

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AGAMREE 40 mg/ml suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de suspensie conține vamorolonă 40 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Suspensia conține 1 mg benzoat de sodiu (E 211) în fiecare ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală.

Suspensie de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

AGAMREE este indicat în tratamentul distrofiei musculare Duchenne (DMD) la pacienți cu vârsta de 4 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu AGAMREE trebuie inițiat numai de către medici specialiști cu experiență în tratamentul distrofiei musculare Duchenne.

Doze

Doza recomandată de vamorolonă este de 6 mg/kg, o dată pe zi la pacienții cu greutatea sub 40 kg.

La pacienții cu greutatea de 40 kg și peste, doza recomandată de vamorolonă este de 240 mg (echivalentul a 6 ml), o dată pe zi.

Doza zilnică poate fi redusă treptat la 4 mg/kg și zi sau 2 mg/kg și zi, în funcție de tolerabilitatea individuală. Pacienții trebuie menținuți la cea mai mare doză tolerată din intervalul de doze.

Tabelul 1: Tabel schemă terapeutică

Greutate corporală (kg)	6 mg/kg și zi		4 mg/kg și zi		2 mg/kg și zi	
	Doză în mg	Doza în ml	Doză în mg	Doza în ml	Doză în mg	Doza în ml
12-13	72	1,8	48	1,2	24	0,6

Greutate corporală (kg)	6 mg/kg și zi		4 mg/kg și zi		2 mg/kg și zi	
	Doză în mg	Doza în ml	Doză în mg	Doza în ml	Doză în mg	Doza în 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 și peste	240	6	160	4	80	2

Doza de vamorolonă nu trebuie redusă brusc dacă tratamentul a fost administrat mai mult de o săptămână (vezi pct. 4.4). Descreșterea dozei trebuie făcută treptat, în decurs de câteva săptămâni, cu etape de reducere de aproximativ 20 % față de valoarea dozei anterioare. Durata fiecărei etape de descreștere trebuie ajustată în funcție de tolerabilitatea individuală.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh).

Doza zilnică recomandată de vamorolonă la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) este de 2 mg/kg și zi pentru pacienții cu greutatea sub 40 kg și de 80 mg la pacienții cu greutatea de 40 kg și peste (vezi pct. 5.2). Pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) nu trebuie tratați cu vamorolonă. Vezi punctele 4.3 și 4.4.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea AGAMREE la copii cu vârsta sub 4 ani nu au fost stabilite.

Mod de administrare

AGAMREE este pentru administrare orală. AGAMREE se poate administra cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Suspensia orală trebuie redispersată prin scuturarea flaconului înainte de administrarea dozei.

Pentru a măsura doza de AGAMREE în ml, se folosește numai seringă orală furnizată împreună cu medicamentul. Doza adecvată se extrage în seringă orală, după care trebuie distribuită direct în gură.

După folosire, seringă orală se demontează, se clătește cu apă curentă rece de la robinet și se usucă la aer. Până la următoarea utilizare, trebuie păstrată în cutie. O seringă orală se poate utiliza maximum 45 zile, apoi se aruncă și se folosește a doua seringă orală furnizată în ambalaj.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

Utilizarea de vaccinuri cu virusuri vii sau virusuri vii atenuate în ultimele 6 săptămâni anterioare începerii tratamentului și în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Modificări ale funcției endocrine

Vamorolona provoacă modificări ale funcției endocrine, în special în cazul administrării cronice.

În plus, pacienții cu funcție tiroidiană modificată sau cu feocromocitom pot avea risc mărit de efecte endocrine.

Risc de insuficiență suprarenală

Vamorolona produce o supresie dependentă de doză și reversibilă a axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală (axa HPA), ceea ce poate duce la insuficiență suprarenală secundară, care poate persista câteva luni după oprirea tratamentului prelungit. Gradul insuficienței suprarenale cronice produse variază în rândul pacienților și depinde de doză și de durata tratamentului.

În perioade de stres crescut sau dacă doza de vamorolonă este redusă sau dacă terapia este oprită brusc poate apărea insuficiență suprarenală acută (numită și criză suprarenală). Această afecțiune poate fi letală. Simptomele crizei suprarenale pot include oboseală excesivă, slăbiciune neașteptată, vărsături, amețeli sau confuzie. Riscul scade prin reducerea treptată a dozei, atunci când se scade valoarea dozei sau când se oprește tratamentul (vezi pct. 4.2).

În perioade de stres crescut, cum ar fi infecții acute, leziuni traumatice sau proceduri chirurgicale, pacienții trebuie observați pentru depistarea semnelor de insuficiență suprarenală acută, iar tratamentul regulat cu AGAMREE trebuie completat temporar cu administrarea sistemică de hidrocortizon, pentru a preveni riscul de criză suprarenală. Nu există date disponibile cu privire la efectele creșterii dozei de AGAMREE în caz de situații de stres crescut.

Pacientului trebuie să i se recomande să poarte un card de atenționare a pacientului, care să ofere informații importante privind siguranța, pentru a sprijini recunoașterea imediată și tratamentul crizei suprarenale.

De asemenea, poate apărea un „sindrom de sevraj” steroid, aparent fără legătură cu insuficiența adrenocorticală, în urma opririi bruște a tratamentului cu glucocorticoizi. Acest sindrom include simptome cum sunt anorexie, greață, vărsături, letargie, cefalee, febră, dureri articulare, descumare, mialgie și/sau scădere în greutate. Se consideră că aceste efecte sunt determinate de schimbarea bruscă a concentrației de glucocorticoizi, și nu de nivelurile scăzute de glucocorticoizi.

Trecerea de la tratamentul cu glucocorticoizi la tratamentul cu AGAMREE

Pacienții pot fi trecuți de la tratamentul cu glucocorticoizi cu administrare pe cale orală (cum ar fi prednison sau deflazacort) la AGAMREE fără necesitatea întreruperii tratamentului sau a reducerii anterioare a dozei de glucocorticoizi. Pacienții tratați anterior cu glucocorticoizi în terapie de lungă durată trebuie să treacă la administrarea de AGAMREE 6 mg/kg și zi, pentru a reduce la minimum riscul de criză suprarenală.

Creștere în greutate

Vamorolona este asociată cu o creștere dependentă de doză a poftei de mâncare și a creșterii în greutate, mai ales în primele luni de tratament. Înaintea și în timpul tratamentului cu AGAMREE

trebuie oferită consiliere în nutriție adecvată vârstei, conform recomandărilor generale pentru abordarea nutriției la pacienți cu DMD.

Considerații privind utilizarea la pacienții cu disfuncție tiroidiană

Eliminarea metabolică a glucocorticoizilor poate scădea la pacienții cu hipotiroidism și poate crește la pacienții cu hipertiroidism. Nu se știe dacă vamorolona este afectată în același mod, dar modificările statusului tiroidian al pacientului pot necesita o ajustare a dozei.

Efecte oftalmice

Glucocorticoizii pot induce cataracte posterioare subcapsulare, glaucom cu posibile leziuni ale nervilor optici și pot mări riscul de infecții oculare secundare cauzate de bacterii, fungi sau virusuri.

Riscul de a provoca efecte oftalmologice indus de AGAMREE nu este cunoscut.

Risc crescut de infecții

Suprimarea răspunsului inflamator și a funcției imunitare poate mări sensibilitatea la infecții și severitatea lor. Poate apărea activarea infecțiilor latente sau exacerbarea infecțiilor intercurrente. Tabloul clinic poate fi deseori atipic și infecțiile grave pot fi mascate și pot atinge un stadiu avansat, înainte să fie recunoscute. Aceste infecții pot fi severe și uneori letale.

Deși în studiile clinice nu s-a observat o incidență sau o severitate crescută a infecțiilor în asociere cu administrarea de vamorolonă, experiența limitată pe termen lung nu permite excluderea unui risc mărit de infecții.

Trebuie monitorizată apariția infecțiilor. La pacienții cu simptome de infecție în timpul tratamentului cronic cu vamorolonă, trebuie aplicate strategii de diagnostic și tratament. La pacienții cu infecții moderate sau severe tratați cu vamorolonă trebuie avută în vedere administrarea suplimentară de hidrocortizon.

Diabet zaharat

Tratamentul pe termen lung cu corticosteroizi poate mări riscul de diabet zaharat.

În studiile clinice cu vamorolonă nu s-au observat modificări relevante clinic ale metabolizării glucozei, datele pe termen lung sunt limitate. Glicemia trebuie monitorizată la intervale regulate la pacienții tratați cronic cu vamorolonă.

Vaccinare

La pacienții tratați cu glucocorticoizi, răspunsul la vaccinuri cu virusuri vii sau vii atenuate poate fi modificat.

Riscul asociat cu AGAMREE este necunoscut.

Vaccinurile cu virusuri vii sau vii atenuate trebuie administrate cu cel puțin 6 săptămâni înainte de începerea tratamentului cu AGAMREE.

La pacienții fără antecedente de varicelă sau vaccinare specifică, înainte de tratamentul cu AGAMREE trebuie inițiată vaccinarea împotriva virusului varicelo-zosterian.

Evenimente tromboembolice

Studiile observaționale cu glucocorticoizi au arătat un risc crescut de tromboembolism (inclusiv tromboembolism venos), în special în cazul administrării de doze cumulate mai mari de glucocorticoizi.

Riscul asociat cu AGAMREE nu este cunoscut. AGAMREE trebuie utilizat cu precauție la pacienții care au sau ar putea fi predispuși la tulburări tromboembolice.

Anafilaxie

La pacienții tratați cu glucocorticoizi au apărut cazuri rare de anafilaxie.

Vamorolona prezintă similarități structurale cu glucocorticoizii și trebuie utilizată cu precauție în tratamentul pacienților cu hipersensibilitate cunoscută la glucocorticoizi.

Insuficiență hepatică

Vamorolona nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență hepatică severă preexistentă (clasa C Child-Pugh) și este contraindicată la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

Utilizare concomitentă cu alte medicamente

Substraturi ale UGT

Potențialul interacțiunilor medicamentoase care implică UGT nu a fost complet evaluat, de aceea toți inhibitorii UGT trebuie evitați ca medicație concomitentă și trebuie utilizați cu precauție dacă este necesar din punct de vedere medical.

Excipienți

Benzoat de sodiu

Acest medicament conține 1 mg benzoat de sodiu în fiecare 1 ml, echivalentul a 100 mg/100 ml.

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per 7,5 ml, adică practic, „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Vamorolona acționează ca antagonist la nivelul receptorului mineralocorticoid. Utilizarea vamorolonei în asociere cu antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi poate mări riscul de hiperkaliemie. Nu s-au observat cazuri de hiperkaliemie la pacienții care au utilizat vamorolonă în monoterapie sau în asociere cu eplerenonă sau spironolactonă. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de potasiu la o lună după începerea unei administrări concomitente de vamorolonă cu un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi. În caz de hiperkaliemie, trebuie avută în vedere reducerea dozei de antagonist al receptorilor mineralocorticoizi.

Interacțiuni farmacocinetice

Efectul altor medicamente asupra vamorolonei

La subiecți sănătoși, administrarea concomitentă cu inhibitorul puternic al CYP3A4 itraconazol a dus la o creștere de 1,45 ori a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție timp a vamorolonei. Doza recomandată de vamorolonă, atunci când se administrează împreună cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu telitromicină, claritromicină, voriconazol, suc de grepfrut) este de 4 mg/kg și zi.

Inductorii puternici ai CYP3A4 sau inductorii puternici ai PXR (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, rifampicină, sunătoare) pot reduce concentrațiile plasmatice de vamorolonă și pot duce la lipsa eficacității; prin urmare, trebuie avute în vedere tratamente alternative, care nu sunt inductori puternici ai activității CYP3A4. Tratamentul concomitent cu un inductor moderat al PXR sau al CYP3A4 trebuie utilizat cu precauție, deoarece concentrația plasmatică a vamorolonei se poate reduce considerabil.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Nu sunt disponibile date privind utilizarea vamorolonei la femeile gravide. Nu s-au efectuat studii cu vamorolonă privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale. În studiile la animale, glucocorticoizii au fost asociați cu diferite tipuri de malformații (palatoschizis, malformații ale scheletului), însă relevanța la om nu este cunoscută.

AGAMREE nu trebuie utilizat în cursul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu vamorolonă.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu AGAMREE.

Alăptarea

Nu există date privind excreția vamorolonei sau a metaboliților săi în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea trebuie oprită în timpul tratamentului cu AGAMREE.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind efectele vamorolonei asupra fertilității.

La câini, tratamentul pe termen lung cu vamorolonă a inhibat fertilitatea masculină și feminină (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

AGAMREE nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate pentru vamorolonă 6 mg/kg și zi sunt caracteristice cushingoide (28,6 %), vărsături (14,3 %), creștere în greutate (10,7 %) și iritabilitate (10,7 %). Aceste reacții sunt dependente de doză, raportate în general în primele luni de tratament și tind să scadă sau să se stabilizeze în timp în cursul tratamentului continuu.

Vamorolona duce la suprimarea axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenale, care se corelează cu doza și cu durata tratamentului. Insuficiența suprarenală acută (criza suprarenală) este un efect grav, care poate apărea în perioade de stres crescut sau dacă doza de vamorolonă este redusă sau terapia este oprită brusc (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos potrivit sistemului MedDRA, pe clase de aparate, sisteme și organe și pe categorii de frecvență. Tabelul include reacții adverse la pacienții tratați în studii

controlat cu placebo, observate la pacienții tratați cu vamorolonă 6 mg/kg și zi (grupul 1). Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) (inclusiv cazurile izolate), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă (termen preferat)	Frecvență
Tulburări endocrine	Caracteristici cushingoide	Foarte frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Creștere ponderală Apetit alimentar crescut	Foarte frecvente
Tulburări psihice	Iritabilitate	Foarte frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături Durere abdominală Durere în etajul abdominal superior Diaree	Foarte frecvente frecvente frecvente frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Caracteristici cushingoide

Caracteristicile cushingoide (hipercorticism) au fost reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în asociere cu vamorolona 6 mg/kg și zi (28,6 %). Frecvența caracteristicilor cushingoide a fost mai mică în grupul de tratament cu vamorolonă 2 mg/kg și zi (6,7%). În studiul clinic, caracteristicile cushingoide au fost raportate ca „îngrășare la nivelul feței” sau „față rotunjită”, cu intensitate ușoare până la moderate. Majoritatea pacienților au prezentat caracteristici cushingoide în primele 6 luni de tratament (28,6 % în lunile 0 până la 6, față de 3,6 % în luna 6 până la 12 luni pentru vamorolonă 6 mg/kg și zi) și nu au dus la oprirea tratamentului.

Probleme de comportament

În primele 6 luni de tratament s-au raportat probleme de comportament cu o frecvență mai mare în cazul administrării de vamorolonă 6 mg/kg și zi (21,4 %) comparativ cu administrarea de vamorolonă 2 mg/kg și zi (16,7 %) sau placebo (13,8 %), din cauza unei frecvențe crescute a evenimentelor descrise ca fiind iritabilitate ușoară (10,7 % în grupul cu administrare a dozei de 6 mg/kg și zi, niciun pacient în grupul cu administrare a dozei de 2 mg/kg și zi sau în grupul cu administrare de placebo). Majoritatea problemelor de comportament a apărut în primele 3 luni de tratament și s-a remis fără oprirea tratamentului. Între luna 6 și luna 12, frecvența problemelor de comportament a scăzut în ambele grupuri cu administrare de doze de vamorolonă (10,7% pentru vamorolonă 6 mg/kg și zi și 7,1% pentru vamorolonă 2 mg/kg și zi).

Creștere în greutate

Vamorolona este asociată cu creșterea poftei de mâncare și a greutății corporale. Majoritatea evenimentelor de creștere în greutate din grupul de tratament cu vamorolonă 6 mg/kg și zi a fost raportată în primele 6 luni de tratament (17,9% în lunile 0-6, față de 0% în lunile 6-12). Creșterea în greutate a fost similară între grupul cu administrare a dozei de vamorolonă 2 mg/kg și zi (3,3%) și grupul cu administrare de placebo (6,9%). Înaintea și în timpul tratamentului cu AGAMREE trebuie oferită consiliere nutrițională adecvată vârstei, conform recomandărilor generale privind abordarea nutriției la pacienții cu DMD (vezi pct. 4.4).

Semne și simptome de sevraj

În caz de tratament prelungit, cu durată mai mare de o săptămână, reducerea bruscă a dozei zilnice de vamorolonă sau oprirea bruscă a terapiei poate duce la criză suprarrenală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Copii și adolescenți

Evenimentele adverse la pacienții pediatrici cu DMD tratați cu vamorolonă au fost similare în ceea ce privește frecvența și tipul la pacienți cu vârsta de 4 ani și peste.

Tipul și frecvența evenimentelor adverse la pacienții cu vârsta mai mare de 7 ani au corespuns cu cele observate la pacienții cu vârste cuprinse între 4 și 7 ani. Nu există informații disponibile privind efectele vamorolonei asupra dezvoltării pubertale.

S-a observat o frecvență mai mare a problemelor de comportament la pacienții cu vârsta < 5 ani, comparativ cu pacienții cu vârsta ≥ 5 ani tratați cu vamorolonă 2-6 mg/kg și zi.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Tratamentul supradozajului acut se face prin terapie imediată de susținere și simptomatică. Pot fi avute în vedere lavajul gastric sau inducerea emezei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: glucocorticoizi, codul ATC: H02AB18

Mecanism de acțiune

Vamorolona este un corticosteroid disociativ, care se leagă selectiv de receptorul glucocorticoid, ceea ce declanșează efecte antiinflamatorii prin inhibarea transcrierilor mediate de gena NF-κB, dar duce la o activare transcripțională mai redusă a altor gene. În plus, vamorolona inhibă activarea receptorului mineralocorticoid cu aldosteron. Datorită structurii sale specifice, este probabil ca vamorolona să nu fie un substrat pentru dehidrogenazele 11β-hidroxisteroide și, prin urmare, nu este supusă amplificării tisulare locale. Nu se cunoaște mecanismul precis prin care vamorolona își exercită efectele terapeutice la pacienții cu DMD.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice, vamorolona a produs diminuează o scădere dependentă de doză a cortizolemiei. În studiile clinice cu vamorolonă s-a observat o creștere dependentă de doză a valorilor hemoglobinei și hematocritului, precum și a numărului de eritrocite, leucocite și limfocite. Nu s-au observat modificări relevante ale numărului mediu de neutrofile sau granulocite imature. Valorile colesterolului lipoproteic cu densitate mare (HDL) și trigliceridelor au crescut în mod dependent de doză. Până în 30 luni de tratament nu a existat niciun efect relevant asupra metabolizării glucozei.

Spre deosebire de corticosteroizi, vamorolona nu a dus la reducerea metabolismului osos, măsurată prin markeri ai formării osoase și nici la reducerea semnificativă a parametrilor de mineralizare la

nivelul vertebrelor lombare măsurate prin absorbtimetrie cu raze X de dublă energie (DXA) după 48 de săptămâni în studiile clinice. Nu s-a stabilit riscul de fracturi la pacienții cu DMD tratați cu vamorolonă.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea AGAMEREE pentru tratamentul DMD a fost evaluată în studiul 1, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, controlat cu placebo și comparator activ, cu durată de 24 de săptămâni, urmat de o fază de extensie dublu-orb. Populația studiului a inclus 121 de pacienți copii și adolescenți de sex masculin, cu vârsta cuprinsă între 4 și < 7 ani la momentul înrolării în studiu, cu diagnostic confirmat de DMD, care nu au utilizat anterior corticosteroizi iar tratamentul a fost administrat în ambulatoriu.

Studiul 1 a randomizat 121 pacienți într-unul din următoarele grupuri de tratament: vamorolonă 6 mg/kg și zi (n = 30), vamorolonă 2 mg/kg și zi (n = 30), comparator activ prednison 0,75 mg/kg și zi (n = 31) sau placebo (n = 30). După 24 săptămâni (perioada 1, analiza primară a eficacității), pacienții cărora li s-a administrat prednison sau placebo au fost repartizați din nou, conform unui program de randomizare definit inițial, fie în grupul de tratament cu vamorolonă 6 mg/kg și zi, fie în grupul de tratament cu vamorolonă 2 mg/kg și zi, timp de încă 20 săptămâni de tratament (perioada 2).

În studiul 1, eficacitatea pentru vamorolonă 6 mg/kg și zi a fost evaluată prin evaluarea modificării velocității, de la momentul inițial la săptămâna 24, prin testul TTSTAND (Time to Stand Test – TTSTAND), comparativ cu placebo. O analiză ierarhică prestabilită a criteriilor finale de evaluare secundare relevante a constatat în modificarea față de valoarea inițială a velocității conform TTSTAND pentru vamorolonă 2 mg/kg și zi față de grupul placebo, modificarea față de valoarea inițială la Testul de mers 6 minute (6MWT) pentru vamorolonă 6 mg/kg și zi, urmată de 2 mg/kg și zi față de placebo.

Tratamentul cu vamorolonă 6 mg/kg și zi și 2 mg/kg și zi a dus la o îmbunătățire semnificativă statistic a variației velocității măsurate prin TTSTAND și a variației distanței 6 MWT, între momentul inițial și săptămâna 24, față de placebo (vezi tabelul 2). Studiul 1 nu a fost conceput pentru a menține rata globală de eroare de tip I pentru compararea fiecărei grup de tratament cu vamorolonă comparativ cu grupul de tratament cu prednison; prin urmare, în figura 1 pentru aceste criterii finale de evaluare este prezentată o evaluare globală a diferențelor de tratament între criteriile finale de evaluare, exprimate prin variația procentuală față de valoarea inițială, cu intervale de încredere de 95 %.

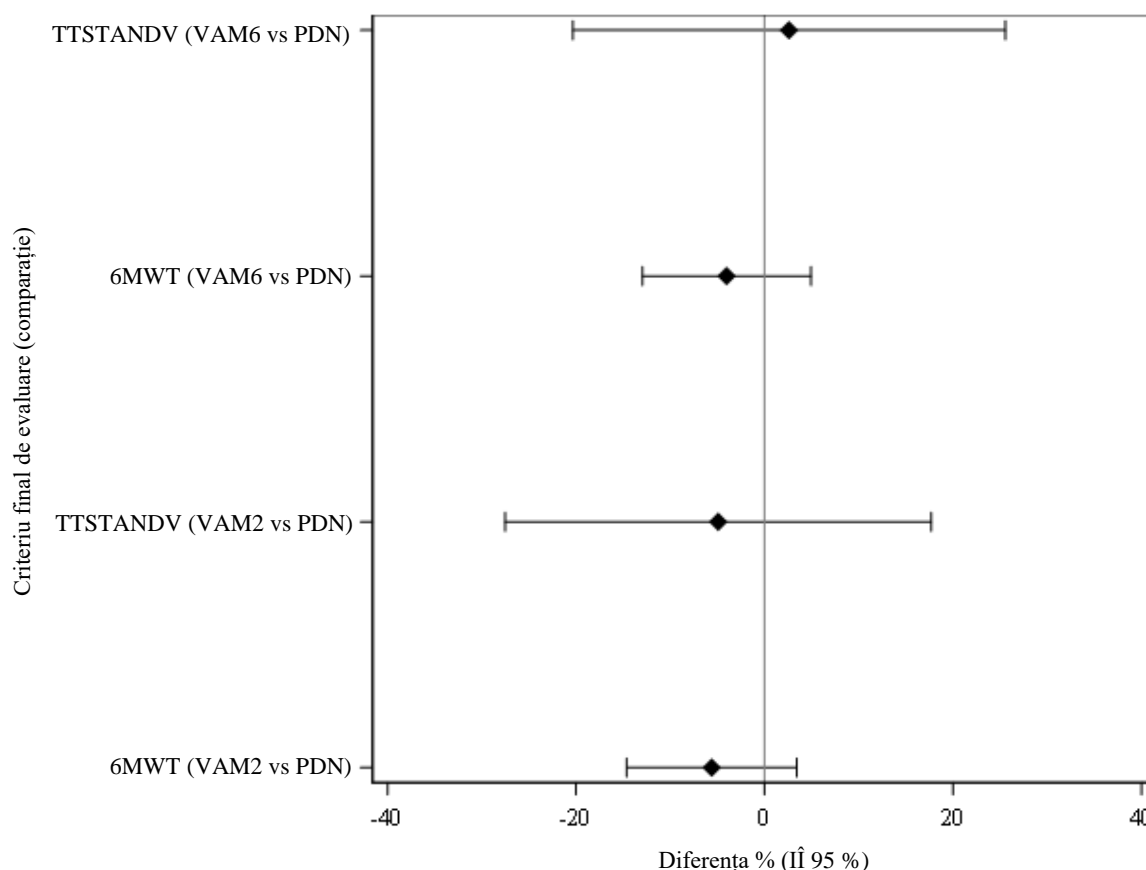
Tabelul 3: Analiza variației față de valoarea inițială în grupurile de tratament cu vamorolonă 6 mg/kg și zi sau cu vamorolonă 2 mg/kg și zi, față de placebo, în săptămâna 24 (studiul 1)

Velocitate TTSTAND (ridicări/s) / TTSTAND în secunde (s/ridicare)	Placebo	VAM 2 mg/kg și zi	VAM 6 mg/kg și zi	PRED 0,75 mg/kg și zi
Media de referință ridicări/s Media de referință s/ridicare	0,20 5,555	0,18 6,07	0,19 5,97	0,22 4,92
Schimbare medie după 24 de săptămâni Ridicări/s Îmbunătățire în s/ridicare	-0,012 -0,62	0,031 0,31	0,046 1,05	0,066 1,24
Diferență față de placebo* Ridicări/s s/ridicare	-	0,043 (0,007 ; 0,079) 0,927 (0,042 ; 1,895)	0,059 (0,022 ; 0,095) 1,67 (0,684 ; 2,658)	necomunicată necomunicată
Valoarea p	-	0,020	0,002	necomunicată

Distanța 6MWt (metri)	Placebo	VAM 2 mg/kg și zi	VAM 6 mg/kg și zi	Pred 0,75 mg/kg și zi
Media de referință (m)	354,5	316,1	312,5	343,3
Schimbare medie după 24 de săptămâni	-11,4	+25,0	+24,6	+44,1
Diferență față de placebo*	-	36,3 (8,3 ; 64,4)	35,9 (8,0 ; 63,9)	necomunicată
Valoarea p	-	0,011	0,012	necomunicată

Modificările și diferențele medii se bazează pe mediile celor mai mici pătrate (LSM) și pe diferențele medii. Cifrele pozitive indică o îmbunătățire față de valoarea de referință. *Diferențe în LSM prezentate cu Î 95 %

Figura 1 **Comparații între vamorolonă și prednison în teste cronometrate pentru funcția motorie, analizate ca variații procentuale față de referință (populația mITT-1)**



Datele de testare sunt standardizate prin utilizarea modificării procentuale față de valoarea de referință ca parametru final. Modificările percentilei se calculează ca (valoare la vizită – valoare de referință)/valoare de referință x 100 %. VAM: Vamorolonă, PDN: Prednison
Toate valorile de variație procentuală din cele două criterii finale sunt introduse într-un singur model statistic (MMRM)

Pentru vamorolonă 6 mg/kg și zi, îmbunătățirile tuturor măsurătorilor testate ale funcției membrilor inferioare observate la 24 de săptămâni de tratament s-au menținut în mare măsură timp de 48 de săptămâni, în timp ce rezultatele obținute la nivelul măsurilor de eficacitate pentru doza de vamorolonă 2 mg/kg și zi au fost mai degrabă inconsecvente, cu scăderea parametrilor relevanți ai rezultatului funcțional în săptămâna 48, și anume viteza TTSTAND și 6MWT, atingând diferențe semnificative clinic față de vamorolonă 6 mg/kg și zi, dar au înregistrat doar o scădere minimă a scorului NSAA.

Pacienții care au trecut în timpul studiului 1 de la administrarea de prednison 0,75 mg/kg și zi în perioada 1 cu administrare de vamorolonă 6 mg/kg și zi în perioada 2 au părut să-și mențină beneficiul

cu privire la aceste criterii finale de evaluare a funcției motorii, în timp ce la pacienții care au trecut la administrarea de vamorolonă 2 mg/kg și zi s-au observat scăderi.

La momentul inițial, copiii din grupele de tratament cu vamorolonă erau mai scunzi (mediana -0,74 DS și -1,04 SD în scorul z în înălțime pentru grupele de tratament cu 2 mg/kg și zi și, respectiv, 6 mg/kg și zi) decât copiii la care s-a administrat placebo (-0,54 SD) sau prednison 0,75 mg/kg și zi (-0,56 SD). Modificarea percentilei înălțimii și a scorului Z al înălțimii a fost similară la copiii tratați cu vamorolonă sau la care s-a administrat placebo, timp de 24 de săptămâni, în timp ce în urma tratamentului cu prednison au scăzut. Valorile percentilelor de înălțime și ale scorurilor Z nu au scăzut în grupurile de tratament cu vamorolonă în perioada de studiu de 48 săptămâni în studiul 1. Trecerea de la tratamentul cu prednison după 24 de săptămâni în Perioada 1 la administrarea de vamorolonă în Perioada 2 a dus la creșterea scorului mediu și median de înălțime z până la Săptămâna 48.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Vamorolona se absoarbe bine și se distribuie rapid în țesuturi. După administrarea orală împreună cu alimente, valoarea mediană a T_{max} este de aproximativ 2 ore (interval de la 0,5 la 5 ore).

Efectul alimentelor

Administrarea vamorolonei cu alimente a redus C_{max} cu până la 8 % și a întârziat T_{max} cu 1 oră, față de administrarea în condiții de repaus alimentar. Absorbția sistemică globală, măsurată prin ASC, a crescut cu până la 14% când vamorolona a fost administrată în timpul mesei. Diferențele observate în absorbție nu duc la diferențe de expunere relevante clinic și, prin urmare, vamorolona poate fi administrată cu sau fără alimente.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție a vamorolonei pentru un pacient cu DMD cu greutatea de 20 kg, tratat cu vamorolonă, este de 28,5 l, pe baza analizei farmacocinetice populaționale. Legarea de proteinele plasmatice este de 88,1 % *in vitro*. Raportul sânge-plasmă este de aproximativ 0,87.

Metabolizare

Vamorolona se metabolizează pe mai multe căi de fază I și de fază II, cum sunt glucuronoconjugarea, hidroxilarea și reducerea. Principalii metaboliți plasmatici și urinari se formează prin glucuronoconjugare directă, precum și prin hidrogenare cu glucuronoconjugare ulterioară. Nu s-a demonstrat în mod concludent implicarea enzimelor specifice UGT și CYP în metabolizarea vamorolonei.

Eliminare

Principală cale de eliminare este prin metabolizare, cu excreție ulterioară a metaboliților în urină și materii fecale. Clearance-ul vamorolonei pentru un pacient cu DMD cu greutatea de 20 kg tratat cu vamorolonă este de 58 l/oră, pe baza analizei farmacocinetice populaționale. Timpul de înjumătățire final prin eliminare al vamorolonei la copii și adolescenții cu DMD este de aproximativ 2 ore.

Aproximativ 30 % din doza de vamorolonă se excretă prin materiile fecale (15,4 % nemodificată), iar 57 % din doza de vamorolonă se excretă în urină, sub formă de metaboliți (aproximativ 1 % nemodificată). Principalii metaboliți din urină sunt glucuronoconjugați.

Liniaritate/non-liniaritate

Farmacinetica este liniară, iar expunerea la vamorolonă crește proporțional cu o doză, atât în cazul administrării de doze unice sau repetate. Vamorolona nu se acumulează în cazul administrării repetate.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice moderate (clasa B Child-Pugh) asupra vamorolonei a fost studiat la om. Valorile C_{\max} și $ASC_{0-\infty}$ pentru vamorolonă au fost de aproximativ 1,7 și 2,6 ori mai mari la subiecții cu insuficiență hepatică moderată, față de voluntari sănătoși, cu sex, vârstă și greutate corespunzătoare. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, doza de AGAMREE trebuie redusă la 2 mg/kg și zi pentru pacienții cu greutate sub 40 kg și la 80 mg pentru pacienții cu greutatea de 40 kg și peste.

Pe baza datelor disponibile, creșterea expunerii la vamorolonă este proporțională cu gravitatea disfuncției hepatice. Nu este de așteptat ca pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) să aibă o creștere semnificativă a expunerii și, prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei. Nu există experiență cu vamorolonă la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) și vamorolona nu se administrează acestor pacienți (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

Nu există experiență clinică la pacienți cu insuficiență renală. Vamorolona nu se excretă nemodificată pe cale renală, iar creșterea expunerii ca urmare a insuficienței renale este considerată improbabilă.

Interacțiuni mediate de transportori

Vamorolona nu este un inhibitor al P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 sau BSEP. Vamorolona prezintă o inhibare redusă a transportatorilor OAT3 și MATE2-K *in vitro*. Vamorolona nu este substrat pentru P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K sau BSEP.

Copii și adolescenți

La starea de echilibru, media geometrică C_{\max} și media geometrică ASC ale vamorolonei la copii (cu vârsta între 4 și 7 ani) au fost estimate prin farmacinetica populațională la valori de 1 200 ng/ml (CV% = 26,8) și, respectiv, 3 650 ng/ml x oră, după administrarea dozei de vamorolonă 6 mg/kg pe zi.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea după doze repetate

Administrarea repetată de vamorolonă a dus la creșteri tranzitorii ale trigliceridemiei și colesterolemiei, precum și ale valorilor serice ale enzimelor hepatice la șoareci și câini. S-ar putea ca inflamația/necroza hepatică focală observată la ambele specii să fi apărut ca urmare a hipertrofiei hepatocelulare și a apariției de vacuole care conțin glicogen și acumulări lipidice, fapt care reflectă probabil stimularea gluconeogenezei.

De asemenea, administrarea de vamorolonă pe termen lung a cauzat atrofia cortexului suprarenal la șoareci și câini, atribuibilă suprimării cunoscute a axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenale de către agenții glucocorticoizi.

Activitatea antiinflamatorie primară a vamorolonei a indus, de asemenea, depleția ușoară până la moderată a limfocitelor la nivelul splinei, timusului și nodulilor limfatici, la ambele specii. Constatările adverse la nivelul ficatului și glandei suprarenale și modificările limfoide la șoareci și câini au evoluat, fără marje de siguranță la DMRO, pe baza ASC.

Genotoxicitate și carcinogenitate

Vamorolona nu a exercitat niciun potențial genotoxic în bateria de teste standard. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu vamorolonă, dar absența leziunilor preneoplastice în studiile de toxicitate pe termen lung și experiența cu alți agenți glucocorticoizi nu sugerează un risc cancerigen deosebit.

Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Nu s-au efectuat studii standard de toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării. În studiul de toxicitate cronică efectuat la șoareci, vamorolona nu a afectat dezvoltarea spermatozoizilor și țesuturilor reproductive. În urma administrării cronice la câini, la nivel testicular s-au observat degenerări incomplete ale spermatocitelor/spermatidelor, reversibile, ceea ce a dus la oligospermie și reziduuri de celule germinale în epididim. În plus, glandele prostatice erau reduse și au conținut mai puțin produs secretor.

La femele, administrarea de doze repetate pe termen lung la câini a dus, în plus, la absența bilaterală, parțial reversibilă a corpilor luteali din ovare. Inhibarea fertilității masculine și feminine poate fi atribuită interferenței cunoscute a tratamentului cu glucocorticoizi pe termen lung cu axa hipotalamo-hipofizo-gonadală și a evoluat, fără marje de siguranță la DMRO, pe baza ASC.

Toxicitate juvenilă

Principalele organe țintă ale vamorolonei la șoareci tineri masculi și femele coincid cu cele observate la șoareci adulți, de exemplu atrofie corticală suprarenală și efect advers de degenerare/necroză hepatocelulară, asociate cu vamorolona.

Efectele asociate vamorolonei observate exclusiv la șoareci tineri au fost reduceri non-adverse la nivelul tibiei și lungimii corpului la masculi și femele și au fost atribuite inducerii unei creșteri mai lente. În plus, la femele s-a detectat hipertrofie celulară acinară a glandelor salivare mandibulare. Deși întârzierea creșterii este un efect cunoscut asociat cu tratamentul cu glucocorticoizi la copii, relevanța constatărilor la nivelul glandelor salivare pentru copii nu este cunoscută. În ceea ce privește toxicitatea generală la șoareci tineri masculi și femele, la valoarea dozei fără reacții adverse observabile (NOAEL), nu s-au stabilit marje de siguranță la DMRO, pe baza ASC.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric (monohidrat) (E 330)
Fosfat disodic (E 339)
Glicerol (E 422)
Aromă de portocală
Apă purificată
Benzoat de sodiu (E 211)
Sucraloză (E 955)
Gumă de xantan (E 415)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de deschidere

3 ani.

După prima deschidere

3 luni.

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C) în poziție verticală.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de culoarea chihlimbarului, care conține 100 ml suspensie orală, cu dispozitiv de închidere din polipropilenă, securizat pentru copii, căptușit cu folie din polietilenă de mică densitate.

Fiecare ambalaj conține un flacon, un adaptor prin presare la flacon (polietilenă de joasă densitate) și două seringi orale identice (polietilenă de joasă densitate), gradate de la 0 la 8 ml, în trepte de 0,1 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Fiecare seringă orală furnizată împreună cu AGAMREE poate fi utilizată maximum 45 zile.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1776/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 decembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA SAU UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Card de atenționare a pacientului

Acest pacient face tratament de lungă durată cu AGAMREE (vamorolonă), un corticosteroid disociativ pentru tratamentul cronic al distrofiei musculare Duchenne și, prin urmare, este dependent fizic de terapia zilnică cu steroizi, ca medicament critic.

Dacă acest pacient nu se simte bine (oboseală excesivă, slăbiciune neașteptată, vărsături, diaree, amețeli sau confuzie), trebuie avută în vedere insuficiența suprarenală acută sau criza suprarenală.

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECT

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AGAMREE 40 mg/ml suspensie orală
vamorolonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de suspensie orală conține vamorolonă 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține benzoat de sodiu (E 211). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie orală

1 flacon de 100 ml de suspensie orală.
1 adaptor prin presare la flacon.
Două seringi orale de 8 ml.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se agita bine înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După prima deschidere, păstrați flaconul în poziție verticală, la frigider.
Aruncați orice cantitate de suspensie rămasă după 3 luni de la prima deschidere.

Data primei deschideri:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1776/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

AGAMREE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AGAMREE 40 mg/ml suspensie orală
vamorolonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de suspensie orală conține vamorolonă 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține benzoat de sodiu (E 211). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie orală

100 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se agita bine înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După prima deschidere, păstrați flaconul la frigider, în poziție verticală.
Aruncați orice cantitate de suspensie rămasă după 3 luni de la prima deschidere.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1776/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nu este cazul

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU OAMENI

Nu este cazul

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

AGAMREE 40 mg/ml suspensie orală vamorolonă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este AGAMREE și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a lua AGAMREE
3. Cum să luați AGAMREE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează AGAMREE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este AGAMREE și pentru ce se utilizează

AGAMREE este un medicament antiinflamator steroidian, care conține substanța activă vamorolonă.

AGAMREE se utilizează pentru tratamentul pacienților cu vârsta de peste 4 ani cu distrofie musculară Duchenne (DMD). DMD este o afecțiune genetică cauzată de defectele genei distrofina, care, în mod normal, produce o proteină care menține mușchii sănătoși și puternici. La pacienții cu DMD, această proteină nu este generată, iar organismul nu poate să dezvolte celule musculare noi sau să înlocuiască celula musculară afectată. Astfel, mușchii corpului devin cu timpul mai slabi.

AGAMREE se utilizează pentru stabilizarea sau ameliorarea forței musculare la pacienții cu DMD.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați AGAMREE

Nu luați AGAMREE

- dacă sunteți alergic la vamorolonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă aveți o problemă severă a ficatului;
- dacă este planificat sau vi s-a administrat un vaccin cu virusuri vii sau vii atenuate (de exemplu pentru rujeolă, oreion, rubeolă sau vărsat de vânt) în ultimele 6 săptămâni. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă sunteți deja în tratament cu AGAMREE și dacă este planificată o asemenea vaccinare.

Atenționări și precauții

Înainte de a utiliza AGAMREE, adresați-vă medicului dumneavoastră

Modificări ale funcției endocrine: insuficiență suprarenală

AGAMREE reduce cantitatea pe care organismul dumneavoastră o poate produce dintr-un hormon numit cortizol. Aceasta se numește insuficiență suprarenală.

- Nu reduceți doza de AGAMREE și nu încetați să luați AGAMREE fără să discutați cu medicul dumneavoastră; dacă reduceți brusc doza sau nu mai luați AGAMREE câteva zile, puteți avea simptome de insuficiență suprarenală acută, de exemplu oboseală excesivă, amețeli sau confuzie, care vă pot pune viața în pericol; poate fi necesar ca medicul să vă urmărească mai îndeaproape tratamentul dacă doza se modifică.
- Dacă aveți un stres neobișnuit (de exemplu infecții acute, leziuni traumatice sau o procedură chirurgicală majoră), s-ar putea să fie necesar să luați suplimentar un medicament steroidian, pentru a preveni insuficiența suprarenală acută. Discutați cu medicul dumneavoastră ce trebuie să faceți în caz de stres neobișnuit, înainte să începeți tratamentul cu AGAMREE
- Dacă faceți tratament cu alt corticosteroid, de exemplu prednison, veți putea trece la tratamentul cu AGAMREE de la o zi la alta, dar medicul dumneavoastră vă va sfătui cu privire la doza de AGAMREE pe care trebuie să o luați.
- Dacă aveți un tip de tumoare în glandele suprarenale numită feocromocitom, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze mai atent tratamentul.

IMPORTANT: Ambalajul AGAMREE conține un card de atenționare a pacientului, care conține informații importante despre siguranța cu privire la criza suprarenală. Păstrați acest card cu dumneavoastră în permanență.

Creștere în greutate

- AGAMREE vă poate mări pofta de mâncare și, prin urmare, greutatea, în special în primele luni de tratament; medicul sau asistenta medicală vă va oferi recomandări nutriționale înainte și în timpul tratamentului.

Pacienți cu funcție tiroidiană modificată

- Dacă aveți hipotiroidism (o tiroidă subactivă) sau hipertiroidism (o tiroidă supraactivă), s-ar putea ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze mai îndeaproape tratamentul sau să vă modifice doza.

Efecte oftalmice

- Dacă dumneavoastră sau o persoană din familia dumneavoastră are glaucom (presiune mărită în interiorul ochiului), s-ar putea să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze mai îndeaproape tratamentul

Risc crescut de infecții

AGAMREE vă poate reduce rezistența naturală la infecții.

- Dacă aveți un răspuns imunitar redus (din cauza unui sindrom de imunodeficiență, a unei boli sau din cauza altor medicamente care suprimă sistemul imunitar), s-ar putea să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze mai îndeaproape tratamentul.
- Dacă aveți o infecție în timpul tratamentului cu AGAMREE, s-ar putea să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze mai îndeaproape și s-ar putea să aveți nevoie de tratament suplimentar cu un medicament steroidian

Diabet zaharat

- Utilizarea AGAMREE timp de mai mulți ani poate mări probabilitatea apariției diabetului zaharat (o boală asociată zahărului); s-ar putea ca medicul să vă controleze regulat concentrațiile de zahăr.

Vaccinări

- Dacă intenționați să faceți un vaccin cu virusuri vii atenuate sau vii, trebuie să o faceți cu cel puțin 6 săptămâni înainte să începeți tratamentul cu AGAMREE.
- Dacă nu ați avut niciodată vărsat de vânt sau nu ați fost vaccinat împotriva vărsatului de vânt, puteți discuta despre vaccinare cu medicul dumneavoastră, înainte de a începe tratamentul cu AGAMREE.

Evenimente tromboembolice

- Dacă ați avut evenimente tromboembolice (un cheag de sânge în organism) sau o boală care mărește riscul de cheaguri, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze mai atent tratamentul.

Insuficiență hepatică

- Dacă aveți o boală a ficatului, s-ar putea să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă schimbe doza.

Copii și adolescenți

Nu administrați AGAMREE la copii cu vârsta sub 4 ani, deoarece nu a fost testat la această grupă de pacienți.

AGAMREE împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente utilizate în tratamentul crizelor convulsive și al durerii neuropate, de exemplu carbamazepină sau fenitoină, deoarece pot influența efectul medicamentului;
- medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice (inclusiv candidoză și aspergiloză) numite triazoli, de exemplu itraconazol și voriconazol, deoarece pot influența efectul medicamentului;
- antibiotice numite macrolide (cum este claritromicina) sau „ketolide” (cum este telitromicina), deoarece pot influența efectul medicamentului
- antibiotice numite rifamicine, cum este rifampicina, deoarece acestea pot influența efectul medicamentului
- spironolactonă sau eplerenonă, numite medicamente diuretice care elimină potasiul (tratamente care măresc producția de urină), care pot fi utilizate pentru a reduce tensiunea arterială și a proteja funcția cardiovasculară, deoarece pot avea anumite efecte similare cu cele ale AGAMREE; s-ar putea să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze concentrațiile de potasiu și să modifice doza acestor medicamente
- sunătoare (*Hypericum perforatum*), o plantă medicinală utilizată în tratamentul depresiei și tulburărilor emoționale, deoarece poate influența efectul medicamentului

Dacă trebuie să faceți un vaccin, adresați-vă mai întâi medicului dumneavoastră pentru recomandări (vezi pct. 2: „Nu luați AGAMREE”). Nu trebuie să faceți anumite tipuri de vaccin (vaccin cu virus viu sau viu atenuat) cu până la 6 săptămâni înainte de începerea tratamentului cu AGAMREE, deoarece, în acest caz, vaccinurile respective pot declanșa infecția pe care ar trebui să o prevină.

AGAMREE împreună cu alimente și băuturi

Evitați consumul de grepfrut și suc de grepfrut în timpul tratamentului cu AGAMREE, deoarece pot influența efectul medicamentului.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă sunteți gravidă, nu utilizați AGAMREE, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră indică acest lucru în mod clar.

Dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, trebuie să folosiți metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu AGAMREE.

Studiile la animale au arătat că tratamentul pe termen lung cu AGAMREE poate afecta fertilitatea masculină și feminină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă boala dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule, inclusiv o bicicletă, și să folosiți utilaje în condiții de siguranță. Nu este de așteptat ca AGAMREE să afecteze capacitatea de a conduce vehicule, de a merge cu bicicleta sau de a utiliza utilaje.

AGAMREE conține benzoat de sodiu și sodiu

AGAMREE conține 1 mg benzoat de sodiu (E211) în fiecare ml.

AGAMREE conține sodiu mai puțin de 23 mg în 7,5 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați AGAMREE

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată de AGAMREE depinde de greutatea dumneavoastră și de vârstă.

Dacă aveți vârsta de 4 ani sau peste și greutatea mai mică de 40 kg, doza este de obicei de 6 mg per kg de greutate corporală, administrată o dată pe zi.

Dacă aveți vârsta de 4 ani sau peste și greutatea de 40 kg sau mai mult, doza este de obicei de 240 mg, administrată o dată pe zi.

Dacă aveți anumite reacții adverse în timpul tratamentului cu AGAMREE (vezi pct. 4), medicul dumneavoastră vă poate reduce doza sau poate opri temporar sau permanent tratamentul. S-ar putea ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza dacă aveți o boală hepatică.

Acest medicament se administrează pe cale orală. AGAMREE se poate administra cu sau fără alimente (vezi pct. 2 „AGAMREE împreună cu alimente și băuturi”).

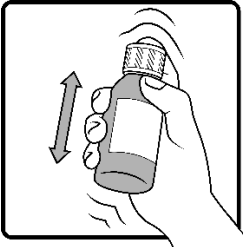
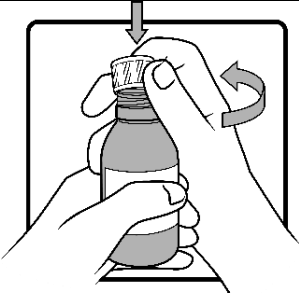
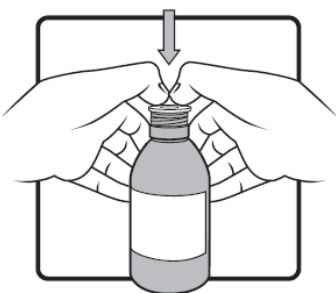
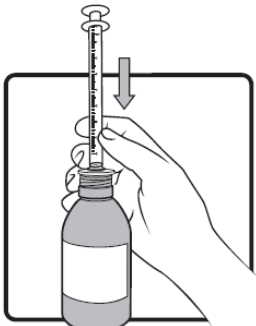
Pentru a extrage medicamentul, folosiți una dintre seringile orale incluse în ambalaj. Folosiți numai aceste seringi orale când măsurați doza. Medicul dumneavoastră vă va spune ce cantitate să extrageți cu seringă pentru doza dumneavoastră zilnică.

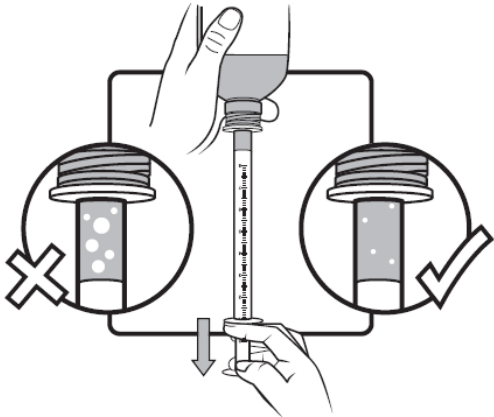
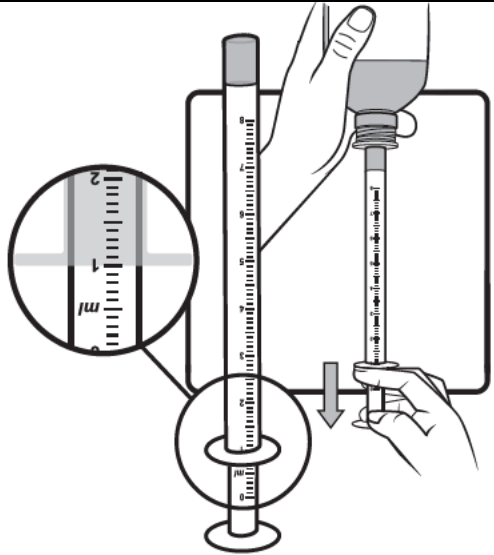

Furnizorii de servicii medicale trebuie să ofere asistență pentru administrarea AGAMREE, în special în ceea ce privește folosirea seringilor orale pentru măsurarea și administrarea dozei prescrise.

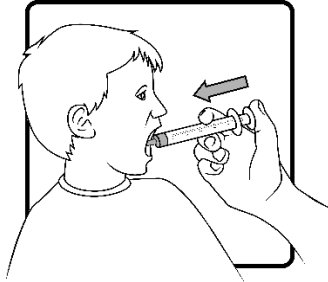
Agitați bine flaconul înainte de a extrage cu seringă. Extrageți doza în seringă orală, apoi goliți imediat și încet seringă, direct în gură. Vă rugăm să citiți instrucțiunile de mai jos pentru mai multe informații despre cum să măsurați și să luați doza corect. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur cum să folosiți seringă orală.

După ce v-ați luat doza prescrisă, demontați seringă orală, clătiți seringă și pistonul sub apă rece de la robinet și uscați la aer. Păstrați seringă orală curătată în cutie, până la următoarea utilizare. Seringă orală se folosește maximum 45 zile. După această perioadă, aruncați-o și folosiți a doua seringă orală furnizată în ambalaj. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

CUM SĂ VĂ PREGĂTIȚI DOZA DE SUSPENSIE ORALĂ AGAMREE

Înainte de a lua/administra AGAMREE		
Pasul 1	Asigurați-vă că capacul flaconului cu sistem de închidere securizat pentru copii este bine închis și agitați bine flaconul.	
Pasul 2	Îndepărtați capacul flaconului securizat pentru copii, împingându-l ferm în jos și răsuciți-l în sens invers acelor de ceasornic.	
Pasul 3	Introduceți cu fermitate adaptorul flaconului în flacon. Acest lucru se face când deschideți flaconul prima dată. După aceea, adaptorul trebuie să rămână în flacon. Dacă scăpați adaptorul pentru flacon, curățați-l cu apă curentă rece și uscați-l la aer cel puțin 2 ore.	
Pregătirea unei doze de AGAMREE		
Pasul 4	Țineți flaconul în poziție verticală. Înainte să introduceți vârful seringii orale în adaptorul pentru flacon, împingeți pistonul complet în jos, spre vârful seringii orale. Introduceți ferm vârful în deschiderea adaptorului pentru flacon	

<p>Pasul 5</p>	<p>Mențineți pe poziție seringă orală și răsturnați cu grijă flaconul.</p> <p>Trageți încet pistonul, până este extrasă în seringă orală cantitatea dorită de medicament.</p> <p>Dacă în seringă orală sunt bule mari de aer (cum se vede în figura din stânga) sau dacă ați extras doza greșită de AGAMREE, introduceți ferm vârful seringii în adaptorul flaconului, cu flaconul în poziție verticală. Împingeți pistonul până la capăt, pentru ca AGAMREE să curgă înapoi în flacon și repetați pașii 4-6.</p>	
<p>Pasul 6</p>	<p>Verificați-vă doza exprimată în mililitri (ml), așa cum este prescrisă de medicul dumneavoastră. Găsiți gradația pentru a citi doza în mililitri (ml) de pe piston, așa cum se vede în imaginea din dreapta. Pe scara descrisă, fiecare linie corespunde unui volum de 0,1 ml. În exemplu este indicată o doză de 1 ml. Nu luați mai mult decât doza zilnică prescrisă.</p>	
<p>Pasul 7</p>	<p>Întoarceți tot flaconul în sus și scoateți cu grijă seringă din flacon.</p> <p>Nu țineți seringă orală de piston, deoarece pistonul poate să iasă.</p>	

Administrarea AGAMREE		
Pasul 8	<p>Nu amestecați medicamentul cu nici un lichid înainte de administrare. Pacientul trebuie să stea în poziție verticală când ia medicamentul. Goliți seringă direct în gură.</p> <p>Apăsați ușor pistonul, pentru a descărca seringă. Nu împingeți cu forță pistonul. Pentru a evita riscul de sufocare prin înghițire, nu împingeți cu putere medicamentul spre partea posterioară a gurii sau în gât.</p>	
După administrarea AGAMREE		
Pasul 9	După fiecare utilizare, închideți flaconul cu capacul de siguranță pentru copii.	
Pasul 10	<p>Demontați seringă orală, clătiți-o cu apă rece și uscați-o la aer, înainte de următoarea utilizare.</p> <p>Fiecare seringă orală furnizată cu AGAMREE poate fi utilizată maximum 45 zile.</p>	

Dacă luați mai mult AGAMREE decât trebuie

Dacă luați prea mult AGAMREE, adresați-vă medicului dumneavoastră sau unui spital pentru consiliere. Arătați ambalajul AGAMREE și acest prospect. Poate fi necesar un tratament medical.

Dacă uitați să luați AGAMREE

Nu mai luați AGAMREE și nu repetați doza.

Luați următoarea doză ca de obicei.

Discutați cu personalul medical dacă sunteți îngrijorat.

Dacă încetați să luați AGAMREE

Luați AGAMREE atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte să opriți tratamentul cu AGAMREE, deoarece doza dumneavoastră trebuie redusă treptat, pentru a evita reacțiile adverse.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Tratamentul cu AGAMREE duce la insuficiență suprarenală. Pentru informații suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să începeți tratamentul cu AGAMREE (vezi pct. 2).

Cu o frecvență foarte frecventă s-au raportat următoarele reacții adverse asociate cu AGAMREE (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- Aspect mai rotunjit și umflat (cushingoid) al feței
- Creștere a greutății corpului (greutate crescută)
- Poftă de mâncare crescută
- Iritabilitate
- Vărsături

Următoarele reacții adverse s-au raportat cu o frecvență frecventă (pot afecta cel mult 1 persoană din 10):

- Durere de burtă (durere abdominală)
- Durere în partea superioară a burții (durere abdominală superioară)
- Diaree
- Dureri de cap

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează AGAMREE

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

După ce deschideți prima dată AGAMREE, păstrați flaconul în poziție verticală, la frigider (2°C - 8°C). Medicamentul poate fi păstrat la frigider maximum 3 luni.

Aruncați orice medicament neutilizat după 3 luni de la prima deschidere a flaconului.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține AGAMREE

Substanța activă este vamorolonă. Fiecare ml de suspensie conține 40 mg de vamorolonă.

Celelalte componente sunt: acid citric (monohidrat) (E 330), fosfat disodic (E 339), glicerol (E 422), aromă de portocale, apă purificată, benzoat de sodiu (E 211) (vezi pct. 2, „AGAMREE conține

benzoat de sodiu”), sucraloză (E 955), gumă de xantan (E 415) și acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului). Vezi pct. 2 „AGAMREE conține benzoat de sodiu și sodiu”.

Cum arată AGAMREE și conținutul ambalajului

AGAMREE este o suspensie orală de culoare albă până la aproape albă. Este disponibil într-un flacon din sticlă de culoarea chihlimbarului, cu un sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii, cu căptușeală din polietilenă de joasă densitate. Flaconul conține 100 ml suspensie orală. Fiecare ambalaj conține un flacon, un adaptor de flacon și două seringi dozatoare orale identice. Seringile orale sunt gradate de la 0 la 8 ml în trepte de 0,1 ml.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>