

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

AGAMREE 40 mg/ml mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml suspensjon inneholder 40 mg vamorolon.

Hjelpestoff med kjent effekt

Suspensjonen inneholder 1 mg natriumbenzoat (E 211) i hver ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon.

Hvit til off-white suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

AGAMREE er indisert til behandling av Duchenne muskeldystrofi (DMD) hos pasienter i alderen 4 år og eldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med AGAMREE skalkun initieres av spesialistleger med erfaring innen behandling av Duchenne muskeldystrofi.

Dosering

Den anbefalte startdosen med vamorolon er 6 mg/kg én gang daglig hos pasienter som veier under 40 kg.

Hos pasienter som veier 40 kg og mer, er den anbefalte dosen vamorolone 240 mg (tilsvarer 6 ml) én gang daglig.

Daglig dose kan bli nedtitrert til 4 mg/kg/dag eller 2 mg/kg/dag basert på individuell toleranse. Pasienter bør holdes på den høyeste tolererte dosen innenfor doseområdet.

Tabell 1: Doseringstabell

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

Dosen med vamorolon skal ikke reduseres brått hvis behandlingen har vært gitt i mer enn én uke (se pkt. 4.4). Dosenedtrapping skal gjøres gradvis over uker, med trinn på ca. 20 % reduksjon fra forrige dose. Variasjonen av hvert nedtrappingstrinn bør justeres avhengig av individuell toleranse.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A).

Den anbefalte daglige dosen av vamorolon for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) er 2 mg/kg/dag for pasienter opptil 40 kg og 80 mg for pasienter med en kroppsvekt på 40 kg og over (se pkt. 5.2). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) skal ikke behandles med vamorolon. Se pkt. 4.3 og 4.4

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av AGAMREE hos barn under 4 år har ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

AGAMREE er til oral bruk. AGAMREE kan tas med eller uten et måltid (se pkt. 5.2).

Rist flasken med mikstur, suspensjon før hver dosering, da suspensjonen må blandes på nytt før ny dose tas.

Kun oralsprøyten som følger med legemidlet skal brukes til å måle dosen av AGAMREE i ml. Etter at den riktige dosen er trukket opp i oralsprøyten, skal den gis direkte i munnen.

Oralsprøyten skal demonteres etter bruk, skylles under rennende kaldt vann fra springen og lufttørkes. Den skal oppbevares i esken mellom hver bruk. En oralsprøyte kan brukes i opptil 45 dager, deretter skal den kasseres og den andre oralsprøyten som følger med i pakken skal brukes.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

Bruk av levende eller levende svekkede vaksiner i 6 uker før behandlingsstart og under behandlingen (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Endringer i endokrin funksjon

Vamorolon forårsaker endringer i endokrin funksjon, spesielt ved kronisk bruk.

I tillegg kan pasienter med endret skjoldbruskkjertelfunksjon eller feokromocytom ha økt risiko for endokrine effekter.

Fare for binyrebarksvikt

Vamorolone produserer doseavhengig og reversibel undertrykkelse av hypothalamus-hypofyse-binyreaksen (HPA-aksen), som potensielt kan resultere i sekundær binyrebarksvikt, som kan vedvare i flere måneder etter seponering av langvarig behandling. Graden av kronisk binyrebarksvikt som produseres varierer blant pasienter og avhenger av dosen og behandlingens varighet.

Akutt binyrebarksvikt (også kjent som binyrekrise) kan oppstå i en periode med økt stress eller hvis vamorolondosen reduseres eller seponeres brått. Denne tilstanden kan være dødelig. Symptomer på binyrekrise kan omfatte fátigue, uventet følelse av svakhet, oppkast, svimmelhet eller forvirring. Risikoen reduseres ved gradvis nedtrapping av dosen når behandlingen skal nedtitreres eller seponeres (se pkt. 4.2).

I perioder med økt stress, som akutt infeksjon, traumatiske skader eller kirurgiske inngrep, bør pasienter overvåkes for tegn på akutt binyrebarksvikt, og den vanlige behandlingen med AGAMREE bør midlertidig suppleres med systemisk hydrokortison for å forhindre risiko for binyrekrise. Det er ingen tilgjengelige data om effekten av å øke AGAMREE-dosen for situasjoner med økt stress.

Pasienten bør rådes til å bære pasientkortet som gir viktig sikkerhetsinformasjon for å støtte tidlig gjenkjennelse og behandling av binyrekrise.

Et steroid «abstinenssyndrom», som tilsynelatende ikke er relatert til binyrebarksvikt, kan også oppstå etter brå seponering av glukokortikoider. Dette syndromet inkluderer symptomer som anoreksi, kvalme, oppkast, sløvhet, hodepine, feber, leddsmertor, avflassing av overhudnes hornlag, myalgi og/eller vekttap. Disse effektene antas å skyldes den plutselige endringen i glukokortikoidkonsentrasjon snarere enn lave glukokortikoidnivåer.

Bytte fra glukokortikoidbehandling til AGAMREE

Pasienter kan bytte behandlerlig fra oral glukokortikoidbehandling (som prednison eller deflazacort) til AGAMREE uten behandlerligsavbrudd eller nedtrappingsperiode av glukokortikoiddosen. Pasienter som tidligere har fått kroniske behandling med glukokortikoider bør bytte til AGAMREE 6 mg/kg/dag for å minimere risikoen for binyrekrise.

Vektøkning

Vamorolon er assosiert med doseavhengig økning i appetitt og vektøkning, hovedsakelig i de første månedene av behandlingen. Alderstilpasset kostholdsrad bør gis før og under behandling med AGAMREE i tråd med generelle anbefalinger for ernæringshåndtering hos pasienter med DMD.

Hensyn til bruk hos pasienter med endret skjoldbruskkjertelfunksjon

Metabolsk clearance av glukokortikoider kan reduseres hos pasienter med hypothyroidisme og økes hos pasienter med hyperthyroidisme. Det er ukjent om vamorolon påvirkes på samme måte, men endringer i skjoldbruskkjertelstatus hos pasienten kan nødvendiggjøre en dosejustering.

Oftalmiske effekter

Glukokortikoider kan indusere posterior subkapsulær katarakt, glaukom med potensiell skade på synsnervene, og kan øke risikoen for sekundære øyeinfeksjoner forårsaket av bakterier, sopp eller virus.

Risikoen for å forårsake oftalmiske effekter med AGAMREE er ukjent.

Økt risiko for infeksjoner

Undertrykkelse av den inflammatoriske responsen og immunfunksjonen kan øke følsomheten for infeksjoner og deres alvorlighetsgrad. Aktivisering av latente infeksjoner eller forverring av interkurrente infeksjoner kan forekomme. Den kliniske presentasjonen kan ofte være atypisk og alvorlige infeksjoner kan være maskert og kan nå et avansert stadium før de blir gjenkjent. Disse infeksjonene kan være alvorlige og til tider dødelige.

Selv om det ikke ble observert økt forekomst eller alvorlighetsgrad av infeksjoner med vamorolon i de kliniske studiene, tillater ikke begrenset langtidserfaring å utelukke økt risiko for infeksjoner.

Utviklingen av infeksjoner bør overvåkes. Diagnostiske og terapeutiske strategier bør brukes hos pasienter med symptomer på infeksjon under kronisk behandling med vamorolon. Tilskudd med hydrokortison bør vurderes hos pasienter med moderate eller alvorlige infeksjoner som behandles med vamorolon.

Diabetes mellitus

Langtidsbehandling med kortikosteroider kan øke risikoen for diabetes mellitus.

Ingen klinisk relevante endringer i glukosemetabolismen er observert i kliniske studier med vamorolon, langtidsdata er begrenset. Blodsukker bør overvåkes med jevne mellomrom hos pasienter som står på kronisk behandling med vamorolon.

Vaksinering

Respons på levende eller levende svekkede vaksiner kan endres hos pasienter behandlet med glukokortikoider.

Risikoen med AGAMREE er ukjent.

Levende svekkede eller levende vaksiner bør administreres minst 6 uker før behandling med AGAMREE startes.

For pasienter uten vannkopper eller vaksinasjon i anamnesen, bør vaksinasjon mot varicella zoster-virus startes før behandling med AGAMREE.

Tromboemboliske hendelser

Observasjonsstudier med glukokortikoider har vist økt risiko for tromboemboli (inkludert venøs tromboemboli), spesielt med høyere kumulative doser av glukokortikoider.

Risikoen med AGAMREE er ukjent. AGAMREE bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har eller kan være disponert for tromboemboliske lidelser.

Anafylaksi

Sjeldne tilfeller av anafylaksi har forekommet hos pasienter som får glukokortikoidbehandling.

Vamorolon deler strukturelle likheter med glukokortikoider og bør brukes med forsiktighet ved behandling av pasienter med kjent overfølsomhet for glukokortikoider.

Nedsatt leverfunksjon

Vamorolon er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig eksisterende leverskade (Child-Pugh klasse C) og skal ikke brukes hos disse pasientene (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk med andre legemidler

UGT-substrater

Potensialet for legemiddelinteraksjoner som involverer UDP-glukuronosyltransferasene (UGT-er) er ikke fullstendig evaluert. Derfor bør alle hemmere av UGT-er unngås som samtidig legemiddel og bør brukes med forsiktighet hvis det er medisinsk nødvendig.

Hjelpstoffer

Natriumbenzoat

Dette legemidlet inneholder 1 mg benzosyre/benzoatsalt i hver 1 ml. Dette tilsvarer 100 mg/100 ml.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 7,5 ml, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Vamorolon fungerer som en antagonist ved mineralokortikoidreseptoren. Bruk av vamorolon i kombinasjon med mineralokortikoidreseptorantagonist kan øke risikoen for hyperkalemi. Ingen tilfeller av hyperkalemi er observert hos pasienter som bruker vamorolon alene eller i kombinasjon med eplerenon eller spironolakton. Overvåking av kaliumnivåer en måned etter oppstart av en kombinasjon med vamorolon og en mineralokortikoidreseptorantagonist anbefales. Ved hyperkalemi bør en reduksjon av dosen av mineralokortikoidreseptorantagonisten vurderes.

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekter av andre legemidler på vamorolon

Samtidig administrering med den sterke CYP3A4-hemmeren itraconazol førte til en økning av vamorolonområdet under plasmakonsentrasjonstidskurven på 1,45 ganger hos friske personer. Den anbefalte dosen med vamorolon når administrert med sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. telitromycin, klaritromycin, voriconazol, grapefruktjuice) er 4 mg/kg/dag.

Sterke CYP3A4-induktorer eller sterke PXR-induktorer (f.eks. karbamazepin, fenytoin, rifampicin, johannesurt) kan redusere plasmakonsentrasjonen av vamorolon og føre til nedsatt effekt, derfor skal

alternative behandlinger som ikke er sterke induktorer av CYP3A4-aktivitet vurderes. Samtidig behandling med en moderat PXR- eller CYP3A4-induktor bør brukes med forsiktighet da plasmakonsentrasjonen av vamorolon kan reduseres relevant.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen tilgjengelige data på bruk av vamorolon hos gravide kvinner. Det er ikke utført studier på reproduksjonstoksicitet hos dyr med vamorolon. Glukokortikoider ble assosiert i dyrestudier til ulike typer misdannelser (ganespalte, skjelettmisdannelser), men relevansen hos mennesker er ukjent.

AGAMREE skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med vamorolon nødvendig.

Kvinner som kan bli gravide, må bruke sikker prevensjon under behandling med AGAMREE.

Amming

Det foreligger ingen informasjon om utskillelse av vamorolon/metabolitter i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med AGAMREE.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data om effektene av vamorolon på fertilitet.

Langtidsbehandling med vamorolon hemmet fertilitet hos hannhunder og tisper (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

AGAMREE har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene for vamorolon 6 mg/kg/dag er Cushingoide trekk (28,6 %), oppkast (14,3 %), vektøkning (10,7 %) og irritabilitet (10,7 %). Disse reaksjonene er doseavhengige, vanligvis rapportert i de første månedene av behandlingen og har en tendens til å avta eller stabilisere seg over tid ved kontinuerlig behandling.

Vamorolon fører til undertrykkelse av hypothalamus-hypofyse-binyreaksen, som korrelerer med dose og behandlingsvarighet. Akutt binyrebarksvikt (binyrekrise) er en alvorlig bivirkning som kan oppstå i en periode med økt stress eller hvis vamorolondosen reduseres eller seponeres brått (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene er oppført nedenfor i henhold til MedDRA-organklassesystem og frekvens. Tabellen inneholder bivirkninger hos pasienter behandlet i den placebokontrollerte studien for pasienter behandlet med vamorolon 6 mg/kg/dag (samling 1). Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) (inkludert isolerte tilfeller), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Bivirkninger

Organklassesytem	Bivirkning (foretrukket terminologi)	Frekvens
Endokrine sykdommer	Cushingoid	Svært vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vektøkning Økt appetitt	Svært vanlige
Psykiatriske lidelser	Irritabilitet	Svært vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast Magesmerter Magesmerter, øvre Diaré	Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cushingoide trekk

Cushingoide trekk (hyperkortisolisme) var den hyppigst rapporterte bivirkningen med vamorolon 6 mg/kg/dag (28,6 %). Hyppigheten av cushingoide trekk var lavere i gruppen med vamorolon 2 mg/kg/dag (6,7 %). I den kliniske studien ble cushingoide trekk rapportert som mild til moderat «vektøkning i ansiktet» eller «avrundet ansikt». Flertallet av pasientene presenterte cushingoide trekk i løpet av de første 6 månedene av behandlingen (28,6 % i måned 0 til 6 mot 3,6 % i måned 6 til 12 i vamorolon 6 mg/kg/dag) og resulterte ikke i seponering av behandlingen.

Atferdsproblemer

Atferdsproblemer ble rapportert i de første 6 månedene av behandlingen med en høyere frekvens med vamorolon 6 mg/kg/dag (21,4 %) enn med vamorolon 2 mg/kg/dag (16,7 %) eller placebo (13,8 %), på grunn av en økt frekvens av hendelser beskrevet som mild irritabilitet (10,7 % i 6 mg/kg/dag, ingen pasient i 2 mg/kg/dag eller placebo). De fleste atferdsproblemene oppsto i løpet av de første 3 månedene av behandlingen og forsvant uten at behandlingen ble seponert. Mellom måned 6 og måned 12 ble frekvensen av atferdsproblemer redusert for begge vamorolondosene (10,7 % for vamorolon 6 mg/kg/dag og 7,1 % for vamorolon 2 mg/kg/dag).

Vektøkning

Vamorolon er assosiert med økt appetitt og vekt. Flertallet av hendelsene med vektøkning i gruppen med vamorolon 6 mg/kg/dag ble rapportert i løpet av de første 6 månedene av behandlingen (17,9 % i måned 0 til 6 vs. 0 % i måned 6 til 12). Vektøkningen var liknende mellom vamorolon 2 mg/kg/dag (3,3 %) og placebo (6,9 %). Alderstilpassede kostholdsråd bør gis før og under behandling med AGAMREE i tråd med generelle anbefalinger for ernæringsbehandling hos pasienter med DMD (se pkt. 4.4).

Abstinestegn og symptomer

Brå reduksjon eller seponering av den daglige dosen med vamorolon etter langvarig behandling i mer enn én uke kan føre til binyrekrise (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pediatrik populasjon

Bivirkningene hos pediatrike pasienter med DMD behandlet med vamorolon var like i frekvens og type hos pasienter 4 år og eldre.

Typen og frekvensen av bivirkninger hos pasienter eldre enn 7 år var i samsvar med de som ble sett hos 4 til 7 år gamle pasienter. Det foreligger ingen tilgjengelig informasjon om effektene av vamorolon på pubertetsutvikling.

En høyere frekvens av atferdsproblemer ble observert hos pasienter < 5 år sammenlignet med pasienter ≥ 5 år ved behandling med vamorolon 2-6 mg/kg/dag.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Behandling av akutt overdose er ved umiddelbar støttende og symptomatisk behandling. Mageskylling eller indusering av brekninger kan vurderes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: ATC-kode: ennå ikke tildelt

Virkningsmekanisme

Vamorolon er et dissosiativt kortikosteroid som selektivt binder seg til glukokortikoidreseptoren, noe som utløser antiinflammatoriske effekter via hemming av NF- κ B-medierte gentranskripter, men fører til mindre transkripsjonell aktivering av andre gener. I tillegg hemmer vamorolon aktiveringen av mineralokortikoidreseptoren av aldosteron. På grunn av sin spesifikke struktur er vamorolon sannsynligvis ikke et substrat for 11 β -hydroksysteroiddehydrogenaser og er derfor ikke gjenstand for lokal vevsforsterkning. Den nøyaktige mekanismen som vamorolon utøver sin terapeutiske effekt på hos pasienter med DMD er ukjent.

Farmakodynamiske effekter

Vamorolon ga en doseavhengig reduksjon i kortisolnivåene om morgenen i de kliniske studiene. En doseavhengig økning i hemoglobin, hematokritverdier, erytrocytter, leukocytall og lymfocytall ble observert i kliniske studier med vamorolon. Ingen relevante endringer i gjennomsnittlig nøytrofittall eller umodne granulocytter ble observert. Høydensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol og triglyserider økte på en doseavhengig måte. Det var ingen relevant effekt på glukosemetabolismen ved opptil 30 måneders behandling.

I motsetning til kortikosteroider, resulterte ikke vamorolon i en reduksjon av benmetabolismen målt ved benomsetningsmarkører, og heller ikke i en signifikant reduksjon i lumbale vertebrale benmineraliseringsparametere ved hjelp av DXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry) etter 48 uker i de kliniske studiene. Risikoen for benbrudd hos pasienter med DMD behandlet med vamorolon er ikke fastslått.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av AGAMREE for behandling av DMD ble evaluert i studie 1, en multisenter, randomisert, dobbeltblind, parallellgruppe, placebo- og aktiv-kontrollert studie av 24 ukers varighet etterfulgt av en dobbeltblind forlengelsesfase. Studiepopulasjonen besto av 121 mannlige pediatriske pasienter 4 til < 7 år på tidspunktet for registrering i studien som var kortikosteroidnaive og ambulerende, med en bekreftet DMD-diagnose.

Studie 1 randomiserte 121 pasienter til en av følgende behandlinger: vamorolon 6 mg/kg/dag (n = 30), vamorolon 2 mg/kg/dag (n = 30), aktivt komparatorprednison 0,75 mg/kg/dag (n = 31), eller placebo

(n = 30). Etter 24 uker (periode 1, primær effektanalyse) ble pasienter som hadde fått prednison eller placebo, tilordnet på nytt i henhold til et opprinnelig definert randomiseringsskjema til enten vamorolon 6 mg/kg/dag eller 2 mg/kg/dag for ytterligere 20 uker med behandling (periode 2).

I studie 1 ble effekten evaluert ved å vurdere endringen fra baseline til uke 24 i hastigheten for å reise seg opp (Time to Stand Test - TTSTAND) for vamorolon 6 mg/kg/dag sammenlignet med placebo. En forhåndsspesifisert hierarkisk analyse av relevante sekundære endepunkter besto av endring fra baseline i TTSTAND-hastighet for vamorolon 2 mg/kg/dag vs. placebogruppen, endring fra baseline i en test for hvor langt man kan gå på 6 minutter (6 Minute Walk Test - 6MWT) for vamorolon 6 mg/kg/dag etterfulgt av 2 mg/kg/dag vs. placebo.

Behandling med vamorolon 6 mg/kg/dag og 2 mg/kg/dag resulterte i en statistisk signifikant forbedring i endring i TTSTAND-hastighet og endring i 6MWT-avstand mellom baseline og uke 24 sammenlignet med placebo (se tabell 2). Studie 1 ble ikke utformet for å opprettholde den totale feilraten av type I for sammenligninger av hver vamorolongruppe versus prednison, derfor er en global vurdering av behandlingsforskjeller på tvers av endepunkter, uttrykt i prosentvis endring fra baseline med 95 % konfidensintervaller presentert i figur 1 for disse endepunkter.

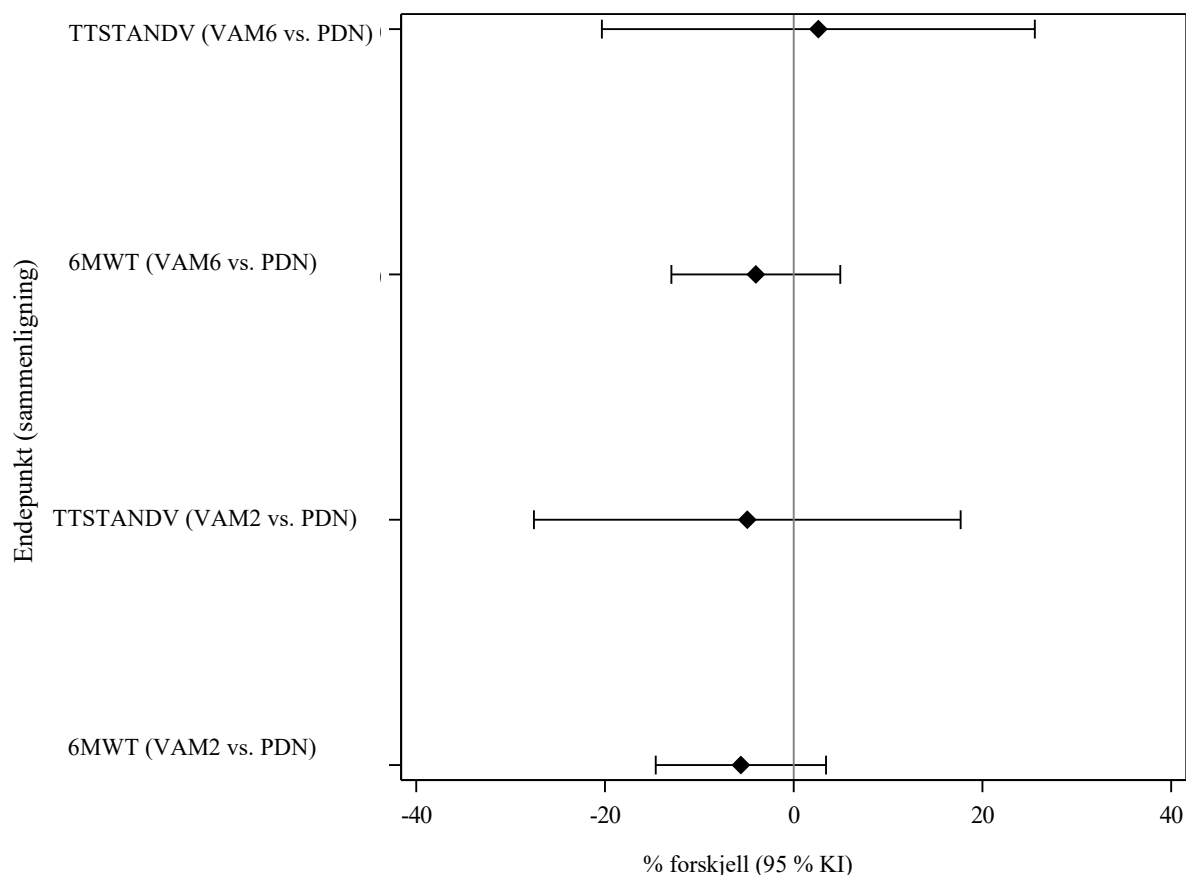
Tabell 3: Analyse av endring fra baseline med vamorolon 6 mg/kg/dag eller vamorolon 2 mg/kg/dag sammenlignet med placebo ved uke 24 (studie 1)

TTSTAND hastighet (stigninger/s) / TTSTAND i sekunder (s/stigning)	Placebo	Vam 2 mg/kg/dag	Vam 6 mg/kg/dag	Pred 0,75 mg/kg/dag
Baseline gjennomsnitt stigninger/s	0,20	0,18	0,19	0,22
Baseline gjennomsnitt s/stigning	5,555	6,07	5,97	4,92
Gjennomsnittlig endring ved uke 24				
Stigninger / s	-0,012	0,031	0,046	0,066
Forbedring i s/stigning	-0,62	0,31	1,05	1,24
Forskjell versus placebo*				
Stigninger / s	-	0,043	0,059	ikke gitt
s/stigning		(0,007 ; 0,079)	(0,022 ; 0,095)	ikke gitt
		0,927 (0,042 ; 1,895)	1,67 (0,684 ; 2,658)	
p-verdi	-	0,020	0,002	ikke gitt
6MWT-avstand (meter)	Placebo	Vam 2 mg/kg/dag	Vam 6 mg/kg/dag	Pred 0,75 mg/kg/dag
Baseline gjennomsnitt (m)	354,5	316,1	312,5	343,3
Gjennomsnittlig endring ved uke 24	-11,4	+25,0	+24,6	+44,1
Forskjell versus placebo*				
	-	36,3	35,9	ikke gitt
		(8,3 ; 64,4)	(8,0 ; 63,9)	
p-verdi	-	0,011	0,012	ikke gitt

Gjennomsnittlige endringer og forskjeller er modellbaserte minste kvadraters gjennomsnitt (LSM) og gjennomsnittlige forskjeller.

Positive tall indikerer forbedring sammenlignet med baselineverdien. *Forskjeller i LSM presentert med 95 % KI

Figur 1 Sammenligninger mellom vamorolon og prednison i tidsbestemte tester for motorisk funksjon, analysert som prosentvise endringer fra baseline (mITT-1-populasjon)



Testdata er standardisert ved å bruke den prosentvise endringen fra baseline som endepunkt. Persentilendringene beregnes som $(\text{verdi ved besøk} - \text{baselineverdi}) / \text{baselineverdi} \times 100 \%$. VAM: Vamorolon, PDN: Prednison
Alle prosentvise endringsverdier fra de to endepunktene legges inn i en enkelt statistisk modell (MMRM)

For vamorolon 6 mg/kg/dag ble forbedringene i alle testede målinger av funksjon i underekstremitetene sett etter 24 uker stort sett opprettholdt i 48 uker med behandling, mens resultatene på tvers av effektmålene for vamorolondosen på 2 mg/kg/dag var heller inkonsistent med reduksjoner i relevante funksjonelle utfallsparemetere ved uke 48, dvs. TTSTAND-hastighet og 6MWT, og nådde klinisk signifikante forskjeller sammenlignet med vamorolon 6 mg/kg/dag, men bare minimal reduksjon i NSAA-verdien.

Pasienter som byttet under studie 1 fra prednison 0,75 mg/kg/dag i periode 1 til vamorolon 6 mg/kg/dag i periode 2, så ut til å beholde fordelene med hensyn til disse motoriske endepunktene, mens reduksjoner ble observert hos pasienter som byttet til vamorolon 2 mg/kg/dag.

Ved baseline var barn i vamorolongrupperne lavere i høyde (median -0,74 SD og -1,04 SD i høyde Z-verdi for henholdsvis 2 mg/kg/dag og 6 mg/kg/dag-grupper) enn barn på placebo (-0,54 SD) eller prednison 0,75 mg/kg/dag (-0,56 SD). Endringen i høydepersentil og høyde Z-verdi var lik hos barn behandlet med vamorolon eller placebo over 24 uker, mens de gikk ned med prednison. Høydepersentilene og Z-verdiene ble ikke redusert med vamorolon i løpet av den 48 uker lange studieperioden i studie 1. Bytting fra prednison etter 24 uker i periode 1 til vamorolon i periode 2 førte til en økning i gjennomsnittlig og median høyde z-verdi frem til uke 48.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Vamorolon absorberes godt og distribueres raskt inn i vev. Etter oral administrering med mat er median T_{max} ca. 2 timer (fra 0,5 til 5 timer).

Innvirkning av mat

Samtidig administrering av vamorolon med et måltid reduserte C_{max} med opptil 8 % og forsinket T_{max} med 1 time, i forhold til administrering under fastende forhold. Den totale systemiske absorpsjonen målt ved AUC ble økt med opptil 14 % når vamorolon ble inntatt sammen med mat. De observerte forskjellene i absorpsjon fører ikke til klinisk relevante forskjeller i eksponering, og derfor kan vamorolon administreres enten med eller uten mat.

Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet av vamorolon for en DMD-pasient med en kroppsvekt på 20 kg som tar vamorolon er 28,5 l basert på den farmakokinetiske populasjonsanalysen. Proteinbinding er 88,1 % *in vitro*. Forholdet mellom blod og plasma er omtrent 0,87.

Biotransformasjon

Vamorolon metaboliseres via flere fase I- og fase II-veier, som glukuronidering, hydroksylering og reduksjon. De viktigste plasma- og urinmetabolittene dannes gjennom direkte glukuronidering samt hydrogenering med påfølgende glukuronidering. Involveringen av spesifikke UGT- og CYP-enzymmer i metabolismen av vamorolon er ikke endelig påvist.

Eliminasjon

Den viktigste eliminasjonsveien er metabolisme med påfølgende utskillelse av metabolitter i urin og avføring. Vamorolon-clearance for en DMD-pasient med en kroppsvekt på 20 kg som tar vamorolon er 58 l/t basert på den farmakokinetiske populasjonsanalysen. Den terminale eliminasjonshalveringstiden for vamorolon hos barn med DMD er ca. 2 timer.

Ca. 30 % av vamorolondosen skilles ut i avføringen (15,4 % uendret) og 57 % av vamorolondosen skilles ut i urinen som metabolitter (< 1 % uendret). De viktigste metabolittene i urin er glukuronider.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken er lineær og vamoroloneksponeringen øker proporsjonalt med enten enkelt- eller multiple doser. Vamorolon akkumuleres ikke ved gjentatt administrasjon.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) av vamorolon er undersøkt hos mennesker. Vamorolon C_{max} og AUC_{0-inf} -verdier var omtrent 1,7 og 2,6 ganger høyere hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med alder, vekt og kjønn matchet med friske voksne. AGAMREE-dosen bør reduseres hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon til 2 mg/kg/dag for pasienter opp til 40 kg og til 80 mg for pasienter med en kroppsvekt på 40 kg og over.

Basert på tilgjengelige data er økningen i vamoroloneksponering proporsjonal med alvorlighetsgraden av leverdysfunksjon. Pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) forventes ikke å ha en signifikant økning i eksponering, og derfor anbefales ingen dosejustering.

Det er ingen erfaring med vamorolon hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), og vamorolon bør ikke gis til disse pasientene (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes ingen klinisk erfaring hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Vamorolon skilles ikke ut uendret via nyrene, og økning i eksponering på grunn av nedsatt nyrefunksjon anses som usannsynlig.

Transportør-medierte interaksjoner

Vamorolon er ikke en hemmer av P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 eller BSEP. Vamorolon viser svak hemming av OAT3- og MATE2-K-transportører *in vitro*. Vamorolon er ikke et substrat for P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K eller BSEP.

Pediatrik populasjon

Ved steady-state ble geometrisk gjennomsnittlig C_{max} og geometrisk gjennomsnittlig AUC for vamorolon hos barn (alder 4-7 år) estimert av farmakokinetisk populasjon til henholdsvis 1 200 ng/ml (CV%=26,8) og 3 650 ng/ml.t etter administrering av 6 mg/kg vamorolon daglig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatte doser

Gjentatt administrering av vamorolon resulterte i forbigående økninger av triglyserider og kolesterol samt leverenzymmer hos mus og hunder. Fokal leverbetennelse/nekrose observert hos begge arter kan ha utviklet seg sekundært til hepatocellulær hypertrofi og vakuolering som inneholder glykogen- og lipidakkumuleringer som sannsynligvis reflekterer stimuleringen av glukoneogenese.

Langtidsdosering av vamorolon forårsaket også atrofi av binyrebarken hos mus og hunder, noe som kan tilskrives den kjente undertrykkelsen av hypothalamus-hypofyse-binyreaksen av glukokortikoidmidler.

Den primære anti-inflammatoriske aktiviteten til vamorolon sto videre for mild til moderat lymfocytmangel i milt, thymus og lymfeknuter hos begge artene. De negative funnene i lever og binyrer og lymfoide forandringer hos mus og hunder utviklet seg uten sikkerhetsmarginer til MRHD basert på AUC.

Gentoksisitet og karsinogenitet

Vamorolon utviste ikke noe genotoksisk potensial i standard testbatteri. Karsinogenitetsstudier har ikke blitt utført med vamorolon, men fraværet av pre-neoplastiske lesjoner i langsiktige toksisitetsstudier og erfaring med andre glukokortikoidmidler tyder ikke på en spesiell karsinogen fare.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Ingen standard reproduksjons- og utviklingstoksisitetsstudier har blitt utført. Vamorolon påvirket ikke utviklingen av sædceller og reproduksjonsvev negativt i den kroniske toksisitetsstudien på mus. Etter kronisk dosering til hunder ble det observert ufullstendig reversible spermatocyt-/spermatiddegenerasjoner i testikler som førte til oligospermi og kimcelleavfall i epididymider. Videre ble prostatakjertlene redusert og inneholdt mindre sekretorisk produkt.

Hos tisper resulterte langvarig gjentatt dosering hos hunder i tillegg til delvis reversibelt bilateralt fravær av *corpora lutea* i eggstokkene. Hemmingen av mannlig og kvinnelig fertilitet kan tilskrives den kjente interferensen av langvarig glukokortikoidbehandling med hypothalamus-hypofyse-binyreaksen og utviklet uten AUC-basert sikkerhetsmargin for mennesker ved MRHD.

Juvenil toksisitet

De viktigste målorganene til vamorolon hos unge hann- og hunnmus overlapper de til voksne mus, slik som atrofi i binyrebaren og vamorolonrelatert uønsket hepatocellulær degenerasjon/nekrose.

Vamorolon-relaterte effekter utelukkende observert hos unge mus var ikke-uønskede tibia- og kroppslengdereduksjoner hos hann- og hunndyr og ble tilskrevet induksjon av langsommere vekst. I tillegg ble acinar cellehypertrofi av underkjevens spyttkjertler påvist hos hunndyr. Mens vekstretardasjon er en velkjent effekt assosiert med glukokortikoidbehandling av barn, er relevansen av spyttkjertelfunnene for barn ukjent. Ved nivået for ingen observert uønsket effekt (no observed adverse effect level - NOAEL) for generell toksisitet hos unge hann- og hunnmus, eksisterer det ingen sikkerhetsmargin med hensyn til menneskelig eksponering ved MRHD.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Sitronsyre (monohydrat) (E 330)

Dinatriumfosfat (E 339)

Glyserol (E 422)

Appelsinsmak

Renset vann

Natriumbenzoat (E 211)

Sukralose (E 955)

Xantangummi (E 415)

Saltsyre (til justering av pH)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Før anbrudd

2 år.

Etter første anbrudd

3 måneder.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i loddrett stilling

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser i forbindelse med temperatur.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ravfarget glassflaske som inneholder 100 ml mikstur, suspensjon med en barnesikker lukking av polypropylen med en foring av polyetylen med lav tetthet.

Hver pakning inneholder én flaske, én flaskeadapter som trykkes inn (polyetylen med lav tetthet) og to identiske oralsprøyter (polyetylen med lav tetthet) markert fra 0 til 8 ml i trinn på 0,1 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Hver oralsprøyte som følger med AGAMREE kan brukes i opptil 45 dager.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1776/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Pasientkort

Denne pasienten står på langtidsbehandling med AGAMREE (vamorolon), et dissosiativt kortikosteroid til kronisk behandling av Duchenne muskeldystrofi. Pasienten er fysisk avhengig av å få dette kritiske legemidlet som en daglig steroidbehandling.

Er pasienten uvel (har ekstrem tretthet (fatigue), uventet følelse av svakhet, oppkast, diaré, svimmelhet eller forvirring), skal akutt binyrebarksvikt eller -krise tas i betraktning.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

AGAMREE 40 mg/ml mikstur, suspensjon
vamorolon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 40 mg vamorolon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natriumbenzoat (E 211). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, suspensjon

1 flaske med 100 ml mikstur, suspensjon.

1 flaskeadapter som trykkes inn.

To 8 ml oralsprøyter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Ristes godt før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter første åpning, oppbevar flasken stående i kjøleskap.

Kast gjenværende suspensjon innen 3 måneder etter første anbrudd.

Dato for første anbrudd:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1776/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

AGAMREE

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

AGAMREE 40 mg/ml mikstur, suspensjon
vamorolon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 40 mg vamorolon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natriumbenzoat (E 211). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, suspensjon

100 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Ristes godt før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Etter første åpning, oppbevar flasken stående i kjøleskap.
Kast gjenværende suspensjon innen 3 måneder etter første anbrudd.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1776/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ikke relevant

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Ikke relevant

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

AGAMREE 40 mg/ml mikstur, suspensjon vamorolon

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva AGAMREE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker AGAMREE
3. Hvordan du bruker AGAMREE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer AGAMREE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva AGAMREE er og hva det brukes mot

AGAMREE er et steroid antiinflammatorisk legemiddel som inneholder virkestoffet vamorolon.

AGAMREE brukes til å behandle pasienter i alderen 4 år og eldre med Duchenne muskeldystrofi (DMD). DMD er en genetisk tilstand forårsaket av defekter i dystrofingenet, som normalt lager et protein som holder musklene sunne og sterke. Hos pasienter med DMD lages ikke dette proteinet, og kroppen klarer ikke å danne nye muskelceller eller erstatte skadet muskelvev. Dette fører til at musklene i kroppen blir svakere over tid.

AGAMREE brukes til å stabilisere eller forbedre muskelstyrken hos pasienter med DMD.

2. Hva du må vite før du bruker AGAMREE

Bruk ikke AGAMREE

- dersom du er allergisk overfor vamorolon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har et alvorlig leverproblem
- dersom du planlegger å bli vaksinert eller har blitt vaksinert med levende eller levende svekkede vaksiner (som meslinger, kuma, røde hunder eller vannkopper) i løpet av de siste 6 ukene. Snakk med legen din dersom du allerede blir behandlet med AGAMREE og planlegger en slik vaksinasjon.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker AGAMREE

Endringer i endokrin funksjon: binyrebarksvikt

AGAMREE reduserer mengden kroppen din kan produsere av et hormon som kalles kortisol. Dette kalles binyrebarksvikt.

- du skal ikke redusere mengden AGAMREE eller slutte å ta AGAMREE uten å snakke med legen din; dersom du brått reduserer eller slutter å ta AGAMREE i noen dager, kan du utvikle symptomer på akutt binyrebarksvikt som ekstrem tretthet (fatigue), svimmelhet eller forvirring, noe som kan være livstruende. Legen din må kanskje overvåke behandlingen din nærmere dersom du endrer dosen.
- hvis du er under uvanlig stress (som akutt infeksjon, traumatiske skader eller en større kirurgisk prosedyre), kan det hende du må ta et ekstra steroidlegemiddel for å forhindre akutt binyrebarksvikt. Snakk med legen din om hva du skal gjøre ved tilfeller av uvanlig stress før du begynner å bruke AGAMREE
- dersom du blir behandlet med et annet kortikosteroid som prednison, vil du kunne bytte til AGAMREE fra en dag til en annen. Legen din vil fortelle deg hvilken dose med AGAMREE du skal ta.
- dersom du har en type svulst i binyrene som kalles feokromocytom, kan det hende at legen din må overvåke behandlingen din nærmere

VIKTIG: Esken med AGAMREE inneholder et pasientkort med viktig sikkerhetsinformasjon om binyrekrise. Ha dette kortet med deg til enhver tid.

Vektøkning

- AGAMREE kan øke appetitten og dermed vekten, hovedsakelig i de første månedene av behandlingen. Legen eller sykepleieren din vil gi deg kostholdsrad før og under behandlingen.

Pasienter med endret skjoldbruskkjertelfunksjon

- dersom du har hypotyreose (lavt stoffskifte /en underaktiv skjoldbruskkjertel) eller hypertyreose (høyt stoffskifte/ en overaktiv skjoldbruskkjertel), kan det hende at legen din må overvåke behandlingen din nærmere, eller endre dosen.

Øyerelaterte effekter

- dersom du eller noen i familien din har grønn stær (glaukom) (økt trykk i øyet), kan det hende at legen din må overvåke behandlingen din nærmere

Økt risiko for infeksjoner

AGAMREE kan redusere din naturlige motstand mot infeksjoner.

- dersom du har nedsatt immunrespons (på grunn av et immunsviktsyndrom, en sykdom eller på grunn av andre legemidler som undertrykker immunsystemet), kan det hende at legen din må overvåke behandlingen din nærmere
- dersom du får en infeksjon mens du behandles med AGAMREE, kan det hende at legen din må overvåke deg nærmere, og du kan trenge behandling med et ekstra steroidlegemiddel

Diabetes mellitus

- Bruk av AGAMREE i flere år kan øke sannsynligheten for at du utvikler diabetes mellitus ; det kan hende legen din vil sjekke blodsukkernivået ditt regelmessig.

Vaksinering

- dersom du skal vaksineres med levende svekkede eller levende vaksine, skal den gis minst 6 uker før behandlingen med AGAMREE starter.
- dersom du ikke har hatt vannkopper eller ikke har blitt vaksinert mot vannkopper, kan du diskutere vaksinasjon med legen din før du starter med AGAMREE.

Tromboemboliske hendelser

- dersom du har hatt tromboemboliske hendelser (en blodpropp i kroppen) eller en sykdom som øker risikoen for å få blodpropp, kan legen din måtte overvåke behandlingen din nærmere.

Nedsatt leverfunksjon

- dersom du har en leversykdom kan det hende legen må justere dosen din.

Barn

Ikke gi AGAMREE til barn under 4 år da det ikke er utprøvd hos denne pasientgruppen.

Andre legemidler og AGAMREE

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Fortell legen din dersom du tar noen av følgende legemidler:

- Legemidler som brukes til å behandle anfall og nevropatisk smerte, som karbamazepin eller fenytoin, da disse kan påvirke effekten av legemidlet
- Legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner (inkludert candidiasis og aspergillose) kjent som triazolol, som itrakonazol og vorikonazol, da disse kan påvirke effekten av legemidlet
- Antibiotika kjent som makrolider (som klaritromycin) eller «ketolider» (som telitromycin), da disse kan påvirke effekten av legemidlet
- Antibiotika kjent som rifamyciner, som rifampicin, da disse kan påvirke effekten av legemidlet
- Spironolakton eller eplerenon, kjent som kaliumsparende diuretika (vanndrivende) behandlinger (behandlinger som øker urinproduksjonen), som kan brukes til å senke blodtrykket og beskytte kardiovaskulær funksjon, da de kan ha lignende effekter som AGAMREE; Legen din må kanskje overvåke kaliumnivået og endre dosen av disse legemidlene
- Johannesurt (*Hypericum perforatum*), en naturmedisin som brukes til å behandle depresjon og emosjonelle lidelser, da disse kan påvirke effekten av legemidlet

Dersom du trenger en vaksine, snakk med legen din først (se avsnitt 2: «Bruk ikke AGAMREE»). Visse typer vaksiner (levende eller levende svekkede vaksiner) må tas minst 6 uker før du starter behandling med AGAMREE. I kombinasjon med AGAMREE kan disse vaksinene an utløse infeksjonen de skal forhindre.

Inntak av AGAMREE sammen med mat og drikke

Unngå grapefrukt og grapefruktjuice under behandling med AGAMREE, da disse kan påvirke effekten av legemidlet.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid

Dersom du er gravid, skal du ikke bruke AGAMREE så fremt legen din ikke har sagt du skal. Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, skal du bruke sikker prevensjon under behandling med AGAMREE.

Dyrestudier har vist at langtidsbehandling med AGAMREE kan svekke mannlig og kvinnelig fertilitet.

Kjøring og bruk av maskiner

Snakk med legen din om sykdommen din tillater deg å kjøre kjøretøy, inkludert sykkel, og bruke maskiner på en sikker måte. AGAMREE forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre bil, sykle eller bruke maskiner.

AGAMREE inneholder natriumbenzoat og natrium

AGAMREE inneholder 1 mg natriumbenzoat (E 211) i hver ml.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 7,5 ml, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker AGAMREE

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen av AGAMREE avhenger av kroppsvekten og alderen din.

Dersom du er 4 år eller eldre og vekten din er mindre enn 40 kg, er dosen vanligvis 6 mg per kg kroppsvekt, tatt én gang daglig.

Dersom du er 4 år eller eldre og vekten din er 40 kg eller mer, er dosen vanligvis 240 mg, tatt én gang daglig.

Dersom du får visse bivirkninger mens du tar AGAMREE (se avsnitt 4), kan legen din redusere dosen eller stoppe behandlingen midlertidig eller permanent. Legen din kan redusere dosen dersom du har en leversykdom.

Dette legemidlet tas gjennom munnen. AGAMREE kan tas med eller uten et måltid (se avsnitt 2 «Inntak av AGAMREE sammen med mat og drikke»).


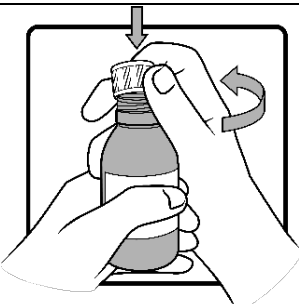
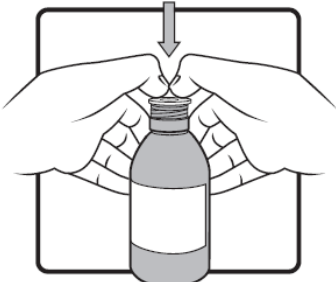
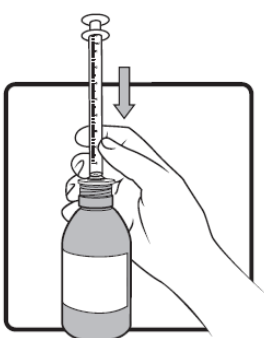
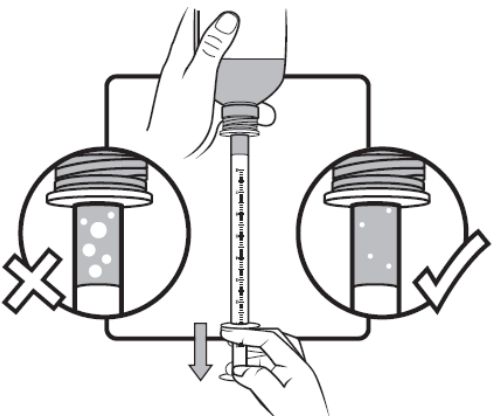
For å trekke opp legemidlet, bruk en av oralsprøytene som følger med i pakken. Bruk kun disse oralsprøytene når du måler opp dosen. Legen din vil fortelle deg hvor mye du må trekke opp med sprøyten for din daglige dose.

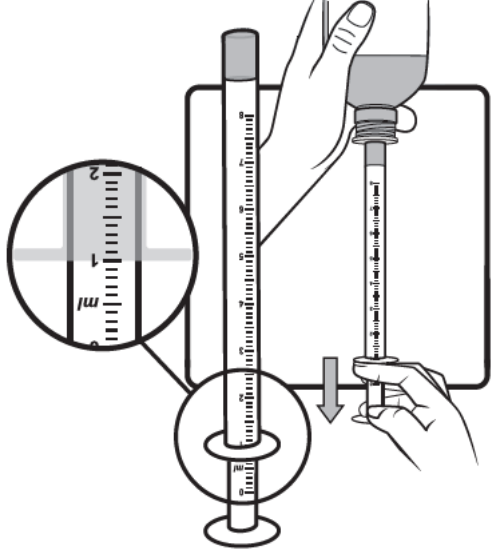
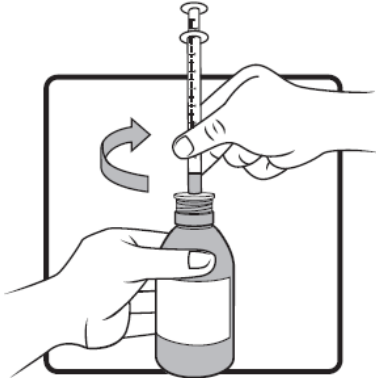
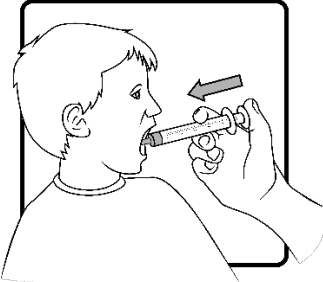
Omsorgspersoner bør hjelpe til med administrering av AGAMREE, spesielt med hensyn til bruk av oralsprøyter for å måle og administrere den foreskrevne dosen.

Rist flasken godt før du trekker opp legemidlet med sprøyten. Trekk opp dosen inn i oralsprøyten, og tøm deretter sprøyten umiddelbart og langsomt rett inn i munnen. Vennligst les instruksjonene nedenfor for mer informasjon om hvordan du måler og tar dosen riktig. Snakk med lege eller apotek dersom du er usikker på hvordan du skal bruke en oralsprøyte.

Etter å ha tatt den foreskrevne dosen, skal oralsprøyten demonteres og sprøyten og stempelet skylles under rennende kaldt vann fra springen og lufttørkes. Oppbevar den rengjorte oralsprøyten i pakken til neste bruk. En oralsprøyte skal bare brukes i opptil 45 dager. Etter denne tiden skal den kastes og den andre oralsprøyten som følger med i pakken brukes. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

HVORDAN DU SKAL TILBEREDE EN DOSE AV AGAMREE MIKSTUR, SUSPENSJON

Før du tar/gir AGAMREE		
Trinn 1	Pass på at det barnesikre lokket er godt festet og rist flasken godt.	
Trinn 2	Fjern det barnesikre lokket ved å trykke det ned og vri det mot klokken.	
Trinn 3	Sett flaskeadapteren godt inn i flasken. Dette skal gjøres første gang du åpner flasken. Adapteren må deretter forbli i flasken. Dersom du mister flaskeadapteren, rengjør den under kaldt rennende vann og lufttørk i minst 2 timer.	
Klargjøring av en dose med AGAMREE		
Trinn 4	Hold flasken loddrett. Før du setter spissen av oralsprøyten inn i flaskeadapteren, skyv stempelet helt ned mot spissen av oralsprøyten. Sett spissen godt inn i åpningen på flaskeadapteren	
Trinn 5	Hold oralsprøyten på plass og snu flasken forsiktig opp-ned. Trekk stempelet sakte ut til ønsket mengde legemiddel er trukket inn i oralsprøyten. Dersom det er store luftbobler i oralsprøyten (som vist på figuren til venstre) eller dersom du har trukket opp feil dose med AGAMREE, sett sprøytespissen godt inn i flaskeadapteren mens flasken står i	

	<p>loddrett stilling. Skyv stempelet helt ned slik at AGAMREE renner tilbake i flasken og gjenta trinn 4 til 6.</p>	
<p>Trinn 6</p>	<p>Sjekk dosen i milliliter (ml) som foreskrevet av legen din. Finn graderingen for å lese dosen i milliliter (ml) på stempelet som vist på bildet til høyre. På den avbildede skalaen tilsvarer hver linje 0,1 ml. I eksemplet vises en dose på 1 ml. Ikke ta mer enn den foreskrevne daglige dosen.</p>	
<p>Trinn 7</p>	<p>Snu hele flasken rett opp og fjern oralsprøyten forsiktig fra flasken.</p> <p>Ikke hold oralprøyten i stempelet, fordi stempelet kan løsne og komme ut.</p>	
<p>Å gi AGAMREE</p>		
<p>Trinn 8</p>	<p>Ikke bland legemidlet med væske før du gir det.</p> <p>Pasienten må sitte oppreist når legemidlet tas.</p> <p>Tøm sprøyten direkte inn i munnen. .</p> <p>Trykk forsiktig på stempelet for å tømme sprøyten. Ikke press stempelet inn med kraft.</p> <p>For å unngå fare for kvalning, ikke sprut legemidlet bak i munnen eller halsen.</p>	

Etter at AGAMREE er gitt		
Trinn 9	Lukk flasken med det barnesikre lokket etter hver bruk.	
Trinn 1 0	Demonter oralsprøyten, skyll den under rennende kaldt vann og lufttørk den før neste bruk. Hver oralsprøyte som følger med AGAMREE kan brukes i opptil 45 dager.	

Dersom du tar for mye av AGAMREE

Dersom du tar for mye av AGAMREE må du kontakte lege eller et sykehus for råd. Vis pakken med AGAMREE og dette pakningsvedlegget. Det kan være nødvendig med medisinsk behandling.

Dersom du har glemt å ta AGAMREE

Du skal ikke ta mer AGAMREE og skal ikke gjenta dosen.

Ta den neste dosen din til normal tid.

Snakk med legen din dersom du er usikker.

Dersom du avbryter behandling med AGAMREE

Ta AGAMREE så lenge legen din ber deg om det. Snakk med legen din før du avslutter behandlingen med AGAMREE, siden dosen må reduseres gradvis for å unngå uønskede bivirkninger.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Behandling med AGAMREE fører til svikt i binyrebarken. Snakk med legen din før du starter med AGAMREE (se avsnitt 2 for mer informasjon).

Følgende bivirkninger er rapportert med AGAMREE med en svært vanlig frekvens (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer):

- Et rundt ansikt (Cushingoid)
- Økning av kroppsvekt (vektøkning)
- Økt appetitt
- Irritabilitet
- Oppkast

Følgende bivirkninger er rapportert med en vanlig frekvens (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer):

- Magesmerter (buk smerter)
- Smerter i øvre del av magen (øvre buk smerter)
- Diaré
- Hodepine

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer AGAMREE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på flaskeetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Etter første åpning av AGAMREE, oppbevar flasken stående i kjøleskap (2 °C-8 °C). Legemidlet kan oppbevares i kjøleskapet i inntil 3 måneder.

Kast gjenværende legemiddel innen 3 måneder etter anbrudd av flasken.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av AGAMREE

Virkestoff er vamorolon. Hver ml suspensjon inneholder 40 mg vamorolon.

Andre innholdsstoffer er: sitronsyre (monohydrat) (E 330), dinatriumfosfat (E 339), glyserol (E 422), appelsinsmak, rensset vann, natriumbenzoat (E 211) (se avsnitt 2, «AGAMREE inneholder natriumbenzoat»), sukralose (E 955), xantangummi (E 415) og saltsyre (for pH-justering). Se avsnitt 2 «AGAMREE inneholder natriumbenzoat og natrium».

Hvordan AGAMREE ser ut og innholdet i pakningen

AGAMREE er en hvit til off-white mikstur, suspensjon. Den kommer i en ravfarget glassflaske med en barnesikker lukking av polypropylen med en foring av polyetylen med lav tetthet. Flasken inneholder 100 ml mikstur, suspensjon. Hver pakning inneholder én flaske, en flaskeadapter og to identiske oralsprøyter for dosering. Oralsprøytene er gradert fra 0 til 8 ml i trinn på 0,1 ml.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>