

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AGAMREE® 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Suspension enthält 40 mg Vamorolon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jeder ml Suspension enthält 1 mg Natriumbenzoat (E 211).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.

Weißer bis cremefarbene Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AGAMREE wird angewendet für die Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 2 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit AGAMREE sollte nur von Fachärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie eingeleitet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg Vamorolon pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 40 kg.

Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 40 kg beträgt die empfohlene Dosis 240 mg Vamorolon (entsprechend 6 ml) einmal täglich.

Je nach individueller Verträglichkeit kann die tägliche Dosis auf 4 mg/kg/Tag oder 2 mg/kg/Tag heruntertitriert werden. Die Patienten sollten mit der höchsten verträglichen Dosis innerhalb des Dosisbereichs behandelt werden.

Siehe Tabelle 1

Die Dosis von Vamorolon darf nicht abrupt reduziert werden, wenn die Behandlung bereits länger als eine Woche erfolgt ist (siehe Abschnitt 4.4). Eine Dosisreduzierung muss schrittweise über mehrere Wochen erfolgen, und zwar um jeweils etwa 20 % gegenüber der vorherigen Dosisstufe. Die Dauer der einzelnen Reduzierungsschritte richtet sich nach der individuellen Verträglichkeit.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Tabelle 1: Dosierungstabelle

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

Die empfohlene Tagesdosis von Vamorolon für Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) beträgt 2 mg/kg/Tag für Patienten bis zu 40 kg Körpergewicht und 80 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von 40 kg und mehr (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) dürfen nicht mit Vamorolon behandelt werden. Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Kinder unter 4 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AGAMREE bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

AGAMREE ist zum Einnehmen bestimmt. AGAMREE sollte vorzugsweise mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Suspension zum Einnehmen muss vor der Einnahme durch Schütteln der Flasche redispersiert werden.

Zum Abmessen der Dosis von AGAMREE in ml sollte nur die mit dem Arzneimittel mitgelieferte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden. Nachdem die entsprechende Dosis in die Applikationsspritze aufgezogen wurde, sollte sie direkt in den Mund verabreicht werden.

Anschließend sollte die Applikationsspritze auseinandergenommen, unter fließendem kaltem Leitungswasser gespült und an der Luft getrocknet werden. Sie sollte bis zur nächsten Verwendung im Umkarton aufbewahrt werden. Die Applikationsspritze kann bis zu 45 Tage lang verwendet werden, dann sollte sie entsorgt und die zweite in der Packung enthaltene Applikationsspritze verwendet werden.

Verabreichung der AGAMREE Suspension zum Einnehmen über eine enterale Ernährungssonde

Die AGAMREE Suspension zum Einnehmen kann über eine enterale Ernährungssonde verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).

Anwendung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen in den 6 Wochen vor Beginn und während der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Veränderungen endokriner Funktionen

Vamorolon verursacht Veränderungen endokriner Funktionen, insbesondere bei Langzeitanwendung.

Darüber hinaus können Patienten mit veränderter Schilddrüsenfunktion oder Phäochromozytom einem erhöhten Risiko für endokrine Wirkungen ausgesetzt sein.

Risiko einer Nebenniereninsuffizienz

Vamorolon führt zu einer dosisabhängigen und reversiblen Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) und kann zu einer sekundären Nebenniereninsuffizienz führen, die nach Beendigung einer längeren Behandlung über Monate andauern kann. Der Grad der hervorgerufenen chronischen Nebenniereninsuffizienz ist bei den Patienten unterschiedlich und hängt von der Dosierung und Dauer der Therapie ab.

Eine akute Nebenniereninsuffizienz (auch als Nebennierenkrise bezeichnet) kann in Phasen von erhöhtem Stress auftreten oder wenn die Vamorolon-Dosis abrupt reduziert oder abgesetzt wird. Dieser Zustand kann tödlich sein. Zu den Symptomen einer Nebennierenkrise können extreme Müdigkeit, plötzliche Schwäche, Erbrechen, Schwindel oder Verwirrheitszustände gehören. Das Risiko kann durch schrittweises Vorgehen bei Reduzierung der Dosis oder beim Absetzen der Behandlung verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Während Phasen von erhöhtem Stress, wie akuten Infektionen, traumatischen Verletzungen oder chirurgischen Eingriffen, sollten die Patienten auf Anzeichen einer akuten Nebenniereninsuffizienz überwacht werden, und die regelmäßige Behandlung mit AGAMREE sollte vorübergehend durch die systemische Gabe von Hydrokortison ergänzt werden, um dem Risiko einer Nebennierenkrise vorzubeugen. Es liegen keine Daten zur Wirkung einer erhöhten Dosis von AGAMREE in Situationen von erhöhtem Stress vor.

Der Patient sollte angewiesen werden, stets die Patientenkarte zur sicheren Anwendung bei sich zu tragen, in der wichtige Sicherheitsinformationen enthalten sind, um die frühe Erkennung und Behandlung einer Nebennierenkrise zu unterstützen.

Nach dem abrupten Absetzen von Glukokortikoiden kann es auch zu einem „Steroidentzugssyndrom“ kommen, das scheinbar nicht mit einer Nebenniereninsuffizienz in Zusammenhang steht. Dabei können Symptome wie Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Lethargie, Kopfschmerzen, Fieber, Gelenkschmerzen, Desquamation, Myalgie und/oder Gewichtsverlust auftreten. Es wird davon ausgegangen, dass diese Symptome auf eine plötzliche Veränderung der Glukokortikoidkonzentration und nicht auf niedrige Glukokortikoidspiegel zurückzuführen sind.

Umstellung von einer Behandlung mit Glukokortikoiden auf AGAMREE

Die Patienten können von einer oralen Glukokortikoidbehandlung (z. B. mit Prednison oder Deflazacort) auf AGAMREE umgestellt werden, ohne dass eine Unterbrechung der Behandlung oder eine vorherige Phase der Reduzierung der Glukokortikoiddosis erforderlich ist. Patienten, die zuvor langfristig mit Glukokortikoiden behandelt wurden, sollten auf eine AGAMREE-Dosis von 6 mg/kg/Tag umgestellt werden, um das Risiko einer Nebennierenkrise zu minimieren.

Gewichtszunahme

Vamorolon ist mit einer dosisabhängigen Steigerung des Appetits und einer Gewichtszunahme verbunden, hauptsächlich in den ersten Behandlungsmonaten. Vor und während der Behandlung mit AGAMREE sollte eine altersgerechte Ernährungsberatung gemäß den allgemeinen Empfehlungen für das Ernährungsmanagement von Patienten mit DMD erfolgen.

Hinweise zur Anwendung bei Patienten mit veränderter Schilddrüsenfunktion

Bei Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion kann die metabolische Clearance von Glukokortikoiden verringert und bei Patienten

mit Schilddrüsenüberfunktion erhöht werden. Es ist nicht bekannt, ob dies in gleicher Weise auch bei Vamorolon der Fall ist, aber Veränderungen des Schilddrüsenstatus des Patienten können eine Dosisanpassung erforderlich machen.

Ophthalmologische Nebenwirkungen

Glukokortikoide können hintere subkapsuläre Katarakte und Glaukome mit einer potenziellen Schädigung der Sehnerven induzieren und das Risiko für sekundäre Augeninfektionen erhöhen, die durch Bakterien, Pilze oder Viren verursacht werden.

Das Risiko für ophthalmologische Wirkungen im Zusammenhang mit AGAMREE ist nicht bekannt.

Erhöhtes Infektionsrisiko

Die Unterdrückung der Entzündungsreaktion und der Immunfunktion kann die Anfälligkeit für Infektionen und deren Schwere erhöhen. Es kann zu einer Aktivierung latenter Infektionen oder einer Exazerbation interkurrenter Infektionen kommen. Das klinische Erscheinungsbild ist häufig atypisch, und schwere Infektionen können maskiert werden und ein fortgeschrittenes Stadium erreichen, bevor sie erkannt werden.

Derartige Infektionen können gravierend sein und manchmal tödlich verlaufen.

Auch wenn in den klinischen Studien mit Vamorolon keine erhöhte Inzidenz oder Schwere von Infektionen beobachtet wurde, lassen die begrenzten Langzeiterfahrungen keinen Ausschluss eines erhöhten Risikos für Infektionen zu.

Die Entwicklung von Infektionen muss überwacht werden. Bei Patienten mit Symptomen einer Infektion sollten im Falle einer Langzeitbehandlung mit Vamorolon diagnostische und therapeutische Strategien angewendet werden. Bei Patienten mit mittelschweren oder schweren Infektionen, die mit Vamorolon behandelt werden, sollte eine ergänzende Gabe von Hydrokortison in Betracht gezogen werden.

Diabetes mellitus

Eine Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden kann das Risiko für Diabetes mellitus erhöhen.

In den klinischen Studien mit Vamorolon wurden keine klinisch relevanten Veränderungen des Glukosestoffwechsels beobachtet, allerdings sind die Langzeitdaten begrenzt. Bei Patienten, die langfristig mit Vamorolon behandelt werden, wird eine regelmäßige Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen.

Impfungen

Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, können auf Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe anders ansprechen.

Das Risiko im Zusammenhang mit AGAMREE ist nicht bekannt.

Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe sollten mindestens 6 Wochen vor Beginn der Behandlung mit AGAMREE verabreicht werden.

Bei Patienten, die zuvor noch nicht an Windpocken erkrankt waren oder nicht dagegen

geimpft sind, sollte vor der Behandlung mit AGAMREE eine Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus erfolgen.

Thromboembolische Ereignisse

Beobachtungsstudien mit Glukokortikoiden haben ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien (einschließlich venöser Thromboembolien) gezeigt, insbesondere bei höheren kumulativen Dosen von Glukokortikoiden.

Das Risiko im Zusammenhang mit AGAMREE ist nicht bekannt. AGAMREE sollte bei Patienten mit thromboembolischen Erkrankungen oder einem Risiko für thromboembolische Ereignisse mit Vorsicht angewendet werden.

Anaphylaxie

Bei Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt wurden, ist in seltenen Fällen Anaphylaxie aufgetreten.

Vamorolon weist strukturelle Ähnlichkeiten mit Glukokortikoiden auf und muss bei der Behandlung von Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Glukokortikoiden mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Vamorolon wurde bei Patienten mit bestehender schwerer Leberschädigung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht und darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

UGT-Inhibitoren

Das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen mit UGT wurde nicht vollständig untersucht. Daher sollten alle UGT-Inhibitoren als Begleitmedikation vermieden und, falls medizinisch erforderlich, mit Vorsicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Natriumbenzoat

Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Natriumbenzoat pro ml, entsprechend 100 mg/100 ml.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 7,5 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Vamorolon wirkt als Antagonist am Mineralokortikoid-Rezeptor. Die Anwendung von Vamorolon in Kombination mit einem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten kann das Risiko für Hyperkaliämie erhöhen. Bei Patienten, die Vamorolon allein oder in Kombination mit Eplerenon oder Spironolacton eingenommen haben, wurden keine Fälle von Hyperkaliämie beobachtet. Es wird empfohlen, die Kaliumspiegel einen Monat nach Beginn der Anwendung einer Kombination von Vamorolon und einem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten zu kontrollieren. Im Falle einer Hyperkaliämie sollte eine Dosisreduzierung des Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten in Betracht gezogen werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Vamorolon

Die gleichzeitige Anwendung mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Itraconazol führte bei gesunden Probanden zu einem 1,45-fachen Anstieg der Vamorolon-Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve. Die empfohlene Vamorolon-Dosis bei Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Telithromycin, Clarithromycin, Voriconazol, Grapefruitsaft) beträgt 4 mg/kg/Tag.

Starke CYP3A4-Induktoren oder starke PXR-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Echtes Johanniskraut) können die Plasmakonzentrationen von Vamorolon verringern und zu einer verringerten Wirksamkeit führen. Deshalb sollte die Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die keine starken CYP3A4-Induktoren sind, in Betracht gezogen werden. Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem mäßigen PXR- oder CYP3A4-Induktor ist Vorsicht geboten, da die Plasmakonzentration von Vamorolon erheblich reduziert werden kann.

Transporter-vermittelte Wechselwirkungen

Vamorolon ist kein Inhibitor von P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 oder BSEP. Vamorolon weist *in vitro* eine schwache Hemmung von OAT3- und MATE2-K-Transportern auf. Vamorolon ist kein Substrat von P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K oder BSEP.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Vamorolon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität mit Vamorolon haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Glukokortikoide wurden in tierexperimentellen Studien mit verschiedenen Arten von Fehlbildungen (Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Skelettfehlbildungen) assoziiert.

AGAMREE darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Vamorolon aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit AGAMREE eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Ausscheidung von Vamorolon oder seinen Metaboliten in die Muttermilch vor. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit AGAMREE unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Vamorolon auf die Fertilität vor.

Die Langzeitbehandlung mit Vamorolon beeinträchtigte die Fertilität bei männlichen und weiblichen Hunden (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AGAMREE hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen für Vamorolon 6 mg/kg/Tag sind cushingoide Gesichtszüge (28,6 %), Erbrechen (14,3 %), Gewichtszunahme (10,7 %) und Reizbarkeit (10,7 %). Bei diesen Reaktionen handelt es sich um dosisabhängige Reaktionen, die in der Regel in den ersten Behandlungsmonaten gemeldet werden und sich im Laufe der Zeit bei kontinuierlicher Behandlung verringern oder stabilisieren.

Vamorolon führt zu einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, die mit der Dosis und der Behandlungsdauer korreliert. Eine akute Nebenniereninsuffizienz (Nebennierenkrise) ist eine schwerwiegende Nebenwirkung, die in Zeiten von erhöhtem Stress auftreten kann oder wenn die Vamorolon-Dosis abrupt reduziert oder abgesetzt wird (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Tabelle enthält Nebenwirkungen bei Patienten, die in der randomisierten Placebo-kontrollierten Studie mit Vamorolon 6 mg/kg/Tag behandelt wurden. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$) (einschließlich Einzelfälle) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Cushingoide Gesichtszüge

Cushingoide Gesichtszüge (Hypocortisolismus) waren die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung in der Patientengruppe, die Vamorolon in einer Dosis von 6 mg/kg/Tag erhielt (28,6 %). Die Häufigkeit der cushingoiden Gesichtszüge war in Gruppe, die Vamorolon in einer Dosis von 2 mg/kg/Tag erhielt, geringer (6,7 %). In der klinischen Studie

wurden cushingoide Gesichtszüge als leichte bis mäßige „Gewichtszunahme im Gesicht“ oder „Vollmondgesicht“ berichtet. Bei den meisten Patienten traten cushingoide Gesichtszüge in den ersten 6 Behandlungsmonaten auf (28,6 % in den Monaten 0 bis 6 im Vergleich zu 3,6 % in den Monaten 6 bis 12 bei einer Vamorolon-Dosis von 6 mg/kg/Tag) und führten nicht zum Abbruch der Behandlung.

Verhaltensprobleme

Verhaltensprobleme wurden in den ersten 6 Behandlungsmonaten häufiger bei einer Vamorolon-Dosis von 6 mg/kg/Tag (21,4 %) berichtet als bei Vamorolon 2 mg/kg/Tag (16,7 %) oder Placebo (13,8 %), was auf eine erhöhte Häufigkeit von Ereignissen zurückzuführen ist, die als leichte Reizbarkeit beschrieben wurden (10,7 % bei 6 mg/kg/Tag, kein Patient bei 2 mg/kg/Tag oder Placebo). Die meisten Verhaltensprobleme traten in den ersten 3 Behandlungsmonaten auf und klangen ohne Behandlungsabbruch wieder ab. Zwischen Behandlungsmonat 6 und 12 verringerte sich die Häufigkeit von Verhaltensproblemen bei beiden Dosisgruppen (10,7 % bei Vamorolon 6 mg/kg/Tag und 7,1 % bei Vamorolon 2 mg/kg/Tag).

Gewichtszunahme

Vamorolon ist mit einem Anstieg des Appetits und einer Gewichtszunahme verbunden. Die meisten Fälle von Gewichtszunahme in der Gruppe Vamorolon 6 mg/kg/Tag wurden in den ersten sechs Behandlungsmonaten gemeldet (17,9 % in den Monaten 0 bis 6 gegenüber 0 % in den Monaten 6 bis 12). Die Gewichtszunahme war in den Gruppen Vamorolon 2 mg/kg/Tag (3,3 %) und Placebo (6,9 %) ähnlich. Vor und während der Behandlung mit AGAMREE sollte eine altersgerechte Ernährungsberatung gemäß den allgemeinen Empfehlungen für das Ernährungsmanagement von Patienten mit DMD erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Entzugserscheinungen und -symptome

Eine abrupte Reduzierung oder das Absetzen der täglichen Dosis von Vamorolon nach einer längeren Behandlung von mehr als einer Woche kann zu einer Nebennierenkrise führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Patienten im Alter von 2 bis < 4 Jahren oder über 7 Jahren ähnelten denen, die bei Patienten im Alter von 4 bis < 7 Jahren berichtet wurden. Die Auswirkungen von Va-

Tabelle 2: Nebenwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung (bevorzugte Bezeichnung)	Häufigkeit
Endokrine Erkrankungen	Cushingoide Gesichtszüge (Pseudo-Cushing-Syndrom)	Sehr häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme Gesteigerter Appetit	Sehr häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Reizbarkeit	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen Abdominalschmerz Schmerzen im Oberbauch Diarrhö	Sehr häufig häufig häufig häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	häufig

morolon auf die pubertäre Entwicklung wurden nicht untersucht.

Bei Patienten im Alter von 2 bis < 4 Jahren wurde von der Hälfte der mit Vamorolon 6 mg/kg/Tag behandelten Patienten auf Basis der morgendlichen Cortisolspiegel in Woche 12 eine asymptomatische Nebennierensuppression berichtet.

Bei Patienten unter 5 Jahren wurden im Vergleich zu Patienten \geq 5 Jahren, die in der Zulassungsstudie mit Vamorolon 2–6 mg/kg/Tag behandelt wurden, häufiger Verhaltensproblemen beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die Behandlung einer akuten Überdosierung erfolgt durch sofortige unterstützende und symptomatische Therapie. Die Auslösung von Erbrechen oder eine Magenspülung können in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glukokortikoide, ATC-Code: H02AB18

Wirkmechanismus

Vamorolon ist ein dissoziatives Kortikosteroid, das selektiv an den Glukokortikoid-Rezeptor bindet, was durch Hemmung NF- κ B vermittelter Gentranskription entzündungshemmend wirkt, aber zu einer verminderten transkriptiven Aktivierung anderer Gene führt. Darüber hinaus hemmt Vamorolon die Aktivierung des Mineralokortikoidrezeptors durch Aldosteron. Aufgrund seiner spezifischen Struktur ist Vamorolon wahrscheinlich kein Substrat für 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenasen und unterliegt daher nicht der lokalen Verstärkung im Gewebe. Nach welchem Mechanismus Vamorolon seine therapeutischen Wirkungen bei DMD-Patienten genau entfaltet, ist nicht bekannt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Vamorolon führte in den klinischen Studien zu einem dosisabhängigen Rückgang der morgendlichen Cortisolspiegel. In klinischen

Studien mit Vamorolon wurde eine dosisabhängige Zunahme des Hämoglobinspiegels, der Hämatokritwerte, der Erythrozyten, der Leukozyten und der Lymphozyten beobachtet. Es wurden keine relevanten Veränderungen der mittleren Neutrophilenzahlen oder der unreifen Granulozyten beobachtet. Die Werte für High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin und Triglyceride stiegen dosisabhängig an. Bis zu einer Behandlungsdauer von 30 Monaten wurden keine relevanten Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel beobachtet.

Im Gegensatz zu Kortikosteroiden führte Vamorolon in den klinischen Studien nach 48 Wochen weder zu einer Verringerung des Knochenstoffwechsels, gemessen durch Biomarker des Knochenumbaus, noch zu einer signifikanten Verringerung der Knochenmineralisierung in der Wirbelsäule, gemessen durch Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA). Das Risiko von Knochenbrüchen bei DMD-Patienten, die mit Vamorolon behandelt wurden, ist nicht erwiesen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von AGAMREE zur Behandlung von DMD wurde in Studie 1 untersucht, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo- und aktiv kontrollierten Parallelgruppen-Studie mit einer Dauer von 24 Wochen, gefolgt von einer doppelblinden Verlängerungsphase. Die Studienpopulation bestand aus 121 männlichen pädiatrischen Patienten im Alter von 4 bis < 7 Jahren mit einer bestätigten DMD-Diagnose, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie nicht mit Kortikosteroiden vorbehandelt und in ambulanter Behandlung waren.

In Studie 1 wurden 121 Patienten randomisiert einer der folgenden Behandlungen unterzogen: Vamorolon 6 mg/kg/Tag (n = 30), Vamorolon 2 mg/kg/Tag (n = 30), aktives Vergleichspräparat Prednison 0,75 mg/kg/Tag (n = 31) oder Placebo (n = 30). Nach 24 Wochen (Zeitraum 1, primäre Wirksamkeitsanalyse) wurden Patienten, die Prednison oder Placebo erhalten hatten, nach einem zuvor festgelegten Randomisierungsschema für weitere 20 Behandlungswochen entweder mit Vamorolon 6 mg/kg/Tag oder 2 mg/kg/Tag behandelt (Zeitraum 2).

In Studie 1 wurde die Wirksamkeit beurteilt, indem die Veränderung der TTSTAND-Geschwindigkeit zwischen Studienbeginn und Woche 24 bei einer 6 mg/kg/Tag-Dosis von Vamorolon im Vergleich zu Placebo beurteilt wurde. Bei der zuvor festgelegten hierarchischen Analyse relevanter sekundärer Endpunkte wurde zunächst die Veränderung der TTSTAND-Geschwindigkeit gegenüber dem Ausgangswert in der Gruppe, die mit Vamorolon 2 mg/kg/Tag behandelt wurde, mit Placebo verglichen, dann die Veränderung der Strecke gegenüber dem Ausgangswert im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) für die Gruppe, die mit Vamorolon 6 mg/kg/Tag behandelt wurde, und schließlich die Gruppe mit Vamorolon 2 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo.

Die Behandlung mit Vamorolon 6 mg/kg/Tag und Vamorolon 2 mg/kg/Tag führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der

TTSTAND-Geschwindigkeit und der zurückgelegten Distanz im 6-Minuten-Gehtest zwischen Baseline und Woche 24 im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 3). Studie 1 war nicht darauf ausgelegt, beim Vergleich der einzelnen Vamorolon-Gruppen mit Prednison ein bestimmtes Signifikanzniveau aufrecht zu erhalten. Daher enthält Abbildung 1 für die jeweiligen Endpunkte eine allgemeine, Endpunkt übergreifende Beurteilung der Behandlungsunterschiede, die als prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mit 95 %-Konfidenzintervallen ausgedrückt wird.

Siehe Tabelle 3 und Abbildung 1 auf Seite 5

Bei Vamorolon 6 mg/kg/Tag blieben die bei den Funktionstests der unteren Gliedmaßen nach 24 Wochen beobachteten Verbesserungen über einen Zeitraum von 48 Behandlungswochen weitgehend erhalten, während die Ergebnisse der Wirksamkeitsmessungen bei Vamorolon 2 mg/kg/Tag mit einem Rückgang der relevanten funktionalen Ergebnisparameter, d. h. TTSTAND-Geschwindigkeit und der 6MWT, in Woche 48 ein eher uneinheitliches Bild zeigten und klinisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu Vamorolon 6 mg/kg/Tag festgestellt wurden, wobei der NSAA-Score nur geringfügig zurückging.

Bei Patienten, die während der Studie 1 von Prednison 0,75 mg/kg/Tag in Phase 1 auf Vamorolon 6 mg/kg/Tag in Phase 2 umgestellt wurden, schien der Nutzen in Bezug auf diese Endpunkte der motorischen Funktion erhalten zu bleiben, während bei Patienten, die auf Vamorolon 2 mg/kg/Tag umgestellt wurden, ein Rückgang beobachtet wurde.

Bei Studienbeginn lag die Körpergröße der Kinder in den Vamorolon-Gruppen niedriger (im Median $-0,74$ SD und $-1,04$ SD im z-Score der Körpergröße für 2 mg/kg/Tag bzw. 6 mg/kg/Tag) als bei Kindern, die Placebo ($-0,54$ SD) oder Prednison 0,75 mg/kg/Tag ($-0,56$ SD) erhielten. Die Veränderung der Körpergrößen-Perzentile und der z-Scores der Körpergröße war bei Kindern, die über 24 Wochen mit Vamorolon oder Placebo behandelt wurden, ähnlich, während sie sich mit Prednison rückläufig entwickelte. Die Körpergrößen-Perzentile und z-Scores entwickelten sich dagegen während des 48-wöchigen Studienzeitraums in Studie 1 mit Vamorolon nicht rückläufig. Die Umstellung von Prednison nach 24 Wochen in Phase 1 auf Vamorolon in Phase 2 führte bis zu Woche 48 zu einem Anstieg von Mittelwert und Median des z-Scores.

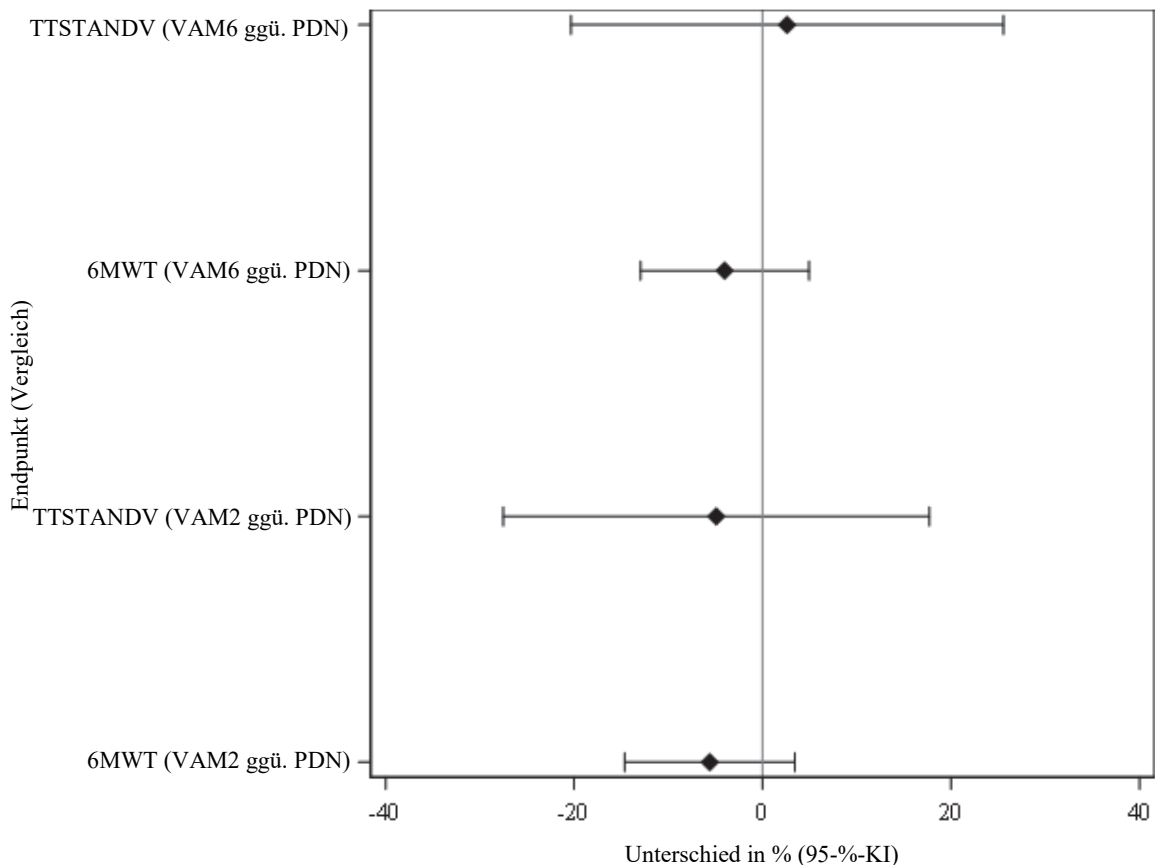
Die Wirksamkeit von AGAMREE wurde im Rahmen explorativer Ziele bei Patienten im Alter von 2 bis < 4 Jahren und 7 bis < 18 Jahren in einer 12-wöchigen, unverblindeten Studie der Phase II mit mehrfacher Dosierung (Studie 2) untersucht. Die Studienpopulation bestand aus 54 männlichen Patienten: 20 Patienten im Alter von 2 bis < 4 Jahren, die nicht mit Kortikosteroiden vorbehandelt waren, und 34 Patienten im Alter von 7 bis < 18 Jahren, die (mindestens 3 Monate vor Beginn der Behandlung mit Vamorolon) nicht mit Kortikosteroiden behandelt worden waren oder aber Kortikoste-

Tabelle 3: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert vor Behandlung mit Vamorolon 6 mg/kg/Tag bzw. Vamorolon 2 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo in Woche 24 (Studie 1)

TTSTAND-Geschwindigkeit (Aufstehbewegungen/s) / TTSTAND in Sekunden (s/Aufstehbewegung)	Placebo	Vam 2 mg/kg/Tag	Vam 6 mg/kg/Tag	Pred 0,75 mg/kg/Tag
Mittelwert vor Behandlung Aufstehbewegungen/s	0,20	0,18	0,19	0,22
Mittelwert vor Behandlung s/Aufstehbewegung	5,555	6,07	5,97	4,92
Durchschnittliche Veränderung nach 24 Wochen Aufstehbewegungen/s	-0,012	0,031	0,046	0,066
Verbesserung in s/Aufstehbewegung	-0,62	0,31	1,05	1,24
Unterschied gegenüber Placebo* Aufstehbewegungen/s	-	0,043 (0,007 ; 0,079)	0,059 (0,022 ; 0,095)	nicht gegeben
s/Aufstehbewegung	-	0,927 (0,042 ; 1,895)	1,67 (0,684 ; 2,658)	nicht gegeben
p-Wert	-	0,020	0,002	nicht gegeben
6MWT (Entfernung in Metern)	Placebo	Vam 2 mg/kg/Tag	Vam 6 mg/kg/Tag	Pred 0,75 mg/kg/Tag
Mittelwert vor Behandlung (m)	354,5	316,1	312,5	343,3
Durchschnittliche Veränderung nach 24 Wochen	-11,4	+ 25,0	+ 24,6	+ 44,1
Unterschied gegenüber Placebo*	-	36,3 (8,3 ; 64,4)	35,9 (8,0 ; 63,9)	nicht gegeben
p-Wert	-	0,011	0,012	nicht gegeben

Bei den Mittelwertveränderungen und -unterschieden handelt es sich um modellbasierte Schätzwerte nach der Methode der kleinsten Quadrate (MKQ). Positive Werte weisen auf eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert hin. *Darstellung der Unterschiede nach MKQ mit 95%-KI

Abbildung 1: Vergleiche zwischen Vamorolon und Prednison in zeitlich begrenzten Tests der motorischen Funktion, ausgedrückt als prozentuale Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert (mITT-1-Population)



Die Testdaten wurden standardisiert, indem die prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als Endpunkt verwendet wurde. Prozentilveränderungen wurden berechnet als $(\text{Wert bei Untersuchung} - \text{Ausgangswert}) / \text{Ausgangswert} \times 100\%$. VAM: Vamorolon, PDN: Prednison. Sämtliche prozentualen Veränderungen gegenüber den beiden Endpunkten wurden in ein einzelnes statistisches Modell (MMRM) eingegeben.

roide erhalten hatten. Die Patienten befanden sich in ambulanter oder nicht-ambulanter Behandlung und hatten eine bestätigte DMD-Diagnose.

Nachdem die Pharmakokinetik und Sicherheit bei den ersten 6 Patienten der jeweiligen Altersgruppe für die Dosis 2 mg/kg/Tag bestimmt wurden, erhielten die nachfolgenden Patienten entweder 2 mg/kg/Tag oder 6 mg/

kg/Tag. Insgesamt erhielten 10 Patienten im Alter von 2 bis < 4 Jahren und 12 Patienten im Alter von 7 bis < 18 Jahren Vamorolon 2 mg/kg/Tag. 10 weitere Patienten im Alter von 2 bis < 4 Jahren und 22 Patienten im

Alter von 7 bis < 18 Jahren erhielten Vamorolon 6 mg/kg/Tag.

In dieser Studie wurde die Wirksamkeit in der Altersgruppe 2 bis < 4 Jahre durch die Veränderung der Werte auf der Grobmotorik-Skala der *Bayley Scales of Infant and Toddler Development III* (Bayley-III) zwischen Studienbeginn und Woche 12 und in der Altersgruppe 7 bis < 18 Jahre nur anhand der Veränderung der Werte auf der PUL (*Performance of Upper Limb*)-Skala zwischen Studienbeginn und Woche 12 beurteilt.

Auf der Basis der deskriptiven Statistik zeigten die meisten (9/10) der Patienten im Alter von 2 bis < 4 Jahren in der Gruppe mit Vamorolon 6 mg/kg/Tag Verbesserungen auf der Grobmotorik-Skala von Bayley-III zwischen Studienbeginn und Woche 12 im Vergleich zu Patienten in der Gruppe mit Vamorolon 2 mg/kg/Tag.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Vamorolon wird gut resorbiert und verteilt sich schnell in die Gewebe. Nach oraler Anwendung zusammen mit Nahrung beträgt die mediane t_{max} etwa 2 Stunden (t_{max} -Bereich 0,5 bis 5 Stunden).

Auswirkungen von Nahrung

Bei gleichzeitiger Einnahme von Vamorolon mit einer Mahlzeit verringerte sich C_{max} um bis zu 8 % und verzögerte t_{max} um eine Stunde im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen. Die anhand der AUC gemessene systemische Gesamtresorption wurde um bis zu 14 % erhöht, wenn Vamorolon zusammen mit Nahrung eingenommen wurde. Bei erwachsenen Chinesen waren die AUC_{inf} um 24 % und die C_{max} um 25 % erhöht sowie die mediane t_{max} um 3 Stunden verzögert, wenn die Einnahme zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit erfolgte. Es ist unwahrscheinlich, dass dieser Nahrungseffekt ein Sicherheitsrisiko darstellt. Auch wenn Nahrung die Gesamtbioverfügbarkeit von Vamorolon nicht signifikant verändert, kann die konsequente Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit die Variabilität bei der Bioverfügbarkeit verringern.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Vamorolon für einen Patienten mit DMD mit

einem Körpergewicht von 20 kg, der mit Vamorolon behandelt wird, beträgt 28,5 l basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse. Die Proteinbindung liegt bei 88,1 % in vitro. Das Blut-Plasma-Verhältnis beträgt etwa 0,87.

Biotransformation

Vamorolon wird über mehrere Phase-I- und Phase-II-Wege metabolisiert, wie z. B. Glucuronidierung, Hydroxylierung und Reduktion. Die wichtigsten Plasma- und Urinmetaboliten werden durch direkte Glucuronidierung sowie durch Hydrierung mit anschließender Glucuronidierung gebildet. Die Beteiligung bestimmter UGT- und CYP-Enzyme an der Metabolisierung von Vamorolon wurde nicht schlüssig nachgewiesen.

Elimination

Der Haupteliminationsweg erfolgt durch Metabolisierung mit anschließender Ausscheidung der Metaboliten in Urin und Fäzes. Die Vamorolon-Clearance für einen Patienten mit DMD mit einem Körpergewicht von 20 kg, der Vamorolon einnimmt, beträgt basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse 58 l/h. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Vamorolon bei Kindern mit DMD beträgt etwa 2 Stunden.

Etwa 30 % der Vamorolon-Dosis werden mit den Fäzes ausgeschieden (15,4 % unverändert) und 57 % der Vamorolon-Dosis werden als Metaboliten im Urin ausgeschieden (< 1 % unverändert). Die wichtigsten Metaboliten im Urin sind Glucuronide.

Linearität/Nicht-Linearität

Die PK ist linear, und die Vamorolon-Exposition steigt mit Einzel- oder Mehrfachdosen proportional an. Vamorolon akkumuliert nicht bei wiederholter Anwendung.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Wirkung von Vamorolon bei mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) wurde am Menschen untersucht. Die C_{max} - und AUC_{0-inf} -Werte von Vamorolon waren bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Erwachsenen mit entsprechendem Alter, Gewicht und Geschlecht um das 1,7- bzw. 2,6-Fache erhöht. Die AGAMREE-Dosis sollte bei Patienten mit mittelschwerer Leber-

funktionsstörung mit einem Körpergewicht von bis zu 40 kg auf 2 mg/kg/Tag und bei Patienten mit einem Körpergewicht ab 40 kg auf 80 mg reduziert werden.

Auf der Grundlage der verfügbaren Daten verhält sich der Anstieg der Vamorolon-Exposition proportional zum Schweregrad der Leberfunktionsstörung. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine signifikante Erhöhung der Exposition zu erwarten, weshalb keine Dosisanpassung empfohlen wird.

Es liegen keine Erfahrungen mit Vamorolon bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) vor, und Vamorolon darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörung

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Vamorolon wird nicht unverändert über die Niere ausgeschieden, und eine Erhöhung der Exposition aufgrund einer Nierenfunktionsstörung wird als unwahrscheinlich erachtet.

Kinder und Jugendliche

Nach oraler Gabe zeigt Vamorolon bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren eine dosisabhängige Pharmakokinetik. Die Exposition (C_{max} und AUC) steigt mit der Dosis; bei einmal täglicher Dosierung wird jedoch keine Akkumulation beobachtet. Die t_{max} beträgt in allen Altersgruppen 2 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt ca. 2 Stunden, was auf eine einheitliche und rasche Clearance hinweist.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 5 und Tabelle 6 auf Seite 7

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Die wiederholte Gabe von Vamorolon führte bei Mäusen und Hunden zu einem vorübergehenden Anstieg von Triglyceriden und Cholesterin sowie von Leberenzymen. Eine fokale Leberentzündung/Nekrose, die bei beiden Spezies beobachtet wurde, könnte sich als Folge einer hepatozellulären Hypertrophie und Vakuolisierung mit Glykogen- und Lipidakkumulationen entwickelt haben,

Tabelle 5: Pharmakokinetische Eigenschaften in den verschiedenen Altersgruppen nach einer Einzeldosis

Altersgruppe	Dosis (mg/kg)	C_{max} [ng/ml] Mittelwert [SD] (n)	AUC_{inf}^3 [ng·h/ml] Mittelwert [SD] (n)	t_{max} [h] Median [Bereich] (n)	$t_{1/2}$ [h] Mittelwert [SD] (n)
2 bis < 4 Jahre ¹	2	299 [176] (10)	919 [446] (8)	2 [1–6] (10)	n. b.
	6	899 [496] (10)	2 366 [919] (8)	2 [1–6] (10)	n. b.
4 bis < 7 Jahre ²	2	199 [111] (12)	761 [352] (12)	2 [1–6] (12)	1,9 [0,8] (12)
	6	856 [471] (12)	3 279 [1 693] (12)	2 [2–6] (12)	1,9 [1,0] (12)
7 bis < 18 Jahre ¹	2	318 [221] (12)	1 387 [727] (5)	2 [1–6] (12)	2,4 [0,9] (5)
	6	1 014 [414] (22)	4 444 [1 670] (13)	2 [1–6] (22)	2,1 [1,7] (13)

¹ Daten aus Studie 2: Eine unverblindete Studie der Phase II mit mehrfacher Dosierung zur Beurteilung von Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und der explorativen Wirksamkeit von Vamorolon bei Jungen im Alter von 2 bis < 4 Jahren und 7 bis < 18 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD).

² Daten aus Studie 3: Eine unverblindete Studie der Phase IIa mit mehrfacher Dosissteigerung zur Beurteilung der Pharmakokinetik von Vamorolon bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD).

³ Für die Altersgruppe 2 bis < 4 Jahre liegen nur wenige Daten vor. Aus diesem Grund wird die AUC als AUC_{0-6} dargestellt.

n. b. = nicht bestimmt.

Tabelle 6: Pharmakokinetische Eigenschaften in den verschiedenen Altersgruppen nach mehrfachen Dosen (2 Wochen)

Altersgruppe	Dosis (mg/kg)	C_{max} (ng/ml)	AUC_{inf}^3 (ng·h/ml)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
		Mittelwert [SD] (n)	Mittelwert [SD] (n)	Median [Bereich] (n)	Mittelwert [SD] (n)
2 bis < 4 Jahre ¹	2	431 [287] (9)	1 516 [506] (7)	2 [1–6] (9)	n. b.
	6	936 [722] (8)	3 055 [1 699] (7)	2 [1–6] (8)	n. b.
4 bis < 7 Jahre ²	2	253 [96] (12)	1 138 [467] (12)	2 [2–4] (12)	2 [1] (12)
	6	970 [270] (12)	3 606 [897] (12)	2 [1–4] (12)	1 [0,4] (12)
7 bis < 18 Jahre ¹	2	371 [156] (12)	1 541 [230] (6)	3 [1–8] (12)	2 [1] (6)
	6	843 [366] (22)	3 990 [1 653] (9)	2 [1–6] (22)	2 [0,6] (9)

¹ Daten aus Studie 2: Eine unverblindete Studie der Phase II mit mehrfacher Dosisgabe zur Beurteilung von Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und der explorativen Wirksamkeit von Vamorolon bei Jungen im Alter von 2 bis < 4 Jahren und 7 bis < 18 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD).

² Daten aus Studie 3: Eine unverblindete Studie der Phase IIa mit mehrfacher Dosissteigerung zur Beurteilung der Pharmakokinetik von Vamorolon bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD).

³ Für die Altersgruppe 2 bis < 4 Jahre liegen nur wenige Daten vor. Aus diesem Grund wird die AUC als AUC_{0-6} dargestellt.
n. b. = nicht bestimmt.

die wahrscheinlich eine Stimulation der Glukoneogenese widerspiegeln.

Eine Langzeitanwendung von Vamorolon verursachte bei Mäusen und Hunden auch eine Nebennierenrindenatrophie, die auf die bekannte Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse durch Glukokortikoide zurückzuführen ist.

Die primäre entzündungshemmende Wirkung von Vamorolon war auch für eine leichte bis mäßige Lymphozytendepletion in Milz, Thymus und Lymphknoten beider Arten verantwortlich. Die unerwünschten Leber- und Nebennierenbefunde und die lymphoiden Veränderungen bei Mäusen und Hunden entwickelten sich ohne AUC-basierte Sicherheitsmarge zur MRHD.

Genotoxizität und Kanzerogenität

In den Standardtests ergaben sich keine Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial von Vamorolon. Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien mit Vamorolon durchgeführt, aber das Fehlen präneoplastischer Läsionen in Langzeittoxizitätsstudien und die Erfahrungen mit anderen Glukokortikoiden lassen nicht auf ein spezifisch kanzerogenes Potenzial schließen.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Es wurden keine Standardstudien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt. Eine explorative Studie zur embryofetalen Entwicklung unter Vamorolon an Mäusen zeigte bei Expositionen, die denen bei Menschen bei der MRHD ähnelten, höhere Inzidenzen von Gaumenspalten bei Feten und Nachkommen, was auf eine teratogene Wirkung von Vamorolon hindeutet. In der Studie zur chronischen Toxizität an Mäusen hatte Vamorolon keine negativen Auswirkungen auf die Entwicklung von Spermien und Reproduktionsgeweben. Nach chronischer Verabreichung bei Hunden wurden in den Hoden unvollständig reversible Spermatozyt-/Spermatiddegenerationen beobachtet, die zu Oligospermie und Keimzellresten in Epididymiden führten. Darüber hinaus waren die Prostatadrüsen verkleinert und enthielten weniger Sekret.

Bei weiblichen Tieren führte die wiederholte Langzeitanwendung bei Hunden zusätzlich zu einer teilweise reversiblen bilateralen Abwesenheit der *Corpora lutea* in den Eierstö-

cken. Die Hemmung der männlichen und weiblichen Fertilität ist auf die bekannte Interferenz der Langzeit-Glukokortikoid-Behandlung mit der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse zurückzuführen und entwickelte sich ohne AUC-basierte Sicherheitsmarge zu Menschen bei der MRHD.

Toxizität bei Jungtieren

Die Hauptzielorgane von Vamorolon bei männlichen und weiblichen juvenilen Mäusen überschneiden sich mit denen erwachsener Mäuse, wie z. B. Nebennierenrindenatrophie und Vamorolon-assoziierte unerwünschte hepatozelluläre Degeneration/Nekrose.

Vamorolon-bedingte Wirkungen, die ausschließlich bei jungen Mäusen beobachtet wurden, waren eine nichtschädliche Verringerung der Tibia- und Körperlängen bei männlichen und weiblichen Tieren und wurden auf die Induktion eines langsameren Wachstums zurückgeführt. Darüber hinaus wurde bei weiblichen Tieren eine azinäre Zellhypertrophie der mandibulären Speicheldrüsen festgestellt. Während Wachstumsverzögerung eine bekannte Wirkung im Zusammenhang mit der Glukokortikoid-Behandlung bei Kindern ist, ist die Relevanz der Speicheldrüsenbefunde für Kinder nicht bekannt. Beim NOAEL-Wert (No observed adverse effect level) für die allgemeine Toxizität bei männlichen und weiblichen Jungmäusen gibt es keine Sicherheitsmarge in Bezug auf die Exposition des Menschen bei der MRHD.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Natriummonohydrogenphosphat (E 339)
Glycerol (E 422)
Orangen-Aroma
Gereinigtes Wasser
Natriumbenzoat (E 211)
Sucralose (E 955)
Xanthangummi (E 415)
Salzsäure 10 % (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor Anbruch

4 Jahre.

Nach Anbruch

3 Monate.

Aufrecht stehend im Kühlschrank (2 °C–8 °C) lagern.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bernsteinfarbene Glas-Flasche mit 100 ml Suspension zum Einnehmen mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen mit Manipulationssicherung und einer Einlage aus Polyethylen niedriger Dichte.

Jede Packung enthält eine Flasche, einen Flaschenadapter zum Eindrücken (Polyethylen niedriger Dichte) und zwei identische Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (Polyethylen niedriger Dichte) mit einer Skalierung von 0 bis 8 ml in Schritten von 0,1 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Jede mit AGAMREE mitgelieferte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen kann bis zu 45 Tage lang verwendet werden.

Verwendung mit einer enteralen Ernährungssonde:

AGAMREE kann über eine enterale Ernährungssonde (12–24 Fr) ohne Änderung oder Verdünnung der üblich verordneten Dosis verabreicht werden. AGAMREE sollte nicht mit der Ernährungslösung oder anderen Produkten gemischt werden. Die Ernährungssonde sollte vor und nach der Verabreichung von AGAMREE mit mindestens 20 ml Wasser gespült werden.

AGAMREE® 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen**7. INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN**

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1776/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Dezember 2023

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

Ausführliche Informationen zu diesem
Arzneimittel sind auf den Internetseiten
der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

**VERKAUFSABGRENZUNG IN
DEUTSCHLAND**

Verschreibungspflichtig.

**VERSCHREIBUNGSPFLICHT/
APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

