoti.
- Jeigu Jums diagnozuotas antinksčių liaukų navikas, vadinamas feochromocitoma, gydytojui gali tekti atidžiau stebėti Jūsų gydymą.

SVARBU. AGAMREE pakuotėje yra paciento įspėjamoji kortelė, kurioje pateikiama svarbi su saugumu susijusi informacija apie antinksčių krizę. Šią kortelę visą laiką turėkite su savimi.

Kūno svorio padidėjimas

- Vartojant AGAMREE gali padidėti Jūsų apetitas, taigi ir svoris, daugiausia pirmaisiais gydymo mėnesiais; prieš gydymą ir jo metu gydytojas arba slaugytojas Jums patars mitybos klausimais.

Pacientai, kurių skydliaukės funkcija sutrikusi

- Jeigu Jums diagnozuota hipotirozė (skydliaukės nepakankamumas) arba hipertirozė (padidėjęs skydliaukės aktyvumas), gydytojas turi atidžiau stebėti Jums taikomą gydymą arba pakeisti paskirtą dozę.

Poveikis akims

- Jei Jums arba kitam Jūsų šeimos nariui diagnozuota glaukoma (padidėjęs akispūdis), gydytojui gali tekti atidžiau stebėti Jūsų gydymą.

Padidėjusi infekcijų rizika

AGAMREE gali sumažinti natūralų Jūsų organizmo atsparumą infekcijoms.

- Jeigu Jums nustatytas susilpnėjęs imuninis atsakas (dėl imunodeficito sindromo, ligos arba kitų imuninę sistemą slopinančių vaistų vartojimo), gydytojui gali tekti atidžiau stebėti Jūsų gydymą.
- Jei gydymo AGAMREE laikotarpiu Jums pasireiškia infekcija, gydytojui gali tekti atidžiau stebėti Jūsų būklę; be to, gali prireikti papildomai skirti dar vieną steroidinį vaistą.

Cukrinis diabetas

- Ilgalaikis AGAMREE vartojimas gali padidinti tikimybę susirgti cukriniu diabetu (su cukraus kiekiu pokyčiais susijusia liga); gydytojas reguliariai tikrins cukraus kiekį Jūsų kraujyje.

Skiepijimas

- Jeigu ketinate skiepytis gyvomis susilpnintomis arba gyvomis vakcinomis, tai turėtumėte padaryti ne vėliau kaip likus 6 savaitėms iki gydymo AGAMREE pradžios.

- Jeigu niekada nebuvote užsikrėtę vėjaraupiais arba nuo šios ligos nesate paskiepyti, prieš pradėdami vartoti AGAMREE, su gydytoju aptarkite galimybę pasiskiepyti.

Tromboemboliniai reiškiniai

- Jeigu Jums buvo nustatyti tromboemboliniai reiškiniai (kraujo krešulys organizme) arba liga, dėl kurios padidėja krešulių susidarymo rizika, gydytojui gali tekti atidžiau stebėti Jums taikomą gydymą.

Sutrikusi kepenų funkcija

- Jeigu sergate kepenų liga, gydytojui gali tekti pakoreguoti Jums paskirtą vaisto dozę.

Vaikams

AGAMREE negalima skirti jaunesniems nei 2 metų vaikams, nes jo poveikis šios grupės pacientams neištirtas.

Kiti vaistai ir AGAMREE

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bent vieną iš toliau nurodytų vaistų:

- vaistus, kuriais gydomi priepuoliai ir neuropatinis skausmas, pvz., karbamazepiną arba fenitoiną, nes jie gali turėti įtakos šio vaisto poveikiui;
- vaistus, kuriais gydomos grybelinės infekcijos (įskaitant kandidozę ir aspergiliozę), vadinamus triazolais, pvz., itraconazolą ir vorikonazolą, nes jie gali turėti įtakos šio vaisto poveikiui;
- antibiotikus, vadinamus makrolidais (pvz., klaritromiciną), arba „ketolidus“ (pvz., telitromiciną), nes jie gali turėti įtakos šio vaisto poveikiui;
- antibiotikus, vadinamus rifamicinais, pvz., rifampiciną, nes jie gali turėti įtakos šio vaisto poveikiui;
- spironolaktoną arba eplerenoną, dar vadinamus kalį sulaikančiais diuretikais (vaistais, kuriuos vartojant padidėja šlapimo kiekis), vartojamus siekiant sumažinti kraujospūdį ir apsaugoti širdies ir kraujagyslių sistemos veiklą, nes jie gali turėti panašų poveikį kaip ir AGAMREE; gydytojui gali tekti stebėti kalio kiekį Jūsų kraujyje ir pakeisti šių vaistų dozę;
- jonažolės preparatus (*Hypericum perforatum*) – augalinį vaistą, kuriuo gydoma depresija ir emociniai sutrikimai, nes šie preparatai gali turėti įtakos vaisto poveikiui.

Jeigu Jums reikia skiepytis, pirmiausia pasikonsultuokite su gydytoju (žr. 2 skyrių „AGAMREE vartoti draudžiama“). Likus mažiau kaip 6 savaitėms iki gydymo AGAMREE negalima skiepytis tam tikrų rūšių vakcinomis (gyvomis arba gyvomis susilpnintomis vakcinomis), nes jos gali sukelti infekciją, nuo kurios turėtų apsaugoti.

AGAMREE vartojimas su maistu ir gėrimais

Vartodami AGAMREE, nevartokite greipfrutų ir greipfrutų sulčių, nes šie produktai gali turėti įtakos vaisto poveikiui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jei esate nėščia, AGAMREE vartoti negalima, nebent tai aiškiai nurodytų gydytojas.

Jei esate pastoti galinti moteris, gydymo AGAMREE metu turite naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Atlikus tyrimus su gyvūnais nustatyta, kad ilgalaikis gydymas AGAMREE gali pakenkti vyrų ir moterų vaisingumui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Su gydytoju aptarkite, ar dėl ligos galite saugiai vairuoti transporto priemones, įskaitant dviratį, ir valdyti mechanizmus. AGAMREE neturėtų turėti įtakos gebėjimui vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmus.

AGAMREE sudėtyje yra natrio benzoato ir natrio

Kiekviename AGAMREE mililitre yra 1 mg natrio benzoato (E211).

7,5 ml AGAMREE dozėje yra mažiau kaip 23 mg natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti AGAMREE

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama AGAMREE dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio ir amžiaus.

Jei esate 2 metų ar vyresni ir sveriate mažiau nei 40 kg, paprastai skiriama 6 mg/kg kūno svorio dozė, vartojama kartą per parą.

Jeigu esate 2 metų ar vyresni ir sveriate 40 kg ar daugiau, paprastai skiriama 240 mg dozė, vartojama kartą per parą.

Jeigu vartojant AGAMREE pasireiškia tam tikras šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių), gydytojas gali sumažinti paskirtą vaisto dozę arba laikinai arba visam laikui nutraukti gydymą. Sergant kepenų liga, gydytojas gali sumažinti paskirtą vaisto dozę.

Šis vaistas vartojamas per burną. AGAMREE geriausia vartoti kartu su maistu (žr. 2 skyrių „AGAMREE vartojimas su maistu ir gėrimais“).

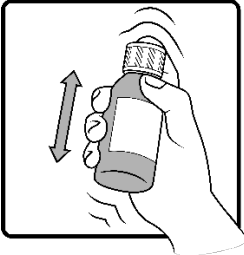
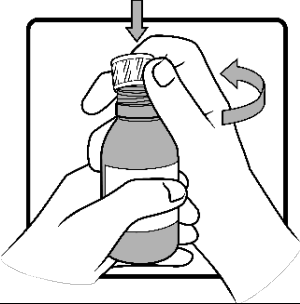
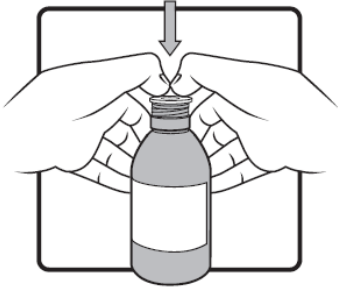
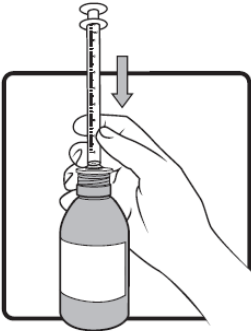
Vaisto pritraukite į vieną iš pakuotėje esančių geriamųjų švirkštų. Dozę matuokite tik šiais geriamaisiais švirkštais. Gydytojas pasakys, kiek vaisto reikia pritraukti švirkštu, kad gautumėte reikiamą paros dozę.

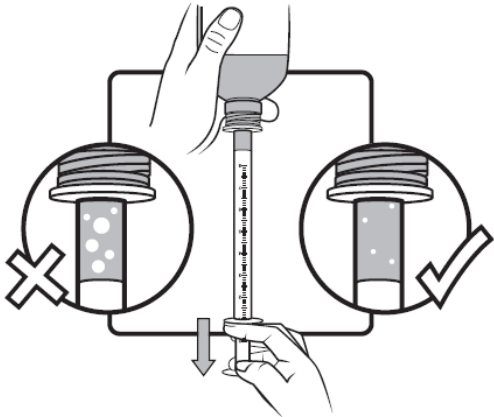
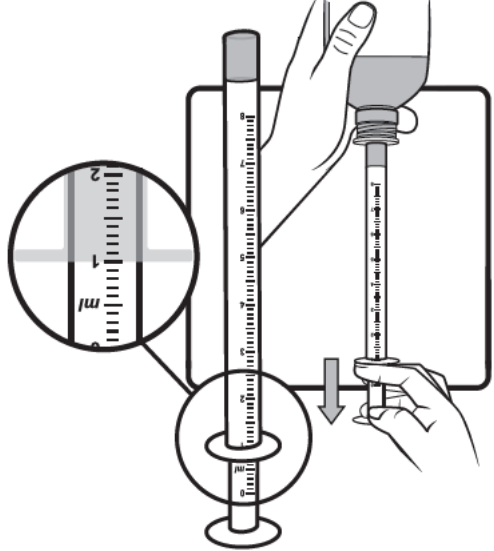
Pacientą slaugantys asmenys turi padėti suvartoti AGAMREE, ypač kai geriamaisiais švirkštais reikia išmatuoti ir sušvirkšti paskirtą vaisto dozę.

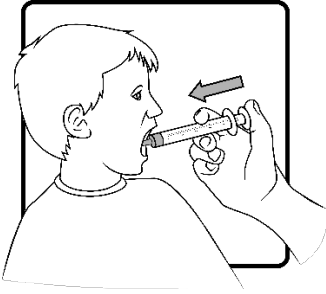
Prieš vaisto pritraukdami į švirkštą, buteliuką stipriai pakratykite. Reikiamą dozę įtraukę į geriamąjį švirkštą, vaistą iškart lėtai sušvirkškite tiesiai į burną. Daugiau informacijos apie tai, kaip teisingai išmatuoti ir suvartoti vaisto dozę, rasite toliau pateikiamuose nurodymuose. Jeigu abejojate, kaip naudotis geriamuoju švirkštu, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Suvartojus paskirtą dozę, geriamasis švirkštas išardomas, švirkštas ir stūmoklis perplaunami šaltu vandentiekio vandeniu ir paliekami išdžiūti. Išplautą geriamąjį švirkštą laikykite pakuotėje iki kito naudojimo. Geriamąjį švirkštą galima naudoti ne ilgiau kaip 45 dienas. Praėjus šiam laikui, švirkštą išmeskite ir naudokite antrąjį pakuotėje esantį geriamąjį švirkštą. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

KAIP PARUOŠTI JUMS PASKIRTĄ AGAMREE GERIAMOSIOS SUSPENSIJOS DOZĘ

Prieš vartojant (švirkščiant) AGAMREE		
1 žingsnis	Įsitikinę, kad vaikų sunkiai atidaromas buteliuko uždoris tvirtai užsuktas, stipriai pakratykite buteliuką.	
2 žingsnis	Nuimkite vaikų sunkiai atidaromą buteliuko uždorį: tvirtai spausdami žemyn sukite prieš laikrodžio rodyklę.	
3 žingsnis	Tvirtai įstatykite buteliuko adapterį į buteliuką. Tai daroma tik pirmą kartą atidarant buteliuką. Įstatytas adapteris turi likti buteliuke. Jei buteliuko adapteris nukrenta, nuplaukite jį šaltu tekančiu vandeniu ir palikite džiuoti ne mažiau kaip 2 valandas.	
AGAMREE dozės paruošimas		
4 žingsnis	Buteliuką laikykite vertikaliai. Prieš įstatydami geriamojo švirkšto galą į buteliuko adapterį, stūmoklį nustumkite iki pat apačios. Švirkšto galą tvirtai įspauskite į buteliuko adapterio angą.	

5 žingsnis	Tvirtai laikydami geriamąjį švirkštą, buteliuką atsargiai apverskite. Lėtai atitraukite stūmoklį, kol į geriamąjį švirkštą bus įtrauktas reikiamas vaisto kiekis. Jeigu geriamajame švirkšte yra didelių oro burbulų (parodytų kairiajame paveikslėlyje) arba jeigu įtraukėte netinkamą AGAMREE dozę, švirkšto galą tvirtai įstatykite į buteliuko adapterį, buteliuką laikydami vertikalioje padėtyje. Stūmoklį nustumkite iki pat apačios, kad AGAMREE vėl sutektų į buteliuką ir pakartokite 4–6 žingsnius.	
6 žingsnis	Pasižiūrėkite, kokią vaisto dozę mililitrais (ml) paskyrė gydytojas. Stūmoklio gradacijos skalėje matysite, kokią dozę (mililitrais (ml)) įtraukiate, kaip parodyta dešiniajame paveikslėlyje. Nubraižytoje skalėje kiekviena padala atitinka 0,1 ml. Pavyzdyje parodyta 1 ml dozė. Nevartokite didesnės nei paskirtos vaisto paros dozės.	
7 žingsnis	Atvertę buteliuką, geriamąjį švirkštą atsargiai ištraukite iš buteliuko. Nelaikykite geriamojo švirkšto už stūmoklio, nes šis gali išslysti.	

AGAMREE skyrimas		
8 žingsnis	Prieš vartojimą vaisto negalima maišyti su skysčiu. Vartodamas šį vaistą, pacientas turi sėdėti tiesiai. Išspauskite švirkštą tiesiai į burną. Ištuštinkite švirkštą, švelniai spausdami stūmoklį. Nespauskite stūmoklio per stipriai. Kad pacientas neužspringtų, nešvirkškite vaisto giliai į burną ar gerklę.	
Sušvirkštus AGAMREE		
9 žingsnis	Po kiekvieno naudojimo užsukite butelį vaikų sunkiai atidaromu uždoriu.	
10 žingsnis	Geriamąjį švirkštą išardykite, praskalaukite tekančiu šaltu vandeniu ir palikite išdžiūti iki kito naudojimo. Kiekvienas geriamasis švirkštas, tiekiamas su AGAMREE, gali būti naudojamas ne ilgiau kaip 45 dienas.	

Enterinio maitinimo vamzdelis

AGAMREE galima vartoti per enterinio maitinimo vamzdelį, laikantis enterinio maitinimo vamzdelio rinkinyje pateiktų nurodymų. Reikia vartoti įprastą paskirtą AGAMREE dozę, skiesti nereikia. Nemaishykite su maitinimo mišiniu ar kitais produktais. Prieš AGAMREE vartojimą ir po to vamzdelį reikia praplauti, naudojant enterinio maitinimo vamzdelio rinkinyje esantį švirkštą. Vamzdeliui praplauti reikia naudoti mažiausiai 20 ml vandens.

Ką daryti pavartojus per didelę AGAMREE dozę?

Jeigu pavartojote per daug AGAMREE, pasikonsultuokite su gydytoju arba ligoninės specialistais. Parodykite AGAMREE pakuotę ir šį lapelį. Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti AGAMREE

Neviršykite nustatytos AGAMREE dozės ir jos negerkite pakartotinai.

Kitą vaisto dozę vartokite įprastu metu.

Jei kiltų nerimą keliančių klausimų, pasitarkite su sveikatos priežiūros specialistu.

Nustojus vartoti AGAMREE

Vartokite AGAMREE tiek laiko, kiek nurodo gydytojas. Prieš nutraukdami gydymą AGAMREE, pasitarkite su gydytoju; kad būtų išvengta nepageidaujamo šalutinio poveikio, paskirtą vaisto dozę reikia mažinti laipsniškai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gydymas AGAMREE sukelia antinksčių nepakankamumą. Prieš pradėdami vartoti AGAMREE, pasitarkite su gydytoju (daugiau informacijos rasite 2 skyriuje).

Vartojant AGAMREE, labai dažnai pranešta apie toliau nurodytą šalutinį poveikį (galintį pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- suapvalėjęs, patinęs veidas (kušingoidinis požymis);
- kūno svorio padidėjimas (svorio augimas);
- padidėjęs apetitas;
- dirglumas;
- vėmimas.

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- pilvo skausmas;
- skausmas viršutinėje pilvo dalyje;
- viduriavimas;
- galvos skausmas,

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti AGAMREE

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko etiketėje po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Po pirmojo atidarymo AGAMREE buteliuką reikia laikyti vertikaliaje padėtyje šaldytuve (2 °C–8 °C).

Šį vaistą šaldytuve galima laikyti iki 3 mėnesių.

Po 3 mėnesių nuo buteliuko atidarymo nesuvartotą vaistą reikia išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

AGAMREE sudėtis

Veiklioji medžiaga yra vamorolonas. Kiekviename suspensijos mililitre yra 40 mg vamorolono.

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas (E330), dinatrio fosfatas (E339), glicerolis (E422), apelsinų aromatinė medžiaga, išgrynintas vanduo, natrio benzoatas (E211) (žr. 2 skyrių „AGAMREE sudėtyje yra natrio benzoato“), sukralozė (E955), ksantano lipai (E415) ir vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti). Žr. 2 skyrių „AGAMREE sudėtyje yra natrio benzoato ir natrio“.

AGAMREE išvaizda ir kiekis pakuotėje

AGAMREE yra balta arba balkšva geriamoji suspensija. Ji tiekama gintarinės spalvos stikliniame buteliuke su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu, kuriame yra mažo tankio polietileno įdėklas. Buteliuke yra 100 ml geriamosios suspensijos. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas buteliukas,

buteliuko adapteris ir du identiški geriamieji švirkštai vaistui dozuoti. Geriamieji švirkštai sugraduoti nuo 0 iki 8 ml 0,1 ml padalomis.

Registruotojas ir gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.