

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

AGAMREE 40 mg/ml suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de suspensão contém 40 mg de vamorolona.

Excipientes com efeito conhecido

A suspensão contém 1 mg de benzoato de sódio (E 211) em cada ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral.

Suspensão branca a esbranquiçada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

AGAMREE é indicado para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne (DMD) em doentes com idade igual ou superior a 4 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com AGAMREE só deve ser iniciado por médicos especialistas com experiência no tratamento da distrofia muscular de Duchenne.

Posologia

A dose recomendada de vamorolona é de 6 mg/kg uma vez por dia em doentes com peso inferior a 40 kg.

Em doentes com peso igual ou superior a 40 kg, a dose recomendada de vamorolona é de 240 mg (equivalente a 6 ml) uma vez por dia.

A dose diária pode ser reduzida para 4 mg/kg/dia ou 2 mg/kg/dia com base na tolerabilidade individual. Os doentes devem ser mantidos na dose tolerada mais elevada dentro do intervalo de doses.

Quadro 1: Quadro de dosagem

Peso (kg)	6 mg/kg/dia		4 mg/kg/dia		2 mg/kg/dia	
	Dose em mg	Dose em ml	Dose em mg	Dose em ml	Dose em mg	Dose em ml
12-13	72	1,8	48	1,2	24	0,6

Peso (kg)	6 mg/kg/dia		4 mg/kg/dia		2 mg/kg/dia	
	Dose em mg	Dose em ml	Dose em mg	Dose em ml	Dose em mg	Dose em 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 ou mais	240	6	160	4	80	2

A dose de vamorolona não pode ser reduzida abruptamente se o tratamento tiver sido administrado durante mais de uma semana (ver secção 4.4). A redução da dose deve ser efetuada de forma progressiva ao longo de semanas, por etapas de redução de aproximadamente 20 % em relação ao nível da dose anterior. A duração de cada passo de redução deve ser ajustada em função da tolerabilidade individual.

Populações especiais

Compromisso hepático

Não é necessário o ajuste da dose para doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh).

A dose diária recomendada de vamorolona em doentes com compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh) é de 2 mg/kg/dia para doentes até 40 kg e de 80 mg para doentes com um peso corporal igual ou superior a 40 kg (ver secção 5.2). Os doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) não devem ser tratados com vamorolona. Ver secções 4.3 e 4.4.

População pediátrica

A segurança e a eficácia da AGAMREE em crianças com menos de 4 anos de idade não foram estabelecidas.

Modo de administração

AGAMREE destina-se a via oral. AGAMREE pode ser tomado dentro ou fora das refeições (ver secção 5.2).

A suspensão oral requer redispersão por agitação do frasco antes da administração.

Apenas a seringa para uso oral fornecida com o medicamento deve ser utilizada para medir a dose de AGAMREE em ml. Depois de retirada para dentro da seringa para uso oral, a dose adequada deve ser dispensada diretamente na boca.

A seringa para uso oral deve ser desmontada após o uso, lavada com água corrente fria e seca ao ar. Deve ser conservada na caixa até à utilização seguinte. Uma seringa para uso oral pode ser utilizada

durante, no máximo, 45 dias; depois, deve ser eliminada e usada a segunda seringa para uso oral fornecida na embalagem.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh).

Utilização de vacinas vivas ou atenuadas nas 6 semanas anteriores ao início do tratamento e durante o tratamento (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Alterações na função endócrina

A vamorolona provoca alterações na função endócrina, especialmente com uso crónico.

Além disso, os doentes com função tiroideia alterada ou feocromocitoma poderão correr um risco acrescido de efeitos endócrinos.

Risco de insuficiência suprarrenal

A vamorolona produz uma supressão dependente da dose e reversível do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (eixo HPA), potencialmente resultando em insuficiência suprarrenal secundária, que pode persistir durante meses após a descontinuação da terapêutica prolongada. O grau de insuficiência renal crónica produzido é variável entre os doentes e depende da dose e da duração da terapia.

A insuficiência suprarrenal aguda (também conhecida como crise suprarrenal) pode ocorrer durante um período de *stress* acrescido ou se a dose de vamorolona for reduzida ou retirada abruptamente. Esta doença pode ser fatal. Os sintomas de crise suprarrenal podem incluir fadiga excessiva, fraqueza inesperada, vômitos, tonturas ou confusão. O risco é reduzido através de uma diminuição gradual da dose aquando da redução ou da retirada do tratamento (ver secção 4.2).

Durante períodos de aumento do *stress*, como infeções agudas, lesões traumáticas ou procedimentos cirúrgicos, os doentes devem ser monitorizados para detetar sinais de insuficiência suprarrenal aguda e o tratamento normal com AGAMREE deve ser temporariamente complementado com hidrocortisona sistémica, a fim de evitar o risco de crise suprarrenal. Não existem dados disponíveis sobre os efeitos do aumento da dose de AGAMREE em situações de aumento do *stress*.

O doente deve ser aconselhado a transportar o Cartão de Alerta do Doente, que fornece informações de segurança importantes para apoiar o reconhecimento e tratamento precoces de crises suprarrenais.

Pode também ocorrer uma «síndrome de privação» de esteroides, aparentemente não relacionada com a insuficiência adrenocortical, após a descontinuação abrupta dos glucocorticoides. Esta síndrome inclui sintomas como anorexia, náuseas, vômitos, letargia, dores de cabeça, febre, dores nas articulações, descamação, mialgia e/ou perda de peso. Considera-se que estes efeitos se devem à alteração súbita da concentração de glucocorticoides e não aos baixos níveis de glucocorticoides.

Mudança do tratamento com glucocorticoides para AGAMREE

Os doentes podem mudar do tratamento com glucocorticoides orais (como a prednisona ou o deflazacort) para AGAMREE sem necessidade de interrupção do tratamento nem de um período de redução prévia da dose de glucocorticoides. Os doentes previamente tratados com glucocorticoides crónicos devem mudar para AGAMREE 6 mg/kg/dia para minimizar o risco de crise suprarrenal.

Aumento de peso

A vamorolona está associada ao aumento do apetite e ao ganho de peso em função da dose, principalmente nos primeiros meses de tratamento. Antes e durante o tratamento com AGAMREE, devem ser fornecidas recomendações dietéticas adequadas à idade, de acordo com as recomendações gerais para a gestão nutricional em doentes com DMD.

Considerações relativas à utilização em doentes com função tiroideia alterada

A taxa de eliminação metabólica dos glucocorticoides pode ficar reduzida em doentes com hipotiroide e aumentada em doentes com hipertiroide. Desconhece-se se a vamorolona é afetada da mesma forma, mas as alterações no estado da tiroide do doente podem exigir o ajuste da dose.

Efeitos oftalmológicos

Os glucocorticoides podem induzir cataratas subcapsulares posteriores e glaucoma com potenciais danos nos nervos óticos, bem como aumentar o risco de infeções oculares secundárias causadas por bactérias, fungos ou vírus.

O risco de efeitos oftalmológicos com AGAMREE é desconhecido.

Aumento do risco de infeções

A supressão da resposta inflamatória e da função imunitária pode aumentar a suscetibilidade às infeções e a sua gravidade. Pode ocorrer ativação de infeções latentes ou exacerbação de infeções intercorrentes. A apresentação clínica pode frequentemente ser atípica e as infeções graves podem ser mascaradas e chegar a um estágio avançado sem serem detetadas. Estas infeções podem ser graves e, por vezes, fatais.

Embora nos estudos clínicos não tenha sido observado o aumento da incidência nem da gravidade das infeções com vamorolona, a limitada experiência a longo prazo não permite excluir o aumento do risco de infeções.

O desenvolvimento de infeções deve ser monitorizado. Devem ser aplicadas estratégias de diagnóstico e terapêutica em doentes com sintomas de infeção durante o tratamento crónico com vamorolona. Deve ser considerada a suplementação com hidrocortisona em doentes que apresentem infeções moderadas ou graves e que estejam a ser tratados com vamorolona.

Diabetes *mellitus*

A terapêutica a longo prazo com corticosteroides pode aumentar o risco de diabetes *mellitus*.

Não foram observadas alterações clinicamente relevantes no metabolismo da glicose em estudos clínicos com vamorolona; os dados a longo prazo são limitados. A glicose no sangue deve ser monitorizada em intervalos regulares em doentes tratados cronicamente com vamorolona.

Vacinação

A resposta às vacinas vivas ou vivas atenuadas pode ficar alterada nos doentes tratados com glucocorticoides.

O risco associado a AGAMREE é desconhecido.

As vacinas vivas atenuadas ou vivas devem ser administradas pelo menos 6 semanas antes de iniciar o tratamento com AGAMREE.

Nos doentes sem historial nem vacinação contra a varíola, a vacinação contra o vírus da varicela zoster deve ser iniciada antes do tratamento com AGAMREE.

Acontecimentos tromboembólicos

Os estudos observacionais com glucocorticoides demonstraram o aumento do risco de tromboembolismo (incluindo tromboembolismo venoso), particularmente com doses cumulativas mais elevadas de glucocorticoides.

O risco associado a AGAMREE é desconhecido. AGAMREE deve ser utilizado com precaução em doentes que têm ou podem estar predispostos a doenças tromboembólicas.

Anafilaxia

Ocorreram casos raros de anafilaxia em doentes que receberam terapêutica com glucocorticoides.

A vamorolona apresenta semelhanças estruturais com os glucocorticoides e deve ser utilizada com precaução no tratamento de doentes com hipersensibilidade conhecida aos glucocorticoides.

Compromisso hepático

A vamorolona não foi estudada em doentes com lesão hepática pré-existente grave (classe C de Child-Pugh) e não deve ser utilizada nestes doentes (ver secção 4.3).

Uso concomitante com outros medicamentos

Substratos da UGT

O potencial das interações medicamentosas que envolvem a UGT não foi plenamente avaliado, pelo que todos os inibidores da UGT devem ser evitados como medicamentos concomitantes e devem ser utilizados com precaução, se necessário do ponto de vista médico.

Excipientes

Benzoato de sódio

Este medicamento contém 1 mg de benzoato de sódio em cada 1 ml, o que equivale a 100 mg/100 ml.

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por 7,5 ml, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

A vamorolona atua como antagonista no recetor mineralocorticoide. O uso de vamorolona em associação com antagonistas dos recetores mineralocorticoides pode aumentar o risco de hipercaliemia. Não foram observados casos de hipercaliemia em doentes que utilizaram vamorolona isoladamente ou em associação com eplerenona ou espironolactona. Recomenda-se a monitorização dos níveis de potássio um mês após o início da associação entre a vamorolona e um antagonista dos recetores mineralocorticoides. Em caso de hipercaliemia, deve ser considerada a redução da dose do antagonista dos recetores mineralocorticoides.

Interações farmacocinéticas

Efeito de outros medicamentos sobre a vamorolona

A administração concomitante com itraconazol, um inibidor potente do CYP3A4, levou ao aumento da área de vamorolona sob a curva de concentração plasmática em função do tempo de 1,45 vezes em indivíduos saudáveis. A dose recomendada de vamorolona quando administrada com inibidores fortes

do CYP3A4 (por exemplo, telitromicina, claritromicina, voriconazol, sumo de toranja) é de 4 mg/kg/dia.

Os indutores fortes do CYP3A4 ou os indutores fortes do PXR (por exemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hipericão) podem diminuir as concentrações plasmáticas de vamorolona e levar à falta de eficácia, pelo que devem ser considerados tratamentos alternativos que não sejam indutores fortes da atividade do CYP3A4. O tratamento concomitante com um indutor moderado de PXR ou de CYP3A4 deve ser utilizado com precaução, uma vez que a concentração plasmática de vamorolona pode ser reduzida significativamente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de vamorolona em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva em animais com vamorolona. Em estudos em animais, os glucocorticoides foram associados a vários tipos de malformações (fenda palatina, malformações esqueléticas); no entanto, a relevância em seres humanos é desconhecida.

AGAMREE não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com vamorolona.

As mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com AGAMREE.

Amamentação

Não existem dados sobre a excreção da vamorolona ou dos seus metabolitos no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com AGAMREE.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos da vamorolona na fertilidade.

O tratamento a longo prazo com vamorolona inibiu a fertilidade masculina e feminina em cães (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de AGAMREE sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas para a vamorolona 6 mg/kg/dia são características cushingoides (28,6%), vômitos (14,3%), aumento de peso (10,7%) e irritabilidade (10,7%). Estas reações são dependentes da dose, geralmente notificadas nos primeiros meses de tratamento e tendem a diminuir ou estabilizar ao longo do tempo com a continuação do tratamento.

A vamorolona leva à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, o que se correlaciona com a dose e a duração do tratamento. A insuficiência suprarrenal aguda (crise suprarrenal) é um efeito grave que pode ocorrer durante um período de *stress* acrescido ou se a dose de vamorolona for reduzida ou retirada abruptamente (ver secção 4.4).

Lista em tabela de reações adversas

As reações adversas encontram-se indicadas abaixo segundo as classes de sistemas de órgãos MedDRA e a frequência. A tabela contém reações adversas em doentes tratados no estudo controlado por placebo para doentes tratados com vamorolona 6 mg/kg/dia (grupo 1). As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raras ($< 1/10\ 000$), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Quadro 2: Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Reação adversa (termo preferencial)	Frequência
Doenças endócrinas	Características cushingoides	Muito frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	Aumento de peso Aumento do apetite	Muito frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Irritabilidade	Muito frequentes
Doenças gastrointestinais	Vômitos Dor abdominal Dor abdominal superior Diarreia	Muito frequentes Frequentes Frequentes Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça	Frequentes

Descrição de reações adversas selecionadas

Características cushingoides

As características cushingoides (hipercortisolismo) foram a reação adversa notificada com mais frequência com vamorolona 6 mg/kg/dia (28,6 %). A frequência das características cushingoides foi mais baixa no grupo da vamorolona 2 mg/kg/dia (6,7 %). No estudo clínico, as características cushingoides foram notificadas como «ganho de peso no rosto» ligeiro a moderado ou «rosto arredondado». A maioria dos doentes apresentou características cushingoides nos primeiros 6 meses de tratamento (28,6 % no mês 0 a 6 vs. 3,6 % no mês 6 a 12 no caso de vamorolona 6 mg/kg/dia), que não resultaram na descontinuação do tratamento.

Problemas de comportamento

Foram notificados problemas de comportamento nos primeiros 6 meses de tratamento com uma frequência mais elevada com vamorolona 6 mg/kg/dia (21,4 %) do que com vamorolona 2 mg/kg/dia (16,7 %) ou placebo (13,8 %), devido a um aumento da frequência de acontecimentos descritos como irritabilidade ligeira (10,7 % com a dose de 6 mg/kg/dia, nenhum doente com a dose de 2 mg/kg/dia ou placebo). A maioria dos problemas de comportamento ocorreu nos primeiros 3 meses de tratamento e resolveu-se sem interrupção do tratamento. Entre o mês 6 e o mês 12, a frequência dos problemas de comportamento diminuiu em ambas as doses de vamorolona (10,7 % para vamorolona 6 mg/kg/dia e 7,1 % para vamorolona 2 mg/kg/dia).

Aumento de peso

A vamorolona está associada ao aumento do apetite e do peso. A maioria dos ganhos de peso no grupo da vamorolona 6 mg/kg/dia foi notificada nos primeiros 6 meses de tratamento (17,9 % no mês 0 a 6 vs. 0 % nos meses 6 a 12). O aumento de peso foi semelhante entre a vamorolona 2 mg/kg/dia (3,3 %) e o placebo (6,9 %). Antes e durante o tratamento com AGAMREE, devem ser fornecidas recomendações dietéticas adequadas à idade, de acordo com as recomendações gerais para a gestão nutricional em doentes com DMD (ver secção 4.4).

Sinais e sintomas de abstinência

Reduzir ou retirar abruptamente a dose diária de vamorolona na sequência de um tratamento prolongado por mais de uma semana pode conduzir a uma crise suprarrenal (ver secções 4.2 e 4.4).

População pediátrica

Os acontecimentos adversos em doentes pediátricos com DMD tratados com vamorolona foram semelhantes em termos de frequência e tipo nos doentes com idade igual ou superior a 4 anos.

O tipo e a frequência dos acontecimentos adversos em doentes com mais de 7 anos foram coerentes com os observados em doentes com idades compreendidas entre os 4 e os 7 anos. Não existem informações disponíveis sobre os efeitos da vamorolona no desenvolvimento pubertal.

Observou-se uma maior frequência de problemas de comportamento em doentes <5 anos em comparação com doentes ≥5 anos quando tratados com vamorolona 2-6 mg/kg/dia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

O tratamento da sobredosagem aguda é feito através de terapêutica de suporte e sintomática imediata. Pode considerar-se lavagem gástrica ou emese.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: ainda não atribuído, código ATC: ainda não atribuído

Mecanismo de ação

A vamorolona é um corticosteroide dissociativo que se liga seletivamente ao recetor glucocorticoide, desencadeando efeitos anti-inflamatórios através da inibição de transcrições genéticas mediadas pelo NF-kB, mas resultando na diminuição da ativação transcricional de outros genes. Além disso, a vamorolona inibe a ativação do recetor mineralocorticoide pela aldosterona. Devido à sua estrutura específica, é provável que a vamorolona não seja um substrato para a 11β-hidroxiesteroide desidrogenase e, por conseguinte, não está sujeita a amplificação local dos tecidos. Desconhece-se o mecanismo exato pelo qual a vamorolona exerce os seus efeitos terapêuticos em doentes com DMD.

Efeitos farmacodinâmicos

Nos estudos clínicos, a vamorolona produziu uma diminuição dependente da dose nos níveis de cortisol da manhã. Em estudos clínicos com vamorolona, observou-se um aumento dependente da dose dos valores de hemoglobina e hematócrito, bem como das contagens de eritrócitos, leucócitos e linfócitos. Não foram observadas alterações relevantes nas contagens médias de neutrófilos ou granulócitos imaturos. Os valores do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) e dos triglicéridos aumentaram de forma dependente da dose. Não se observaram efeitos relevantes no metabolismo da glicose até 30 meses de tratamento.

Nos estudos clínicos, ao contrário dos corticosteroides, a vamorolona não resultou na redução do metabolismo ósseo medido por marcadores de rotação óssea, nem na redução significativa dos parâmetros de mineralização óssea lombar através de absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA) após 48 semanas. Não foi estabelecido o risco de fraturas ósseas em doentes com DMD tratados com vamorolona.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de AGAMREE para o tratamento da DMD foi avaliada no estudo 1, um estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, de grupos paralelos, controlado por placebo e ativo, com uma duração de 24 semanas, seguido de uma fase de extensão em dupla ocultação. A população do estudo consistiu em 121 doentes pediátricos do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 4 e os 7 anos no momento da inclusão no estudo, sem tratamento prévio com corticosteroides e em ambulatório, com um diagnóstico confirmado de DMD.

O estudo 1 aleatorizou 121 doentes para um dos seguintes tratamentos: vamorolona 6 mg/kg/dia (n = 30), vamorolona 2 mg/kg/dia (n = 30), medicamento comparador ativo prednisona 0,75 mg/kg/dia (n = 31) ou placebo (n = 30). Após 24 semanas (período 1, análise primária de eficácia), os doentes que recebiam prednisona ou placebo foram redistribuídos, de acordo com um esquema de aleatorização inicialmente definido, pelo grupo de vamorolona 6 mg/kg/dia ou de 2 mg/kg/dia, durante mais 20 semanas de tratamento (período 2).

No estudo 1, a eficácia foi avaliada examinando a diferença de velocidade no teste de tempo para se levantar (*Time to Stand Test*, TTSTAND) no início do estudo e na semana 24 nos doentes que receberam vamorolona 6 mg/kg/dia e nos que receberam placebo. Uma análise hierárquica predefinida dos parâmetros de avaliação secundários relevantes consistiu na alteração em relação ao valor no início do estudo da velocidade no TTSTAND para o grupo de vamorolona 2 mg/kg/dia em comparação com o grupo do placebo e na alteração em relação ao valor no início do estudo no teste de marcha de 6 minutos (*6 Minute Walk Test*, 6MWT) para o grupo de vamorolona 6 mg/kg/dia, seguido do grupo de vamorolona 2 mg/kg/dia vs. placebo.

O tratamento com vamorolona 6 mg/kg/dia e 2 mg/kg/dia resultou numa melhoria estatisticamente significativa da alteração da velocidade no TTSTAND e da distância percorrida no 6MWT entre o início do estudo e a semana 24 em comparação com o placebo (ver tabela 2). O estudo 1 não foi concebido para manter a taxa de erro global de tipo I para comparações de cada grupo de vamorolona com a prednisona, pelo que, na Figura 1, é apresentada uma avaliação global das diferenças de tratamento entre os parâmetros de avaliação, expressas na alteração percentual em relação ao valor inicial, com intervalos de confiança de 95 % para estes parâmetros de avaliação.

Quadro 3: Análise da alteração em relação aos valores no início do estudo com vamorolona 6 mg/kg/dia ou vamorolona 2 mg/kg/dia, em comparação com o placebo na semana 24 (estudo 1)

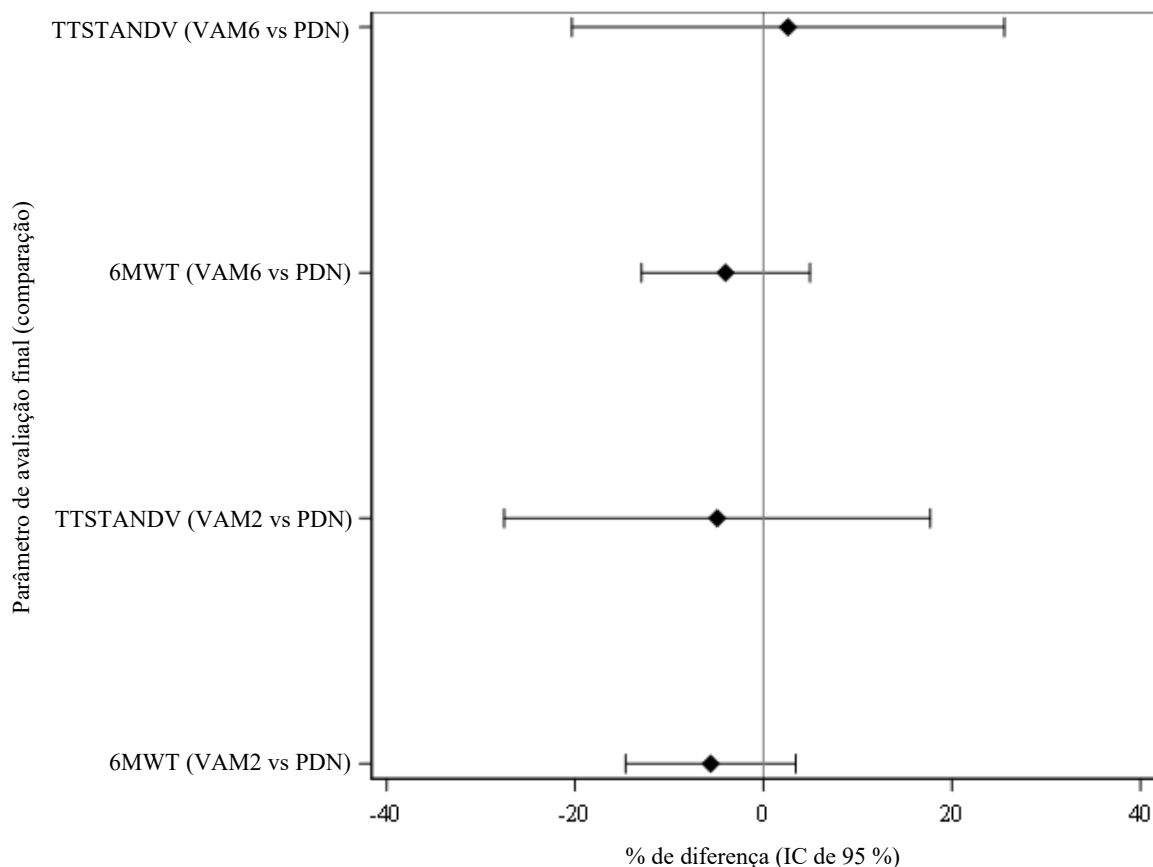
Velocidade TTSTAND (levantamento/s) / TTSTAND em segundos (s/levantamento)	Placebo	Vam 2 mg/kg/dia	Vam 6 mg/kg/dia	Pred 0,75 mg/kg/dia
Média de levantamentos/s no início do estudo	0,20	0,18	0,19	0,22
Média de s/levantamento no início do estudo	5,555	6,07	5,97	4,92
Alteração média às 24 semanas				
Levantamentos/s	-0,012	0,031	0,046	0,066
Melhoria em s/levantamento	-0,62	0,31	1,05	1,24

Diferença em relação ao placebo *	-	0,043 (0,007 ; 0,079)	0,059 (0,022 ; 0,095)	não administrada não administrada
Levantamentos/s s/levantamento	-	0,927 (0,042 ; 1,895)	1,67 (0,684 ; 2,658)	
Valor p	-	0,020	0,002	não administrada
Distância 6MWT (metros)	Placebo	Vam 2 mg/kg/dia	Vam 6 mg/kg/dia	Pred 0,75 mg/kg/dia
Média no início do estudo (m)	354,5	316,1	312,5	343,3
Alteração média às 24 semanas	-11,4	+25,0	+24,6	+44,1
Diferença em relação ao placebo *	-	36,3 (8,3 ; 64,4)	35,9 (8,0 ; 63,9)	não administrada
Valor p	-	0,011	0,012	não administrada

As alterações e diferenças médias são as médias dos mínimos quadrados (LSM) com base no modelo e nas diferenças médias.

Os números positivos indicam uma melhoria em relação ao valor no início do estudo. * Diferenças em LSM apresentadas com IC de 95 %

Figura 1 Comparações entre vamorolona e prednisona em testes cronometrados para a função motora, analisados como alterações percentuais desde o início do estudo (população mITT-1)



Os dados dos ensaios são normalizados utilizando como parâmetro a variação percentual em relação à base de referência. As alterações dos percentis são calculadas como (valor na consulta – valor no início do estudo) / valor basal x 100 %. VAM: Vamorolona, PDN: Prednisona

Todos os valores de alteração percentual dos dois parâmetros de avaliação são introduzidos num único modelo estatístico (MMRM).

No caso de vamorolona 6 mg/kg/dia, as melhorias em todas as medições testadas da função dos membros inferiores observadas às 24 semanas foram, em grande medida, mantidas durante 48

semanas de tratamento, enquanto os resultados das medidas de eficácia obtidos com a dose de vamorolona 2 mg/kg/dia foram bastante inconsistentes com diminuições dos parâmetros de resultados funcionais relevantes na semana 48, ou seja, a velocidade de TTSTAND e 6MWT, tendo sido alcançadas diferenças clinicamente significativas em comparação com vamorolona 6 mg/kg/dia, mas apenas uma diminuição mínima da pontuação da NSAA.

Os doentes que, durante o estudo 1, mudaram de prednisona 0,75 mg/kg/dia no período 1 para vamorolona 6 mg/kg/dia no período 2 pareceram manter o benefício em termos destes parâmetros de avaliação da função motora, enquanto se observaram reduções nos doentes que mudaram para vamorolona 2 mg/kg/dia.

No início do estudo, as crianças dos grupos de vamorolona tinham uma altura mais baixa (mediana de -0,74 DP e -1,04 DP na pontuação Z da altura para os grupos de 2 mg/kg/dia e 6 mg/kg/dia, respetivamente) do que as crianças que receberam placebo (-0,54 DP) ou prednisona 0,75 mg/kg/dia (-0,56 DP). A alteração no percentil da altura e na pontuação Z da altura foi semelhante em crianças tratadas com vamorolona ou placebo ao longo de 24 semanas, ao passo que diminuiu com prednisona. Os percentis de altura e as pontuações Z não diminuíram com vamorolona durante o período de estudo de 48 semanas no Estudo 1. A mudança de prednisona após 24 semanas no período 1 para vamorolona no período 2 levou ao aumento da pontuação Z na altura média e mediana até à semana 48.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A vamorolona é bem absorvida e distribui-se rapidamente nos tecidos. Após administração oral com alimentos, o $T_{máx}$ mediano é de cerca de 2 horas (intervalo de 0,5 a 5 horas).

Efeito dos alimentos

A coadministração de vamorolona com uma refeição reduziu a $C_{máx}$ até 8 % e atrasou 1 hora a $T_{máx}$, em comparação com a administração em condições de jejum. A absorção sistémica global, conforme medida pela AUC, aumentou até 14 % quando a vamorolona foi tomada com alimentos. As diferenças observadas na absorção não conduzem a diferenças clinicamente relevantes na exposição e, por conseguinte, a vamorolona pode ser administrada com ou sem alimentos.

Distribuição

O volume aparente de distribuição de vamorolona para um doente com DMD com um peso corporal de 20 kg que toma vamorolona é de 28,5 l, com base na análise farmacocinética populacional. A ligação às proteínas é de 88,1 % *in vitro*. O rácio sangue/plasma é de aproximadamente 0,87.

Biotransformação

A vamorolona é metabolizada através de múltiplas vias de fase I e fase II, tais como glucuronidação, hidroxilação e redução. Os principais metabolitos no plasma e na urina são formados através de glucuronidação direta, bem como hidrogenação com glucuronidação subsequente. Não foi demonstrado de forma conclusiva o envolvimento de enzimas UGT e CYP específicas no metabolismo da vamorolona.

Eliminação

A principal via de eliminação é por metabolização com excreção subsequente de metabolitos na urina e nas fezes. A depuração da vamorolona de um doente com DMD com um peso corporal de 20 kg a tomar vamorolona é de 58 l/h com base na análise farmacocinética populacional. A semivida de eliminação terminal da vamorolona em crianças com DMD é de aproximadamente 2 horas.

Aproximadamente 30 % da dose de vamorolona é excretada nas fezes (15,4 % sem alterações) e 57 % da dose de vamorolona é excretada na urina sob a forma de metabolitos (cerca de 1 % sem alterações). Os principais metabolitos na urina são os glucuronidos.

Linearidade/não linearidade

As propriedades farmacocinéticas são lineares e a exposição à vamorolona aumenta proporcionalmente com doses únicas ou múltiplas. A vamorolona não se acumula em caso de administração repetida.

Populações especiais

Compromisso hepático

O efeito do compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh) da vamorolona foi estudado em seres humanos. Os valores de $C_{m\acute{a}x}$ e AUC_{0inf} com vamorolona foram aproximadamente 1,7 e 2,6 vezes mais elevados em indivíduos com compromisso hepático moderado em comparação com adultos saudáveis com a mesma idade, peso e sexo. A dose de AGAMREE deve ser reduzida em doentes com compromisso hepático moderado para 2 mg/kg/dia nos doentes até 40 kg e para 80 mg nos doentes com um peso corporal igual ou superior a 40 kg

Com base nos dados disponíveis, o aumento da exposição à vamorolona é proporcional à gravidade da disfunção hepática. Não se prevê que os doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh) tenham um aumento significativo da exposição, pelo que não é recomendado nenhum ajuste da dose.

Não há experiência com vamorolona em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) e a vamorolona não deve ser administrada a estes doentes (ver secção 4.3).

Compromisso renal

Não existe experiência clínica em doentes com compromisso renal. A vamorolona não é excretada inalterada através dos rins, sendo considerados improváveis os aumentos da exposição devido à insuficiência renal.

Interações mediadas por proteínas transportadoras

A vamorolona não é um inibidor de P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1, ou BSEP. A vamorolona mostra uma inibição fraca dos transportadores de OAT3 e MATE2-K *in vitro*. A vamorolona não é um substrato de P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K ou BSEP.

População pediátrica

No estado estacionário, a média geométrica de $C_{m\acute{a}x}$ e a média geométrica da AUC de vamorolona em crianças (entre os 4 e os 7 anos) foram estimadas com base na farmacocinética populacional em 1 200 ng/ml (CV% = 26,8) e 3 650 ng/ml.h, respetivamente, após administração de 6 mg/kg de vamorolona diariamente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade por dose repetida

A administração repetida de vamorolona resultou em aumentos temporários dos triglicéridos e do colesterol, bem como das enzimas hepáticas em ratinhos e cães. A inflamação/necrose hepática focal observada em ambas as espécies pode ter-se desenvolvido secundariamente à hipertrofia hepatocelular e à vacuolização que contém acumulações de glicogénio e lípidos que provavelmente refletem a estimulação da gliconeogénese.

A administração de vamorolona a longo prazo também causou atrofia do córtex suprarrenal em ratinhos e cães, que é atribuível à supressão conhecida do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal por agentes glucocorticoides.

A atividade anti-inflamatória primária da vamorolona foi ainda responsável pela depleção ligeira a moderada dos linfócitos no baço, no timo e nos gânglios linfáticos de ambas as espécies. Os achados adversos no fígado e nas glândulas suprarrenais e as alterações linfóides em ratinhos e cães desenvolveram-se sem margem de segurança para a MRHD com base na AUC.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

A vamorolona não exerceu qualquer potencial genotóxico na bateria de testes padrão. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com a vamorolona, mas a ausência de lesões pré-neoplásicas em estudos de toxicidade a longo prazo e a experiência com outros agentes glucocorticoides não sugerem nenhum risco carcinogénico específico.

Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento

Não foram realizados estudos padrão de toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento. A vamorolona não afetou negativamente o desenvolvimento do esperma e dos tecidos reprodutivos no estudo de toxicidade crónica em ratinhos. Após a administração crónica em cães, foram observadas degenerações de espermatócitos/espermatídeos não completamente reversíveis nos testículos que originaram oligospermia e detritos das células germinativas nos epidídimos. Além disso, as glândulas da próstata estavam reduzidas e continham menos produto secretório.

Em animais do sexo feminino, a administração repetida de longo prazo em cães resultou adicionalmente numa ausência bilateral parcialmente reversível de corpos lúteos nos ovários. A inibição da fertilidade masculina e feminina é atribuível à interferência conhecida do tratamento a longo prazo com glucocorticoides sobre o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e desenvolveu-se sem margem de segurança baseada na AUC para os seres humanos na MRHD.

Toxicidade juvenil

Os principais órgãos-alvo da vamorolona em ratinhos juvenis masculinos e femininos coincidem com os dos ratinhos adultos, como sendo a atrofia córtica suprarrenal e a degeneração/necrose hepatocelular/adversa relacionada com a vamorolona.

Os efeitos relacionados com a vamorolona observados exclusivamente em ratinhos juvenis foram reduções não adversas do comprimento da tibia e do corpo em animais machos e fêmeas e atribuídos à indução de crescimentos mais lentos. Além disso, foi detetada hipertrofia das células acinares das glândulas salivares mandibulares em animais do sexo feminino. Embora o atraso do crescimento seja um efeito bem conhecido associado ao tratamento com glucocorticoides em crianças, desconhece-se a relevância para as crianças dos resultados relativos às glândulas salivares. Ao nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) para a toxicidade geral em ratinhos juvenis machos e fêmeas, não existe margem de segurança no que diz respeito à exposição humana à MRHD.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico (mono-hidratado) (E 330)
Fosfato dissódico (E 339)
Glicerol (E 422)
Aroma a laranja
Água purificada
Benzoato de sódio (E 211)
Sucralose (E 955)
Goma xantana (E 415)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Antes da abertura

2 anos.

Após a abertura inicial

3 meses.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C) em posição vertical

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Condições de conservação do medicamento após a primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro de cor âmbar contendo 100 ml de suspensão oral com uma tampa inviolável à prova de crianças em polipropileno com revestimento de polietileno de baixa densidade.

Cada embalagem contém um frasco, um adaptador de introdução no frasco (polietileno de baixa densidade) e duas seringas para uso oral idênticas (polietileno de baixa densidade), graduadas de 0 a 8 ml por incrementos de 0,1 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Cada seringa para uso oral fornecida com AGAMREE pode ser utilizada até 45 dias.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1776/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Cartão de Alerta do Doente

Este doente está a receber tratamento de longo prazo com AGAMREE (vamorolona), um corticosteroide dissociativo para o tratamento crónico da distrofia muscular de Duchenne, e, por conseguinte, está fisicamente dependente da terapia esteroide diária como medicamento crítico.

Em caso de mal-estar do doente (fadiga excessiva, fraqueza inesperada, vómitos, diarreia, tonturas ou confusão), deve considerar-se uma crise ou insuficiência suprarrenal aguda.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AGAMREE 40 mg/ml suspensão oral
vamorolona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de suspensão oral contém 40 mg de vamorolona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contém benzoato de sódio (E 211). Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão oral

1 frasco de 100 ml de suspensão oral.
1 adaptador de introdução no frasco.
Duas seringas para uso oral de 8 ml.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Agitar bem antes de utilizar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.
Após a primeira abertura, conservar o frasco em posição vertical num frigorífico.
Eliminar qualquer suspensão remanescente no prazo de 3 meses após a primeira abertura.

Data da primeira abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1776/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

AGAMREE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITA CONTENTORAS

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

AGAMREE 40 mg/ml suspensão oral
vamorolona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de suspensão oral contém 40 mg de vamorolona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contém benzoato de sódio (E 211). Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão oral

100 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Agitar bem antes de utilizar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.
Após a primeira abertura, conservar o frasco em posição vertical num frigorífico.
Eliminar qualquer suspensão remanescente no prazo de 3 meses após a primeira abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1776/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Não aplicável

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

AGAMREE 40 mg/ml suspensão oral vamorolona

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é AGAMREE e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar AGAMREE
3. Como tomar AGAMREE
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar AGAMREE
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é AGAMREE e para que é utilizado

AGAMREE é um medicamento anti-inflamatório esteroide que contém a substância ativa vamorolona.

AGAMREE é utilizado no tratamento de doentes com 4 ou mais anos de idade com distrofia muscular de Duchenne (DMD). A DMD é uma doença genética causada por defeitos no gene da distrofina, que normalmente produz uma proteína que mantém os músculos saudáveis e fortes. Nos doentes com DMD, esta proteína não é gerada e o organismo é incapaz de desenvolver novas células musculares ou de substituir o músculo danificado. Isto faz com que os músculos do corpo fiquem mais fracos com o passar do tempo.

AGAMREE é utilizado para estabilizar ou melhorar a força muscular nas doentes com DMD.

2. O que precisa de saber antes de tomar AGAMREE

Não tome AGAMREE

- se tem alergia à vamorolona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem um problema grave do fígado;
- se planeia ser ou já foi vacinado com vacinas vivas ou vivas atenuadas (tais como sarampo, papeira, rubéola ou varicela) nas últimas 6 semanas. Fale com o seu médico se já estiver a ser tratado com AGAMREE e estiver a planear essa vacinação.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar AGAMREE

Alterações na função endócrina: insuficiência suprarrenal

AGAMREE reduz a quantidade que o seu organismo consegue produzir de uma hormona denominada cortisol. A isto chama-se insuficiência suprarrenal.

- Não deve reduzir a quantidade de AGAMREE ou deixar de tomar AGAMREE sem falar com o seu médico; se reduzir abruptamente ou deixar de tomar AGAMREE durante alguns dias, pode desenvolver sintomas de insuficiência suprarrenal aguda, tais como excesso de cansaço, tonturas ou confusão, que podem ser potencialmente fatais; o seu médico poderá ter de monitorizar mais atentamente o seu tratamento se alterar a dose.
- Se estiver sob *stress* não habitual (tal como infeção aguda, lesões traumáticas ou um procedimento cirúrgico importante), poderá ter de tomar um medicamento esteroide adicional para prevenir a insuficiência suprarrenal aguda. Fale com o seu médico sobre o que fazer em caso de *stress* não habitual antes de iniciar AGAMREE.
- Se estiver a ser tratado com outro corticosteroide como a prednisona, poderá mudar para AGAMREE de um dia para o outro, mas o seu médico irá aconselhá-lo sobre a dose de AGAMREE que deve tomar.
- Se tem um tipo de tumor nas glândulas suprarrenais denominado feocromocitoma, o seu médico poderá ter de monitorizar o seu tratamento mais atentamente.

IMPORTANTE: A embalagem de AGAMREE inclui um Cartão de Alerta do Doente, que contém informações de segurança importantes sobre crises suprarrenais. Mantenha esse cartão sempre consigo.

Aumento de peso

- AGAMREE pode aumentar o seu apetite e, por conseguinte, o seu peso, principalmente nos primeiros meses de tratamento; o seu médico ou enfermeiro irão dar-lhe recomendações dietéticas antes e durante o tratamento.

Doentes com função tiroideia alterada

- Se tem hipotiroidismo (tiroide pouco ativa) ou hipertiroidismo (tiroide muito ativa), o seu médico poderá ter de monitorizar o seu tratamento mais atentamente ou de alterar a sua dose.

Efeitos oftalmológicos

- Se tiver ou alguém da sua família tiver glaucoma (aumento de pressão no olho), o seu médico poderá ter de monitorizar o tratamento mais atentamente.

Aumento do risco de infeções

AGAMREE pode reduzir a sua resistência natural a infeções.

- Se tiver uma resposta imunitária reduzida (devido a uma síndrome de imunodeficiência, a uma doença ou a outros medicamentos que suprimem o sistema imunitário), o seu médico poderá ter de monitorizar o tratamento mais atentamente.
- Se sofrer de uma infeção durante o tratamento com AGAMREE, o seu médico poderá ter de o monitorizar mais atentamente e poderá necessitar de tratamento com um medicamento esteroide adicional.

Diabetes *mellitus*

- A utilização de AGAMREE ao longo dos anos pode aumentar a probabilidade de desenvolver diabetes *mellitus* (uma doença relacionada com o açúcar); o seu médico poderá verificar regularmente os seus níveis de açúcar.

Vacinação

- Se está a planear receber uma vacinação com vacinas vivas atenuadas ou vivas, deverá fazê-lo pelo menos 6 semanas antes de iniciar o tratamento com AGAMREE.
- Se nunca teve varicela ou não foi vacinado contra a varicela, poderá debater a questão da vacinação com o seu médico antes de iniciar o tratamento com AGAMREE.

Acontecimentos tromboembólicos

- Se teve acontecimentos tromboembólicos (um coágulo de sangue no corpo) ou uma doença que aumenta o risco de ter coagulação do sangue, o seu médico poderá ter de monitorizar o tratamento mais atentamente.

Compromisso hepático

- Se sofre de uma doença do fígado, o seu médico poderá ter de alterar a dose.

Crianças

Não administre AGAMREE a crianças com menos de 4 anos de idade, uma vez que o medicamento não foi testado nesse grupo de doentes.

Outros medicamentos e AGAMREE

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Medicamentos utilizados para tratar as convulsões e a dor neuropática, como a carbamazepina ou a fenitoína, uma vez que estes podem influenciar o efeito do medicamento;
- Medicamentos utilizados no tratamento de infeções fúngicas (incluindo candidíase e aspergilose) conhecidos como triazoles, tais como o itraconazol e o voriconazol, uma vez que estes podem influenciar o efeito do medicamento;
- Antibióticos conhecidos como macrólidos (como a claritromicina) ou os «quetólidos» (como a telitromicina), uma vez que estes podem influenciar o efeito do medicamento;
- Antibióticos conhecidos como rifamicinas, como a rifampicina, uma vez que estas podem influenciar o efeito do medicamento;
- Espironolactona ou eplerenona, conhecidas como tratamentos diuréticos poupadores de potássio (tratamentos que aumentam a produção de urina), que podem ser utilizados para baixar a tensão arterial e proteger a função cardiovascular, uma vez que podem ter alguns efeitos semelhantes aos de AGAMREE; o seu médico poderá ter de monitorizar os seus níveis de potássio e alterar a dose destes medicamentos;
- Hipericão (*Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas utilizado no tratamento da depressão e das doenças emocionais, uma vez que este pode influenciar o efeito do medicamento.

Se necessitar de receber uma vacina, consulte primeiro o seu médico (ver secção 2: «Não tome AGAMREE»). Não deve receber determinados tipos de vacina (vacinas vivas ou vivas atenuadas) até 6 semanas antes do início do tratamento com AGAMREE, uma vez que, nesta associação, estas vacinas podem desencadear a infeção que deveriam prevenir.

AGAMREE com alimentos e bebidas

Evite toranjas e sumo de toranja durante o tratamento com AGAMREE, uma vez que estes podem influenciar o efeito do medicamento.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Se está grávida, não deve utilizar AGAMREE, a menos que tal seja claramente indicado pelo seu médico.

Se é uma mulher que pode ficar grávida, deve utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com AGAMREE.

Os estudos em animais demonstraram que o tratamento a longo prazo com AGAMREE pode afetar a fertilidade masculina e feminina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Debata com o seu médico se a doença lhe permite conduzir veículos, incluindo bicicletas, e utilizar máquinas em segurança. Não se espera que AGAMREE afete a capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas.

AGAMREE contém benzoato de sódio e sódio

AGAMREE contém 1 mg de benzoato de sódio (E211) em cada ml.

AGAMREE contém menos de 23 mg de sódio por 7,5 ml e é essencialmente «isento de sódio».

3. Como tomar AGAMREE

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada de AGAMREE depende do seu peso corporal e da sua idade.

Se tiver 4 anos de idade ou mais e o seu peso for inferior a 40 kg, a dose é geralmente de 6 mg por kg de peso corporal, tomada uma vez por dia.

Se tiver 4 anos ou mais e o seu peso for igual ou superior a 40 kg, a dose é geralmente de 240 mg, tomada uma vez por dia.

Se sofrer determinados efeitos indesejáveis com AGAMREE (ver secção 4), o seu médico pode reduzir a dose ou interromper o tratamento, temporária ou permanentemente. O seu médico poderá reduzir a sua dose se sofrer de uma doença do fígado.

Este medicamento é tomado por via oral. AGAMREE pode ser tomado dentro ou fora das refeições (ver secção 2 «AGAMREE com alimentos e bebidas»).

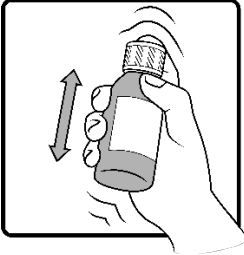
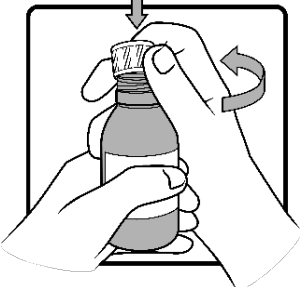
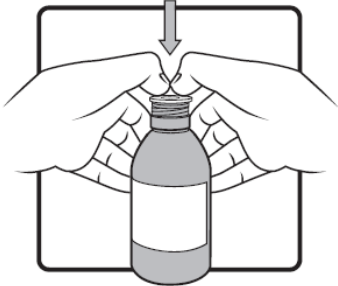
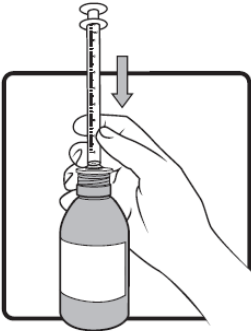
Para retirar o medicamento, utilize uma das seringas para uso oral incluídas na embalagem. Utilize apenas estas seringas para administração oral quando medir a sua dose. O seu médico irá informá-lo da quantidade de medicamento que necessita de retirar com a seringa para a dose diária.

Os prestadores de cuidados devem prestar assistência na administração de AGAMREE, em particular no que se refere à utilização de seringas para uso oral para medir e administrar a dose prescrita.

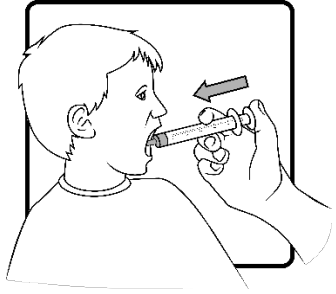
Agite bem o frasco antes de retirar medicamento com a seringa. Retire a dose para dentro da seringa para uso oral e esvazie a seringa imediatamente e lentamente para dentro da boca. Leia as instruções abaixo para obter mais informações sobre como medir e tomar a dose corretamente. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas sobre como utilizar a seringa para uso oral.

Depois de tomar a dose prescrita, desmonte a seringa para uso oral, lave a seringa e o êmbolo com água fria corrente da torneira e deixe secar ao ar. Conserve a seringa para uso oral limpa na embalagem até à utilização seguinte. Uma seringa para uso oral só deve ser utilizada durante um período máximo de 45 dias. Após este período, deverá descartá-la e utilizar a segunda seringa para uso oral fornecida na embalagem. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

COMO PREPARAR A SUA DOSE DE SUSPENSÃO ORAL DE AGAMREE

Antes de tomar/dar AGAMREE		
Etapa 1	Certifique-se de que a tampa do frasco resistente à abertura por crianças está bem fixada e agite bem o frasco.	
Etapa 2	Retire a tampa do frasco resistente à abertura por crianças, empurrando-a firmemente para baixo e rodando-a no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.	
Etapa 3	Insira firmemente o adaptador de frasco dentro do frasco. Esta ação deve ser realizada na primeira abertura. Depois, o adaptador deve ficar no frasco. Se deixar cair o adaptador de frasco, lave-o com água fria corrente e deixe-o secar ao ar durante, pelo menos, 2 horas.	
Preparação de uma dose de AGAMREE		
Etapa 4	Segure o frasco na posição vertical. Antes de inserir a ponta da seringa para uso oral no adaptador do frasco, empurre o êmbolo completamente para baixo em direção à ponta da seringa para uso oral. Insira com firmeza a ponta na abertura do adaptador de frasco.	

<p>Etapa 5</p>	<p>Mantenha a seringa para uso oral em posição e vire cuidadosamente o frasco para baixo.</p> <p>Puxe o êmbolo lentamente até que a quantidade de medicamento desejada seja retirada para dentro da seringa para uso oral.</p> <p>Se houver grandes bolhas de ar na seringa para uso oral (como se pode ver na figura à esquerda) ou se tiver retirado a dose errada de AGAMREE, insira firmemente a extremidade da seringa no adaptador de frasco com o frasco em posição vertical. Empurre o êmbolo completamente para baixo para que AGAMREE regresse ao frasco e repita os passos 4 a 6.</p>	
<p>Etapa 6</p>	<p>Verifique a sua dose em mililitros (ml), conforme prescrita pelo médico. Encontre a gradação para ler a dose em mililitros (ml) no êmbolo, conforme mostrado na imagem à direita. Na escala representada, cada linha corresponde a 0,1 ml. No exemplo, é mostrada uma dose de 1 ml. Não tome mais do que a dose diária prescrita.</p>	
<p>Etapa 7</p>	<p>Vire o frasco todo para cima e retire cuidadosamente a seringa para uso oral do frasco.</p> <p>Não segure a seringa para uso oral pelo êmbolo, porque o êmbolo pode sair.</p>	

Administração de AGAMREE		
Passo 8	<p>Não misture o medicamento com nenhum líquido antes de administrar. O doente deve estar sentado direito quando toma o medicamento. Esvazie a seringa diretamente na boca.</p> <p>Pressione suavemente o êmbolo para esvaziar a seringa. Não pressione o êmbolo com muita força.</p> <p>Para evitar o risco de asfixia, não esguiche o medicamento para a parte de trás da boca ou da garganta.</p>	
Após a administração de AGAMREE		
Etapa 9	<p>Feche o frasco com a tampa resistente à abertura por crianças após cada utilização.</p>	
Etapa 10	<p>Desmonte a seringa para uso oral, lave com água fria corrente e deixe secar ao ar antes da utilização seguinte.</p> <p>Cada seringa para uso oral fornecida com AGAMREE pode ser utilizada até 45 dias.</p>	

Se tomar mais AGAMREE do que deveria

Se tomar demasiado AGAMREE, contacte o seu médico ou um hospital para obter aconselhamento. Mostre a embalagem de AGAMREE e este folheto informativo. Poderá ser necessário um tratamento médico.

Caso se tenha esquecido de tomar AGAMREE

Não tome mais AGAMREE e não repita a dose.

Tome a dose seguinte como habitualmente.

Fale com o seu profissional de saúde se tiver alguma preocupação.

Se deixar de tomar AGAMREE

Tome AGAMREE durante todo o tempo que o seu médico lhe indicar. Fale com o seu médico antes de interromper o tratamento com AGAMREE, uma vez que a sua dose tem de ser gradualmente reduzida para evitar efeitos indesejáveis.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

O tratamento com AGAMREE conduz a insuficiência suprarrenal. Fale com o seu médico antes de iniciar o tratamento com AGAMREE (consulte a secção 2 para mais informações).

Foram comunicados os seguintes efeitos indesejáveis com AGAMREE com uma frequência muito frequente (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- Aspeto mais arredondado e inchado da face (características cushingoides)
- Aumento de peso (aumento do peso corporal)
- Aumento do apetite
- Irritabilidade
- Vômitos

Foram comunicados os seguintes efeitos indesejáveis com uma frequência frequente (podem afetar 1 em cada 10 pessoas):

- Dor de barriga (dor abdominal)
- Dor na parte superior da barriga (dor abdominal superior)
- Diarreia
- Dor de cabeça

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar AGAMREE

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Depois de abrir AGAMREE pela primeira vez, conserve o frasco na posição vertical no frigorífico (2 °C – 8 °C). O medicamento pode ser mantido no frigorífico até 3 meses.

Elimine qualquer medicamento não utilizado no prazo de 3 meses após a primeira abertura do frasco.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de AGAMREE

A substância ativa é a vamorolona. Cada ml de suspensão contém 40 mg de vamorolona.

Os outros ingredientes são: ácido cítrico (mono-hidratado) (E 330), fosfato dissódico (E 339), glicerol (E 422), aroma a laranja, água purificada, benzoato de sódio (E 211) (ver secção 2, «AGAMREE contém benzoato de sódio»), sucralose (E 955), goma xantana (E 415) e ácido clorídrico (para ajuste do pH). Ver secção 2 «AGAMREE contém benzoato de sódio e sódio».

Qual o aspeto de AGAMREE e conteúdo da embalagem

AGAMREE é uma suspensão oral branca a esbranquiçada. É fornecido num frasco de vidro de cor âmbar com uma tampa inviolável de polipropileno resistente à abertura por crianças com revestimento de polietileno de baixa densidade. O frasco contém 100 ml de suspensão oral. Cada embalagem

contém um frasco, um adaptador de frasco e duas seringas para uso oral idênticas para administração. As seringas para administração oral são graduadas de 0 a 8 ml por incrementos de 0,1 ml.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>