

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

AGAMREE 40 mg/ml peroralna suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml suspenzije vsebuje 40 mg vamorolona.

Pomožna snov z znanim učinkom

En ml suspenzije vsebuje 1 mg natrijevega benzoata (E 211).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Peroralna suspenzija.

Bela do umazano bela suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo AGAMREE je indicirano za zdravljenje Duchennove mišične distrofije (DMD) pri bolnikih, starih 4 leta ali več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom AGAMREE smejo uvesti samo zdravniki specialisti, ki imajo izkušnje z zdravljenjem Duchennove mišične distrofije.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek vamorolona je 6 mg/kg/enkrat na dan pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 40 kg.

Pri bolnikih, ki tehtajo 40 kg ali več, je priporočeni odmerek vamorolona 240 mg (kar ustreza 6 ml) enkrat na dan.

Dnevni odmerek se lahko zmanjša na 4 mg/kg/dan ali 2 mg/kg/dan glede na posameznikovo prenašanje zdravila. Bolnike je treba vzdrževati pri največjem odmerku, ki ga še prenašajo znotraj razpona odmerkov.

Preglednica 1: Preglednica za odmerjanje

Telesna masa (kg)	6 mg/kg/dan		4 mg/kg/dan		2 mg/kg/dan	
	Odmerek v mg	Odmerek v ml	Odmerek v mg	Odmerek v ml	Odmerek v mg	Odmerek v ml
12–13	72	1,8	48	1,2	24	0,6

Telesna masa (kg)	6 mg/kg/dan		4 mg/kg/dan		2 mg/kg/dan	
	Odmerek v mg	Odmerek v ml	Odmerek v mg	Odmerek v ml	Odmerek v mg	Odmerek v ml
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 in več	240	6	160	4	80	2

Če je zdravljenje trajalo več kot en teden, se odmerek vamorolona ne sme nenadoma zmanjšati (glejte poglavje 4.4). Odmerek je treba postopno zmanjševati več tednov, in sicer v korakih po približno 20 % glede na prejšnjo velikost odmerka. Trajanje uporabe posameznega zmanjšanega odmerka je treba prilagoditi glede na posameznikovo prenašanje zdravila.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughovi lestvici) odmerka ni treba prilagajati.

Priporočeni dnevni odmerek vamorolona za bolnike z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici) je 2 mg/kg/dan pri bolnikih s telesno maso do 40 kg in 80 mg pri bolnikih s telesno maso 40 kg in več (glejte poglavje 5.2). Bolniki s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) se ne smejo zdraviti z vamorolonom. Glejte poglavji 4.3 in 4.4.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila AGAMREE pri otrocih, mlajših od 4 let, nista bili dokazani.

Način uporabe

Zdravilo AGAMREE je namenjeno peroralni uporabi. Zdravilo AGAMREE se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Pred odmerjanjem je treba stekleničko pretresti, da se peroralna suspenzija ponovno dispergira.

Za odmerjanje odmerka zdravila AGAMREE v ml se sme uporabljati samo brizga za peroralno dajanje, ki je priložena zdravilu. V brizgo je treba izvleči ustrezni odmerek in ga vbrizgati neposredno v usta.

Brizgo za peroralno dajanje je treba po uporabi razstaviti, jo sprati s tekočo hladno vodo iz pipe in posušiti na zraku. Do naslednje uporabe jo je treba shranjevati v škatli. Brizga za peroralno dajanje se lahko uporablja do 45 dni, potem jo je treba zavreči in uporabiti drugo peroralno brizgo, priloženo pakiranju.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda okvara jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici).

Uporaba živih ali živih oslabiljenih cepiv v 6 tednih pred začetkom zdravljenja in med njim (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremembe v delovanju endokrinega sistema

Vamorolon povzroča spremembe v delovanju endokrinega sistema, zlasti pri kronični uporabi.

Poleg tega so lahko bolniki s spremenjenim delovanjem ščitnice ali feokromocitomom izpostavljeni večjemu tveganju za učinke na endokrini sistem.

Tveganje za adrenalno insuficienco

Vamorolon povzroči od odmerka odvisno in reverzibilno supresijo osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza, kar lahko povzroči sekundarno adrenalno insuficienco, ki lahko traja še več mesecev po prekinitvi dolgotrajnega zdravljenja. Stopnja nastale kronične adrenalne insuficiencie je pri bolnikih različna ter je odvisna od odmerka in trajanja zdravljenja.

Akutna adrenalna insuficienca (znana tudi kot adrenalna kriza) se lahko pojavi med obdobjem povečanega stresa ali če se odmerek vamorolona nenadoma zmanjša ali ukine. To stanje je lahko življenjsko nevarno. Simptomi adrenalne krize lahko vključujejo čezmerno utrujenost, nepričakovano šibkost, bruhanje, omotico ali zmedenost. Tveganje se zmanjša s postopnim zmanjševanjem odmerka ob njegovem zmanjšanju ali ukinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Med obdobji povečanega stresa, kot so akutna okužba, travmatske poškodbe ali kirurški poseg, je treba bolnike spremljati glede znakov akutne adrenalne insuficiencie, redno zdravljenje z zdravilom AGAMREE pa je treba začasno dopolniti s sistemskim hidrokortizonom, da se prepreči tveganje za adrenalno krizo. Podatkov o učinkih povečanja odmerka zdravila AGAMREE za primere povečanega stresa ni na voljo.

Bolnikom je treba svetovati, naj imajo pri sebi opozorilno kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne varnostne informacije v podporo hitremu prepoznanju in zdravljenju adrenalne krize.

Po nenadni prekinitvi zdravljenja z glukokortikoidi se lahko pojavi tudi steroidni „odtegnitveni sindrom“, ki navidez ni povezan z adrenokortikalno insuficienco. Ta sindrom vključuje simptome, kot so anoreksija, navzea, bruhanje, letargija, glavobol, povišana telesna temperatura, bolečina v sklepih, deskvamacija, mialgija in/ali izguba telesne mase. Ti učinki naj bi bili posledica nenadne spremembe koncentracije glukokortikoidov in ne nizkih ravni glukokortikoidov.

Prehod z zdravljenja z glukokortikoidi na zdravilo AGAMREE

Bolniki lahko preidejo s peroralnega zdravljenja z glukokortikoidi (kot sta prednizon ali deflazakort) na zdravilo AGAMREE, ne da bi morali zdravljenje prekiniti ali odmerek glukokortikoida predhodno zmanjšati. Bolniki, ki so predhodno kronično uporabljali glukokortikoide, naj začnejo jemati zdravilo AGAMREE v odmerku 6 mg/kg/dan, da se zmanjša tveganje za adrenalno krizo.

Povečanje telesne mase

Vamorolon je povezan z od odmerka odvisnim povečanjem teka in pridobivanjem telesne mase, zlasti v prvih mesecih zdravljenja. Pred zdravljenjem z zdravilom AGAMREE in med njim je treba

zagotoviti starosti primerne prehranske nasvete v skladu s splošnimi priporočili za prehrano bolnikov z DMD.

Premisleki za uporabo pri bolnikih s spremenjenim delovanjem ščitnice

Presnovni očistek glukokortikoidov se lahko zmanjša pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ščitnice in poveča pri bolnikih s čezmerno delujočo ščitnico. Čeprav ni znano, ali spremembe v delovanju ščitnice vplivajo tako tudi na vamorolon, bo pri teh bolnikih morda treba odmerek prilagoditi.

Oftalmološki učinki

Glukokortikoidi lahko povzročijo posteriorne subkapsularne katarakte, glavkom s potencialno poškodbo vidnega živca, in lahko povečajo tveganje za sekundarne očesne okužbe, ki jih povzročajo bakterije, glivice ali virusi.

Tveganje za oftalmološke učinke pri uporabi zdravila AGAMREE ni znano.

Povečano tveganje za okužbe

Zaviranje vnetnega odziva in delovanja imunskega sistema lahko poveča dovzetnost za okužbe in njihovo resnost. Lahko pride do aktivacije latentnih okužb ali poslabšanja sočasnih okužb. Klinična slika je lahko pogosto atipična, resne okužbe so lahko prikriti in so lahko že v napredovalem stadiju, preden se jih prepozna.

Te okužbe so lahko hude in včasih smrtne.

Čeprav v kliničnih študijah pri zdravljenju z vamorolonom niso opazili povečane pojavnosti ali resnosti okužb, maloštevilne dolgoročne izkušnje ne omogočajo izključitve povečanega tveganja za okužbe.

Razvoj okužb je treba spremljati. Pri bolnikih s simptomi okužbe je treba med kroničnim zdravljenjem z vamorolonom uporabljati diagnostične in terapevtske strategije. Pri bolnikih, ki se zdravijo z vamorolonom in imajo zmerno ali hudo okužbo, je treba razmisliti o dodajanju hidrokortizona.

Sladkorna bolezen

Dolgotrajno zdravljenje s kortikosteroidi lahko poveča tveganje za sladkorno bolezen.

V kliničnih študijah z vamorolonom niso opazili klinično pomembnih sprememb v presnovi glukoze, dolgoročnih podatkov pa je malo. Pri bolnikih, ki so kronično zdravljeni z vamorolonom, je treba raven glukoze v krvi redno spremljati.

Cepljenje

Pri bolnikih, ki se zdravijo z glukokortikoidi, je lahko odziv na živa ali oslabljena živa cepiva spremenjen.

Tveganje, povezano z zdravilom AGAMREE, ni znano.

Živa oslabljena ali živa cepiva je treba uporabiti vsaj šest tednov pred začetkom zdravljenja z zdravilom AGAMREE.

Pri bolnikih brez anamneze noric ali tistih, ki niso bili cepljeni proti njim, je treba pred zdravljenjem z zdravilom AGAMREE začeti cepljenje proti virusu varicella zoster.

Trombembolični dogodki

Opazovalne študije z glukokortikoidi so pokazale povečano tveganje za trombembolijo (vključno z vensko trombembolijo), zlasti pri večjih kumulativnih odmerkih glukokortikoidov.

Tveganje, povezano z zdravilom AGAMREE, ni znano. Pri bolnikih, ki so ali bi lahko bili nagnjeni k trombemboličnim dogodkom, je treba zdravilo AGAMREE uporabljati previdno.

Anafilaksija

Pri bolnikih, ki so prejeli glukokortikoidno zdravljenje, so se pojavili redki primeri anafilaksije.

Vamorolon ima strukturne podobnosti z glukokortikoidi in ga je treba uporabljati previdno, kadar ga prejemajo bolniki z znano preobčutljivostjo za glukokortikoide.

Okvara jeter

Vamorolona niso proučevali pri bolnikih s hudo, predhodno obstoječo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) in se pri teh bolnikih ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Substrati UGT

Možnosti interakcij med zdravili, ki vključujejo UGT, niso bile v celoti ocenjene, zato se je treba izogibati sočasni dajanju vseh zaviralcev UGT oziroma jih uporabljati previdno, če so z medicinskega vidika potrebni.

Pomožne snovi

Natrijev benzoat

En ml zdravila vsebuje 1 mg natrijevega benzoata, kar ustreza 100 mg/100 ml.

Natrij

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 7,5 ml, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Vamorolon deluje kot antagonist mineralokortikoidnih receptorjev. Uporaba vamorolona v kombinaciji z antagonistom mineralokortikoidnih receptorjev lahko poveča tveganje za hiperkaliemijo. Pri bolnikih, ki so jemali vamorolon samostojno ali v kombinaciji z eplerenonom ali spironolaktonom, niso opazili primerov hiperkaliemije. Priporočljivo je spremljanje ravni kalija en mesec po začetku uporabe kombinacije vamorolona in antagonista mineralokortikoidnih receptorjev. V primeru hiperkaliemije je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka antagonista mineralokortikoidnih receptorjev.

Farmakokinetične interakcije

Učinek drugih zdravil na vamorolon

Sočasno dajanje z močnim zaviralcem encima CYP3A4 itrakonazolom je pri zdravih osebah povečalo površino pod krivuljo plazemske koncentracije vamorolona po času za 1,45-krat. Če se vamorolon uporablja skupaj z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. telitromicinom, klaritromicinom, vorikonazolom, sokom grenivke), je priporočeni odmerek 4 mg/kg/dan.

Močni induktorji CYP3A4 ali močni induktorji PXR (npr. karbamazepin, fenitoin, rifampicin, šentjanževka) lahko zmanjšajo koncentracije vamorolona v plazmi in povzročijo pomanjkanje učinkovitosti, zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja, ki niso močni induktorji aktivnosti CYP3A4. Pri sočasni uporabi z zmernim induktorjem PXR ali CYP3A4 je potrebna previdnost, saj se lahko koncentracija vamorolona v plazmi pomembno zmanjša.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi vamorolona pri nosečnicah ni na voljo. Študije reproduktivne toksičnosti vamorolona pri živalih niso bile izvedene. Glukokortikoidi so bili v študijah na živalih povezani z različnimi vrstami malformacij (razcep neba, skeletne malformacije), vendar pomen pri ljudeh ni znan.

Zdravilo AGAMREE se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z vamorolonom.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom AGAMREE uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Podatkov o izločanju vamorolona ali njegovih presnovkov v materino mleko ni. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom AGAMREE je treba prekiniti dojenje.

Plodnost

Kliničnih podatkov o učinkih vamorolona na plodnost ni.

Pri psih je dolgotrajno zdravljenje z vamorolonom zaviralo plodnost samcev in samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo AGAMREE nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri uporabi vamorolona v odmerku 6 mg/kg/dan, so cushingoidne značilnosti (28,6 %), bruhanje (14,3 %), povečana telesna masa (10,7 %) in razdražljivost (10,7 %). Ti učinki so odvisni od odmerka, o njih se običajno poroča v prvih mesecih zdravljenja in se z nadaljevanjem zdravljenja sčasoma zmanjšujejo ali stabilizirajo.

Vamorolon povzroči supresijo osi hipotalamus–hipofiza–nadledvična žleza, ki je povezana z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Akutna adrenalna insuficienca (adrenalna kriza) je resen učinek, ki se lahko pojavi v obdobju povečanega stresa ali če se odmerek vamorolona nenadoma zmanjša ali ukine (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni glede na klasifikacijo organskih sistemov MedDRA in pogostnosti. Preglednica vsebuje neželene učinke pri bolnikih, ki so se zdravili v s placebom nadzorovani študiji in so prejeli vamorolon 6 mg/kg/dan (skupina 1). Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$) (vključno s posameznimi primeri), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Neželeni učinki

Organski sistemi	Neželeni učinek (prednostni izraz)	Pogostnost
Bolezni endokrinega sistema	cushingoidne značilnosti	zelo pogosti
Presnovne in prehranske motnje	povečanje telesne mase povečan tek	zelo pogosti
Psihiatrične motnje	razdražljivost	zelo pogosti
Bolezni prebavil	bruhanje bolečine v trebuhu bolečine v zgornjem delu trebuha driska	zelo pogosti pogosti pogosti pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti

Opis izbranih neželenih učinkov

Cushingoidne značilnosti

Cushingoidne značilnosti (hiperkortizolizem) so bile najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali pri uporabi vamorolona v odmerku 6 mg/kg/dan (28,6 %). V skupini, ki je prejela vamorolon v odmerku 2 mg/kg/dan (6,7 %), je bila pogostnost cushingoidnih značilnosti manjša. V klinični študiji so o cushingoidnih značilnostih poročali kot o blagem do zmernem „prirastu telesne mase na obrazu“ ali „okroglem obrazu“. Večina bolnikov je imela cushingoidne značilnosti v prvih šestih mesecih zdravljenja (28,6 % v 0. do 6. mesecu v primerjavi s 3,6 % v 6. do 12. mesecu pri vamorolonu v odmerku 6 mg/kg/dan), zato zdravljenja ni bilo treba prekiniti.

Vedenjske težave

V prvih šestih mesecih zdravljenja so poročali o vedenjskih težavah, in sicer pogosteje pri zdravljenju z vamorolonom v odmerku 6 mg/kg/dan (21,4 %) kot pri zdravljenju z vamorolonom v odmerku 2 mg/kg/dan (16,7 %) ali placebom (13,8 %), zaradi povečane pogostnosti dogodkov, opisanih kot blaga razdražljivost (10,7 % pri odmerku 6 mg/kg/dan, pri nobenem bolniku, ki je prejel 2 mg/kg/dan ali placebo). Večina vedenjskih težav se je pojavila v prvih treh mesecih zdravljenja in je izzvenela brez prekinitve zdravljenja. Od 6. do 12. meseca se je pogostnost vedenjskih težav zmanjšala pri obeh odmerkih vamorolona (10,7 % pri odmerku 6 mg/kg/dan in 7,1 % pri odmerku 2 mg/kg/dan).

Pridobivanje telesne mase

Vamorolon je povezan s povečanjem teka in telesne mase. O večini dogodkov povečanja telesne mase v skupini, ki je prejela vamorolon v odmerku 6 mg/kg/dan, so poročali v prvih šestih mesecih zdravljenja (17,9 % v 0. do 6. mesecu v primerjavi z 0 % v 6. do 12. mesecu). Prirast telesne mase je bil podoben z vamorolonom v odmerku 2 mg/kg/dan (3,3 %) in placebom (6,9 %). Pred zdravljenjem z zdravilom AGAMREE in med njim je treba zagotoviti starosti primerne prehranske nasvete v skladu s splošnimi priporočili za prehrano bolnikov z DMD (glejte poglavje 4.4).

Odtegnitveni znaki in simptomi

Nenadno zmanjšanje ali ukinitve dnevnega odmerka vamorolona po daljšem zdravljenju, ki traja več kot en teden, lahko privede do adrenalne krize (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrična populacija

Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih z DMD, ki so se zdravili z vamorolonom, so si bili pri bolnikih, starih štiri leta ali več, po pogostnosti in vrsti podobni.

Vrsta in pogostnost neželenih učinkov pri bolnikih, starejših od sedem let, sta bili skladni s tistimi, ki so jih opazili pri bolnikih, starih od štiri do sedem let. Na voljo ni podatkov o učinkih vamorolona na razvoj v puberteti.

Pri bolnikih, mlajših od pet let, so opazili večjo pogostnost vedenjskih težav kot pri bolnikih, starih pet let ali več, ki so se zdravili z vamorolonom v odmerku 2–6 mg/kg/dan.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravljenje akutnega prevelikega odmerka je s takojšnjim podpornim in simptomatskim zdravljenjem. V poštev lahko prideta izpiranje želodca ali izzvano bruhanje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: še ni dodeljena, oznaka ATC: še ni bila dodeljena

Mehanizem delovanja

Vamorolon je disociativni kortikosteroid, ki se selektivno veže na glukokortikoidni receptor, kar sproži protivnetne učinke z zaviranjem genskih prepisov, ki jih posreduje NF- κ B, vendar povzroči manjšo aktivacijo prepisovanja drugih genov. Poleg tega zavira aktivacijo mineralokortikoidnega receptorja z aldosteronom. Zaradi posebne zgradbe ni verjetno, da bi bil vamorolon substrat za 11 β -hidroksisteroid dehidrogenazo, zato ne pride do povečanja njegovega delovanja v lokalnih tkivih. Natančen mehanizem, ki povzroči terapevtske učinke vamorolona pri bolnikih z DMD, ni znan.

Farmakodinamični učinki

Vamorolon je v kliničnih študijah povzročil od odmerka odvisno zmanjšanje jutranjih ravni kortizola. V kliničnih študijah z vamorolonom je bilo opaženo od odmerka odvisno povečanje hemoglobina, vrednosti hematokrita, števila eritrocitov, števila levkocitov in števila limfocitov. Pomembnih sprememb v povprečnem številu nevtrofilcev ali v nezrelih granulocitih niso opazili. Vrednosti holesterola iz lipoproteinov visoke gostote (HDL) in trigliceridov so se povečale glede na velikost odmerka. Do 30. meseca zdravljenja ni bilo pomembnega učinka na presnovo glukoze.

V nasprotju s kortikosteroidi v kliničnih študijah po 48 tednih uporabe vamorolona ni prišlo do zmanjšanja presnove kosti, izmerjene z označevalci kostne premene, niti do pomembnega zmanjšanja parametrov mineralizacije ledvene hrbtenice, izmerjene z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (dual-Energy X-Ray Absorptiometry, DXA). Tveganje za zlome kosti pri bolnikih z DMD, zdravljenih z vamorolonom, ni bilo ugotovljeno.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila AGAMREE za zdravljenje DMD so ocenili v študiji 1, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, z vzporednimi skupinami, placebom in primerjalno učinkovino nadzorovani študiji, ki je trajala 24 tednov, čemur je sledila dvojno slepa podaljšana faza. Populacija v študiji je bila sestavljena iz 121 pediatričnih bolnikov moškega spola, ob vključitvi v študijo starih od 4 do < 7 let, s potrjeno diagnozo DMD, ki še niso bili zdravljeni s kortikosteroidi in so bili pokretni.

V študiji 1 je bilo 121 bolnikov randomiziranih v eno od naslednjih zdravljenj: z vamorolonom 6 mg/kg/dan (n = 30), vamorolonom 2 mg/kg/dan (n = 30), primerjalno učinkovino prednizonom

0,75 mg/kg/dan (n = 31) ali placebom (n = 30). Po 24 tednih (1. obdobje, primarna analiza učinkovitosti) so bolnike, ki so prejeli prednizon ali placebo, glede na prvotno opredeljeno shemo randomizacije preusmerili bodisi na vamorolon 6 mg/kg/dan ali 2 mg/kg/dan za nadaljnjih 20 tednov zdravljenja (2. obdobje).

V študiji 1 so učinkovitost ocenjevali z oceno spremembe hitrosti vstajanja od izhodiščne vrednosti do 24. tedna v preskusu Time To Stand (TTSTAND) po jemanju vamorolona 6 mg/kg/dan v primerjavi s placebom. Vnaprej določena hierarhična analiza relevantnih sekundarnih opazovanih dogodkov je vključevala spremembo glede na izhodiščno hitrost v preskusu TTSTAND ob jemanju vamorolona 2 mg/kg/dan v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, in spremembo v prehojeni razdalji v šestih minutah (6 Minute Walk Test, 6MWT) v primerjavi z izhodiščno vrednostjo ob jemanju vamorolona 6 mg/kg/dan, čemur je sledil odmerek 2 mg/kg/dan, v primerjavi s placebom.

Zdravljenje z vamorolonom 6 mg/kg/dan in 2 mg/kg/dan je privedlo do statistično pomembnega izboljšanja spremembe hitrosti v preskusu TTSTAND in spremembe razdalje v preskusu 6MWT med izhodišnim in 24. tednom v primerjavi s placebom (glej preglednico 2). Študija 1 ni bila zasnovana za vzdrževanje skupne stopnje napake tipa I za primerjavo vsake skupine, ki je prejela vamorolon, s prednizonom, zato je celovita ocena razlik v zdravljenju med opazovanimi dogodki, izraženimi v odstotni spremembi od izhodišča, s 95 % intervali zaupanja, predstavljena na sliki 1 za te opazovane dogodke.

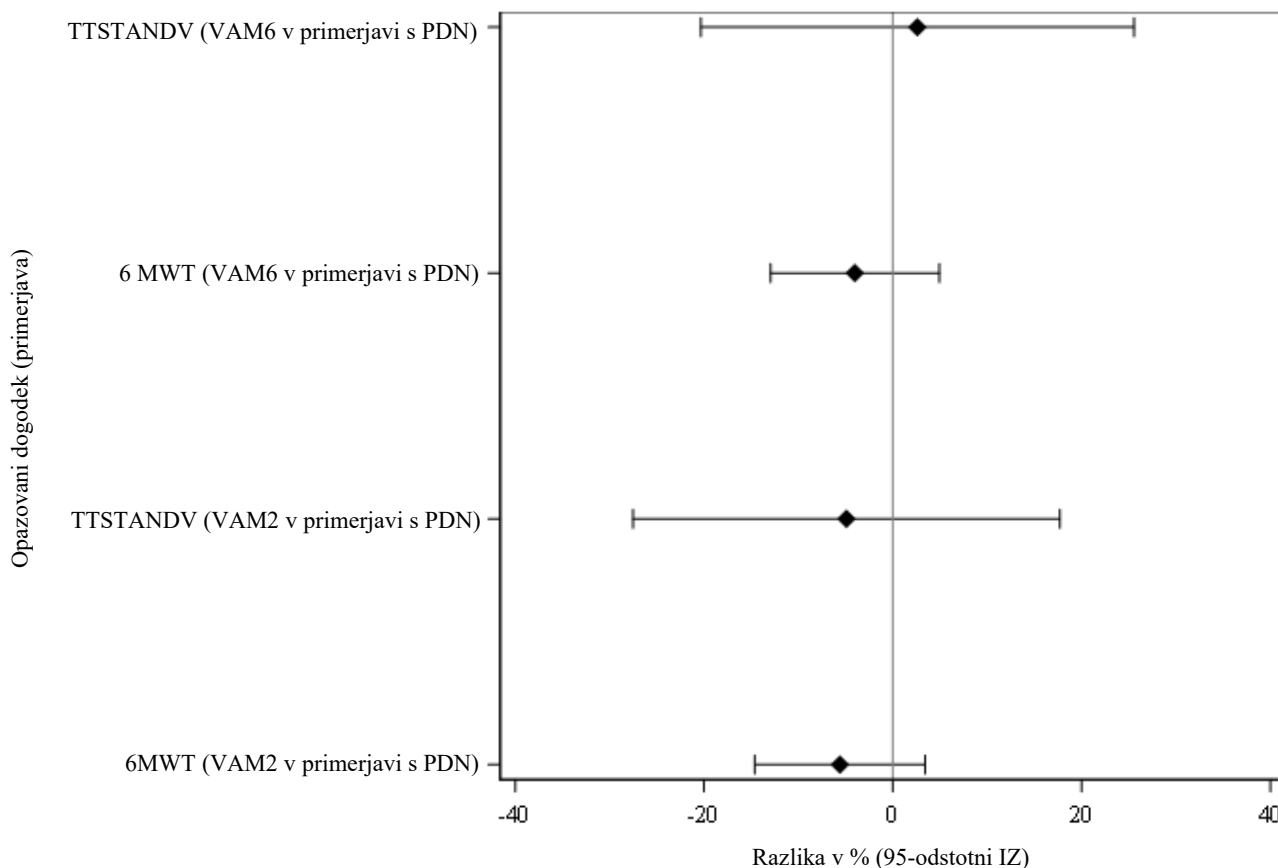
Preglednica 3: Analiza sprememb glede na izhodiščno vrednost pri uporabi vamorolona 6 mg/kg/dan ali vamorolona 2 mg/kg/dan v primerjavi s placebom v 24. tednu (študija 1)

Hitrost TTSTAND (dvigi/sek)/TTSTAND v sekundah (sek/dvig)	placebo	Vam 2 mg/kg/dan	Vam 6 mg/kg/dan	Pred 0,75 mg/kg/dan
Izhodiščno povprečje dvigi/sek	0,20	0,18	0,19	0,22
Izhodiščno povprečje sek/dvig	5,555	6,07	5,97	4,92
Povprečna sprememba po 24 tednih dvigi/sek	-0,012	0,031	0,046	0,066
Izboljšanje v sek/dvig	-0,62	0,31	1,05	1,24
Razlika v primerjavi s placebom* dvigi/sek	-	0,043	0,059	ni navedeno
sek/dvig	-	(0,007 ; 0,079)	(0,022 ; 0,095)	ni navedeno
p-vrednost	-	0,927 (0,042 ; 1,895)	1,67 (0,684 ; 2,658)	ni navedeno
p-vrednost	-	0,020	0,002	ni navedeno
Razdalja 6MWT (v metrih)	placebo	Vam 2 mg/kg/dan	Vam 6 mg/kg/dan	Pred 0,75 mg/kg/dan
Izhodiščno povprečje (m)	354,5	316,1	312,5	343,3
Povprečna sprememba po 24 tednih	-11,4	+25,0	+24,6	+44,1
Razlika v primerjavi s placebom*	-	36,3	35,9	ni navedeno
p-vrednost	-	(8,3 ; 64,4)	(8,0 ; 63,9)	ni navedeno
p-vrednost	-	0,011	0,012	ni navedeno

Povprečne spremembe in razlike so na modelu temelječa povprečja po metodi najmanjših kvadratov (LSM) in povprečne razlike.

Pozitivne številke pomenijo izboljšanje v primerjavi z izhodiščno vrednostjo. *Razlike v LSM, predstavljene s 95-odstotnim IZ

Slika 1 Primerjave med vamorolonom in prednizonom v časovno merjenih preskusih motorične funkcije, analizirane kot odstotne spremembe od izhodišča (populacija mITT- 1)



Podatki iz preskusov se standardizirajo tako, da se kot opazovani dogodek uporabi odstotna sprememba glede na izhodišče. Percentilne spremembe se izračunajo kot $(\text{vrednost ob obisku} - \text{izhodiščna vrednost}) / \text{izhodiščna vrednost} \times 100\%$. VAM: vamorolon, PDN: prednizon
Vse vrednosti sprememb v odstotkih iz obeh opazovanih dogodkov se vnesejo v en sam statistični model (MMRM).

Za vamorolon 6 mg/kg/dan so bile izboljšave pri vseh preskušanih meritvah delovanja spodnjih okončin, opažene v 24. tednu zdravljenja, večinoma ohranjene 48 tednov zdravljenja, medtem ko so bili rezultati merjenja učinkovitosti za odmerek vamorolona 2 mg/kg/dan precej neskladni, z zmanjšanjem relevantnih parametrov izidov funkcioniraja v 48. tednu, tj. hitrosti TTSTAND in 6MWT, pri čemer so bile dosežene klinično pomembne razlike v primerjavi z odmerkom 6 mg/kg/dan, vendar le minimalno znižanje ocene NSAA.

Pokazalo se je, da so bolniki, ki so v študiji 1 prešli s prednizona 0,75 mg/kg/dan v 1. obdobju na vamorolon 6 mg/kg/dan v 2. obdobju, ohranili korist v smislu teh opazovanih dogodkov motorične funkcije, medtem ko so pri bolnikih, ki so prešli na vamorolon 2 mg/kg/dan, opazili zmanjšanje.

V izhodišču so bili otroci v skupini, ki je prejela vamorolon, po višini (mediana Z-vrednosti višine $-0,74$ SD za 2 mg/kg/dan in $-1,04$ SD za 6 mg/kg/dan) manjši od otrok, ki so prejeli placebo ($-0,54$ SD) ali prednizon 0,75 mg/kg/dan ($-0,56$ SD). Sprememba percentila višine in Z-vrednosti višine je bila podobna pri otrocih, ki so se 24 tednov zdravili z vamorolonom ali placebom, medtem ko se je pri zdravljenju s prednizonom zmanjšala. V študiji 1 se vrednosti percentilov višine in Z-vrednosti v 48-tedenskem obdobju študije z vamorolonom niso znižale. S prehodom s prednizona po 24 tednih v 1. obdobju na vamorolon v 2. obdobju sta se povprečna in mediana Z-vrednost telesne višine do 48. tedna zvišali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Vamorolon se dobro absorbira in se hitro porazdeli po tkivih. Po peroralnem zaužitju s hrano je mediana T_{max} približno 2 uri (razpon od 0,5 do 5 ur).

Učinek hrane

Ob uporabi vamorolona med jedjo se je vrednost C_{max} zmanjšala za do 8 %, vrednost T_{max} pa odložila za eno uro v primerjavi z jemanjem na tešče. Skupna sistemska absorpcija, merjena z AUC, se je pri jemanju vamorolona s hrano povečala za do 14 %. Opažene razlike v absorpciji ne vodijo do klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti, zato se lahko vamorolon daje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve vamorolona pri bolniku z DMD s telesno maso 20 kg, ki jemlje vamorolon, je 28,5 l, kar temelji na populacijski farmakokinetični analizi. Vezava na beljakovine je 88,1 % *in vitro*. Razmerje med krvjo in plazmo je približno 0,87.

Biotransformacija

Vamorolon se presnavlja prek več poti faze I in faze II, kot so glukuronidacija, hidroksilacija in redukcija. Glavni presnovki v plazmi in urinu nastajajo z neposredno glukuronidacijo, pa tudi s hidrogenacijo in naknadno glukuronidacijo. Vpletenost specifičnih encimov UGT in CYP v presnovo vamorolona ni bila dokončno dokazana.

Izločanje

Glavna pot izločanja je presnova z naknadnim izločanjem presnovkov v urin in blato. Glede na populacijsko farmakokinetično analizo je očistek vamorolona pri bolniku z DMD s telesno maso 20 kg, ki jemlje vamorolon, 58 l/h. Končni razpolovni čas izločanja vamorolona pri otrocih z DMD je približno dve uri.

Približno 30 % odmerka vamorolona se izloči z blatom (15,4 % nespremenjenega), 57 % odmerka vamorolona pa se izloči z urinom v obliki presnovkov (< 1 % nespremenjenega). Glavni presnovki v urinu so glukuronidi.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika je linearna, izpostavljenost vamorolonu pa se povečuje sorazmerno z enkratnim ali večkratnimi odmerki. Vamorolon se ob večkratnem dajanju ne kopiči.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Pri ljudeh so proučevali učinek zmerne okvare jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici) vamorolona. Vrednosti C_{max} in AUC_{0inf} vamorolona sta bili pri bolnikih z zmerno okvaro jeter približno 1,7- in 2,6-krat višji kot pri zdravih odraslih, ujemajočih glede na starost, telesno maso in spol. Odmerek zdravila AGAMREE je pri bolnikih z zmerno okvaro jeter treba zmanjšati na 2 mg/kg/dan pri bolnikih, ki tehtajo do do 40 kg, in na 80 mg pri bolnikih s telesno maso 40 kg in več.

Na podlagi razpoložljivih podatkov je povečanje izpostavljenosti vamorolonu sorazmerno z resnostjo jetrne disfunkcije. Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (razred A po Child-Pughovi lestvici) ni pričakovati znatnega povečanja izpostavljenosti, zato se prilagajanje odmerka ne priporoča. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) ni izkušenj z vamorolonom (glejte poglavje 4.3), zato se ga pri njih ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Kliničnih izkušenj pri bolnikih z ledvično okvaro ni. Vamorolon se prek ledvic ne izloča nespremenjen, povečanje izpostavljenosti zaradi okvare ledvic pa je malo verjetna.

S prenašalci posredovane interakcije

Vamorolon ni zaviralec P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 ali BSEP. Vamorolon *in vitro* kaže šibko zaviranje prenašalcev OAT3 in MATE2-K. Vamorolon ni substrat P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K ali BSEP.

Pediatrična populacija

V stanju dinamičnega ravnovesja je glede na oceno populacijske farmakokinetične analize pri otrocih (v starostni skupini 4–7 let) po dajanju 6 mg/kg vamorolona dnevno geometrijska srednja vrednost vamorolona C_{max} 1200 ng/ml (CV% = 26,8), geometrijska srednja vrednost AUC pa 3650 ng/ml.h.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Pri ponavljajočem dajanju vamorolona je pri miših in psih prišlo do prehodnega povečanja trigliceridov in holesterola ter jetrnih encimov. Žariščno vnetje/nekroza jeter, ki so ga opazili pri obeh vrstah, se je morda razvila kot posledica hipertrofije jetrnih celic in vakuolizacije z vsebnostjo glikogena ter akumulacije lipidov, kar verjetno kaže na stimulacijo glukoneogeneze.

Dolgotrajno odmerjanje vamorolona je povzročilo tudi atrofijo skorje nadledvične žleze pri miših in psih, kar gre pripisati znani supresiji osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza, ki jo povzročajo glukokortikoidna zdravila.

Primarno protivnetno delovanje vamorolona je nadalje povzročilo blago do zmerno zmanjšanje števila limfocitov v vranici, timusu in limfnih vozlih pri obeh vrstah. Neželeni učinki v jetrih in nadledvičnih žlezah ter limfoidne spremembe pri miših in psih so se pojavili brez varnostne meje, kar zadeva največji priporočeni odmerek pri ljudeh (MRHD – maximum human recommended dose) na podlagi AUC.

Genotoksičnost in kancerogenost

Vamorolon v sklopu standardnih preskusov ni imel genotoksičnega potenciala. Študij karcinogenosti z vamorolonom niso izvedli, vendar pa odsotnost predneoplastičnih lezij v študijah dolgoročne toksičnosti in izkušnje z drugimi glukokortikoidi ne kažejo na posebno tveganje kancerogenosti.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

Standardnih študij reproduktivne in razvojne toksičnosti niso izvedli. Vamorolon v študiji kronične toksičnosti pri miših ni negativno vplival na razvoj sperme in reproduktivnih tkiv. Po kroničnem odmerjanju pri psih so v testisih opazili nepopolno reverzibilno degeneracijo spermatocitov/spermatidov, kar je privedlo do oligospermije in debrisa zarodnih celic v epididimisih. Poleg tega so bile prostate zmanjšane in so vsebovale manj izločka.

Pri psih je dolgotrajno ponavljajoče se odmerjanje dodatno privedlo do delno reverzibilne obojestranske odsotnosti *corpora lutea* v jajčnikih. Zaviranje moške in ženske plodnosti je posledica znanega vpliva dolgotrajnega zdravljenja z glukokortikoidi na os hipotalamus-hipofiza-gonade in se je razvilo brez varnostne meje, kar zadeva MRHD na podlagi AUC.

Toksičnost pri mladičih živali

Glavni ciljni organi vamorolona pri mladičih (samcih in samicah) so isti kot pri odraslih miših, kot sta atrofija skorje nadledvične žleze in neželena hepatocelularna degeneracija/nekroza, povezana z vamorolonom.

Učinki, povezani z vamorolonom, ki so jih opazili izključno pri mladičih miši, so bili ne-neželeni učinki skrajšanja golenice in dolžine telesa pri samcih in samicah ter so bili pripisani indukciji počasnejše rasti. Poleg tega so pri samicah odkrili acinarno celično hipertrofijo mandibularnih žlez slinavk. Medtem ko je zaviranje rasti dobro znan učinek, povezan z zdravljenjem otrok z glukokortikoidi, pomen ugotovitev v zvezi z žlezo slinavko pri otrocih ni znan. Pri ravni brez opaženega škodljivega učinka (NOAEL - no observed adverse effect level) za splošno toksičnost pri mladih mišjih samcih in samicah ni nobene varnostne meje v zvezi z izpostavljenostjo ljudi pri MRHD.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

citronska kislina (monohidrat) (E 330)
dinatrijev fosfat (E 339)
glicerol (E 422)
aroma pomaranče
prečiščena voda
natrijev benzoat (E 211)
sukraloza (E 955)
ksantanski gumi (E 415)
klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pred odprtjem

2 leti

Po prvem odprtju:

3 meseci

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C) v pokončnem položaju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenička iz stekla jantarne barve, ki vsebuje 100 ml peroralne suspenzije, s polipropilensko za otroke varnim pokrovčkom z vložkom iz polietilena nizke gostote.

Eno pakiranje vsebuje eno stekleničko, en nastavek za stekleničko (iz polietilena nizke gostote) in dve enaki brizgi za peroralno dajanje (iz polietilena nizke gostote), graduirani od 0 do 8 ml v korakih po 0,1 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Posamezna brizga za peroralno dajanje, ki je priložena zdravilu AGAMREE, se lahko uporablja do 45 dni.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1776/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja**

Opozorilna kartica za bolnika

Ta bolnik se dolgotrajno zdravi z zdravilom AGAMREE (vamorolon), disociativnim kortikosteroidom za kronično zdravljenje Duchennove mišične distrofije, zato je fizično odvisen od vsakodnevnega jemanja steroidov kot ključnega zdravila.

Če se bolnik slabo počuti (čezmerna utrujenost, nepričakovana šibkost, bruhanje, driska, omotica ali zmedenost), je treba pomisliti na akutno adrenalno insuficienco ali adrenalno krizo.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

AGAMREE 40 mg/ml peroralna suspenzija
vamorolon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml peroralne suspenzije vsebuje 40 mg vamorolona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrijev benzoat (E 211). Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna suspenzija

1 steklenička s 100 ml peroralne suspenzije
1 nastavek za stekleničko
dve 8-mililitrski brizgi za peroralno dajanje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo dobro pretresite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju shranjujte stekleničko v hladilniku v pokončnem položaju.
Morebitno preostalo suspenzijo zavrzite v 3 mesecih po prvem odprtju.

Datum prvega odprtja zdravila:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1776/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

AGAMREE

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA STEKLENIČKI****1. IME ZDRAVILA**

AGAMREE 40 mg/ml peroralna suspenzija
vamorolon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml peroralne suspenzije vsebuje 40 mg vamorolona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrijev benzoat (E 211). Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna suspenzija

100 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo dobro pretresite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Po prvem odprtju shranjujte stekleničko v hladilniku v pokončnem položaju.
Morebitno preostalo suspenzijo zavrzite v 3 mesecih po prvem odprtju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1776/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Navedba smiselno ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

AGAMREE 40 mg/ml peroralna suspenzija vamorolon

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo AGAMREE in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo AGAMREE
3. Kako jemati zdravilo AGAMREE
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila AGAMREE
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo AGAMREE in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo AGAMREE je steroidno protivnetno zdravilo, ki vsebuje učinkovino vamorolon.

Zdravilo AGAMREE se uporablja za zdravljenje bolnikov, starih štiri leta in več, z Duchennovo mišično distrofijo (DMD). DMD je genetska bolezen, ki jo povzročajo okvare gena za distrofin, ki običajno tvori beljakovino, ki ohranja mišice zdrave in močne. Pri bolnikih z DMD se ta beljakovina ne tvori, zato telo ne more tvoriti novih mišičnih celic ali nadomestiti poškodovanih mišic. Mišice v telesu zato sčasoma oslabijo.

Zdravilo AGAMREE se uporablja za stabilizacijo ali izboljšanje moči mišic pri bolnikih z DMD.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo AGAMREE

Ne jemljite zdravila AGAMREE:

- če ste alergični na vamorolon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate hude težave z jetri;
- če načrtujete cepljenje z živimi ali živimi oslavljenimi cepivi (kot so cepiva proti ošpicam, mumpsu, rdečkam ali noricam) ali ste bili z njimi cepljeni v zadnjih šestih tednih; če se že zdravite z zdravilom AGAMREE in načrtujete takšno cepljenje, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila AGAMREE se posvetujte z zdravnikom.

Spremembe delovanja endokrinega sistema: adrenalna insuficienca

Zdravilo AGAMREE zmanjša količino hormona, imenovanega kortizol, ki ga lahko ustvari vaše telo. To se imenuje adrenalna insuficienca.

- Odmerka zdravila AGAMREE ne smete zmanjšati ali ga prenehati jemati, ne da bi se posvetovali z zdravnikom; če nenadoma zmanjšate odmerek ali prenehate jemati zdravilo AGAMREE za več dni, se lahko pojavijo simptomi akutne adrenalne insuficience, kot so čezmerna utrujenost, omotica ali zmedenost, ki so lahko življenjsko nevarni. Če spremenite odmerek, bo zdravnik morda moral podrobneje spremljati vaše zdravljenje.
- Če ste pod neobičajnim stresom (kot so akutna okužba, travmatske poškodbe ali večji kirurški poseg), boste morda morali vzeti dodatno steroidno zdravilo za preprečevanje akutne adrenalne insuficience. O tem, kaj storiti v primeru neobičajnega stresa pred začetkom zdravljenja z zdravilom AGAMREE, se posvetujte z zdravnikom.
- Če se zdravite z drugim kortikosteroidom, kot je prednizon, lahko na zdravilo AGAMREE preidete takoj naslednji dan, vendar vam bo zdravnik svetoval glede odmerka zdravila AGAMREE, ki ga morate vzeti.
- Če imate vrsto tumorja v nadledvičnih žlezah, ki se imenuje feokromocitom, bo zdravnik morda moral vaše zdravljenje podrobneje spremljati.

POMEMBNO: Pakiranje zdravila AGAMREE vsebuje opozorilno kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti zdravila, kar zadeva adrenalno krizo. To kartico imejte vedno pri sebi.

Povečanje telesne mase

- Zdravilo AGAMREE lahko poveča vaš tek in s tem vašo telesno maso, predvsem v prvih mesecih zdravljenja. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pred zdravljenjem in med njim svetovala glede prehrane.

Bolniki s spremenjenim delovanjem ščitnice

- Če imate hipotiroidizem (nezadostno delovanje ščitnice) ali hipertiroidizem (čezmerno aktivno ščitnico), bo moral zdravnik morda pozorneje spremljati zdravljenje ali spremeniti odmerek.

Oftalmološki učinki

- Če imate vi ali kdo v vaši družini glavkom (povišan tlak v očesu), bo zdravnik morda moral podrobneje spremljati vaše zdravljenje.

Povečano tveganje za okužbe

Zdravilo AGAMREE lahko zmanjša vašo naravno odpornost proti okužbam.

- Če imate zmanjšan imunski odziv (zaradi sindroma imunske pomanjkljivosti, bolezni ali zaradi drugih zdravil, ki zavirajo imunski sistem), bo zdravnik morda moral vaše zdravljenje natančneje spremljati.
- Če se med zdravljenjem z zdravilom AGAMREE okužite, vas bo zdravnik morda moral podrobneje spremljati in boste morda potrebovali zdravljenje z dodatnim steroidnim zdravilom.

Sladkorna bolezen

- Uporaba zdravila AGAMREE lahko z leti poveča verjetnost, da se pri vas razvije sladkorna bolezen. Zdravnik bo morda redno preverjal vrednosti sladkorja.

Cepljenje

- Če načrtujete cepljenje z živimi oslabljenimi ali živimi cepivi, je treba to izvesti vsaj šest tednov pred začetkom zdravljenja z zdravilom AGAMREE.
- Če nikoli niste imeli noric ali če niste bili cepljeni proti njim, se lahko pred začetkom jemanja zdravila AGAMREE o cepljenju pogovorite z zdravnikom.

Trombembolični dogodki

- Če ste imeli trombembolične dogodke (krvni strdek v telesu) ali bolezen, ki povečuje vaše tveganje za nastanek krvnih strdkov, bo zdravnik morda moral podrobneje spremljati vaše zdravljenje.

Okvara jeter

- Če imate okvaro jeter, vam bo zdravnik morda moral spremeniti odmerek.

Otroci

Zdravila AGAMREE ne dajajte otrokom, mlajšim od štirih let, ker zdravila v tej skupini bolnikov niso preskušali.

Druga zdravila in zdravilo AGAMREE

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obvestite zdravnika, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- zdravila za zdravljenje epileptičnih napadov in nevropatične bolečine, kot sta karbamazepin ali fenitoin, saj lahko vplivajo na učinek zdravila;
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (vključno s kandidozo in aspergilozo), znana kot triazoli, kot sta itraconazol in vorikonazol, saj lahko vplivajo na učinek zdravila;
- antibiotike, znane kot „makrolidi“ (npr. klaritromicin) ali „ketolidi“ (npr. telitromicin), saj lahko vplivajo na učinek zdravila;
- antibiotike, znane kot rifamicini, npr. rifampicin, saj lahko vplivajo na učinek zdravila;
- spironolakton ali eplerenon, znana kot diuretika, ki varčujeta s kalijem (zdravila, ki povečujejo tvorbo urina), ki se lahko uporabljata za zniževanje krvnega tlaka in zaščito delovanja srca in ožilja, saj bi lahko imela določene podobne učinke kot zdravilo AGAMREE. Zdravnik bo morda moral spremljati koncentracijo kalija in spremeniti odmerek teh zdravil;
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje depresije in čustvenih motenj, saj lahko vpliva na učinek zdravila.

Če se morate cepiti, se najprej posvetujte z zdravnikom (glejte poglavje 2: „Ne jemljite zdravila AGAMREE“). Do šest tednov pred začetkom zdravljenja z zdravilom AGAMREE nekaterih vrst cepiva (živih ali živih oslabljenih cepiv) ne smete prejeti, saj bi v tej kombinaciji ta lahko sprožila okužbo, ki naj bi jo preprečevala.

Zdravilo AGAMREE skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem z zdravilom AGAMREE se je treba izogibati grenivkam in soku grenivke, ker lahko vplivajo na učinek zdravila.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste noseči, ne smete uporabljati zdravila AGAMREE, razen če vam je zdravnik to jasno predpisal. Če ste ženska, ki bi lahko zanosila, morate med zdravljenjem z zdravilom AGAMREE uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Študije na živalih so pokazale, da lahko dolgotrajno zdravljenje z zdravilom AGAMREE zmanjša plodnost moških in žensk.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Z zdravnikom se posvetujte, ali vaša bolezen omogoča varno vožnjo vozil, vključno s kolesom, in uporabo strojev. Ni pričakovati, da bi zdravilo AGAMREE vplivalo na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev.

Zdravilo AGAMREE vsebuje natrijev benzoat in natrij

En ml zdravila AGAMREE vsebuje 1 mg natrijevega benzoata (E211).

Zdravilo AGAMREE vsebuje manj kot 23 mg natrija na 7,5 ml in je v bistvu „brez natrija“.

3. Kako jemati zdravilo AGAMREE

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek zdravila AGAMREE je odvisen od vaše telesne mase in starosti.

Če ste stari 4 leta ali več in je vaša telesna masa manjša od 40 kg, je odmerek običajno 6 mg na kg telesne mase enkrat na dan.

Če ste stari 4 leta ali več in je vaša telesna masa 40 kg ali več, je odmerek običajno 240 mg enkrat na dan.

Če se med jemanjem zdravila AGAMREE pojavijo določeni neželeni učinki (glejte poglavje 4), vam bo zdravnik morda zmanjšal odmerek ali začasno ali trajno prekinil zdravljenje. Če imate okvaro jeter, vam bo zdravnik morda zmanjšal odmerek.

To zdravilo se jemlje skozi usta (peroralno). Zdravilo AGAMREE se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 2 „AGAMREE skupaj s hrano in pijačo“).

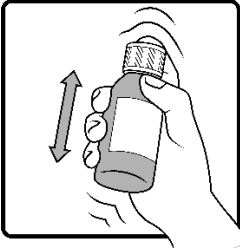
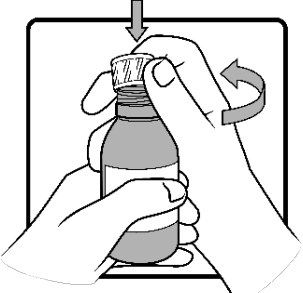
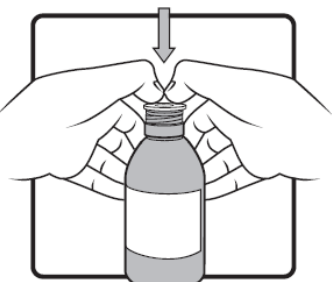
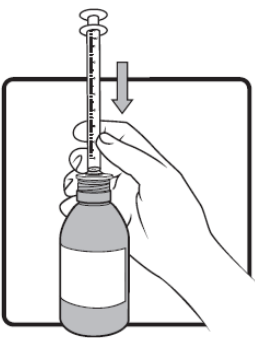
Za izvlek zdravila uporabite eno od peroralnih brizg, vključenih v pakiranje. Pri merjenju odmerka uporabite samo te peroralne brizge. Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila morate z brizgo vzeti za vaš dnevni odmerek.

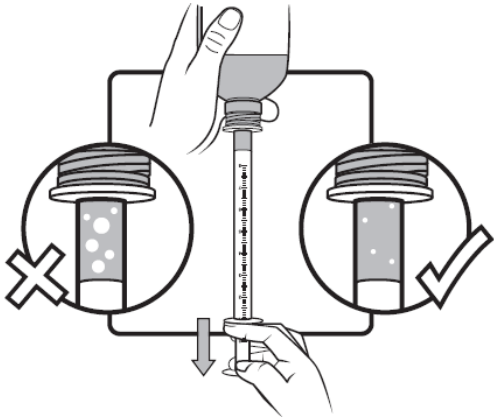
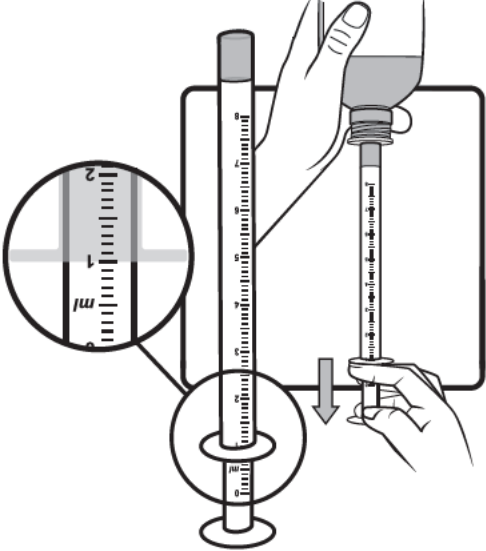
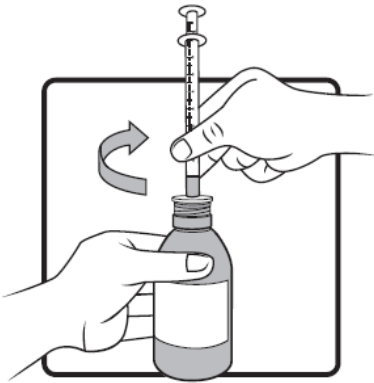
Skrbniki morajo pomagati pri dajanju zdravila AGAMREE, zlasti v zvezi z uporabo peroralnih brizg za merjenje in dajanje predpisanega odmerka.

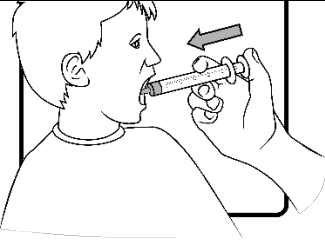
Stekleničko dobro pretresite, preden z brizgo izvlečete odmerek. Izvlecite odmerek v brizgo za peroralno dajanje, nato jo takoj in počasi izpraznite neposredno v usta. Za več informacij o tem, kako pravilno odmeriti in vzeti odmerek, preberite spodnja navodila. Če niste prepričani, kako uporabljati brizgo za peroralno dajanje, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Ko vzamete predpisani odmerek, razstavite brizgo za peroralno odmerjanje, sperite brizgo in bat pod tekočo hladno vodo iz pipe ter posušite na zraku. Očiščeno brizgo za peroralno dajanje shranjujte v pakiranju do naslednje uporabe. Brizgo za peroralno dajanje lahko uporabljate največ 45 dni. Po tem času jo zavržite in uporabite drugo peroralno brizgo, ki je na voljo v pakiranju. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

KAKO PRIPRAVITI ODMEREK PERORALNE SUSPENZIJE ZDRAVILA AGAMREE

Pred začetkom jemanja/dajanjem zdravila AGAMREE		
1. korak	<p>Prepričajte se, da je za otroke varni pokrovček stekleničke tesno pritrjen, in dobro pretresite stekleničko.</p>	
2. korak	<p>Odstranite za otroke varni pokrovček, tako da ga trdno pritisnete navzdol in zavrtite v nasprotni smeri od urinega kazalca.</p>	
3. korak	<p>Nastavek za stekleničko čvrsto vstavite v stekleničko. To je treba storiti prvič, ko odprete stekleničko. Nato mora nastavek ostati na steklenički. Če vam nastavek pade na tla, ga očistite pod mrzlo tekočo vodo in sušite na zraku najmanj dve uri.</p>	
Priprava odmerka zdravila AGAMREE		
4. korak	<p>Stekleničko držite pokonci. Preden konico brizge za peroralno dajanje vstavite v nastavek za stekleničko, potisnite bat popolnoma navzdol proti konici brizge za peroralno dajanje. Trdno vstavite konico v odprtino nastavka za stekleničko.</p>	

<p>5. korak</p>	<p>Držite brizgo za peroralno odmerjanje in previdno obrnite stekleničko na glavo.</p> <p>Počasi izvlecite bat, dokler ne izvlečete zelene količine zdravila v brizgo.</p> <p>Če so v peroralni brizgi veliki zračni mehurčki (kot je prikazano na sliki na levi) ali če ste vzeli napačen odmerek zdravila AGAMREE, konico brizge čvrsto vstavite v nastavek za stekleničko, medtem ko je steklenička v pokončnem položaju. Bat potisnite navzdol tako, da zdravilo AGAMREE steče nazaj v stekleničko, in ponovite korake od 4 do 6.</p>	
<p>6. korak</p>	<p>Preverite odmerek v mililitrih (ml), kot vam je predpisal zdravnik. Poiščite oznako za odmerek v mililitrih (ml) na batu, kot je prikazano na sliki na desni. Na prikazani lestvici vsaka črtica ustreza 0,1 ml. V tem primeru je prikazan odmerek 1 ml. Ne vzemite več od predpisanega dnevnega odmerka.</p>	
<p>7. korak</p>	<p>Obrnite celotno stekleničko nazaj in z nje previdno odstranite brizgo za peroralno odmerjanje.</p> <p>Brizge za peroralno odmerjanje ne držite za bat, saj lahko ta izpade.</p>	
<p>Dajanje zdravila AGAMREE</p>		
<p>8. korak</p>	<p>Zdravila pred dajanjem ne smete mešati z nobeno tekočino.</p>	

	<p>Bolnik mora med jemanjem zdravila sedeti vzravnano. Brizgo izpraznite neposredno v usta.</p> <p>Nežno pritisnite bat, da izpraznite brizgo. Bata ne pritisnite sunkovito. Da bi se izognili tveganju zadužitve, zdravila ne izbrizgajte v zadnjo stran ustne votline ali žrelo.</p>	
Po dajanju zdravila AGAMREE		
9. korak	Po vsaki uporabi stekleničko zaprite s pokrovčkom, varnim za otroke.	
10. korak	<p>Brizgo za peroralno dajanje razstavite, jo pred naslednjo uporabo sperite pod tekočo hladno vodo in posušite na zraku.</p> <p>Posamezna brizga za peroralno dajanje, dobavljena z zdravilom AGAMREE, se lahko uporablja največ 45 dni.</p>	

Če ste vzeli večji odmerek zdravila AGAMREE, kot bi smeli

Če ste vzeli prevelik odmerek zdravila AGAMREE, se za nasvet obrnite na svojega zdravnika ali bolnišnico. Pokažite jim pakiranje zdravila AGAMREE in to navodilo za uporabo. Morda bo potrebno zdravljenje.

Če ste pozabili vzeti zdravilo AGAMREE

Ne vzemite več zdravila AGAMREE in ne ponavljajte odmerka.

Naslednji odmerek vzemite kot običajno.

Če ste zaskrbljeni, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

Če ste prenehali jemati zdravilo AGAMREE

Zdravilo AGAMREE jemljite tako dolgo, kot vam to naroči zdravnik. Preden prekinete zdravljenje z zdravilom AGAMREE, se posvetujte z zdravnikom, saj je treba vaš odmerek postopoma zmanjšati, da bi se izognili neželenim učinkom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravljenje z zdravilom AGAMREE vodi do adrenalne insuficience. Pred začetkom jemanja zdravila AGAMREE se posvetujte z zdravnikom (za več informacij glejte poglavje 2).

Pri zdravilu AGAMREE so poročali o naslednjih neželenih učinkih s pogostostjo „zelo pogosti“ (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bolj okrogel, otekel videz obraza (cushingoidne značilnosti)
- povečanje telesne mase
- povečan tek
- razdražljivost

- bruhanje

O naslednjih neželenih učinkih so poročali a pogostnostjo „pogosti“ (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečina v trebuhu
- bolečina v zgornjem delu trebuha
- driska
- glavobol

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila AGAMREE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki stekleničke poleg oznake Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Ko prvič odprete zdravilo AGAMREE, stekleničko shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C) v pokončnem položaju. Zdravilo se lahko v hladilniku shranjuje največ 3 mesece.

Neuporabljeni zdravilo zavrzite v 3 mesecih po prvem odprtju stekleničke.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo AGAMREE

Učinkovina je vamorolon. En ml suspenzije vsebuje 40 mg vamorolona.

Druge sestavine so: citronska kislina (monohidrat) (E 330), dinatrijev fosfat (E 339), glicerol (E 422), aroma pomaranče, prečiščena voda, natrijev benzoat (E 211) (glejte poglavje 2: „AGAMREE vsebuje natrijev benzoat“), sukraloza (E 955), ksantanski gumi (E 415) in klorovodikova kislina (za uravnavanje pH). Glejte poglavje 2 „AGAMREE vsebuje natrijev benzoat in natrij“.

Izgled zdravila AGAMREE in vsebina pakiranja

Zdravilo AGAMREE je bela do umazano bela peroralna suspenzija. Na voljo je v steklenički iz stekla jantarne barve s polipropilenskim, za otroke varnim pokrovčkom z vložkom iz polietilena nizke gostote. Steklenička vsebuje 100 ml peroralne suspenzije. Vsako pakiranje vsebuje eno stekleničko, nastavek za stekleničko in dve enaki brizgi za peroralno dajanje. Brizge za peroralno dajanje so graduirane od 0 do 8 ml v korakih po 0,1 ml.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Marie-Curie-Straße 8

D-79539 Lörrach

Nemčija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.