

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

AGAMREE 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml suspensie bevat 40 mg vamorolon.

### Hulpstof met bekend effect

De suspensie bevat 1 mg natriumbenzoaat (E 211) per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Suspensie voor oraal gebruik.

Witte tot gebroken witte suspensie.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

AGAMREE is geïndiceerd voor de behandeling van spierdystrofie van Duchenne (DMD, *Duchenne Muscular Dystrophy*) bij patiënten van 4 jaar en ouder.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling met AGAMREE mag alleen worden gestart door specialisten die ervaring hebben met de behandeling van spierdystrofie van Duchenne.

#### Dosering

De aanbevolen dosering vamorolon bij patiënten die minder dan 40 kg wegen is 6 mg/kg eenmaal daags.

Bij patiënten met een gewicht van 40 kg of meer is de aanbevolen dosering vamorolon 240 mg (overeenkomend met 6 ml) eenmaal daags.

De dagelijkse dosis kan op basis van de individuele verdraagbaarheid worden verlaagd tot 4 mg/kg per dag of 2 mg/kg per dag. De hoogste verdraagbare dosis binnen het dosisbereik voor de betreffende patiënt dient te worden gehandhaafd.

**Tabel 1: Doseringstabel**

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

De dosis vamorolon mag niet abrupt worden verlaagd als de behandeling gedurende meer dan één week is toegediend (zie rubriek 4.4). De dosis moet in de loop van enkele weken geleidelijk worden opgebouwd in stappen van ongeveer 20 % ten opzichte van het vorige dosisniveau. De duur van elke afbouwstap moet worden aangepast op basis van de individuele verdraagbaarheid.

#### Bijzondere populaties

##### *Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse A) is geen dosisaanpassing nodig.

De aanbevolen dagelijkse dosering vamorolon voor patiënten met matig ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse B) is 2 mg/kg per dag voor patiënten tot 40 kg en 80 mg voor patiënten met een lichaamsgewicht van 40 kg of meer (zie rubriek 5.2). Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C) mogen niet met vamorolon worden behandeld. Zie rubriek 4.3 en 4.4.

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van AGAMREE zijn niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 4 jaar.

#### Wijze van toediening

AGAMREE is bedoeld voor oraal gebruik. AGAMREE kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

De suspensie voor oraal gebruik moet vóór toediening worden geredispergeerd door de fles te schudden.

Voor het meten van de dosis AGAMREE in ml mag alleen de doseerspuit voor orale toediening worden gebruikt die samen met het geneesmiddel wordt verstrekt. Nadat de juiste dosis in de doseerspuit voor orale toediening is opgezogen, dient het middel rechtstreeks in de mond te worden gespoten.

De doseerspuit voor orale toediening moet na gebruik uit elkaar worden gehaald, onder stromend koud kraanwater worden afgespoeld en aan de lucht worden gedroogd. De spuit moet tot het volgende gebruik in de verpakking worden bewaard. Een doseerspuit voor orale toediening mag gedurende maximaal 45 dagen worden gebruikt. Daarna moet de eerste spuit worden weggegooid en moet de tweede in de verpakking meegeleverde doseerspuit voor orale toediening worden gebruikt.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C).

Gebruik van levende of levende verzwakte vaccins gedurende zes weken voorafgaand aan de behandeling en tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Veranderingen in de endocriene functie

Vamorolon veroorzaakt veranderingen in de endocriene functie, met name bij chronisch gebruik.

Bovendien lopen patiënten met een veranderde schildklierfunctie of feochromocytoom mogelijk een verhoogd risico op endocriene effecten.

##### Risico op bijnierinsufficiëntie

Vamorolon veroorzaakt dosisafhankelijke en reversibele onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as). Dit leidt mogelijk tot secundaire bijnierinsufficiëntie, die na stopzetting van langdurige therapie nog maanden kan aanhouden. De mate van de veroorzaakte chronische bijnierinsufficiëntie varieert per patiënt en is afhankelijk van de dosis en de duur van de behandeling.

Acute bijnierinsufficiëntie (ook bekend als bijniercrisis) kan optreden tijdens een periode van verhoogde stress of als de dosis vamorolon abrupt wordt verlaagd of stopgezet. Deze aandoening kan dodelijk zijn. Symptomen van bijniercrisis kunnen zijn: overmatige vermoeidheid, onverwachte zwakte, braken, duizeligheid of verwardheid. Het risico wordt verminderd door de dosis geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling moet worden verlaagd of stopgezet (zie rubriek 4.2).

Tijdens perioden van verhoogde stress, zoals acute infectie, traumatische letsels of chirurgische ingrepen, moeten patiënten worden gecontroleerd op tekenen van acute bijnierinsufficiëntie en moet de reguliere behandeling met AGAMREE tijdelijk worden aangevuld met systemisch hydrocortison om het risico op bijniercrisis te voorkomen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van een verhoging van de dosis AGAMREE in situaties van verhoogde stress.

De patiënt moet worden geadviseerd de patiëntenwaarschuwingskaart bij zich te dragen. Deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie ter ondersteuning van de vroege herkenning en behandeling van bijniercrisis.

Na abrupte stopzetting van glucocorticoïden kan zich ook een steroïdenontwenningssyndroom voordoen, dat niet in verband lijkt te staan met bijnierschorsinsufficiëntie. Dit syndroom omvat symptomen zoals anorexie, misselijkheid, braken, lethargie, hoofdpijn, koorts, gewrichtspijn, desquamatie, myalgie en/of gewichtsverlies. Deze effecten zijn vermoedelijk te wijten aan de plotselinge verandering van de concentratie glucocorticoïden en niet aan een lage glucocorticoïdenspiegel.

## Overschakelen van een behandeling met glucocorticoïden op AGAMREE

Patiënten kunnen van een behandeling met orale glucocorticoïden (zoals prednison of deflazacort) overstappen op AGAMREE zonder dat de behandeling hoeft te worden onderbroken of de dosis glucocorticoïden eerst moet worden verlaagd. Patiënten die eerder met chronische glucocorticoïden werden behandeld, moeten overschakelen op AGAMREE 6 mg/kg per dag om het risico op een bijniercrisis tot een minimum te beperken.

### Gewichtstoename

Gebruik van vamorolon gaat gepaard met een dosisafhankelijke toename van de eetlust en gewichtstoename, vooral tijdens de eerste maanden van de behandeling. Voorafgaand en tijdens de behandeling met AGAMREE dienen op de leeftijd afgestemde voedingsadviezen te worden gegeven die in overeenstemming zijn met de algemene aanbevelingen voor voedingsbeheer bij patiënten met DMD.

### Overwegingen voor gebruik bij patiënten met een veranderde schildklierfunctie

De metabole klaring van glucocorticoïden kan verlaagd zijn bij patiënten met hypothyreoïdie en verhoogd bij patiënten met hyperthyreoïdie. Het is niet bekend of de klaring van vamorolon op dezelfde wijze wordt beïnvloed, maar veranderingen in de schildklierstatus van de patiënt kunnen een dosisaanpassing noodzakelijk maken.

### Oogheelkundige effecten

Glucocorticoïden kunnen posterieure subcapsulaire cataracten en glaucoom met potentiële schade aan de oogzenuwen veroorzaken, en kunnen het risico op secundaire oculaire infecties veroorzaakt door bacteriën, schimmels of virussen verhogen.

Het risico op oogheelkundige effecten bij gebruik van AGAMREE is niet bekend.

### Verhoogd risico op infecties

Onderdrukking van de ontstekingsreactie en de immunofunctie kan de gevoeligheid voor infecties verhogen en de ernst ervan vergroten. Er kan activering van latente infecties of exacerbatie van bijkomende infecties optreden. De klinische presentatie is vaak atypisch en ernstige infecties kunnen worden gemaskeerd en kunnen een vergevorderd stadium bereiken voordat ze worden herkend. Deze infecties kunnen ernstig zijn en soms dodelijk.

Hoewel in de klinische onderzoeken geen toegenomen incidentie of ernst van infecties werd waargenomen bij gebruik van vamorolon, kan op basis van beperkte ervaring over de lange termijn een verhoogd risico op infecties niet worden uitgesloten.

Er moet worden gecontroleerd op de ontwikkeling van infecties. Er moeten diagnostische en therapeutische strategieën worden toegepast bij patiënten met symptomen van infectie tijdens een chronische behandeling met vamorolon. Bij patiënten met matig ernstige of ernstige infecties die met vamorolon worden behandeld, moet suppletie met hydrocortison worden overwogen.

### Diabetes mellitus

Langdurige behandeling met corticosteroïden kan het risico op diabetes mellitus verhogen.

In klinische onderzoeken met vamorolon zijn geen klinisch relevante veranderingen in het glucosemetabolisme waargenomen; er zijn slechts beperkte langetermijngegevens beschikbaar. De bloedglucosespiegel dient regelmatig te worden gecontroleerd bij patiënten die chronisch met vamorolon worden behandeld.

## Vaccinatie

De respons op levende of levende verzwakte vaccins kan veranderd zijn bij patiënten die met glucocorticoïden worden behandeld.  
Het risico bij gebruik van AGAMREE is niet bekend.

Levende of levende verzwakte vaccins moeten ten minste zes weken vóór aanvang van de behandeling met AGAMREE worden toegediend.

Bij patiënten zonder voorgeschiedenis van waterpokken of vaccinatie moet vóór behandeling met AGAMREE worden gestart met vaccinatie tegen het varicella-zostervirus.

## Trombo-embolische voorvallen

Uit observationele onderzoeken met glucocorticoïden is een verhoogd risico op trombo-embolie (waaronder veneuze trombo-embolie) gebleken, met name bij hogere cumulatieve doses glucocorticoïden.

Het risico bij gebruik van AGAMREE is niet bekend. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van AGAMREE bij patiënten die lijden aan of vatbaar zijn voor trombo-embolische aandoeningen.

## Anafylaxie

Er hebben zich zeldzame gevallen van anafylaxie voorgedaan bij patiënten die een behandeling met glucocorticoïden kregen.

Vamorolon deelt structurele overeenkomsten met glucocorticoïden en moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij de behandeling van patiënten met een bekende overgevoeligheid voor glucocorticoïden.

## Leverinsufficiëntie

Vamorolon is niet onderzocht bij patiënten met ernstige reeds bestaande leverschade (Child-Pugh-klasse C) en mag niet worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

## Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

### *UGT-substraten*

De mogelijkheid dat interacties tussen geneesmiddelen ontstaan waarbij UGT's betrokken zijn, is nog niet volledig beoordeeld. Daarom moeten alle UGT-remmers als gelijktijdige medicatie worden vermeden en moeten ze met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt indien het gebruik ervan medisch noodzakelijk is.

## Hulpstoffen

### *Natriumbenzoaat*

Dit geneesmiddel bevat 1 mg natriumbenzoaat in elke ml, overeenkomend met 100 mg/100 ml.

### *Natrium*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 7,5 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

### Farmacodynamische interacties

Vamorolon werkt als een mineralocorticoïdreceptor-antagonist. Het gebruik van vamorolon in combinatie met een mineralocorticoïdreceptor-antagonist kan het risico op hyperkaliëmie verhogen. Er zijn geen gevallen van hyperkaliëmie waargenomen bij patiënten die vamorolon alleen of in combinatie met eplerenon of spironolacton gebruikten. Het wordt aanbevolen om de kaliumspiegel één maand na aanvang van de behandeling met een combinatie van vamorolon en een mineralocorticoïdreceptor-antagonist te controleren. In geval van hyperkaliëmie moet een verlaging van de dosis van de mineralocorticoïdreceptor-antagonist worden overwogen.

### Farmacokinetische interacties

#### *Het effect van andere geneesmiddelen op vamorolon*

Gelijktijdige toediening met de sterke CYP3A4-remmer itraconazol leidde bij gezonde proefpersonen tot een toename van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van vamorolon met een factor 1,45. De aanbevolen dosis vamorolon bij toediening in combinatie met sterke CYP3A4-remmers (bijv. telitromycine, claritromycine, voriconazol, grapefruitsap) is 4 mg/kg per dag.

Sterke CYP3A4-inductoren of sterke PXR-inductoren (bijv. carbamazepine, fenytoïne, rifampicine, sint-janskruid) kunnen de plasmaconcentraties van vamorolon verlagen en leiden tot een gebrek aan werkzaamheid; daarom moeten alternatieve behandelingen die geen sterke inductoren van CYP3A4-activiteit zijn, worden overwogen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met een matig sterke PXR- of CYP3A4-inductor, aangezien de plasmaconcentratie van vamorolon op relevante wijze kan worden verlaagd.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van vamorolon bij zwangere vrouwen. Er zijn geen onderzoeken naar de reproductietoxiciteit bij dieren uitgevoerd met vamorolon. Glucocorticoïden werden in dieronderzoek in verband gebracht met verschillende soorten misvormingen (gespleten gehemelte, skeletmisvormingen), maar de relevantie bij de mens is onbekend.

AGAMREE mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met vamorolon noodzakelijk maakt.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met AGAMREE.

### Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van vamorolon of de metabolieten ervan in de moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met AGAMREE.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van vamorolon op de vruchtbaarheid.

Langdurige behandeling met vamorolon verminderde de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke honden (zie rubriek 5.3).

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

AGAMREE heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen van vamorolon 6 mg/kg per dag zijn cushingoïde kenmerken (28,6 %), braken (14,3 %), gewichtstoename (10,7 %) en prikkelbaarheid (10,7 %). Deze reacties zijn dosisafhankelijk en worden meestal gemeld in de eerste maanden van de behandeling, en verminderen of stabiliseren doorgaans na verloop van tijd bij een continue behandeling.

Vamorolon leidt tot onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, die correleert met de dosis en de duur van de behandeling. Acute bijnierinsufficiëntie (bijniercrisis) is een ernstig effect dat kan optreden tijdens een periode van verhoogde stress of als de dosis vamorolon abrupt wordt verlaagd of stopgezet (zie rubriek 4.4).

### Tabel met de lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en per frequentie volgens MedDRA. De tabel bevat bijwerkingen bij patiënten die in het placebogecontroleerde onderzoek werden behandeld met vamorolon 6 mg/kg per dag (pool 1). De frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ) (met inbegrip van geïsoleerde gevallen) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 2: Bijwerkingen**

<b>Systeem/orgaanklasse (SOC)</b>	<b>Bijwerking (voorkeursterm)</b>	<b>Frequentie</b>
Endocriene aandoeningen	Cushingoïde kenmerken	Zeer vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Toegenomen gewicht Toegenomen eetlust	Zeer vaak
Psychische stoornissen	Prikkelbaarheid	Zeer vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Braken Buikpijn Pijn in de bovenbuik Diarree	Zeer vaak Vaak Vaak Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Cushingoïde kenmerken*

Cushingoïde kenmerken (hypercortisolisme) waren de meest gemelde bijwerking bij gebruik van vamorolon 6 mg/kg per dag (28,6 %). De frequentie van cushingoïde kenmerken was lager in de groep met vamorolon 2 mg/kg per dag (6,7 %). In het klinische onderzoek werden cushingoïde kenmerken gemeld als lichte tot matig sterke 'gewichtstoename in het gezicht' of 'vollemaansgezicht'. Het merendeel van de patiënten presenteerde zich tijdens de eerste zes maanden van de behandeling met cushingoïde kenmerken (28,6 % in maand 0 tot 6 t.o.v. 3,6 % in maand 6 tot 12 bij vamorolon 6 mg/kg per dag). Dit leidde niet tot stopzetting van de behandeling.

#### *Gedragsproblemen*

Tijdens de eerste zes maanden van de behandeling werden bij gebruik van vamorolon 6 mg/kg per dag (21,4 %) met een hogere frequentie gedragsproblemen gemeld dan bij vamorolon 2 mg/kg per dag (16,7 %) of placebo (13,8 %), als gevolg van een verhoogde frequentie van voorvallen die worden beschreven als lichte prikkelbaarheid (10,7 % bij 6 mg/kg per dag, 0 % bij 2 mg/kg per dag of placebo). De meeste gedragsproblemen deden zich voor tijdens de eerste drie maanden van de behandeling en verdwenen zonder stopzetting van de behandeling. Tussen maand 6 en maand 12



daalde de frequentie van gedragsproblemen bij beide doses vamorolon (10,7 % voor vamorolon 6 mg/kg per dag en 7,1 % voor vamorolon 2 mg/kg per dag).

#### *Gewichtstoename*

Vamorolon gaat gepaard met een toename van de eetlust en het gewicht. De meeste voorvallen van gewichtstoename in de groep met vamorolon 6 mg/kg per dag werden gemeld tijdens de eerste zes maanden van de behandeling (17,9 % in maand 0 tot 6 t.o.v. 0 % in maand 6 tot 12). De gewichtstoename bij gebruik van vamorolon 2 mg/kg per dag (3,3 %) was vergelijkbaar met die bij placebo (6,9 %). Voorafgaand en tijdens de behandeling met AGAMREE dienen op de leeftijd afgestemde voedingsadviezen te worden gegeven die in overeenstemming zijn met de algemene aanbevelingen voor voedingsbeheer bij patiënten met DMD (zie rubriek 4.4).

#### Ontwenningverschijnselen en -symptomen

Abrupte verlaging of stopzetting van de dagelijkse dosis vamorolon na langdurige behandeling gedurende meer dan een week kan leiden tot een bijniercrisis (zie rubriek 4.2 en 4.4).

#### Pediatrische patiënten

De bijwerkingen bij pediatrische patiënten met DMD die met vamorolon werden behandeld, waren wat frequentie en type betreft vergelijkbaar met die bij patiënten van 4 jaar en ouder.

Het type en de frequentie van de bijwerkingen bij patiënten ouder dan 7 jaar kwamen overeen met die bij patiënten van 4 tot 7 jaar oud. Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van vamorolon op de ontwikkeling in de puberteit.

Bij behandeling met vamorolon 2-6 mg/kg per dag werd bij patiënten < 5 jaar een hogere frequentie van gedragsproblemen waargenomen dan bij patiënten ≥ 5 jaar.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

De behandeling van acute overdosering bestaat uit onmiddellijke ondersteunende en symptomatische therapie. Maagspoeling of emesis kan worden overwogen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: nog niet toegewezen, ATC-code: **nog niet toegewezen**

#### Werkingsmechanisme

Vamorolon is een dissociatief corticosteroïde dat selectief bindt aan de glucocorticoïdreceptor. Dit veroorzaakt ontstekingsremmende effecten door remming van NF-kB-gemedieerde gentranscripten maar leidt tot minder transcriptionele activatie van andere genen. Daarnaast remt vamorolon de activatie van de mineralocorticoïdreceptor door aldosteron. Vanwege de specifieke structuur is vamorolon waarschijnlijk geen substraat voor 11β-hydroxysteroiddehydrogenasen en is het dus niet onderworpen aan lokale weefselversterking. Het precieze mechanisme van de therapeutische werking van vamorolon bij patiënten met DMD is onbekend.

## Farmacodynamische effecten

Vamorolon zorgde in de klinische onderzoeken voor een dosisafhankelijke daling van de cortisolspiegel in de ochtend. In klinische onderzoeken met vamorolon werd een dosisafhankelijke stijging van hemoglobine, hematocrietwaarden en het aantal erythrocyten, leukocyten en lymfocyten waargenomen. Er werden geen relevante veranderingen in het gemiddelde aantal neutrofielen of onrijpe granulocyten waargenomen. De waarden van lipoproteïne-cholesterol met hoge dichtheid (HDL-cholesterol) en triglyceriden stegen op dosisafhankelijke wijze. Na een behandeling tot dertig maanden was er geen relevant effect op het glucosemetabolisme.

In tegenstelling tot corticosteroïden leidde vamorolon in de klinische onderzoeken na 48 weken niet tot een vermindering van het botmetabolisme zoals gemeten aan de hand van markers voor botomzet en ook niet tot een significante afname van de parameters voor lumbale vertebrale botmineralisatie met een dual-energy X-ray-absorptiometry-scan (DXA). Het risico op botbreuken bij patiënten met DMD die met vamorolon worden behandeld, is niet vastgesteld.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van AGAMREE voor de behandeling van DMD werd beoordeeld in onderzoek 1, een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind placebo- en actiefgecontroleerd onderzoek met parallele groepen met een duur van 24 weken gevolgd door een dubbelblinde extensiefase. De onderzoekspopulatie bestond uit 121 mannelijke pediatrie patiënten van 4 tot < 7 jaar op het moment van inschrijving in het onderzoek, die corticosteroïde-naïef en ambulante waren, met een bevestigde diagnose van DMD.

In onderzoek 1 werden 121 patiënten gerandomiseerd naar een van de volgende behandelingen: vamorolon 6 mg/kg per dag (n = 30), vamorolon 2 mg/kg per dag (n = 30), het werkzame vergelijkingsmiddel prednison 0,75 mg/kg per dag (n = 31) of placebo (n = 30). Na 24 weken (periode 1, primaire werkzaamheidsanalyse) werden patiënten die prednison of placebo toegediend hadden gekregen, gedurende nog eens 20 weken behandeling (periode 2) volgens een vooraf gedefinieerd randomisatieschema opnieuw toegewezen aan vamorolon 6 mg/kg per dag of 2 mg/kg per dag.

In onderzoek 1 werd de werkzaamheid van vamorolon 6 mg/kg per dag ten opzichte van placebo beoordeeld op basis van de verandering in de snelheid die nodig is om op te staan in de TTSTAND-test (*Time to Stand Test*) vanaf baseline tot week 24. Er werd een vooraf gespecificeerde hiërarchische analyse van relevante secundaire eindpunten uitgevoerd aan de hand van de verandering in de TTSTAND-snelheid ten opzichte van baseline voor de groep met vamorolon 2 mg/kg per dag ten opzichte van de placebogroep en de verandering in de op zes minuten gelopen afstand in de 6MWT (*6 Minute Walk Test*) vanaf baseline voor vamorolon 6 mg/kg per dag gevolgd door 2 mg/kg per dag ten opzichte van placebo.

Behandeling met vamorolon 6 mg/kg per dag en 2 mg/kg per dag leidde tot een statistisch significante verbetering van de verandering in TTSTAND-snelheid en de verandering in de 6MWT-afstand tussen baseline en week 24 ten opzichte van placebo (zie tabel 2). Onderzoek 1 was niet opgezet om het totale type I-foutenpercentage bij te houden voor vergelijkingen van iedere vamorolon-groep ten opzichte van prednison. Om die reden wordt voor deze eindpunten in afbeelding 1 een globale beoordeling weergegeven van de verschillen in behandeling tussen de eindpunten, uitgedrukt in de procentuele verandering ten opzichte van baseline met 95 %-betrouwbaarheidsintervallen.

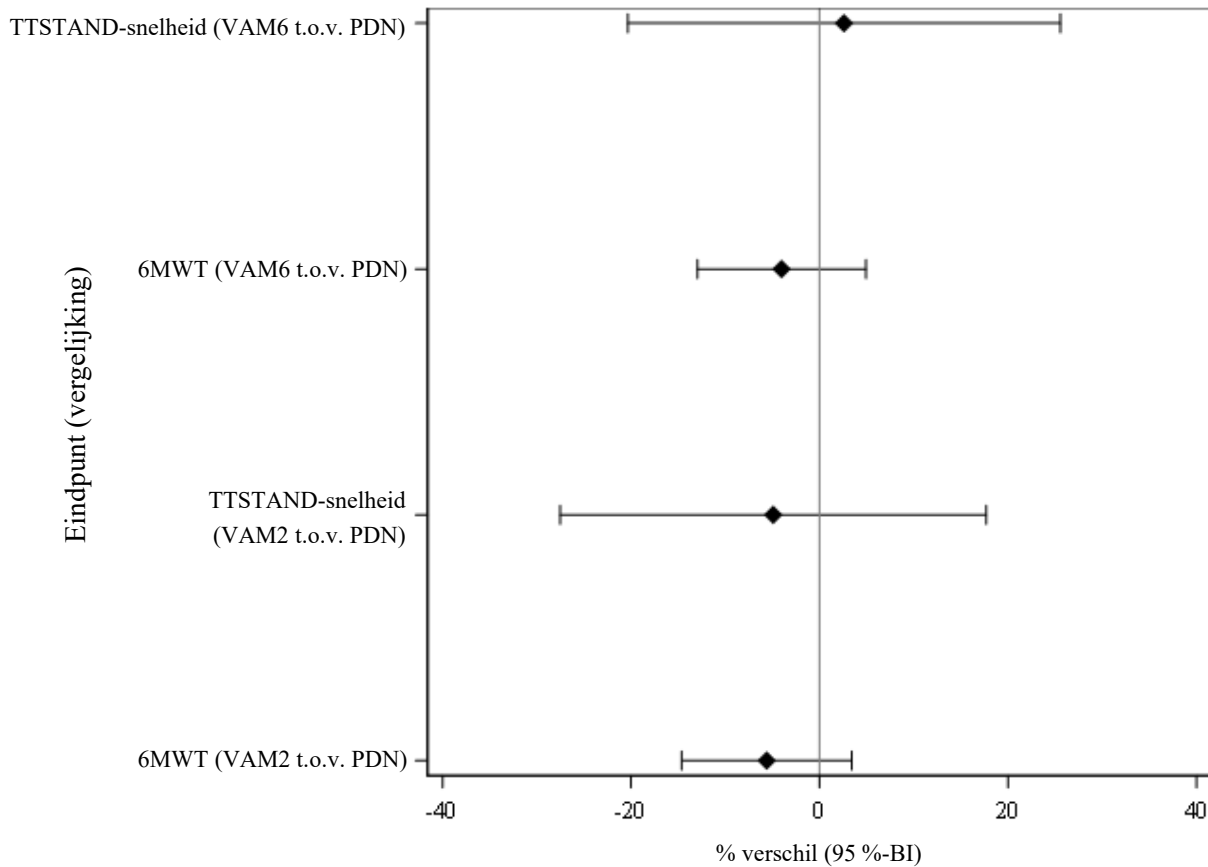
**Tabel 3: Analyse van de verandering vanaf baseline bij gebruik van vamorolon 6 mg/kg per dag of vamorolon 2 mg/kg per dag ten opzichte van placebo in week 24 (onderzoek 1)**

<b>TTSTAND-snelheid (keer opstaan per seconde) / TTSTAND in seconden (benodigde seconden om één keer op te staan)</b>	<b>Placebo</b>	<b>Vam 2 mg/kg per dag</b>	<b>Vam 6 mg/kg per dag</b>	<b>Pred 0,75 mg/kg per dag</b>
Gemiddeld aantal keer opstaan per seconde bij baseline	0,20	0,18	0,19	0,22
Gemiddeld aantal seconden om op te staan bij baseline	5,555	6,07	5,97	4,92
Gemiddelde verandering na 24 weken				
Keer opstaan per seconde	-0,012	0,031	0,046	0,066
Verbetering van het aantal seconden om op te staan	-0,62	0,31	1,05	1,24
Vershil ten opzichte van placebo*	-	0,043 (0,007 ; 0,079)	0,059 (0,022 ; 0,095)	niet bekend
Keer opstaan per seconde		0,927 (0,042 ; 1,895)	1,67 (0,684 ; 2,658)	niet bekend
Seconden om op te staan				
p-waarde	-	0,020	0,002	niet bekend
<b>6MWT-afstand (meters)</b>	<b>Placebo</b>	<b>Vam 2 mg/kg per dag</b>	<b>Vam 6 mg/kg per dag</b>	<b>Pred 0,75 mg/kg per dag</b>
Gemiddelde baseline (m)	354,5	316,1	312,5	343,3
Gemiddelde verandering na 24 weken	-11,4	+25,0	+24,6	+44,1
Vershil ten opzichte van placebo*	-	36,3 (8,3 ; 64,4)	35,9 (8,0 ; 63,9)	niet bekend
p-waarde	-	0,011	0,012	niet bekend

Gemiddelde veranderingen en verschillen zijn op modellen gebaseerde kleinstekwadratengemiddelden (LSM) en gemiddelde verschillen.

Positieve getallen wijzen op een verbetering ten opzichte van baseline. \*Verschillen in LSM weergegeven met 95 %-BI

**Afbeelding 1** Vergelijkingen tussen vamorolon en prednison in tests met een tijdsmeting voor motorische functies, geanalyseerd als procentuele veranderingen ten opzichte van baseline (mITT-1-populatie)



De testgegevens worden gestandaardiseerd door de procentuele verandering ten opzichte van baseline als eindpunt te gebruiken. De procentuele veranderingen worden berekend als (waarde bij bezoek – baselinewaarde) / baselinewaarde x 100 %. VAM: vamorolon, PDN: prednison

Alle procentuele veranderingswaarden van de twee eindpunten worden ingevoerd in een enkel statistisch model (MMRM)

Voor vamorolon 6 mg/kg per dag hielden de verbeteringen in alle testmetingen van de functie van de onderste ledematen die na 24 weken werden waargenomen, gedurende 48 weken behandeling grotendeels aan, terwijl de resultaten van de uitkomstmaat voor de werkzaamheid voor vamorolon 2 mg/kg per dag niet in overeenstemming waren met de dalingen van de relevante functionele uitkomstparameters in week 48, d.w.z. TTSTAND-snelheid en 6MWT. Er was dus sprake van klinisch significante verschillen ten opzichte van vamorolon 6 mg/kg per dag, maar slechts een minimale daling van de NSAA-score.

Patiënten die gedurende onderzoek 1 overschakelden van prednison 0,75 mg/kg per dag in periode 1 op vamorolon 6 mg/kg per dag in periode 2, leken het voordeel te behouden wat betreft deze eindpunten voor motorische functies, terwijl bij patiënten die overschakelden op vamorolon 2 mg/kg per dag dalingen werden waargenomen.

Bij baseline waren kinderen in de vamorolon-groepen kleiner in lengte (mediane SD -0,74 en -1,04 in de z-score voor lengte voor respectievelijk de groep met 2 mg/kg per dag en de groep met 6 mg/kg per dag) dan kinderen die placebo (SD -0,54) of prednison 0,75 mg/kg per dag (SD -0,56) kregen. De verandering in lengtepercentiel en de z-score voor lengte bij kinderen die gedurende 24 weken met vamorolon of placebo werden behandeld, was vergelijkbaar, terwijl er bij prednison een daling optrad. De lengtepercentielen en z-scores voor lengte daalden niet met vamorolon tijdens de onderzoeksperiode van 48 weken in onderzoek 1. Overschakeling van prednison na 24 weken in

periode 1 naar vamorolon in periode 2 leidde tot een stijging van de gemiddelde en mediane z-score voor lengte tot week 48.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Vamorolon wordt goed geabsorbeerd en verspreidt zich snel in weefsels. Na orale toediening met voedsel bedraagt de mediane  $T_{max}$  ongeveer 2 uur (bereik 0,5 tot 5 uur).

### *Effect van voedsel*

Bij toediening van vamorolon met voedsel daalde de  $C_{max}$  met maximaal 8 % en werd de  $T_{max}$  met 1 uur vertraagd ten opzichte van toediening in nuchtere toestand. De totale systemische absorptie zoals gemeten aan de hand van de AUC steeg met maximaal 14 % wanneer vamorolon met voedsel werd ingenomen. De waargenomen verschillen in absorptie leiden niet tot klinisch relevante verschillen in blootstelling en daarom kan vamorolon met of zonder voedsel worden toegediend.

### Distributie

Het schijnbare distributievolume van vamorolon voor een DMD-patiënt met een lichaamsgewicht van 20 kg die vamorolon inneemt, is 28,5 l op basis van de farmacokinetische populatieanalyse. De eiwitbinding is 88,1 % *in vitro*. De bloed-plasmaratio is ongeveer 0,87.

### Biotransformatie

Vamorolon wordt gemetaboliseerd via meerdere fase I- en fase II-routes, zoals glucuronidering, hydroxylering en reductie. De belangrijkste plasma- en urinemetabolieten worden gevormd door directe glucuronidering en door hydrogenering met daaropvolgende glucuronidering. De betrokkenheid van specifieke UGT- en CYP-enzymen bij het metabolisme van vamorolon is niet op overtuigende wijze aangetoond.

### Eliminatie

De belangrijkste eliminatieroute is via metabolisme met daaropvolgende uitscheiding van metabolieten in de urine en feces. De klaring van vamorolon voor een DMD-patiënt met een lichaamsgewicht van 20 kg die vamorolon inneemt, is 58 l/u op basis van de farmacokinetische populatieanalyse. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van vamorolon bij kinderen met DMD bedraagt ongeveer 2 uur.

Ongeveer 30 % van de dosis vamorolon wordt uitgescheiden in de feces (15,4 % ongewijzigd) en 57 % van de dosis vamorolon wordt als metabolieten uitgescheiden in de urine (< 1 % ongewijzigd). De belangrijkste metabolieten in de urine zijn glucuroniden.

### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek is lineair en de blootstelling aan vamorolon neemt proportioneel toe met enkelvoudige of meervoudige doses. Vamorolon hoopt zich niet op bij herhaalde toediening.

### Bijzondere populaties

#### *Leverinsufficiëntie*

Het effect van matig ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse B) van vamorolon is bij mensen onderzocht. De  $C_{max}$ - en  $AUC_{0-12}$ -waarden van vamorolon waren ongeveer 1,7 en 2,6 keer zo hoog bij proefpersonen met matig ernstige leverinsufficiëntie ten opzichte van voor leeftijd, gewicht en geslacht gemaakte gezonde volwassenen. Bij patiënten met matig ernstige leverinsufficiëntie moet de dosis AGAMREE worden verlaagd tot 2 mg/kg per dag voor patiënten tot 40 kg en tot 80 mg voor patiënten met een lichaamsgewicht van 40 kg en meer.

Op basis van de beschikbare gegevens is de toename van de blootstelling aan vamorolon evenredig aan de ernst van de leverdisfunctie. Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse A) wordt geen significante toename van de blootstelling verwacht en wordt derhalve geen dosisaanpassing aanbevolen.

Er is geen ervaring met vamorolon bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C); vamorolon mag niet aan deze patiënten worden toegediend (zie rubriek 4.3).

#### *Nierinsufficiëntie*

Er is geen klinische ervaring met patiënten met nierinsufficiëntie. Vamorolon wordt niet onveranderd uitgescheiden via de nieren en een toename van de blootstelling als gevolg van nierinsufficiëntie wordt onwaarschijnlijk geacht.

#### *Transportergemedieerde geneesmiddelinteracties*

Vamorolon is geen remmer van P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 of BSEP. Vamorolon vertoont *in vitro* een zwakke remming van OAT3 en MATE2-K-transporters. Vamorolon is geen substraat van P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K of BSEP.

#### *Pediatrische patiënten*

Bij *steady state* werden de geometrische gemiddelde  $C_{max}$  en de geometrische gemiddelde AUC van vamorolon bij kinderen (leeftijd 4-7 jaar) op basis van de farmacokinetische populatieanalyse geraamd op respectievelijk 1 200 ng/ml (CV % = 26,8) en 3 650 ng/ml.u na toediening van 6 mg/kg vamorolon per dag.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Toxiciteit bij herhaalde toediening

Herhaalde toediening van vamorolon leidde bij muizen en honden tot tijdelijke verhogingen van triglyceriden, cholesterol en leverenzymen. Bij beide soorten waargenomen focale leverontsteking/-necrose kan secundair zijn aan de hepatocellulaire hypertrofie en vacuolisatie met glycogeen- en lipidenaccumulaties die waarschijnlijk de stimulatie van gluconeogenese weerspiegelen.

Langdurige toediening van vamorolon veroorzaakte ook atrofie van de bijnierschors bij muizen en honden. Dit kan worden toegeschreven aan de bekende onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras door glucocorticoïde middelen.

De primaire ontstekingsremmende werking van vamorolon was verder verantwoordelijk voor lichte tot matig sterke lymfocytendepletie in de milt, thymus en lymfeklieren van beide soorten. De nadelige bevindingen met betrekking tot de lever en de bijnieren en de lymfoïde veranderingen bij muizen en honden traden op zonder veiligheidsmarges voor de maximale aanbevolen dosis voor de mens (*maximum recommended human dose*, MRHD) op basis van de AUC.

#### Genotoxiciteit en carcinogeniteit

Vamorolon vertoonde in de standaardtestbatterij geen genotoxisch potentieel. Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd met vamorolon, maar de afwezigheid van preneoplastische laesies in langlopende toxiciteitsonderzoeken en ervaring met andere glucocorticoïden wijzen niet op een specifiek carcinogeen gevaar.

#### Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Er zijn geen standaardonderzoeken naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd. Vamorolon had geen negatieve invloed op de ontwikkeling van sperma en reproductieve weefsels in het onderzoek naar chronische toxiciteit bij muizen. Na chronische dosering bij honden werden niet volledig reversibele degeneraties van spermatocyten/spermatiden in de testes waargenomen die

leidden tot oligospermie en kiemceldebris in de epididymides. Bovendien werden de prostaatklieren verkleind en bevatten ze minder secretair product.

Bij vrouwtjesdieren resulteerde langdurige herhaalde toediening bij honden bovendien in een gedeeltelijk reversibele bilaterale afwezigheid van *corpora lutea* in de eierstokken. De remming van de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid is toe te schrijven aan de bekende interferentie van de langdurige behandeling met glucocorticoïden met de hypothalamus-hypofyse-gonade-as en trad op zonder veiligheidsmarges voor de mens bij de MRHD op basis van de AUC.

#### Juvenile toxiciteit

De belangrijkste doelorganen van vamorolon bij jonge mannetjes- en vrouwtjesmuizen overlappen met die van volwassen muizen, met aandoeningen zoals atrofie van de bijnierschors en aan vamorolon gerelateerde schadelijke hepatocellulaire degeneratie/necrose.

Een aan vamorolon gerelateerd effect dat uitsluitend bij jonge muizen werd waargenomen, was een niet-schadelijke afname van de tibia en de lichaamslengte bij mannetjes- en vrouwtjesmuizen, die werd toegeschreven aan de inductie van tragere groei. Daarnaast werd bij vrouwtjesdieren hypertrofie van de acinaire cellen van de mandibulaire speekselklieren waargenomen. Groeivertraging is een bekend effect dat in verband wordt gebracht met de behandeling met glucocorticoïden bij kinderen, maar de relevantie van de bevindingen met betrekking tot de speekselklieren voor kinderen is onbekend. Op het niveau zonder waarneembaar schadelijk effect (*no observed adverse effect level*, NOAEL) voor algemene toxiciteit bij jonge mannetjes- en vrouwtjesmuizen bestaat er geen veiligheidsmarge met betrekking tot blootstelling bij de mens bij de MRHD.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Citroenzuur (monohydraat) (E 330)

Dinatriumfosfaat (E 339)

Glycerol (E 422)

Sinaasappelsmaak

Gezuiverd water

Natriumbenzoaat (E 211)

Sucralose (E 955)

Xanthaangom (E 415)

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Vóór opening

2 jaar.

#### Na opening

3 maanden.

Rechtstreeks bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Amberkleurige glazen fles met 100 ml suspensie voor oraal gebruik met een verzegelde, kindveilige sluiting van polypropyleen met een afdeklaag van polyethyleen met lage dichtheid.

Elke verpakking bevat één fles, één indruk-flesadapter (polyethyleen met lage dichtheid) en twee identieke doseerspuiten voor orale toediening (polyethyleen met lage dichtheid) met een schaalverdeling van 0 tot 8 ml in stappen van 0,1 ml.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Elke doseerspuit voor orale toediening die samen met AGAMREE wordt verstrekt, mag maximaal 45 dagen worden gebruikt.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH  
Marie-Curie-Straße 8  
D-79539 Lörrach  
DUITSLAND  
[office@santhera.com](mailto:office@santhera.com)

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/23/1776/001

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.



## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, lid 7, van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
  - steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

### **Patiëntenwaarschuwingskaart**

Deze patiënt ondergaat een langdurige behandeling met AGAMREE (vamorolon), een dissociatief corticosteroïde voor de chronische behandeling van spierdystrofie van Duchenne, en is daarom fysiek afhankelijk van de dagelijkse steroïdetherapie als kritiek geneesmiddel.

Als deze patiënt zich onwel voelt (overmatige vermoeidheid, onverwachte zwakte, braken, diarree, duizeligheid of verwardheid), moet rekening worden gehouden met acute bijnierinsufficiëntie of -crisis.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

AGAMREE 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik  
vamorolon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 40 mg vamorolon.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat natriumbenzoaat (E 211). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor oraal gebruik

1 fles met 100 ml suspensie voor oraal gebruik.

1 indruk-flesadapter.

Twee doseerspuiten voor orale toediening van 8 ml.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Goed schudden voor gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na opening de fles rechtop in de koelkast bewaren.

Gooi overgebleven suspensie binnen 3 maanden na opening weg.

Datum van opening:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/23/1776/001

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

AGAMREE

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**ETIKET OP DE FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

AGAMREE 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik  
vamorolon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 40 mg vamorolon.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat natriumbenzoaat (E 211). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor oraal gebruik

100 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Goed schudden voor gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Na opening de fles rechtop in de koelkast bewaren.  
Gooi overgebleven suspensie binnen 3 maanden na opening weg.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/23/1776/001

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Niet van toepassing

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

Niet van toepassing

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

Niet van toepassing



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **AGAMREE 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik** vamorolon

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is AGAMREE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is AGAMREE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

AGAMREE is een steroïdaal ontstekingsremmend geneesmiddel dat de werkzame stof vamorolon bevat.

AGAMREE wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten van 4 jaar en ouder met spierdystrofie van Duchenne (DMD). DMD is een genetische aandoening die wordt veroorzaakt door defecten in het dystrofine-gen, dat normaal gesproken een eiwit aanmaakt dat de spieren gezond en sterk houdt. Bij patiënten met DMD wordt dit eiwit niet aangemaakt en is het lichaam niet in staat nieuwe spiercellen aan te maken of beschadigd spierweefsel te vervangen. Hierdoor worden de spieren van het lichaam in de loop van de tijd zwakker.

AGAMREE wordt gebruikt om de spierkracht bij patiënten met DMD te stabiliseren of te verbeteren.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstig leverprobleem.
- U bent van plan zich te laten vaccineren of u bent in de afgelopen zes weken gevaccineerd met levende of levende verzwakte vaccins (zoals mazelen, bof, rode hond of waterpokken). Neem contact op met uw arts als u al met AGAMREE wordt behandeld en een dergelijke vaccinatie van plan bent.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

## Veranderingen in de endocriene functie: bijnierinsufficiëntie

AGAMREE vermindert de hoeveelheid die uw lichaam kan aanmaken van het hormoon cortisol. Dit wordt bijnierinsufficiëntie genoemd.

- U mag de hoeveelheid AGAMREE die u inneemt niet verlagen of stoppen met het innemen van AGAMREE zonder met uw arts te overleggen. Als u het gebruik van AGAMREE plotseling enkele dagen vermindert of stopzet, kunt u verschijnselen van acute bijnierinsufficiëntie krijgen, zoals overmatige vermoeidheid, duizeligheid of verwardheid, die levensbedreigend kunnen zijn. Uw arts moet uw behandeling mogelijk nauwlettender controleren als u de dosis wijzigt.
- Als u ongebruikelijke stress heeft (zoals acute infectie, traumatische verwondingen of een grote chirurgische ingreep), kan het nodig zijn dat u een aanvullend steroïde geneesmiddel gebruikt om acute bijnierinsufficiëntie te voorkomen. Bespreek met uw arts wat u moet doen in geval van ongebruikelijke stress voordat u met AGAMREE start.
- Als u wordt behandeld met een ander corticosteroïde, zoals prednison, kunt u van de ene dag op de andere overschakelen op AGAMREE, maar uw arts zal u adviseren over de dosis AGAMREE die u moet innemen.
- Als u een tumor in uw bijniere heeft die feochromocytoom wordt genoemd, moet uw arts uw behandeling mogelijk nauwlettender controleren.

**BELANGRIJK:** De verpakking van AGAMREE bevat een patiëntenwaarschuwingskaart. Deze kaart bevat belangrijke veiligheidsinformatie over bijniercrisis. Draag deze kaart altijd bij u.

## Gewichtstoename

- Door AGAMREE kan uw eetlust toenemen en dus ook uw gewicht, vooral tijdens de eerste maanden van de behandeling. Uw arts of verpleegkundige zal u vóór en tijdens de behandeling voedingsadvies geven.

## Patiënten met een veranderde schildklierfunctie

- Als u hypothyreoïdie (een te langzaam werkende schildklier) of hyperthyreoïdie (een te snel werkende schildklier) heeft, moet uw arts uw behandeling mogelijk nauwlettender controleren of uw dosis aanpassen.

## Oogheelkundige effecten

- Als u of iemand in uw familie glaucoom (verhoogde druk in het oog) heeft, moet uw arts uw behandeling mogelijk nauwlettender controleren.

## Verhoogd risico op infecties

AGAMREE kan uw natuurlijke weerstand tegen infecties verminderen.

- Als u een verminderde immunorespons heeft (als gevolg van een immunodeficiëntiesyndroom, een ziekte of door andere geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken), moet uw arts uw behandeling mogelijk nauwlettender controleren.
- Als u tijdens de behandeling met AGAMREE een infectie krijgt, moet uw arts u mogelijk nauwlettender controleren en moet u mogelijk worden behandeld met een aanvullend steroïde geneesmiddel.

## Diabetes mellitus

- Na jaren kan het gebruik van AGAMREE de kans verhogen dat u diabetes mellitus (een aan suiker gerelateerde ziekte) krijgt. Uw arts kan uw bloedsuikerspiegel regelmatig controleren.

## Vaccinatie

- Als u van plan bent zich te laten vaccineren met levende of levende verzwakte vaccins, dient dit ten minste zes weken vóór aanvang van de behandeling met AGAMREE te gebeuren.
- Als u nooit waterpokken heeft gehad of niet tegen waterpokken bent gevaccineerd, kunt u vaccinatie met uw arts bespreken voordat u met AGAMREE start.

## Trombo-embolische voorvallen

- Als u trombo-embolische voorvallen (bloedstolsels in uw lichaam) heeft gehad of een ziekte die het risico op bloedstolling verhoogt, moet uw arts uw behandeling mogelijk nauwlettender controleren.

## Leverinsufficiëntie

- Als u een leverziekte heeft, kan het zijn dat uw arts uw dosis moet aanpassen.

## **Kinderen**

AGAMREE mag niet worden toegediend aan kinderen jonger dan 4 jaar, aangezien het middel bij deze groep patiënten niet is getest.

## **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast AGAMREE nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van epileptische aanvallen en neuropathische pijn, zoals carbamazepine of fenytoïne, aangezien deze het effect van het geneesmiddel kunnen beïnvloeden;
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties (waaronder candidiasis en aspergillose), die worden aangeduid als triazolen, zoals itraconazol en voriconazol, aangezien deze het effect van het geneesmiddel kunnen beïnvloeden;
- antibiotica aangeduid als macroliden (zoals claritromycine) of 'ketoliden' (zoals telitromycine), aangezien deze het effect van het geneesmiddel kunnen beïnvloeden;
- antibiotica aangeduid als rifamycinen, zoals rifampicine, aangezien deze het effect van het geneesmiddel kunnen beïnvloeden;
- spironolacton of eplerenon, aangeduid als kaliumsparende diuretische behandelingen (behandelingen die de urineproductie verhogen), die kunnen worden gebruikt om de bloeddruk te verlagen en de cardiovasculaire functie te beschermen, aangezien deze middelen effecten kunnen hebben die vergelijkbaar zijn met die van AGAMREE; uw arts moet mogelijk uw kaliumgehalte controleren en de dosis van deze geneesmiddelen aanpassen;
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van depressie en emotionele stoornissen, aangezien deze het effect van het geneesmiddel kunnen beïnvloeden.

Als u moet worden gevaccineerd, raadpleeg dan eerst uw arts (zie rubriek 2: 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'). Vanaf maximaal zes weken vóór aanvang van de behandeling met AGAMREE mag u bepaalde soorten vaccins (levende of levende verzwakte vaccins) niet toegediend krijgen, aangezien deze vaccins in deze combinatie de infectie kunnen opwekken die ze zouden moeten voorkomen.

## **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Vermijd grapefruit en grapefruitsap tijdens de behandeling met AGAMREE, aangezien die het effect van het geneesmiddel kunnen beïnvloeden.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger bent, mag u geen AGAMREE gebruiken tenzij dit duidelijk door uw arts is voorgeschreven.

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met AGAMREE.

Uit onderzoek bij dieren is gebleken dat langdurige behandeling met AGAMREE de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid kan aantasten.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Bespreek met uw arts of uw ziekte u in staat stelt voertuigen te besturen, waaronder een fiets, en machines veilig te bedienen. AGAMREE heeft naar verwachting geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om te fietsen of machines te bedienen.

### **AGAMREE bevat natriumbenzoaat en natrium**

AGAMREE bevat 1 mg natriumbenzoaat (E 211) per ml.

AGAMREE bevat minder dan 23 mg natrium per 7,5 ml en is in wezen ‘natriumvrij’.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering AGAMREE hangt af van uw lichaamsgewicht en uw leeftijd.

Als u 4 jaar of ouder bent en u minder dan 40 kg weegt, is de dosering gewoonlijk 6 mg per kg lichaamsgewicht eenmaal daags.

Als u 4 jaar of ouder bent en u 40 kg of meer weegt, is de dosering gewoonlijk 240 mg eenmaal daags.

Als u bepaalde bijwerkingen krijgt terwijl u AGAMREE gebruikt (zie rubriek 4), kan uw arts uw dosis verlagen of de behandeling tijdelijk of blijvend stopzetten. Uw arts kan uw dosis verlagen als u een leverziekte heeft.

Dit geneesmiddel wordt via de mond ingenomen. AGAMREE kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 2 ‘Waarop moet u letten met eten en drinken?’).

Om het geneesmiddel op te zuigen, gebruikt u een van de doseerspuiten voor orale toediening die in de verpakking zijn meegeleverd. Gebruik uitsluitend deze doseerspuiten voor orale toediening om uw dosis af te meten. Uw arts zal u vertellen hoeveel u met de spuit moet opzuigen voor uw dagelijkse dosis.

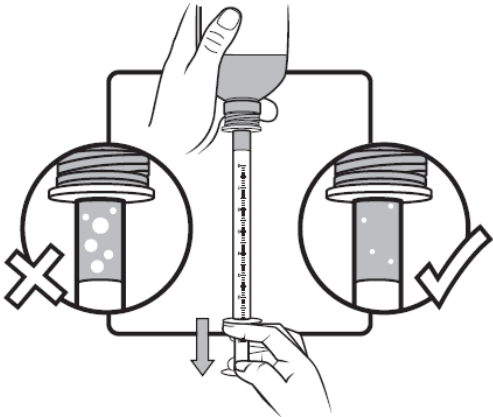
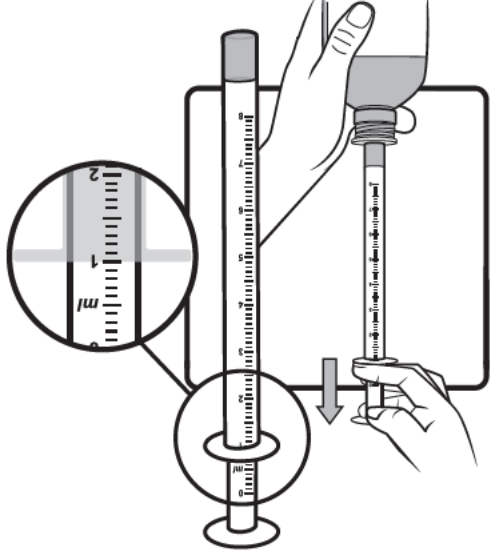
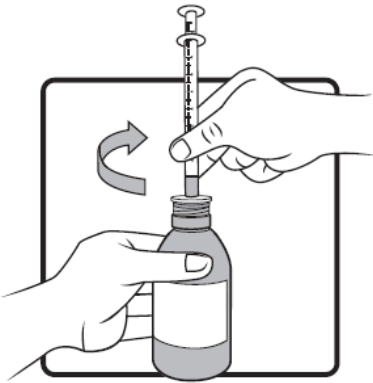
Zorgverleners dienen ondersteuning te bieden bij de toediening van AGAMREE, met name met betrekking tot het gebruik van de doseerspuiten voor orale toediening om de voorgeschreven dosis af te meten en toe te dienen.

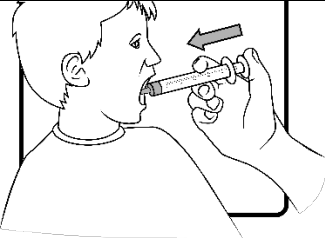
Schud de fles goed voordat u de suspensie met de doseerspuut opzuigt. Zuig uw dosis op in de doseerspuut en leeg de spuit meteen daarna langzaam rechtstreeks in uw mond. Lees onderstaande instructies voor meer informatie over het op de juiste wijze afmeten en innemen van de dosis. Twijfelt u over het gebruik van de doseerspuut voor orale toediening? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Haal na inname van de voorgeschreven dosis de doseerspuit voor orale toediening uit elkaar, spoel de spuit en de zuiger onder stromend koud kraanwater af laat deze aan de lucht drogen. Bewaar de gereinigde doseerspuit in de verpakking tot het volgende gebruik. Een doseerspuit voor orale toediening mag slechts gedurende maximaal 45 dagen worden gebruikt. Gooi de spuit daarna weg en gebruik de tweede doseerspuit voor orale toediening die in de verpakking is meegeleverd. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### HOE BEREIDT U UW DOSIS AGAMREE SUSPENSIE VOOR ORAAL GEBRUIK?

<b>Voordat u AGAMREE inneemt/toedient</b>	
<b>Stap 1</b>	Zorg ervoor dat de kindveilige dop van de fles goed is afgesloten en schud de fles goed.
<b>Stap 2</b>	Verwijder de kindveilige dop van de fles door deze stevig in te drukken en tegen de wijzers van de klok in los te draaien.
<b>Stap 3</b>	Druk de flesadapter stevig in de fles. Dit doet u de eerste keer dat u de fles opent. De adapter moet daarna in de fles blijven. Als u de flesadapter laat vallen, reinigt u deze onder koud stromend water. Laat de flesadapter daarna ten minste 2 uur aan de lucht drogen.
<b>Een dosis AGAMREE bereiden</b>	
<b>Stap 4</b>	Houd de fles rechtop. Voordat u de punt van de doseerspuit in de flesadapter steekt, drukt u de zuiger volledig omlaag in de richting van de punt van de doseerspuit. Steek de punt stevig in de opening van de flesadapter.

<p><b>Stap 5</b></p>	<p>Houd de doseerspuit op zijn plaats en draai de fles voorzichtig ondersteboven.</p> <p>Trek de zuiger langzaam uit totdat de gewenste hoeveelheid geneesmiddel in de doseerspuit is gezogen.</p> <p>Als er grote luchtbellens in de doseerspuit zitten (zoals links in de afbeelding te zien is) of als u de verkeerde dosis AGAMREE heeft opgezogen, plaatst u de punt van de doseerspuit stevig in de flesadapter terwijl u de fles rechtop houdt. Druk de zuiger helemaal in zodat de dosis AGAMREE terugvloeit in de fles en herhaal stap 4 en 5.</p>	
<p><b>Stap 6</b></p>	<p>Controleer uw dosis in milliliters (ml) zoals voorgeschreven door uw arts. Met behulp van de schaalverdeling op de zuiger leest u de dosis in milliliters (ml) af, zoals weergegeven in de afbeelding rechts. Elk streepje op de afgebeelde schaalverdeling komt overeen met 0,1 ml. In het voorbeeld wordt een dosis van 1 ml weergegeven. Neem niet meer dan de voorgeschreven dagelijkse dosis in.</p>	
<p><b>Stap 7</b></p>	<p>Houd de fles helemaal recht en verwijder de doseerspuit voorzichtig uit de fles.</p> <p>Houd de doseerspuit niet vast aan de zuiger, omdat u de zuiger er dan uit zou kunnen trekken.</p>	
<p><b>AGAMREE toedienen</b></p>		
<p><b>Stap 8</b></p>	<p>Meng het geneesmiddel niet met enige vloeistof voordat u het toedient.</p>	

	<p>De patiënt moet rechtop zitten tijdens het innemen van het geneesmiddel. Leeg de spuit rechtstreeks in de mond.</p> <p>Druk de zuiger voorzichtig in om de doseerspuit te legen. Druk niet te hard op de zuiger.</p> <p>Om het risico op verslikken te vermijden, mag u het geneesmiddel niet achter in de mond of in de keel spuiten.</p>	
<b>Na toediening van AGAMREE</b>		
<b>Stap 9</b>	Sluit de fles na elk gebruik af met de kindveilige dop.	
<b>Stap 10</b>	<p>Haal de doseerspuit uit elkaar, spoel de spuit onder stromend koud water af en laat deze aan de lucht drogen voor volgend gebruik.</p> <p>Elke doseerspuit voor orale toediening die samen met AGAMREE wordt verstrekt, mag maximaal 45 dagen worden gebruikt.</p>	

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u te veel AGAMREE heeft ingenomen, neem dan contact op met uw arts of een ziekenhuis voor advies. Laat de verpakking van AGAMREE en deze bijsluiter zien. Medische behandeling kan noodzakelijk zijn.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem niet méér AGAMREE in en herhaal de dosis niet.  
 Neem de volgende dosis volgens uw normale schema in.  
 Neem contact op met uw professionele zorgverlener als u zich zorgen maakt.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Neem AGAMREE in zolang uw arts zegt dat u dit moet doen. Neem contact op met uw arts voordat u met de behandeling met AGAMREE stopt. Uw dosis moet namelijk geleidelijk worden verlaagd om bijwerkingen te voorkomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De behandeling met AGAMREE leidt tot bijnierinsufficiëntie. Neem contact op met uw arts voordat u met AGAMREE start (zie rubriek 2 voor meer informatie).



De volgende bijwerkingen zijn bij gebruik van AGAMREE gemeld met de frequentie zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Vollemaansgezicht (cushingoïde kenmerken)
- Toename van het lichaamsgewicht (gewichtstoename)
- Toegenomen eetlust
- Prikkelbaarheid
- Braken

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met de frequentie vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Buikpijn
- Pijn in de bovenbuik
- Diarree
- Hoofdpijn

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket op de fles na 'EXP'. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Nadat u AGAMREE voor het eerst heeft geopend, bewaart u de fles rechtop in de koelkast (2 °C – 8 °C). Het geneesmiddel kan maximaal drie maanden in de koelkast worden bewaard.

Gooi het ongebruikte geneesmiddel binnen drie maanden na opening van de fles weg.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is vamorolon. Elke ml suspensie bevat 40 mg vamorolon.

De andere stoffen in dit middel zijn: citroenzuur (monohydraat) (E 330), dinatriumfosfaat (E 339), glycerol (E 422), sinaasappelsmaak, gezuiverd water, natriumbenzoaat (E 211) (zie rubriek 2 'AGAMREE bevat natriumbenzoaat en natrium'), sucralose (E 955), xanthaangom (E 415) en zoutzuur (voor aanpassing van de pH). Zie rubriek 2 'AGAMREE bevat natriumbenzoaat en natrium'.

### **Hoe ziet AGAMREE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

AGAMREE is een witte tot gebroken witte suspensie voor oraal gebruik. AGAMREE wordt geleverd in een amberkleurige glazen fles met een verzegelde, kindveilige sluiting van polypropyleen met een

afdeklaag van polyethyleen met lage dichtheid. De fles bevat 100 ml suspensie voor oraal gebruik. Elke verpakking bevat één fles, één flesadapter en twee identieke doseerspuiten voor orale toediening. De doseerspuiten voor orale toediening hebben een schaalverdeling van 0 tot 8 ml in stappen van 0,1 ml.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.