

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

▼ 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 LÄKEMEDLETS 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 LÄKEMEDELSFORM

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 4 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Agamree ska endast sättas in av specialtläkare 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: Doseringstabell

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

Pediatrik population

Agamrees säkerhet och effekt för barn under 4 års ålder har inte fastställts.

Administreringsätt

Agamree är avsett för oral användning. Agamree kan tas med eller utan 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 dos en 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.

Steroidutsättningsyndrom, 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 minska hos hypotyretiska patienter och öka hos hypertyretiska 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-substrat

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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data från användningen av vamorolon hos gravida kvinnor. Studier av reproduktionstoxicitet hos djur har inte utförts med vamorolon. I djurstudier har glukokortikoider förknippats med olika typer av missbildningar (gomspalt och skelettmissbildningar) men relevansen hos människor är okänd.

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 placebokontrollerade studien och avser de patienter som behandlades med vamorolon 6 mg/kg/dag (pool 1). 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 Buksmärta Övre buksmärta 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).

Pediatrik population

Biverkningarna hos pediatrika patienter med Duchennes muskeldystrofi som behandlades med vamorolon var ungefär desamma vad gäller frekvens och typ hos patienter som var 4 år eller äldre.

Typen och frekvensen av biverkningar hos patienter äldre än 7 år överensstämde med dem som sågs hos patienter i åldern 4-7 år. Det finns ingen tillgänglig information om effekterna av vamorolon på pubertal utveckling.

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.

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 biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Behandling av akut överdosering sker genom omedelbar stödjande och symptomatisk 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- κ B-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 11 β -hydroxisteroiddehydrogenaser 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 förspecificerad 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 placebogrupperna, 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 2). 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.

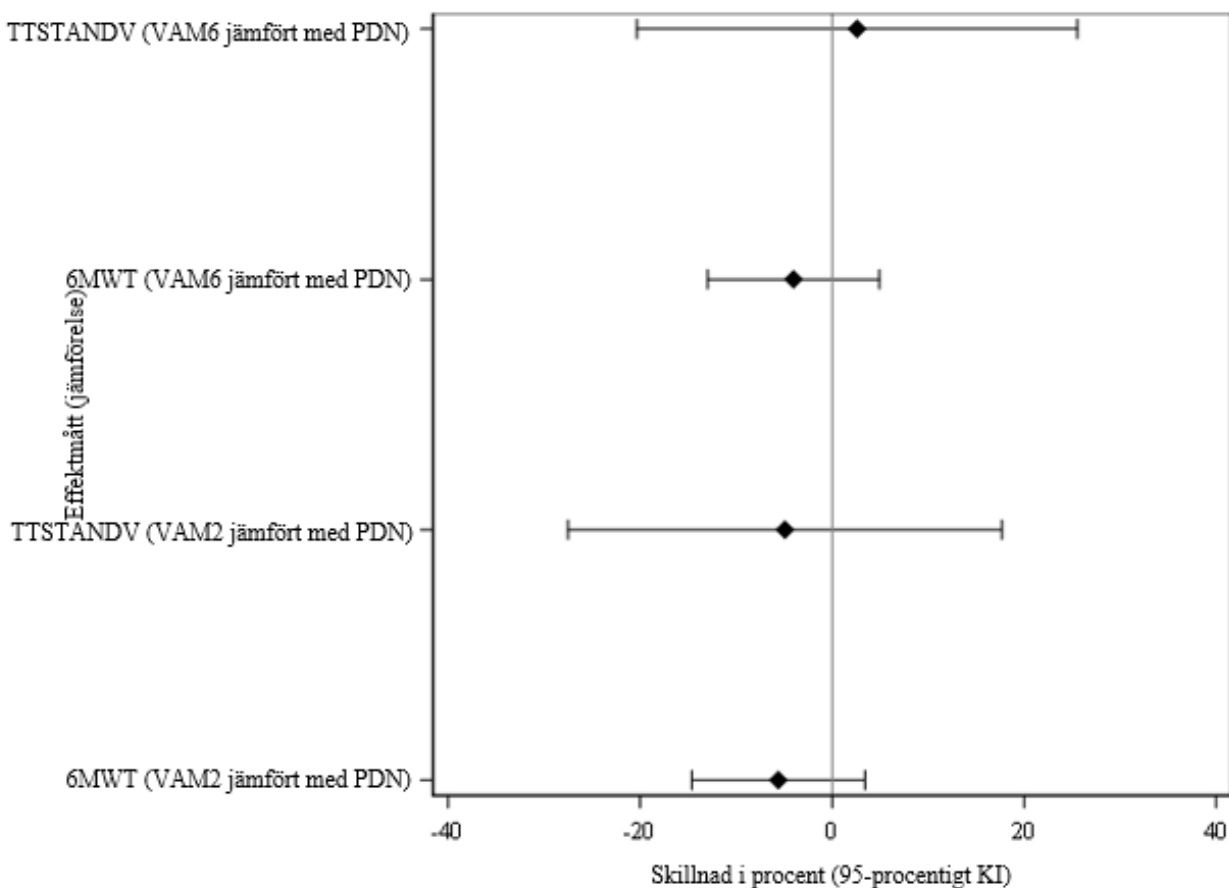
Tabell 3: Analys av förändring från baslinjen med vamorolon 6 mg/kg/dag eller vamorolon 2 mg/kg/dag jämfört med placebo vid vecka 24 (studie 1)

TTSTAND-hastighet (uppresningar/sekund)/TTSTAND 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	-0,012	0,031	0,046	0,066
Uppresningar/sekund	-0,62	0,31	1,05	1,24
Förbättring i antal sekunder/uppresning				
Skillnad i förhållande till placebo*				
Uppresningar/sekund	-	0,043 (0,007; 0,079)	0,059 (0,022; 0,095)	anges ej
Sekunder/uppresning		0,927 (0,042; 1,895)	1,67 (0,684; 2,658)	anges ej
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
		36,3	35,9	

TTSTAND-hastighet (uppresningar/sekund)/TTSTAND i sekunder (sekunder/uppresning)	Placebo	Vam 2 mg/kg/dag	Vam 6 mg/kg/dag	Pred 0,75 mg/kg/dag
Skillnad i förhållande till placebo*	-	(8,3; 64,4)	(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 $(\text{värde vid besök} - \text{baslinjevärde}) / \text{baslinjevärde} \times 100$ procent. VAM: vamorolon. PDN: prednison. Alla procentuella förändringsvärden från de två effektmåtten 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 effektmått 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.

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. De observerade skillnaderna i absorption leder inte till kliniskt relevanta skillnader i exponering och därför kan vamorolon administreras antingen med eller utan föda.

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- enzymer 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-∞}-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.

Transportörmedierade interaktioner

Vamorolon är inte en hämmare av P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 eller BSEP. Vamorolon visar en svag hämning av OAT3- och 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.

Pediatrisk population

Vid steady state uppskattades det geometriska genomsnittet för C_{max} och det geometriska genomsnittet för AUC för vamorolon hos barn (i åldern 4–7 år) genom populationsfarmakokinetik till 1 200 ng/ml (variationskoefficientsprocent = 26,8) respektive 3 650 ng/ml/tim. efter administrering av 6 mg/kg vamorolon dagligen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet efter upprepade doser

Upprepad administrering av vamorolon resulterade i övergående öknings av triglycerider och kolesterol samt leverenzym 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. 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 bitestiklarna. 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. Hämningen 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 salivkörtelfyndet 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) apelsin arom

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

3 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 manipulerings säker, barnskyddande förslutning av polypropen med film av lågdensitetspolyetylen.

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

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

Första godkännandet: 14 december 2023

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01/2025 Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.