

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

AGAMREE 40 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml suspension innehåller 40 mg vamorolon.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Suspensionen innehåller 1 mg natriumbensoat (E 211) i varje ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral suspension.

Vit till benvit suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Agamree är indicerat för behandling av patienter med Duchennes muskeldystrofi i åldern 2 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Agamree ska endast sättas in av specialistläkare med erfarenhet av behandling av Duchennes muskeldystrofi.

Dosering

Den rekommenderade dosen vamorolon är 6 mg/kg en gång om dagen för patienter som väger mindre än 40 kg.

För patienter som väger 40 kg eller mer är den rekommenderade dosen vamorolon 240 mg (motsvarande 6 ml) en gång om dagen.

Den dagliga dosen kan titreras ner till 4 mg/kg/dag eller 2 mg/kg/dag baserat på individuell tolerabilitet. Patienterna ska fortsätta på högsta tolererbara dos inom dosintervallet.

Tabell 1: Doseringsstabell

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

Dosen vamorolon får inte minskas abrupt om behandlingen har administrerats i mer än en vecka (se avsnitt 4.4). Dosnedtrappning ska ske stegvis under flera veckor, där varje steg utgör en minskning på cirka 20 procent jämfört med den tidigare dosnivån. Varaktigheten för varje nedtrappningssteg ska justeras utifrån individuell tolerabilitet.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A).

Den rekommenderade dagliga dosen vamorolon för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) är 2 mg/kg/dag för patienter med en kroppsvikt på upp till 40 kg och 80 mg för patienter med en kroppsvikt på 40 kg eller mer (se avsnitt 5.2). Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) bör inte behandlas med vamorolon. Se avsnitt 4.3 och 4.4.

Pediatrisk population

Agamrees säkerhet och effekt för barn under 2 års ålder har inte fastställts.

Administreringssätt

Agamree är avsett för oral användning. Agamree bör helst tas med föda (se avsnitt 5.2).

Flaskan ska skakas före dosering för att blanda den orala suspensionen på nytt.

Endast den orala spruta som tillhandahålls tillsammans med läkemedlet ska användas för att mäta upp dosen av Agamree i ml. När den lämpliga dosen har dragits in i sprutan ska den ges direkt i munnen.

Sprutan ska tas isär efter användning, sköljas i rinnande kallt kranvatten och lufttorkas. Den ska förvaras i kartongen fram till nästa användning. Sprutan kan användas i upp till 45 dagar, därefter ska den kasseras och ersättas av den andra medföljande sprutan.

Administrering av Agamree oral suspension via enteral sond

Agamree oral suspension kan administreras genom en enteral sond (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Användning av levande eller levande försvagade vacciner under de sex veckor som föregår behandlingsstarten och under behandlingen (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Förändringar av den endokrina funktionen

Vamorolon orsakar förändringar av den endokrina funktionen, särskilt vid kronisk användning.

Dessutom kan patienter med förändrad sköldkörtelfunktion, eller feokromocytom, löpa ökad risk för endokrina effekter.

Risk för binjurebarksinsufficiens

Vamorolon ger en dosberoende och reversibel suppression av hypotalamus-hypofys-binjure-axeln (HPA-axeln), vilket potentiellt kan leda till sekundär binjurebarksinsufficiens, som kan kvarstå i månader efter att den långvariga behandlingen avbrutits. Graden av kronisk binjurebarksinsufficiens varierar mellan patienterna och beror på dosen och behandlingens varaktighet.

Akut binjurebarksinsufficiens (även kallat "binjurebarkssvikt") kan inträffa under perioder med ökad stress eller om dosen vamorolon abrupt minskas eller om behandlingen avbryts. Detta tillstånd kan vara dödligt. Symtom på binjurebarkssvikt kan inkludera påtaglig trötthet, oväntad svaghet, kräkningar, yrsel eller förvirring. Risken minskas genom stegvis dosnedtrappning vid nedtitrering eller avbrytande av behandling (se avsnitt 4.2).

Under perioder med ökad stress, såsom akut infektion, sår eller kirurgiska ingrepp, ska patienterna övervakas med avseende på tecken på akut binjurebarksinsufficiens och den regelbundna behandlingen med Agamree bör tillfälligt kompletteras med systemiskt hydrokortison för att förebygga risken för binjurebarkssvikt. Det finns inga tillgängliga uppgifter om effekterna av att öka dosen av Agamree vid situationer med ökad stress.

Patienten ska uppmanas att bära med sig patientkortet med viktig säkerhetsinformation för att främja tidig upptäckt och behandling av binjurebarkssvikt.

Steroidutsättningssyndrom, som tycks sakna samband med binjurebarksinsufficiens, kan också inträffa efter abrupt utsättning av glukokortikoider. Detta syndrom omfattar symtom såsom anorexi, illamående, kräkningar, letargi, huvudvärk, feber, ledsmärta, fjällning, myalgi och/eller viktninskning. Dessa effekter antas bero på den plötsliga förändringen av glukokortikoidkoncentrationen snarare än på låga glukokortikoidnivåer.

Byte från glukokortikoidbehandling till Agamree

Patienter kan byta från oral glukokortikoidbehandling (såsom prednison eller deflazakort) till Agamree utan att avbrott i behandlingen behöver göras eller utan att bytet behöver föregås av en period med

minskning av dosen glukokortikoider. Patienter som tidigare fått kronisk behandling med glukokortikoider bör byta till Agamree 6 mg/kg/dag för att minimera risken för binjurebarkssvikt.

Viktökning

Vamorolon är förknippat med dosberoende aptit- och viktökning, främst under de första månaderna av behandlingen. Ålderslämpliga kostråd ska ges innan och under behandling med Agamree i enlighet med allmänna rekommendationer för näringshantering hos patienter med Duchennes muskeldystrofi.

Överväganden för att ge läkemedlet till patienter med förändrad sköldkörtelfunktion

Metabolisk clearance av glukokortikoider kan minskas hos hypotyreotiska patienter och ökas hos hypertyreotiska patienter. Det är okänt huruvida vamorolon påverkas på samma sätt, men förändringar i patientens sköldkörtelstatus kan kräva en dosjustering.

Oftalmologiska effekter

Glukokortikoider kan inducera bakre subkapsulär katarakt och glaukom med potentiella skador på de optiska nerverna, samt öka risken för sekundära ögoninfektioner orsakade av bakterier, svampar eller virus.

Risken för oftalmologiska effekter vid behandling med Agamree är okänd.

Ökad risk för infektioner

Suppression av det inflammatoriska svaret och immunfunktionen kan öka mottagligheten för infektioner och deras svårighetsgrad. Aktivering av latenta infektioner eller försämring av tillstötande infektioner kan inträffa. Den kliniska presentationen kan ofta vara atypisk och allvarliga infektioner kan döljas och nå ett långt framskridet stadium innan de upptäcks. Dessa infektioner kan vara allvarliga och ibland dödliga.

Ingen ökad incidens eller svårighetsgrad av infektioner sågs med vamorolon i de kliniska studierna, men eftersom långtidserfarenheten är begränsad går det inte att utesluta en ökad risk för infektioner.

Utvecklingen av infektioner bör övervakas. Diagnostiska och terapeutiska strategier bör tillämpas på patienter med infektionssymtom som genomgår kronisk behandling med vamorolon. Komplettering med hydrokortison bör övervägas för de patienter med måttliga eller allvarliga infektioner som behandlas med vamorolon.

Diabetes mellitus

Långvarig behandling med kortikosteroider kan öka risken för diabetes mellitus.

Inga kliniskt relevanta förändringar i glukosomsättning har observerats i kliniska studier med vamorolon och de långtidsdata som finns tillgängliga är begränsade. Blodsockret ska kontrolleras regelbundet hos patienter som genomgår kronisk behandling med vamorolon.

Vaccination

Immunsvaret på levande eller levande försvagade vacciner kan förändras hos patienter som behandlas med glukokortikoider.
Risken med Agamree är okänd.

Levande försvagade eller levande vacciner bör administreras minst sex veckor innan behandlingen med AGAMARE inleds.

Patienter som inte har haft vattkoppor eller inte har vaccinerats mot det tidigare ska vaccineras mot varicella zoster-virus innan behandlingen med Agamree inleds.

Tromboemboliska händelser

Observationsstudier med glukokortikoider har visat en ökad risk för tromboembolism (inklusive venös tromboembolism), särskilt vid högre kumulativa doser glukokortikoider.

Risken med Agamree är okänd. Agamree ska ges med försiktighet till patienter som har eller kan vara predisponerade för tromboemboliska sjukdomar.

Anafylaxi

Sällsynta fall av anafylaxi har förekommit hos patienter som får glukokortikoidbehandling.

Vamorolon har strukturella likheter med glukokortikoider och ska användas med försiktighet vid behandling av patienter med känd överkänslighet mot glukokortikoider.

Nedsatt leverfunktion

Vamorolon har inte studerats på patienter med allvarlig befintlig leverskada (Child-Pugh klass C) och får inte ges till dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning med andra läkemedel

UGT-hämmare

Potentialen för läkemedelsinteraktioner som involverar UGT har inte utvärderats fullt ut, och därför bör alla UGT-hämmare undvikas som samtidig medicinering och användas med försiktighet om det är medicinskt nödvändigt.

Hjälpämnen

Natriumbensoat

Detta läkemedel innehåller 1 mg natriumbensoat per 1 ml, vilket motsvarar 100 mg/100 ml.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 7,5 ml. Läkemedlet är alltså näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Vamorolon verkar som antagonist vid mineralkortikoidreceptorn. Användning av vamorolon i kombination med en mineralkortikoidreceptorantagonist kan öka risken för hyperkalemi. Inga fall av hyperkalemi har observerats hos patienter som får vamorolon som enda behandling eller i kombination med eplerenon eller spironolakton. Övervakning av kaliumnivåerna en månad efter påbörjad behandling med en kombination av vamorolon och en mineralkortikoidreceptorantagonist rekommenderas. Vid hyperkalemi bör en minskning av dosen av mineralkortikoidreceptorantagonisten övervägas.

Farmakokinetiska interaktioner

Andra läkemedels effekt på vamorolon

Samtidig administrering med den starka CYP3A4-hämmaren itraconazol ledde till en ökning av vamorolon-arean under plasmakoncentrationstidskurvan med 1,45 gånger hos friska försökspersoner.

Den rekommenderade dosen vamorolon vid administrering med starka CYP3A4-hämmare (t.ex. telitromycin, klaritromycin, vorikonazol och grapefruktjuice) är 4 mg/kg/dag.

Starka CYP3A4-inducerare eller starka PXR-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin, rifampicin och johannesört) kan minska plasmakoncentrationerna av vamorolon och leda till bristande effekt. Därför bör alternativa behandlingar som inte inbegriper starka inducerare av CYP3A4-aktivitet övervägas. Samtidig behandling med en måttlig PXR-inducerare eller CYP3A4-inducerare bör användas med försiktighet eftersom plasmakoncentrationen av vamorolon kan minskas på ett relevant sätt.

Transportörmedierande interaktioner

Vamorolon är inte en hämmare av P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 eller BSEP. Vamorolon visar en svag hämning av OAT3 and MATE2-K-transportörer *in vitro*. Vamorolon är inte ett substrat av P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K eller BSEP.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data från användningen av vamorolon hos gravida kvinnor. Studier av reproduktionstoxicitet hos djur med vamorolon har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). I djurstudier har glukokortikoider förknippats med olika typer av missbildningar (gomspalt och skelettmissbildningar).

Agamree ska inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med vamorolon.

Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen med Agamree.

Amning

Det finns inga data om utsöndring av vamorolon eller dess metaboliter i bröstmjolk. En risk för nyfödda barn/spädbarn kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandlingen med Agamree.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av vamorolon på fertilitet.

I studier på hundar kunde det konstateras att långvarig behandling med vamorolon hämmade fertiliteten hos hanar och tikar (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Agamree har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna av vamorolon 6 mg/kg/dag är cushingoida drag (28,6 procent), kräkningar (14,3 procent), viktökning (10,7 procent) och irritabilitet (10,7 procent). Dessa biverkningar är dosberoende, rapporteras oftast under de första månaderna av behandlingen och tenderar att minska eller stabilisera sig över tid vid kontinuerlig behandling.

Vamorolon leder till suppression av HPA-axeln, vilket korrelerar med dosen och behandlingens varaktighet. Akut binjurebarksinsufficiens (binjurebarkssvikt) är en allvarlig biverkning som kan

inträffa under perioder med ökad stress eller om dosen vamorolon abrupt minskas eller om behandlingen avbryts (se avsnitt 4.4).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningarna förtecknas nedan enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och konvention om frekvens. Tabellen innehåller biverkningar hos patienter som behandlades i den randomiserade placebokontrollerade studien och avser de patienter som behandlades med vamorolon 6 mg/kg/dag. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) (inklusive enstaka fall), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Biverkningar

Klassificering av organsystem	Biverkning (föredragen term)	Frekvens
Endokrina systemet	Cushingoida drag	Mycket vanliga
Metabolism och nutrition	Viktökning Ökad aptit	Mycket vanliga
Psykiatriska tillstånd	Irritabilitet	Mycket vanliga
Magtarmkanalen	Kräkningar Buksmärtor Övre buksmärtor Diarré	Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar:

Cushingoida drag

Cushingoida drag (hyperkortisolism) var den oftast rapporterade biverkningen av vamorolon 6 mg/kg/dag (28,6 procent). Frekvensen av cushingoida drag var lägre i gruppen som fick vamorolon 2 mg/kg/dag (6,7 procent). I den kliniska studien rapporterades cushingoida drag som lindrig till måttlig ”viktökning i ansiktet” eller lindrig till måttlig ”rund ansiktsform”. De flesta av patienterna uppvisade cushingoida drag under de första sex månaderna av behandlingen (28,6 procent i månad 0 till 6 jämfört med 3,6 procent i månad 6 till 12 vid behandling med vamorolon 6 mg/kg/dag) och detta ledde inte till att behandlingen behövde avbrytas.

Beteendeproblem

Beteendeproblem rapporterades under de första sex månaderna av behandlingen vid en högre frekvens med vamorolon 6 mg/kg/dag (21,4 procent) än med vamorolon 2 mg/kg/dag (16,7 procent) eller placebo (13,8 procent), på grund av en ökad frekvens av händelser som beskrivs som ringa irritabilitet (10,7 procent i gruppen som fick 6 mg/kg/dag och ingen patient i gruppen som fick 2 mg/kg/dag eller placebo). De flesta beteendeproblem uppstod under de första tre månaderna av behandlingen och försvann utan att behandlingen behövde avbrytas. Mellan månad 6 och månad 12 minskade frekvensen av beteendeproblem vid båda vamorolondoserna (10,7 procent för vamorolon 6 mg/kg/dag och 7,1 procent för vamorolon 2 mg/kg/dag).

Viktökning

Vamorolon är förknippat med aptit- och viktökning. De flesta fallen av viktökning i gruppen som fick vamorolon 6 mg/kg/dag rapporterades under de första sex månaderna av behandlingen (17,9 procent i månad 0 till 6 jämfört med 0 procent i månad 6 till 12). Viktökningen var likartad i gruppen som fick vamorolon 2 mg/kg/dag (3,3 procent) och gruppen som fick placebo (6,9 procent). Ålderslämpliga kostråd ska ges innan och under behandling med Agamree i enlighet med allmänna rekommendationer för näringshantering hos patienter med Duchennes muskeldystrofi (se avsnitt 4.4).

Tecken och symtom vid avbrytande av behandlingen

Om den dagliga dosen vamorolon abrupt minskas eller om behandlingen avbryts efter långvarig behandling i mer än en vecka kan patienten drabbas av binjurebarkssvikt (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pediatrisk population

Typen och frekvensen av biverkningar hos patienter 2 till < 4 år eller äldre än 7 år var liknade dem som rapporterades hos patienter i åldern 4 till < 7 år. Effekterna av vamorolon på pubertal utveckling har inte studerats.

Asymtomatisk binjuresuppression rapporterades hos hälften av patienterna i åldern 2 till < 4 år som behandlades med vamorolon 6 mg/kg/dag baserat på kortisolvärdena på morgonen vid vecka 12. En högre frekvens av beteendeproblem sågs hos patienter < 5 år jämfört med patienter ≥ 5 år när de behandlades med vamorolon 2–6 mg/kg/dag i den pivotala studien.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdosering

Behandling av akut överdosering sker genom omedelbar stödjande och symtomatisk behandling. Magsköljning eller kräkning kan övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: glukokortikoider, ATC-kod: H02AB18.

Verkningsmekanism

Vamorolon är en dissociativ kortikosteroid som selektivt binder till glukokortikoidreceptorn, vilket utlöser antiinflammatoriska effekter via hämning av NF-kB-medierade gentranskript men leder till mindre transkriptionsaktivering av andra gener. Dessutom hämmar vamorolon aktiveringen av mineralokortikoidreceptorn genom aldosteron. På grund av dess specifika struktur är vamorolon sannolikt inte ett substrat för 11β-hydroxysteroiddehydrogenaser och är därför inte föremål för lokal vävnadsamplifiering. Den exakta mekanism bakom vamorolons terapeutiska effekter hos patienter med Duchennes muskeldystrofi är okänd.

Farmakodynamisk effekt

Vamorolon gav en dosberoende minskning av kortisolnivåerna på morgonen i de kliniska studierna. En dosberoende ökning av hemoglobin, hematokritvärden, erythrocyter, antal leukocyter och lymfocyter observerades i kliniska studier med vamorolon. Inga relevanta förändringar av det genomsnittliga antalet neutrofiler eller omogna granulocyter observerades. Nivåerna av HDL-kolesterol och triglycerider ökade på ett dosberoende sätt. Under upp till 30 månaders behandling sågs ingen relevant effekt på glukosomsättningen.

Till skillnad från kortikosteroider resulterade inte vamorolon i någon minskning av benmetabolismen mätt med benomsättningsmarkörer, och inte heller i någon signifikant minskning av ländkotornas benmineraliseringsparametrar baserat på DXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry) efter 48 veckor i

de kliniska studierna. Risken för frakturer hos patienter med Duchennes muskeldystrofi som behandlas med vamorolon har inte fastställts.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Agamree vid behandling av Duchennes muskeldystrofi utvärderades i studie 1: en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad och aktivt kontrollerad multicenterstudie med parallella grupper som varade i 24 veckor följt av en dubbelblind förlängningsfas. Studiepopulationen bestod av 121 manliga pediatrika patienter i åldern 4 till < 7 år vid tidpunkten för registrering i studien. Patienterna var kortikosteroidnaiva, fick ambulatorisk behandling och hade en bekräftad Duchennes muskeldystrofi-diagnos.

I studie 1 randomiserades 121 patienter till en av följande behandlingar: vamorolon 6 mg/kg/dag (n = 30), vamorolon 2 mg/kg/dag (n = 30), jämförelseläkemedlet prednison 0,75 mg/kg/dag (n = 31) eller placebo (n = 30). Efter 24 veckor (period 1, primär effektanalys) omfördelades de patienter som hade fått prednison eller placebo, enligt ett initialt definierat randomiseringsschema, till antingen vamorolon 6 mg/kg/dag eller 2 mg/kg/dag under ytterligare 20 veckors behandling (period 2).

I studie 1 utvärderades effekten genom bedömning av hur hastigheten (uppresningar/sekund) förändrades från baslinjen till vecka 24 i test av den tid det tar att resa sig från liggandes på rygg (TTSTAND) för vamorolon 6 mg/kg/dag, jämfört med placebo. En förspecifierad hierarkisk analys av relevanta sekundära effektmått bestod av förändring från baslinjen i TTSTAND-hastigheten för den grupp som fick vamorolon 2 mg/kg/dag jämfört med placebogruppen, samt förändring från baslinjen avseende avståndet i 6 minuters gångtest (6MWT) för vamorolon 6 mg/kg/dag följt av 2 mg/kg/dag, jämfört med placebo.

Behandling med vamorolon 6 mg/kg/dag och 2 mg/kg/dag resulterade i en statistiskt signifikant förbättring avseende förändringen av TTSTAND-hastigheten och förändringen av 6MWT-avståndet mellan baslinjen och vecka 24, jämfört med placebo (se tabell 3). Studie 1 utformades inte för att bibehålla den övergripande andelen fel av typ I för jämförelser mellan varje vamorolongrupp och prednisongruppen. Av denna anledning presenteras en övergripande bedömning av skillnader i behandling mellan effektmått, uttryckt i procentuell förändring från baslinjen med 95-procentigt konfidensintervall, i figur 1 för dessa effektmått.

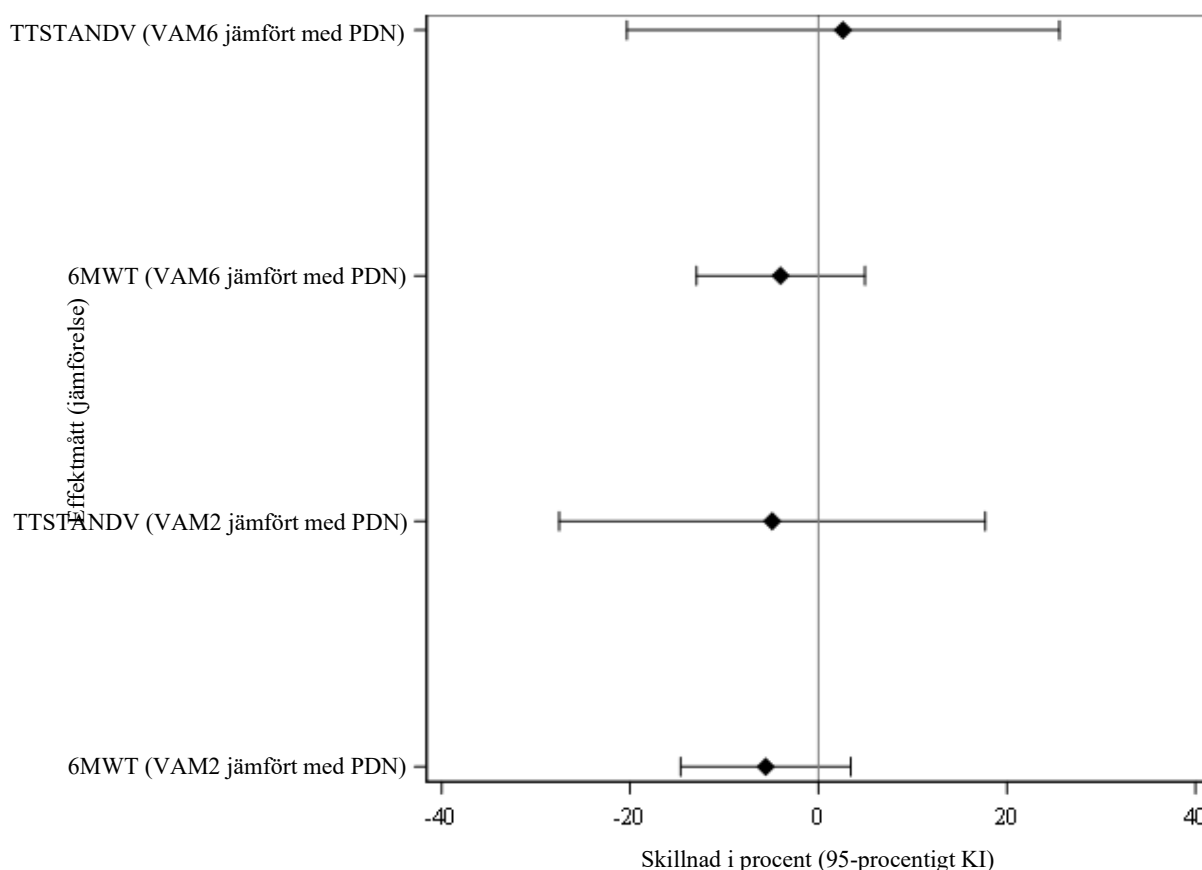
Tabell 3: Analys av förändring från baslinjen med vamorolon 6 mg/kg/dag eller vamorolon 2 mg/kg/dag jämfört med placebo vid vecka 24 (studie 1)

TTSTAND-hastighet (uppresningar/sekund)/TTST AND i sekunder (sekunder/uppresning)	Placebo	Vam 2 mg/kg/dag	Vam 6 mg/kg/dag	Pred 0,75 mg/kg/dag
Genomsnittligt antal uppresningar/sekund vid baslinjen	0,20	0,18	0,19	0,22
Genomsnittligt antal sekunder/uppresning vid baslinjen	5,555	6,07	5,97	4,92
Genomsnittlig förändring vid 24 veckor				
Uppresningar/sekund	-0,012	0,031	0,046	0,066
Förbättring i antal sekunder/uppresning	-0,62	0,31	1,05	1,24
Skillnad i förhållande till placebo*	-	0,043	0,059	anges ej
Uppresningar/sekund		(0,007; 0,079)	(0,022; 0,095)	anges ej
Sekunder/uppresning		0,927 (0,042; 1,895)	1,67 (0,684; 2,658)	

p-värde	-	0,020	0,002	anges ej
6MWT-avstånd (meter)	Placebo	Vam 2 mg/kg/dag	Vam 6 mg/kg/dag	Pred 0,75 mg/kg/dag
Genomsnittligt avstånd vid baslinjen (m)	354,5	316,1	312,5	343,3
Genomsnittlig förändring vid 24 veckor	-11,4	+25,0	+24,6	+44,1
Skillnad i förhållande till placebo*	-	36,3 (8,3; 64,4)	35,9 (8,0; 63,9)	anges ej
p-värde	-	0,011	0,012	anges ej

Genomsnittliga förändringar och skillnader är modellbaserade minsta kvadratmedelvärden och genomsnittliga skillnader. Positiva tal tyder på en förbättring jämfört med värdet vid baslinjen. *Skillnader i minsta kvadratmedelvärde presenterade med 95-procentigt KI.

Figur 1 Jämförelser mellan vamorolon och prednison i tidsbestämda tester av motorisk funktion, analyserade som procentuella förändringar från baslinjen (MITT-1-population)



Testdata standardiseras genom användning av den procentuella förändringen från baslinjen som effektmått. Percentilförändringarna beräknas som (värde vid besök – baslinjevärde)/baslinjevärde x 100 procent. VAM: vamorolon, PDN: prednison. Alla procentuella förändringsvärden från de två effektmåten förs in i en enda statistisk modell (en blandad modell för upprepade mått [mixed model for repeated measures, MMRM]).

För vamorolon 6 mg/kg/dag upprätthölls i stort sett förbättringarna av alla testmått gällande funktionen i de nedre extremiteterna som sågs vid 24 veckor under 48 veckors behandling. Däremot var resultaten gällande alla effektnätresultatmått för vamorolon i dosen 2 mg/kg/dag tämligen inkonsekventa med minskningar av relevanta funktionella resultatparametrar vid vecka 48, dvs. TTSTAND-hastighet och 6MWT, vilket gav upphov till kliniskt signifikanta skillnader jämfört med vamorolon 6 mg/kg/dag, men endast en minimal minskning av NSAA-poängen.

Nyttan när det gäller dessa effektmått för motorisk funktion verkade kvarstå hos de patienter som under studie 1 bytte från prednison 0,75 mg/kg/dag under period 1 till vamorolon 6 mg/kg/dag under period 2, medan minskningar observerades hos de patienter som bytte till vamorolon 2 mg/kg/dag.

Vid baslinjen var barn i vamorolongrupper kortare (median $-0,74$ SD och $-1,04$ SD i längdstandardpoäng för grupperna 2 mg/kg/dag respektive 6 mg/kg/dag) än de barn som fick placebo ($-0,54$ SD) eller prednison 0,75 mg/kg/dag ($-0,56$ SD). Förändringen i längdpercentil och längdstandardpoäng var liknande hos de barn som behandlades med vamorolon eller placebo under 24 veckor, medan en minskning kunde konstateras med prednison. Längdpercentiler och standardpoäng minskade inte med vamorolon under studieperioden på 48 veckor i studie 1. Byte från prednison efter 24 veckor under period 1 till vamorolon under period 2 ledde till en ökning av standardpoängen för genomsnitts- och medianlängd fram till vecka 48.

Effekten av Agamree har utvärderats som en del av explorativa mål hos patienter i åldern 2 till < 4 år och 7 till < 18 år i en fas 2, öppen flerdosstudie som varade i 12 veckor (studie 2). Studiepopulationen bestod av 54 manliga patienter: 20 patienter i åldern 2 till < 4 år som var kortikosteroidnaiva och 34 patienter i åldern 7 till < 18 år som antingen inte behandlats med kortikosteroider (under minst 3 månader före behandlingsstart med vamorolon) eller som behandlats med kortikosteroider. Patienterna var ambulatoriska eller icke-ambulatoriska och hade en bekräftad Duchennes muskeldystrofi-diagnos.

Efter att farmakokinetik och säkerhet utvärderats för de första 6 patienterna i varje åldersgrupp vid dosen 2 mg/kg/dag, administrerades efterföljande patienter en dos på antingen 2 mg/kg/dag eller 6 mg/kg/dag. Totalt fick 10 patienter i åldern 2 till < 4 år och 12 patienter i åldern 7 till < 18 år vamorolon 2 mg/kg/dag. Ytterligare 10 patienter i åldern 2 till < 4 år och 22 patienter i åldern 7 till < 18 år fick vamorolon 6 mg/kg/dag.

I denna studie undersöktes effekten i åldersgruppen 2 till < 4 år genom att utvärdera förändringen från baslinjen till vecka 12 enligt Bayley scales of infant and toddler development-III (Bayley-III) grovmotoriska skala och i åldersgruppen 7 till < 18 år enbart genom att utvärdera förändringen från baslinjen till vecka 12 i performance of upper limb (PUL)-skalan.

Baserat på deskriptiv statistik uppvisade de flesta patienter i åldern 2 till < 4 år (9/10) i gruppen som fick vamorolon 6 mg/kg/dag poängförbättringar i Bayley-III grovmotoriska skala från baslinjen till vecka 12 jämfört med patienter i gruppen som fick vamorolon 2 mg/kg/dag.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vamorolon absorberas väl och distribueras snabbt till vävnader. Efter oral administrering med föda är medianvärdet för $T_{\max}$ cirka 2 timmar (intervall: 0,5 till 5 timmar).

Effekt av föda

Samtidig administrering av vamorolon med föda minskade $C_{\max}$ med upp till 8 procent och fördröjde $T_{\max}$ med 1 timme, i förhållande till administrering i fastande tillstånd. Den totala AUC-uppmätta systemiska absorptionen ökade med upp till 14 procent när vamorolon togs tillsammans med föda. I den vuxna kinesiska populationen ökade $AUC_{\inf}$ och $C_{\max}$ med 24 % respektive 25 % och medianvärdet för $T_{\max}$ fördröjdes med 3 timmar vid intag med ett fettrikt mål. Det är osannolikt att denna effekt av föda utgör någon säkerhetsrisk. Även om föda inte signifikant påverkar den övergripande biotillgängligheten av vamorolon kan samtidigt administrering med föda reducera variationen i biotillgänglighet.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen för vamorolon för en patient med Duchennes muskeldystrofi med en kroppsvikt på 20 kg som behandlas med vamorolon är 28,5 l baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen. Proteinbindning motsvarar 88,1 procent in vitro. Förhållandet mellan blod och plasma är ungefär 0,87.

Metabolism

Vamorolon metaboliseras via flera fas I- och fas II-vägar, såsom glukuronidering, hydroxylering och reduktion. De huvudsakliga plasma- och urinmetaboliterna bildas genom direkt glukuronidering samt hydrogenering med efterföljande glukuronidering. Involveringen av specifika UGT- och CYP-enzym i vamorolons metabolism har inte påvisats på ett entydigt sätt.

Eliminering

Den huvudsakliga elimineringsvägen är genom metabolism med efterföljande utsöndring av metaboliter i urin och avföring. Vamorolonclearance för en patient med Duchennes muskeldystrofi som har en kroppsvikt på 20 kg och som tar vamorolon är 58 l/tim. baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen. Den terminala halveringstiden för vamoroloneliminering hos barn med Duchennes muskeldystrofi är cirka 2 timmar.

Cirka 30 procent av vamorolondosen utsöndras i avföringen (15,4 procent oförändrad) och 57 procent av vamorolondosen utsöndras i urinen som metaboliter (< 1 procent oförändrad). Huvudmetaboliterna i urinen är glukuronider.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken är linjär och vamorolonexponeringen ökar proportionellt med antingen enstaka eller multipla doser. Vamorolon ackumuleras inte vid upprepad administrering.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Effekten av måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) hos vamorolon har studerats på människor. C_{max}- och AUC_{0-INF}-värdena för vamorolon var cirka 1,7 respektive 2,6 gånger högre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med ålders-, vikt- och könsmatchade friska vuxna. Dosen av Agamree ska minskas hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion till 2 mg/kg/dag för patienter som väger upp till 40 kg och till 80 mg för patienter som väger 40 kg eller mer.

Baserat på tillgängliga data står ökningen av vamorolonexponering i proportion till den försämrade leverfunktionens svårighetsgrad. För patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) förväntas inte någon signifikant ökning av exponeringen och därför rekommenderas ingen dosjustering.

Det finns inga uppgifter om vamorolon hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) och vamorolon ska inte administreras till dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Det finns ingen klinisk erfarenhet vad gäller patienter med nedsatt njurfunktion. Vamorolon utsöndras inte oförändrat via njurarna, och ökad exponering på grund av nedsatt njurfunktion anses osannolik.

Pediatrisk population

Efter oral administrering uppvisar vamorolon dosberoende farmakokinetik hos pediatrika patienter i åldern 2 till < 18 år. Exponeringen (C_{max} och AUC) ökar med dosen; någon ackumulering observeras

dock inte vid dosering en gång dagligen. $T_{\max}$ inträffar efter 2 timmar i samtliga åldersgrupper. Halveringstiden ($t_{1/2}$) är cirka 2 timmar, vilket indikerar en konsekvent och snabb eliminering. De farmakokinetiska parametrarna sammanfattas i tabell 5 och tabell 6.

Tabell 4: Farmakokinetiska parametrar e åldersintervallet efter en enkeldos

Åldersgrupp	Dos (mg/kg)	$C_{\max}$ [ng/mL] Medelvärde [SD] (n)	AUC_{inf}^3 [ng·h/mL] Medelvärde [SD] (n)	$T_{\max}$ [h] Median [spann] (n)	e
2 till < 4 år ¹	2	299 [176] (10)	919 [446] (8)	2 [1–6] (10)	ND
	6	899 [496] (10)	2366 [919] (8)	2 [1–6] (10)	ND
4 till < 7 år ²	2	199 [111] (12)	761 [352] (12)	2 [1–6] (12)	1.9 [0,8] (12)
	6	856 [471] (12)	3279 [1693] (12)	2 [2–6] (12)	1.9 [1,0] (12)
7 till < 18 år ¹	2	318 [221] (12)	1387 [727] (5)	2 [1–6] (12)	2.4 [0,9] (5)
	6	1014 [414] (22)	4444 [1670] (13)	2 [1–6] (22)	2.1 [1,7] (13)

¹Data från Studie 2: en fas 2, öppen flerdosstudie för att utvärdera säkerhet, tolerabilitet, farmakokinetik, farmakodynamik och explorativ effekt av vamorolon hos pojkar i åldern 2 till < 4 år och 7 till < 18 år med Duchennes muskeldystrofi (DMD).

²Data från Studie 3: en öppen fas 2, stigande flerdosstudie för att utvärdera farmakokinetiken för vamorolon hos pojkar med Duchennes muskeldystrofi (DMD).

³För åldersgruppen 2 till < 4 år är provtagningen begränsad. Av denna anledning avser AUC som presenteras AUC_{0-6} . ND, ej bestämd.

Tabell 5: Farmakokinetiska parametrar över åldersintervallet efter multipla doser (2 veckor)

Åldersgrupp	Dos (mg/kg)	$C_{\max}$ (ng/mL) Medelvärde [SD] (n)	AUC_{inf}^3 (ng·h/mL) Medelvärde [SD] (n)	$T_{\max}$ (h) Median [spann] (n)	$t_{1/2}$ (h) Medelvärde [SD] (n)
2 till < 4 år ¹	2	431 [287] (9)	1516 [506] (7)	2 [1–6] (9)	ND
	6	936 [722] (8)	3055 [1699] (7)	2 [1–6] (8)	ND
4 till < 7 år ²	2	253 [96] (12)	1138 [467] (12)	2 [2–4] (12)	2 [1] (12)
	6	970 [270] (12)	3606 [897] (12)	2 [1–4] (12)	1 [0,4] (12)
7 till < 18 år	2	371 [156] (12)	1541 [230] (6)	3 [1–8] (12)	2 [1] (6)
	6	843 [366] (22)	3990 [1653] (9)	2 [1–6] (22)	2 [0,6] (9)

¹Data från Studie 2: en fas 2, öppen flerdosstudie för att utvärdera säkerhet, tolerabilitet, farmakokinetik, farmakodynamik och explorativ effekt av vamorolon hos pojkar i åldern 2 till < 4 år och 7 till < 18 år med Duchennes muskeldystrofi (DMD).

²Data från Studie 3: en öppen fas 2, stigande flerdosstudie för att utvärdera farmakokinetiken för vamorolon hos pojkar med Duchennes muskeldystrofi (DMD).

³För åldersgruppen 2 till < 4 år är provtagningen begränsad. Av denna anledning avser AUC som presenteras AUC_{0-6} . ND, ej bestämd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet efter upprepade doser

Upprepad administrering av vamorolon resulterade i övergående ökningar av triglycerider och kolesterol samt leverenzymerna hos möss och hundar. Fokal leverinflammation/levernekros som observerats hos båda arterna kan ha utvecklats sekundärt till den hepatocellulära hypertrofi och vakuolisering som innehåller glykogen- och lipidansamlingar, vilket troligen återspeglar stimuleringen av glukoneogenes.

Långvarig vamorolondosering orsakade också binjurebarksatrofi hos möss och hundar, vilket kan tillskrivas glukokortikoida agensers kända suppression av HPA-axeln.

Vamorolons primära antiinflammatoriska aktivitet orsakade dessutom en lindrig till måttlig eliminering av lymfocyter i mjälte, thymus och lymfkörtlar hos båda arterna. De skadliga fynden i levern och binjurarna och de lymfoida förändringarna hos möss och hundar utvecklades utan säkerhetsmarginaler till den maximala rekommenderade humana dosen (MRHD) baserat på AUC.

Genotoxicitet och karcinogenicitet

Ingen genotoxisk potential hos vamorolon kunde konstateras i den standardiserade testuppsättningen. Det har inte utförts några karcinogenicitetsstudier med vamorolon, men frånvaron av preneoplastiska lesioner i studier av kronisk toxicitet samt erfarenhet av andra glukokortikoida agenser tyder inte på någon särskild karcinogen risk.

Reproduktionseffekter och effekter på utveckling

Inga standardstudier av reproduktionseffekter och effekter på utveckling har utförts. En explorativ embryo- och fosterutvecklingsstudie med vamorolon hos möss uppvisade högre incidenser av gomspalt hos foster och ungar vid exponeringar som motsvarade exponeringen hos människa vid MRHD, vilket tyder på att vamorolon har en teratogen effekt. Vamorolon hade ingen negativ inverkan på utvecklingen av spermier och reproduktiva vävnader i studien av kronisk toxicitet på möss. Efter kronisk dosering hos hundar kunde icke fullständigt reversibel degeneration av spermatocyter/spermatider i testiklar observeras, vilket leder till oligospermi och rester av könsceller i bitesticklarna. Dessutom minskades prostatakörtlarna och de kom att innehålla mindre sekretorisk produkt.

I studier på hundar resulterade dessutom långvarig upprepad dosering hos tikar i en delvis reversibel bilateral frånvaro av *corpora lutea* i äggstockarna. Hämmningen av fertiliteten hos han- och hondjur kan hänföras till den kända interferensen mellan långvarig glukokortikoidbehandling och hypotalamus-hypofys-gonad axeln (HPG-axeln) och utvecklas utan AUC-baserad säkerhetsmarginal för människor vid MRHD.

Juvenil toxicitet

De huvudsakliga målorganen för vamorolon hos unga han- och honmöss överlappar med dem hos vuxna möss, såsom binjurebarksatrofi och vamorolonrelaterad skadlig hepatocellulär degeneration/nekros.

Vamorolonrelaterade effekter som endast observerades hos unga möss var icke-skadliga minskningar av tibia och kroppslängd hos han- och hondjur och tillskrevs induceringen av hämmad tillväxt. Dessutom upptäcktes acinuscellulär hypertrofi av de mandibulära salivkörtlarna hos hondjur. Även om hämmad tillväxt är en välkänd effekt i samband med glukokortikoidbehandling av barn, är relevansen av salivkörtelfynd för barn inte känd. Vid den nivå där ingen skadlig effekt observeras (NOAEL) för allmän toxicitet hos unga han- och honmöss finns ingen säkerhetsmarginal med avseende på mänsklig exponering vid MRHD.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

citronsyra (monohydrat) (E 330)
dinatriumfosfat (E 339)
glycerol (E 422)
apelsinarom
renat vatten

natriumbensoat (E 211)
sukralos (E 955)
xantangummi (E 415)
saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Före öppnande

4 år.

Efter öppnande

3 månader.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) i upprätt läge.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad glasflaska innehållande 100 ml oral suspension med en manipuleringssäker, barnskyddande förslutning av polypropen med film av lågdensitetspolyetylen.

Varje förpackning innehåller en flaska, en tryckflaskadapter (lågdensitetspolyetylen) och två identiska orala sprutor (lågdensitetspolyetylen) graderade från 0 till 8 ml i steg om 0,1 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Varje medföljande oral spruta i Agamree-förpackningen kan användas i upp till 45 dagar.

Användning med en enteral sond:

Agamree kan administreras via en enteral sond (12-24 Fr) utan modifiering eller spädning av den vanliga förskrivna dosen. Agamree ska inte blandas med sondnäring eller andra produkter. Sonden ska spolas med minst 20 ml vatten före och efter administrering av Agamree.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1776/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 14 december 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och farmakovigilansåtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Patientkort

Denna patient går på långtidsbehandling med Agamree (vamorolon), en dissociativ kortikosteroid för kronisk behandling av Duchennes muskeldystrofi, och är därför fysiskt beroende av daglig steroidbehandling som ett kritiskt läkemedel.

Om patienten upplever vissa sjukdomssymtom (påtaglig trötthet, oväntad svaghet, kräkningar, diarré, yrsel eller förvirring) måste akut binjurebarksinsufficiens eller binjurebarkssvikt uteslutas.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

AGAMREE 40 mg/ml oral suspension
vamorolon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml oral suspension innehåller 40 mg vamorolon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natriumbensoat (E 211). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Oral suspension.

1 flaska med 100 ml oral suspension.

1 tryckflaskadapter.

Två orala sprutor om 8 ml.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Skakas väl före användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Efter öppnande ska flaskan förvaras upprätt i kylskåp.

Kassera återstående suspension inom 3 månader efter öppnande.

Datum för öppnande:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1776/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

AGAMREE

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**FLASKETIKETT****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

AGAMREE 40 mg/ml oral suspension
vamorolon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml oral suspension innehåller 40 mg vamorolon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natriumbensoat (E 211). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Oral suspension.

100 ml.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Skakas väl före användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.
Efter öppnande ska flaskan förvaras upprätt i kylskåp.
Kassera återstående suspension inom 3 månader efter öppnande.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1776/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ej tillämpligt.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej tillämpligt.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej tillämpligt.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

AGAMREE 40 mg/ml oral suspension vamorolon

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Agamree är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Agamree
3. Hur du tar Agamree
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Agamree ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Agamree är och vad det används för

Agamree är ett antiinflammatoriskt steroidläkemedel som innehåller den aktiva substansen vamorolon.

Agamree används för att behandla patienter från 2 års ålder med Duchennes muskeldystrofi. Detta är ett genetiskt tillstånd som orsakas av defekter i en gen (dystrofingenen) som normalt bildar ett protein som håller musklerna friska och starka. Hos patienter med Duchennes muskeldystrofi bildas inte detta protein och kroppen kan inte bilda nya muskelceller eller ersätta skadade muskler. Detta gör att musklerna i kroppen blir svagare med tiden.

Agamree används för att stabilisera eller förbättra muskelstyrkan hos patienter med Duchennes muskeldystrofi.

2. Vad du behöver veta innan du tar Agamree

Ta inte Agamree

- om du är allergisk mot vamorolon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du har ett allvarligt leverproblem,
- om du planerar att vaccinera dig eller under de senaste sex veckorna har vaccinerat dig med levande eller levande försvagade vacciner (t.ex. mässling, påssjuka, röda hund eller vattkoppor). Tala med din läkare om du redan behandlas med Agamree och planerar en sådan vaccination.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Agamree.

Förändringar av den endokrina funktionen: binjurebarksinsufficiens

Agamree minskar den mängd av hormonet kortisol som din kropp kan producera. Detta kallas binjurebarksinsufficiens.

- Du ska inte minska den dos av Agamree som du tar eller sluta att ta Agamree utan att tala med din läkare. Om du plötsligt minskar dosen eller slutar att ta Agamree under några dagar kan du utveckla symtom på akut binjurebarksinsufficiens, såsom påtaglig trötthet, yrsel eller förvirring, vilka kan vara livshotande. Om du ändrar dosen kan läkaren behöva övervaka din behandling noggrannare.
- Om du utsätts för ovanlig stress (t.ex. akut infektion, sår eller ett större kirurgiskt ingrepp) kan du behöva ta ytterligare ett steroidläkemedel för att förebygga akut binjurebarksinsufficiens. Diskutera med din läkare vad du ska göra i en sådan situation innan du inleder behandling med Agamree.
- Om du behandlas med en annan kortikosteroid, t.ex. prednison, kommer du att kunna byta till Agamree från en dag till den andra, men läkaren kommer att informera dig om vilken dos av Agamree som du ska ta.
- Om du har feokromocytom, en typ av tumör i binjurarna, kan läkaren behöva övervaka din behandling noggrannare.

VIKTIGT: I Agamree-förpackningen finns ett patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation om binjurebarkssvikt. Bär alltid med dig detta kort.

Viktökning

- Agamree kan leda till aptit- och viktökning, främst under de första månaderna av behandlingen. Läkaren eller sjuksköterskan kommer att ge dig kostråd innan och under behandlingen.

Patienter med förändrad sköldkörtelfunktion

- Om du har hypotyreos (underaktiv sköldkörtel) eller hypertyreos (överaktiv sköldkörtel) kan din läkare behöva övervaka din behandling noggrannare eller ändra din dos.

Oftalmologiska effekter

- Om du eller någon i din familj har glaukom (ökat tryck i ögat) kan din läkare behöva övervaka din behandling noggrannare.

Ökad risk för infektioner

Agamree kan minska din naturliga motståndskraft mot infektioner.

- Om du har ett sänkt immunsvär (på grund av immunbristsyndrom, en sjukdom eller andra läkemedel som hämmar immunsystemet) kan din läkare behöva övervaka din behandling noggrannare.
- Om du får en infektion under behandlingen med Agamree kan din läkare behöva övervaka dig mer noggrant och du kan behöva behandlas med ytterligare ett steroidläkemedel.

Diabetes mellitus

- Användning av Agamree under flera år kan öka sannolikheten för att du utvecklar diabetes mellitus (en sockerrelaterad sjukdom). Läkaren kan komma att kontrollera ditt blodsocker regelbundet.

Vaccination

- Om du planerar att vaccinera dig med levande eller levande försvagade vacciner ska det göras minst sex veckor innan behandlingen med Agamree inleds.
- Om du aldrig har haft vattkoppor eller inte har vaccinerats mot vattkoppor kan du diskutera vaccination med din läkare innan du börjar använda Agamree.

Tromboemboliska händelser

- Om du har drabbats av tromboemboliska händelser (en blodpropp i kroppen) eller har haft en sjukdom som ökar risken för att få blodproppar kan läkaren behöva övervaka din behandling noggrannare.

Nedsatt leverfunktion

- Om du har en leversjukdom kan läkaren behöva ändra din dos.

Barn

Ge inte Agamree till barn under 2 års ålder eftersom det inte har testats i denna patientgrupp.

Andra läkemedel och Agamree

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala om för läkaren om du tar något av följande läkemedel:

- Läkemedel som används för att behandla anfall och neuropatisk smärta, såsom karbamazepin eller fenytoin, eftersom dessa kan påverka läkemedlets effekt.
- Läkemedel som används för att behandla svampinfektioner (inklusive candidiasis och aspergillos), dvs. triazoler, såsom itraconazol och vorikonazol, eftersom dessa kan påverka läkemedlets effekt.
- Antibiotika i form av makrolider (t.ex. klaritromycin) eller ketolider (t.ex. telitromycin), eftersom dessa kan påverka läkemedlets effekt.
- Antibiotika i form av rifamyciner, såsom rifampicin, eftersom dessa kan påverka läkemedlets effekt.
- Spironolakton eller eplerenon, så kallade kaliumsparande diuretiska behandlingar (vilka ökar urinproduktionen), som kan användas för att sänka blodtrycket och skydda hjärtats och blodomloppetets funktion, eftersom de kan ha vissa liknande effekter som Agamree. Din läkare kan behöva övervaka dina kaliumnivåer och ändra dosen av dessa läkemedel.
- Johannesört (*Hypericum perforatum*), ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet och lindrig oro, eftersom det kan påverka läkemedlets effekt.

Om du behöver vaccineras, rådfråga din läkare först (se avsnitt 2: "Ta inte Agamree"). Du bör inte få vissa typer av vaccin (levande eller levande försvagade vacciner) från upp till sex veckor innan du inleder behandlingen med Agamree, eftersom dessa vacciner i denna kombination kan utlösa den infektion som de är avsedda att förhindra.

Agamree med mat och dryck

Undvik grapefrukt och grapefruktjuice under behandling med Agamree, eftersom dessa kan påverka läkemedlets effekt.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

Om du är gravid ska du inte använda Agamree såvida inte din läkare tydligt anger det.

Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen med Agamree.

Djurstudier har visat att långvarig behandling med Agamree kan försämra fertiliteten hos både hon- och handjur.

Körförmåga och användning av maskiner

Diskutera med din läkare om din sjukdom hindrar dig från att framföra fordon, inklusive en cykel, och använda maskiner på ett säkert sätt. Agamree förväntas inte påverka förmågan att framföra fordon, cykla eller använda maskiner.

Agamree innehåller natriumbensoat och natrium

Agamree innehåller 1 mg natriumbensoat (E 211) i varje ml.

Agamree innehåller mindre än 23 mg natrium per 7,5 ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Agamree

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den rekommenderade dosen av Agamree beror på din kroppsvikt och din ålder.

För patienter som är 2 år eller äldre och väger mindre än 40 kg är dosen vanligtvis 6 mg per kg kroppsvikt, och den ska tas en gång om dagen.

För patienter som är 2 år eller äldre och väger 40 kg eller mer är dosen vanligtvis 240 mg, och den ska tas en gång om dagen.

Om du får vissa biverkningar medan du tar Agamree (se avsnitt 4) kan din läkare välja att minska din dos eller avbryta behandlingen tillfälligt eller permanent. Din läkare kan komma att minska dosen om du har en leversjukdom.

Detta läkemedel tas genom munnen. Agamree bör helst tas med föda (se avsnitt 2 ”Agamree med mat och dryck”).

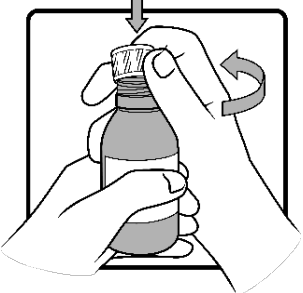
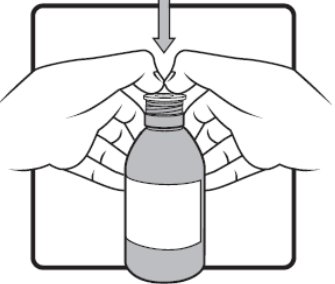
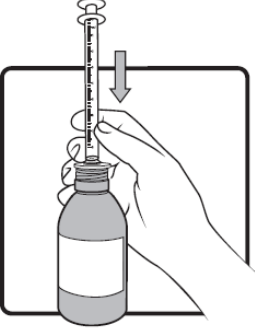
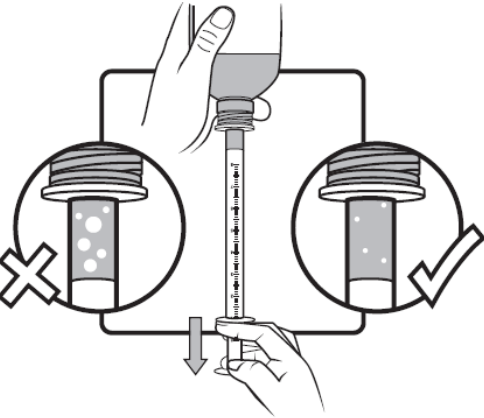
Använd en av de orala sprutorna i förpackningen för att dra upp läkemedlet i sprutan. Använd endast dessa sprutor när du mäter upp din dos. Din läkare kommer att tala om för dig hur mycket läkemedel din dagliga dos motsvarar.

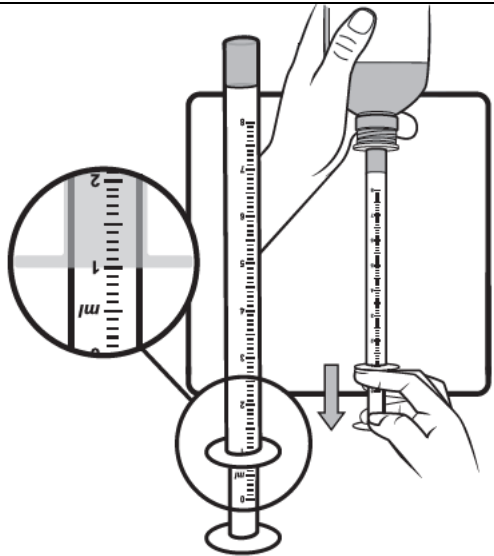
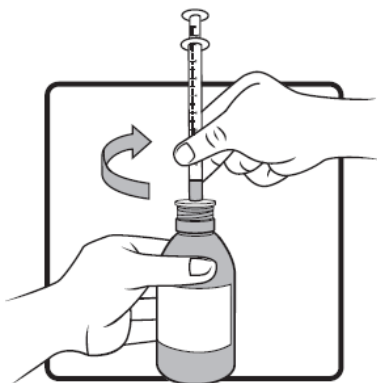
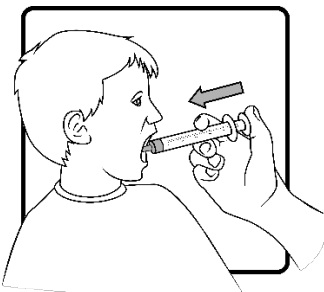
Vårdgivare ska bistå vid administreringen av Agamree, särskilt när det gäller användningen av orala sprutor för att mäta upp och administrera den ordinerade dosen.

Skaka flaskan väl innan du drar upp läkemedlet i sprutan. Dra upp din dos i sprutan och töm sedan omedelbart och långsamt sprutan direkt i munnen. Läs anvisningarna nedan för mer information om hur man mäter upp och administrerar dosen på rätt sätt. Fråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker på hur du ska använda sprutan.

Efter att du har tagit den ordinerade dosen ska sprutan tas isär och därefter ska sprutan och kolven sköljas i rinnande kallt kranvatten och lufttorkas. Förvara den rengjorda sprutan i förpackningen fram till nästa användning. En oral spruta ska endast användas i upp till 45 dagar. Efter denna tid ska du kassera den och ersätta den med den andra medföljande sprutan. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

HUR DU FÖRBEREDER DIN DOS AV AGAMREE ORAL SUSPENSION

Innan du tar/ger Agamree		
Steg 1	Se till att det barnskyddande flasklocket är väl förslutet och skaka flaskan väl.	
Steg 2	Avlägsna det barnskyddande flasklocket genom att trycka ner det och samtidigt vrida det moturs.	
Steg 3	Tryck fast flaskadaptorn ordentligt i flaskan. Detta ska göras första gången du öppnar flaskan. Därefter ska adaptorn sitta kvar i flaskan. Om du tappar flaskadaptorn, rengör den under kallt rinnande vatten och låt den lufttorka i minst 2 timmar.	
Förberedning av en dos av Agamree		
Steg 4	Håll flaskan upprätt. Tryck in kolven helt i sprutan innan spetsen på sprutan förs in i flaskadaptorn. För med stadig hand in spetsen i flaskadaptorns öppning.	
Steg 5	Håll sprutan på plats och vänd försiktigt flaskan upp och ner. Dra långsamt ut kolven tills den önskade mängden läkemedel dragits upp i sprutan. Om stora luftbubblor förekommer i sprutan (se bilden till vänster) eller om du har dragit upp fel dos av Agamree, för in sprutspetsen ordentligt i flaskadaptorn medan flaskan är i upprätt läge. Tryck in kolven helt för att spruta	

	tillbaka Agamree in i flaskan och upprepa steg 4 till och med steg 6.	
Steg 6	Kontrollera hur många milliliter (ml) som din läkare har ordinerat. Bekräfta dosen i milliliter (ml) på kolvens gradering (se bilden till höger). Varje linje i den avbildade graderingen motsvarar 0,1 ml. I exemplet visas en dos på 1 ml. Ta inte mer än den dagliga dosen som din läkare har ordinerat.	
Steg 7	Vänd tillbaka hela flaskan till sin upprätta position och avlägsna sprutan försiktigt från flaskan. Håll inte sprutan i kolven, eftersom den kan lossna.	
Hur Agamree tas/ges		
Steg 8	Läkemedlet ska inte blandas med någon vätska innan det ges. Patienten måste sitta upprätt när läkemedlet ges. Töm sprutan direkt i munnen. Tryck försiktigt på kolven för att tömma sprutan. Tryck inte för hårt på kolven. För att undvika risk att sätta i halsen, spruta inte läkemedlet mot bakre delen av munnen eller halsen.	
Efter administrering av Agamree		
Steg 9	Förslut flaskan med det barnskyddande locket efter varje användning.	

Steg 10	Ta isär sprutan, skölj den i rinnande kallt vatten och låt den lufttorka innan nästa användning. Varje medföljande oral spruta i Agamree-förpackningen kan användas i upp till 45 dagar.	

Enteral sond

Agamree kan ges via en enteral sond, enligt anvisningarna som medföljer setet med den enterala sonden. Den vanliga förskrivna dosen av Agamree ska användas, ingen spädning är nödvändig. Blanda inte med sondnäringen eller andra produkter. Sondslangen måste spolas före och efter administrering av Agamree med hjälp av sprutan som medföljer setet med den enterala sonden. Minst 20 ml vatten ska användas för att spola slangen.

Om du har tagit för stor mängd av Agamree

Om du tar för stor mängd av Agamree, kontakta din läkare eller ett sjukhus för att få råd. Visa Agamree-förpackningen och denna bipacksedel. Medicinsk behandling kan vara nödvändig.

Om du har glömt att ta Agamree

Ta inte mer Agamree och upprepa inte dosen.

Ta nästa dos som vanligt.

Prata med hälso- och sjukvårdspersonal om du är orolig.

Om du slutar att ta Agamree

Ta Agamree så länge din läkare säger att du ska göra det. Tala med din läkare innan du avbryter behandlingen med Agamree, eftersom dosen måste minskas stegvis för att undvika biverkningar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Behandling med Agamree leder till binjurebarksinsufficiens. Tala med läkare innan du inleder behandling med Agamree (se avsnitt 2 för mer information).

Följande biverkningar har rapporterats för Agamree som mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Mer rundad och uppsvälld ansiktsform (cushingoida drag).
- Ökning av kroppsvikt (viktökning).
- Ökad aptit.
- Irritabilitet.
- Kräkningar.

Följande biverkningar har rapporterats som vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Magsmärta (buksmärta).
- Smärta i övre delen av magen (övre buksmärta).
- Diarré.
- Huvudvärk.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Agamree ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flasketiketten efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Efter öppnande ska flaskan med Agamree förvaras upprätt i kylskåp (2 °C–8 °C). Läkemedlet kan förvaras i kylskåp i upp till 3 månader.

Kassera oanvänt läkemedel inom 3 månader efter öppnande av flaskan.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Agamree innehåller

Den aktiva substansen är vamorolon. Varje ml suspension innehåller 40 mg vamorolon.

Övriga innehållsämnen är citronsyra (monohydrat) (E 330), dinatriumfosfat (E 339), glycerol (E 422), apelsinarom, renat vatten, natriumbensoat (E 211) (se avsnitt 2, ”Agamree innehåller natriumbensoat”), sukralos (E 955), xantangummi (E 415) och saltsyra (för pH-justering). Se avsnitt 2 ”Agamree innehåller natriumbensoat och natrium”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Agamree är en vit till benvit oral suspension. Läkemedlet levereras i en bärnstensfärgad glasflaska med en manipulerings säker, barnskyddande förslutning av polypropen med film av lågdensitetspolyetylen. Flaskan innehåller 100 ml oral suspension. Varje förpackning innehåller en flaska, en flaskadapter och två identiska orala sprutor för dosering. Sprutorna graderas från 0 till 8 ml i steg om 0,1 ml.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>