

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AGAMREE 40 mg/ml перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml суспензия съдържа 40 mg вamorолон (vamorolone).

Помощно вещество с известно действие

Суспензията съдържа 1 mg натриев бензоат (E 211) във всеки ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорална суспензия

Бяла до почти бяла суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

AGAMREE е показан за лечение на мускулна дистрофия тип Duchenne (DMD) при пациенти на възраст 2 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с AGAMREE трябва да бъде започнато само от лекари специалисти с опит в лечението на мускулна дистрофия тип Duchenne.

Дозировка

При пациенти с тегло под 40 kg препоръчителната доза вamorолон е 6 mg/kg веднъж дневно.

При пациенти с тегло 40 kg и повече препоръчителната доза вamorолон е 240 mg (еквивалентно на 6 ml) веднъж дневно.

Дневната доза може да се понижи до 4 mg/kg/ден или 2 mg/kg/ден въз основа на индивидуалната поносимост. Трябва да се спазва прилагане на най-високата поносима за пациентите доза в рамките на дозовия диапазон.

Таблица 1: Таблица за дозиране

Тегло (kg)	6 mg/kg/ден		4 mg/kg/ден		2 mg/kg/ден	
	Доза в mg	Доза в ml	Доза в mg	Доза в ml	Доза в mg	Доза в 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 и повече	240	6	160	4	80	2

Дозата воморолон не трябва да се намалява рязко, ако лечението е било прилагано в продължение на повече от една седмица (вж. точка 4.4). Намаляването на дозата трябва да се извършва постепенно в продължение на седмици, на стъпки от приблизително 20 % спрямо предишната доза. Продължителността на всяка стъпка на намаляване на дозата трябва да се коригира в зависимост от индивидуалната поносимост.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh).

Препоръчителната дневна доза воморолон при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) е 2 mg/kg/ден за пациенти с телесно тегло до 40 kg и 80 mg при пациенти с телесно тегло 40 kg и повече (вж. точка 5.2). Пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) не трябва да се лекуват с воморолон. Вижте точки 4.3 и 4.4.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на AGAMREE при деца на възраст под 2 години не са установени.

Начин на приложение

AGAMREE е предназначен за перорално приложение. За предпочитане е AGAMREE да се приема с храна (вж. точка 5.2).

Пероралната суспензия трябва да се ресуспендира чрез разклащане на бутилката преди прилагане.

За измерване на дозата AGAMREE в ml трябва да се използва само спринцовката за перорални форми, предоставена с лекарствения продукт. След като се изтегли подходящата доза в спринцовката за перорални форми, тя трябва да се приложи директно в устата.

Спринцовката за перорални форми трябва да бъде разглобена след употреба, изплакната с течаща студена чешмяна вода и оставена да изсъхне на въздух. Тя трябва да се съхранява в кутията до следващата употреба. Спринцовката за перорални форми може да се използва за период до 45 дни, след което трябва да се изхвърли и да се използва втората спринцовка за перорални форми, предоставена в опаковката.

Приложение на AGAMREE перорална суспензия чрез сонда за ентерално хранене
AGAMREE перорална суспензия може да се прилага чрез сонда за ентерално хранене (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh).

Използване на живи или живи атенюирани ваксини в рамките на 6 седмици преди започване на лечението и по време на лечението (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Промени във функцията на ендокринната система

Ваморолон причинява промени във функцията на ендокринната система, особено при продължителна употреба.

Освен това пациентите с променена функция на щитовидната жлеза или феохромоцитом могат да бъдат изложени на повишен риск от ефекти върху ендокринната система.

Риск от надбъбречна недостатъчност

Ваморолон предизвиква дозозависимо и обратимо потискане на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос (ХХН-ос), което потенциално води до вторична надбъбречна недостатъчност, а тя може да продължи няколко месеца след преустановяване на продължителна терапия. Степента на предизвиканата хронична надбъбречна недостатъчност варира сред пациентите и зависи от дозата и продължителността на лечението.

При състояние на повишен стрес или ако дозата ваморолон се понижи или се спре рязко, може да възникне остра надбъбречна недостатъчност (известна също като Адисонова криза). Това състояние може да има летален изход. Симптомите на Адисонова криза могат да включват прекомерна умора, неочаквана слабост, повръщане, замаяност или обърканост. Рискът се намалява чрез постепенно понижаване на дозата при низходящото титриране или при спиране на лечението (вж. точка 4.2).

По време на периоди на повишен стрес, например остра инфекция, травматични наранявания или хирургична процедура, пациентите трябва да се наблюдават за признаци на остра надбъбречна недостатъчност, а редовното лечение с AGAMREE трябва временно да се допълва със системно приложен хидрокортизон, за да се предотврати рискът от Адисонова криза. Липсват данни за ефектите от повишаване на дозата на AGAMREE при ситуации на повишен стрес.

Пациентът трябва да бъде посъветван да носи сигналната карта на пациента, съдържаща важна информация относно безопасността, която може да помогне за ранното разпознаване и лечение на Адисонова криза.

След рязко прекратяване на употребата на глюкокортикостероиди може да възникне също така „синдром на отнемане“ на стероиди, който привидно не е свързан с адренокортикална недостатъчност. Този синдром включва симптоми, например анорексия, гадене, повръщане, летаргия, главоболие, повишена температура, болка в ставите, десквамация, миалгия и/или загуба на тегло. Счита се, че тези ефекти се дължат на внезапната промяна в концентрацията на глюкокортикостероиди, а не на ниски нива на глюкокортикостероиди.

Преминаване от лечение с глюкокортикостероиди към AGAMREE

Пациентите могат да преминат от перорално лечение с глюкокортикостероиди (например преднизон или дефлазакорт) към AGAMREE, без да е необходимо прекъсване на лечението или период на предходно намаляване на дозата глюкокортикостероиди. Пациентите, лекувани преди това с глюкокортикостероиди за хронични заболявания, трябва да преминат на лечение с AGAMREE 6 mg/kg/ден, за да се сведе до минимум рискът от Адисонова криза.

Наддаване на тегло

Ваморолон се свързва с дозозависимо повишаване на апетита и повишаване на теглото, главно през първите месеци на лечение. Преди и по време на лечението с AGAMREE следва да се предоставят съобразени с възрастта съвети за хранене в съответствие с общите препоръки за контрол на храненето при пациенти с DMD.

Съображения за употреба при пациенти с променена функция на щитовидната жлеза

Метаболитният клирънс на глюкокортикостероидите може да бъде намален при пациенти с хипотиреоидизъм и да е увеличен при пациенти с хипертиреоидизъм. Не е известно дали ваморолон се влияе по същия начин, но промените в тиреоидния статус на пациента могат да наложат коригиране на дозата.

Офталмологични ефекти

Глюкокортикостероидите могат да индуцират задна субкапсулна катаракта, глаукома с потенциално увреждане на зрителните нерви и могат да увеличат риска от вторични очни инфекции, причинени от бактерии, гъбички или вируси.

Рискът от причиняване на офталмологични ефекти при AGAMREE е неизвестен.

Повишен риск от инфекции

Потискането на възпалителни реакции и имунната функция може да увеличи податливостта към инфекции и тяхната тежест. Може да се наблюдава активиране на латентни инфекции или обостряне на интеркурентни инфекции. Клиничната картина често може да бъде нетипична, а сериозните инфекции могат да бъдат маскирани и да достигнат напреднал етап, преди да бъдат разпознати.

Тези инфекции могат да бъдат тежки, а понякога и с летален изход.

Въпреки че в клиничните проучвания не се наблюдава повишена честота или тежест на инфекциите с ваморолон, ограниченият дългосрочен опит не позволява да се изключи повишен риск от инфекции.

Трябва да се наблюдава развитието на инфекциите. При пациенти, проявяващи симптоми на инфекция по време на продължително лечение с ваморолон, трябва да се прилагат

диагностични и терапевтични стратегии. При пациенти, лекувани с вamorолон, които имат умерени или тежки инфекции, трябва да се обмисли добавяне на хидрокортизон.

Захарен диабет

Продължителното лечение с кортикостероиди може да повиши риска от развитие на захарен диабет.

Не са наблюдавани клинично значими промени в метаболизма на глюкозата при клиничните проучвания на вamorолон, а дългосрочните данни са ограничени. Глюкозата в кръвта трябва да се наблюдава редовно при пациенти, които са на продължително лечение с вamorолон.

Ваксинация

При пациенти, лекувани с глюкокортикоиди, отговорът към живи или живи атенюирани ваксини може да бъде променен.

Рискът при AGAMREE е неизвестен.

Живи атенюирани или живи ваксини трябва да се прилагат най- малко 6 седмици преди започване на лечението с AGAMREE.

При пациенти без анамнеза за варицела или ваксинация трябва да се извърши ваксинация срещу варицела зостер вирус преди лечение с AGAMREE.

Тромбоемболични събития

Обсервационни проучвания с глюкокортикоиди показват повишен риск от тромбоемболия (включително венозна тромбоемболия), особено при по-високи кумулативни дози глюкокортикоиди.

Рискът при AGAMREE е неизвестен. AGAMREE трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които имат или може да са предразположени към тромбоемболични нарушения.

Анафилаксия

При пациенти, получаващи лечение с глюкокортикоиди, са наблюдавани редки случаи на анафилаксия.

Ваморолон има структурни сходства с глюкокортикоидите и трябва да се използва с повишено внимание при лечение на пациенти с известна свръхчувствителност към глюкокортикоиди.

Чернодробно увреждане

Ваморолон не е проучен при пациенти със съществуващо чернодробно увреждане в тежка степен (клас C по Child-Pugh) и не трябва да се използва при тези пациенти (вж. точка 4.3).

Съпътстващо приложение с други лекарствени продукти

Инхибитори на UGT

Потенциалът за взаимодействия от типа лекарство-лекарство, включващи UGT, не е напълно оценен, поради което всички инхибитори на UGTs трябва да се избягват като съпътстващо лечение и трябва да се използват с повишено внимание, ако са необходими от медицинска гледна точка.

Помощни вещества

Натриев бензоат

Този лекарствен продукт съдържа 1 mg натриев бензоат във всеки 1 ml, което е еквивалентно на 100 mg/100 ml.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 7,5 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Ваморолон действа като антагонист на минералокортикоидния рецептор. Употребата на ваморолон в комбинация с антагонист на минералокортикоидния рецептор може да увеличи риска от хиперкалиемия. Не са наблюдавани случаи на хиперкалиемия при пациенти, използващи ваморолон самостоятелно или в комбинация с еплеренон или спиронолактон. Препоръчва се проследяване на нивата на калий един месец след започване на комбинация от ваморолон и антагонист на минералокортикоидния рецептор. В случай на хиперкалиемия трябва да се обмисли намаляване на дозата на антагониста на минералокортикоидния рецептор.

Фармакокинетични взаимодействия

Ефект на други лекарствени продукти върху ваморолон

Едновременното приложение със силния инхибитор на CYP3A4 итраконазол води до увеличаване с 1,45 пъти на площта под кривата плазмена концентрация-време на ваморолон при здрави участници. Препоръчителната доза ваморолон, когато се прилага със силни инхибитори на CYP3A4 (напр. телитромицин, кларитромицин, вориконазол, сок от грейпфрут), е 4 mg/kg/ден.

Силните индуктори на CYP3A4 или силните индуктори на PXR (напр. карбамазепин, фенитоин, рифампицин, жълт кантарион) могат да намалят плазмените концентрации на ваморолон и да доведат до липса на ефикасност. Поради това трябва да се обмислят алтернативни лекарствени продукти, които не са силни индуктори на активността на CYP3A4. Трябва да се прилага с повишено внимание съпътстващо лечение с умерен индуктор на PXR или CYP3A4, тъй като плазмената концентрация на ваморолон може да бъде съответно понижена.

Взаимодействия, медицирани от транспортери

Ваморолон не е инхибитор на P-гр, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 или BSEP. Ваморолон показва слабо инхибиране на транспортерите OAT3 и MATE2-K *in vitro*. Ваморолон не е субстрат на P-гр, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K или BSEP.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на ваморолон при бременни жени. Проучванията за репродуктивна токсичност при животни с ваморолон показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). При проучванията при животни глюкокортикоидите се свързват с различни видове малформации (разцепено небце, скелетни малформации).

AGAMREE не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не налага лечение с ваморолон.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с AGAMREE.

Кърмене

Няма данни за екскреция на вamorолон или неговите метаболити в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. По време на лечението с AGAMREE кърменето трябва да се преустанови.

Фертилитет

Няма клинични данни за ефектите на вamorолон върху фертилитета.

Продължителното третиране с вamorолон инхибира мъжкия и женския фертилитет при кучета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

AGAMREE не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при вamorолон 6 mg/kg/ден са кушингоиден хабитус (28,6 %), повръщане (14,3 %), увеличено тегло (10,7 %) и раздразнителност (10,7 %). Тези реакции са зависими от дозата, обикновено се съобщават през първите месеци на лечението и показват тенденция към намаляване или стабилизиране с течение на времето при продължително лечение.

Вamorолон води до потискане на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос, което се свързва с дозата и продължителността на лечението. Острата надбъбречна недостатъчност (Адисонова криза) е сериозна реакция, която може да се прояви в период на повишен стрес или ако дозата вamorолон е намалена или приложението е внезапно спряно (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу според системно-органен клас по MedDRA и честотата. Таблицата съдържа нежелани реакции при пациенти, лекувани в рандомизираното плацебо-контролираното проучване, за пациентите, лекувани с вamorолон 6 mg/kg/ден. Честотата се определя по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) (включително изолирани случаи), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Нежелани реакции

Системо-органен клас (СОК)	Нежелана реакция (предпочитан термин)	Честота
Нарушения на ендокринната система	Кушингоиден хабитус	Много чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишаване на телесното тегло Увеличен апетит	Много чести
Психични нарушения	Раздразнителност	Много чести
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане Болка в корема	Много чести Чести Чести

	Болка в горната част на корема Диария	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести

Описание на избрани нежелани реакции

Кушингоиден хабитус

Кушингоиден хабитус (хиперкортизолизъм) е най-често съобщаваната нежелана реакция при вamorолон 6 mg/kg/ден (28,6%). Честотата на кушингоиден хабитус е по-ниска в групата с вamorолон 2 mg/kg/ден (6,7%). В клиничното проучване симптомите на кушингоиден хабитус са докладвани като леко до умерено „напълняване на лицето“ или „закръглено лице“. По-голямата част от пациентите имат кушингоиден хабитус през първите 6 месеца от лечението (28,6 % през месец 0 до 6 спрямо 3,6 % през месец 6 до 12 при вamorолон 6 mg/kg/ден) и не се стига до прекратяване на лечението.

Проблеми с поведението

През първите 6 месеца от лечението са съобщени проблеми, свързани с поведението, с висока честота при вamorолон 6 mg/kg/ден (21,4 %), отколкото при вamorолон 2 mg/kg/ден (16,7 %) или плацебо (13,8 %), поради повишената честота на събитията, описани като лека раздразнителност (10,7 % при доза 6 mg/kg/ден, нито един пациент при доза 2 mg/kg/ден или плацебо). По-голямата част от проблемите с поведението са възникнали през първите 3 месеца от лечението и са отзвучали без прекратяване на лечението. Между месец 6 и месец 12 честотата на поведенческите проблеми е намаляла и при двете дози вamorолон (10,7 % за вamorолон 6 mg/kg/ден и 7,1 % за вamorолон 2 mg/kg/ден).

Наддаване на тегло

Вamorолон е свързан с повишаване на апетита и телесното тегло. Повечето случаи на наддаване на тегло в групата с вamorолон 6 mg/kg/ден са съобщени през първите 6 месеца от лечението (17,9 % през месец 0 до 6 спрямо 0 % през месеци от 6 до 12). Наддаването на тегло е сходно при вamorолон 2 mg/kg/ден (3,3 %) и плацебо (6,9 %). Трябва да се предоставят съобразени с възрастта препоръки за контрол на храненето преди и по време на лечението с AGAMREE в съответствие с общите препоръки за контрол на храненето при пациенти с DMD (вж. точка 4.4).

Признаци и симптоми на отнемане

Рязкото намаляване или спиране на дневната доза вamorолон след продължително лечение в продължение на повече от една седмица може да доведе до Адисонова криза (вж. точки 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация

Видът и честотата на нежеланите реакции при пациенти на възраст 2 до < 4 години или над 7 години са подобни на съобщаваните при пациенти на възраст 4 до < 7 години. Ефектите на вamorолон върху пубертетното развитие не са проучени.

При пациенти на 2 до < 4 години се съобщава за безсимптомна надбъбречна супресия при половината от пациентите, лекувани с вamorолон 6 mg/kg/ден, на базата на сутрешните стойности на кортизола на седмица 12.

При пациенти < 5 години, в сравнение с пациентите ≥ 5 години, при лечение с вamorолон 2-6 mg/kg/ден в основното проучване се наблюдават по-чести проблеми с поведението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Лечението на остро предозиране се осъществява чрез незабавна поддържаща и симптоматична терапия. Може да се обмисли стомашна промивка или повръщане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: глюкокортикоиди, АТС код: H02AB18

Механизъм на действие

Ваморолон е дисоциативен кортикостероид, който избирателно се свързва с глюкокортикоидния рецептор, което предизвиква противовъзпалителни ефекти чрез инхибиране на медираните от NF- κ B генни транскрипции, но води до по-малко транскрипционно активиране на други гени. В допълнение ваморолон инхибира активирането на минералкортикоидния рецептор от алдостерон. Поради специфичната си структура ваморолон вероятно не е субстрат на 11 β -хидроксистероид дехидрогеназа и следователно не подлежи на локална амплификация в тъканите. Точният механизъм, по който ваморолон оказва терапевтичните си ефекти при пациенти с DMD, не е известен.

Фармакодинамични ефекти

В клиничните проучвания ваморолон води до дозозависимо намаляване на нивата на кортизол сутрин. При клинични проучвания на ваморолон се наблюдава дозозависимо повишение на хемоглобина, хематокрита, еритроцитите, броя на левкоцитите и броя на лимфоцитите. Не са наблюдавани значими промени в средния брой неутрофили или незрели гранулоцити. Стойностите на липопротеините с висока плътност (HDL холестерол) и триглицеридите се увеличават по начин, зависим от дозата. Няма значим ефект върху метаболизма на глюкозата до 30 месеца след започване на лечението.

За разлика от кортикостероидите, ваморолон не води до намаляване на костния метаболизъм, измерено чрез маркерите на костния обмен, нито до значимо намаляване на параметрите на костната минерализация на лумбалните прешлени при двуенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) след 48 седмици в клиничните проучвания. Рискът от костни фрактури при пациенти с DMD, лекувани с ваморолон, не е установен.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на AGAMREE за лечение на DMD е оценена в проучване 1, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, с паралелни групи, плацебо- и активно-контролирано проучване с 24 седмици продължителност, последвано от двойносляпа фаза на продължение. Проучваната популация се състои от 121 педиатрични пациенти от мъжки пол на възраст от 4 до < 7 години към момента на включване в проучването, които не са лекувани с кортикостероиди и са на амбулаторно лечение, с потвърдена диагноза DMD.

В проучване 1 121 пациенти са рандомизирани на едно от следните лечения: ваморолон 6 mg/kg/ден (n = 30), ваморолон 2 mg/kg/ден (n = 30), активен компаратор преднизон 0,75 mg/kg/ден (n = 31) или плацебо (n = 30). След 24 седмици (период 1, анализ за първичната ефикасност) на пациентите, получавали преднизон или плацебо, съгласно първоначално

определена схема за рандомизация са преминали на ваморолон 6 mg/kg/ден или 2 mg/kg/ден за допълнително лечение от 20 седмици (период 2).

В проучване 1 ефикасността е оценена чрез оценка на промяната от изходното ниво до седмица 24 на скоростта при тест за времето за изправяне от легнало положение (TTSTAND) при ваморолон 6 mg/kg/ден в сравнение с плацебо. Предварително определен йерархичен анализ на съответните вторични крайни точки се състои от промяна спрямо изходното ниво в скоростта при TTSTAND за групата на ваморолон 2 mg/kg/ден спрямо групата на плацебо, промяна от изходното ниво в 6-минутния тест с ходене (6MWT) при ваморолон 6 mg/kg/ден, последвана от групата на 2 mg/kg/ден спрямо плацебо.

Лечението с ваморолон 6 mg/kg/ден и 2 mg/kg/ден води до статистически значимо подобрение в промяната на скоростта при TTSTAND и промяна в разстоянието при 6MWT между изходното ниво и седмица 24 в сравнение с плацебо (вж. таблица 3). Проучване 1 не е проектирано така, че да поддържа общия процент на грешка тип I за сравнения на всяка група ваморолон спрямо преднизон, поради което на фигура 1 за тези крайни точки е представена обща оценка на разликите в лечението между крайните точки, изразена в процентна промяна от изходното ниво с 95 % доверителни интервали.

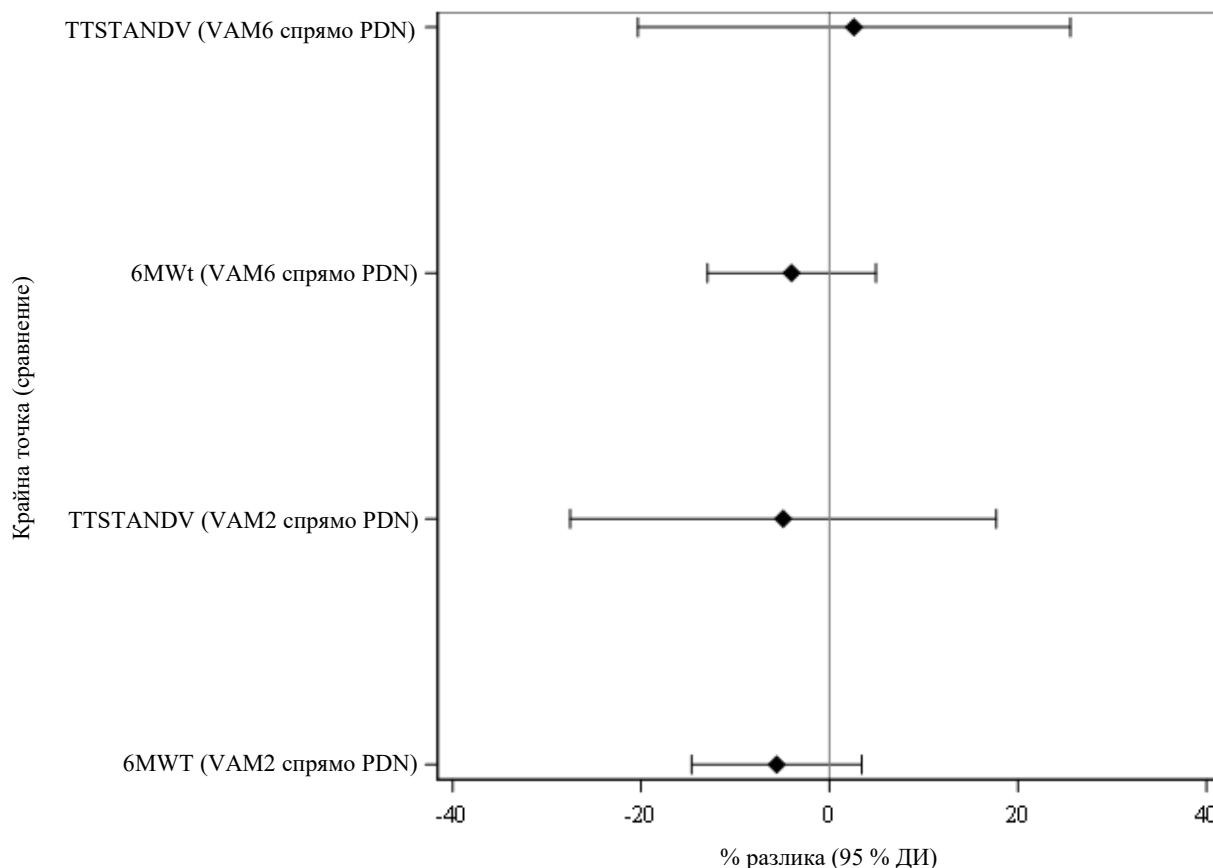
Таблица 3: Анализ на промяната спрямо изходното ниво при приложение на ваморолон 6 mg/kg/ден или ваморолон 2 mg/kg/ден в сравнение с плацебо на седмица 24 (проучване 1)

Скорост при TTSTAND (повишение/s)/TTSTAND в секунди (s/повишение)	Плацебо	Vam 2 mg/kg/ден	Vam 6 mg/kg/ден	Pred 0,75 mg/kg/ден
Средно повишение/s. на изходно ниво	0,20	0,18	0,19	0,22
Средно s/повишение на изходно ниво	5,555	6,07	5,97	4,92
Средна промяна на седмица 24				
Повишение/s	-0,012	0,031	0,046	0,066
Подобряване в s/повишение	-0,62	0,31	1,05	1,24
Разлика спрямо плацебо*				
Повишение/s	-	0,043	0,059	не е дадено
s/повишение	-	(0,007 ; 0,079)	(0,022 ; 0,095)	не е дадено
		0,927 (0,042 ; 1,895)	1,67 (0,684 ; 2,658)	
p-стойност	-	0,020	0,002	не е дадено
6MWT разстояние (метри)	Плацебо	Vam 2 mg/kg/ден	Vam 6 mg/kg/ден	Pred 0,75 mg/kg/ден
Средна стойност на изходно ниво (m)	354,5	316,1	312,5	343,3
Промяна в средните стойности на седмица 24	-11,4	+25,0	+24,6	+44,1
Разлика спрямо плацебо*				
	-	36,3	35,9	не е дадено
	-	(8.3 ; 64.4)	(8.0 ; 63.9)	
p-стойност	-	0,011	0,012	не е дадено

Промените в средните стойности и разликите са базирани на модела средни стойности на най-малките квадрати (LSM) и средни разлики.

Положителните стойности показват подобрение в сравнение със стойността на изходното ниво. * Разликите в LSM са представени с 95 % ДИ

Фигура 1 Сравнения между вamorолон и преднизон при времеви тестове за двигателната функция, анализирани като процентни промени от изходното ниво (mITT-1 популация)



Данните от тестовете се стандартизират чрез използване на промяната в процентилите от изходното ниво като крайна точка. Промените в процентилите се изчисляват като (стойност по време на посещението – стойност на изходното ниво)/стойност на изходното ниво x 100%. VAM: Ваморолон, PDN: Преднизон
Всички стойности на процентно изменение от двете крайни точки се въвеждат в единен статистически модел (MMRM)

За ваморолон 6 mg/kg/ден подобрението на всички тествани измерители на функцията на долните крайници, наблюдавано на седмица 24, се запазва до голяма степен в продължение на 48 седмици на лечение, докато резултатите по отношение на измерителите за ефикасност на дозата ваморолон 2 mg/kg/ден са по-скоро несъвместими с намаляването на съответните параметри за функционален резултат на седмица 48, т.е. скоростта при TTSTAND и 6MWT, достигайки клинично значими разлики в сравнение с ваморолон 6 mg/kg/ден, но само минимално намаление в NSAA скор.

Изглежда, че пациентите, които са преминали по време на проучване 1 от преднизон 0,75 mg/kg/ден в период 1 към ваморолон 6 mg/kg/ден в период 2, запазват ползата по отношение на тези крайни точки за двигателната функция, докато при пациентите, които преминават на ваморолон 2 mg/kg/ден се наблюдават спадове.

На изходно ниво децата в групите на ваморолон са по-малки на височина (медианна -0,74 SD и -1,04 SD по скалата за височина съответно за групите на 2 mg/kg/ден и 6 mg/kg/ден), отколкото децата на плацебо (-0,54 SD) или преднизон 0,75 mg/kg/ден (-0,56 SD). Промяната в процентила на височината и Z-скора е сходна при деца, лекувани с ваморолон или плацебо в продължение на 24 седмици, докато при преднизон те намаляват. През 48-седмичния период в проучване 1 не се наблюдава намаляване на процентила на височината и Z-скора при ваморолон.

Преминаването от преднизон след 24 седмици през период 1 към вamorолон през период 2 води до увеличаване на средния Z-скор и неговата медиана до седмица 48.

Ефикасността на AGAMREE е оценена като част от експлораторните цели при пациенти на възраст 2 до < 4 години и 7 до < 18 години в 12-седмично открито проучване фаза 2 с многократни дози (Проучване 2). Популацията на проучването се състои от 54 пациенти от мъжки пол: 20 пациенти на възраст 2 до < 4 години, нелекувани преди това с кортикостероиди, и 34 пациенти на възраст 7 до < 18 години, нелекувани (най-малко 3 месеца преди започване на лечението с вamorолон) или лекувани с кортикостероиди. Пациентите са приходящи или лежащо болни, с потвърдена диагноза DMD.

След оценка на ФК и безопасността при първите 6 пациенти във всяка възрастова група при дозата 2 mg/kg/ден на следващите пациенти е назначено лечение при доза 2 mg/kg/ден или 6 mg/kg/ден. Като цяло общо 10 пациенти на възраст 2 до < 4 години и 12 пациенти на възраст 7 до < 18 години получават вamorолон 2 mg/kg/ден. Още 10 пациенти на възраст 2 до < 4 години и 22 пациенти на възраст 7 до < 18 години получават вamorолон 6 mg/kg/ден.

В това проучване ефикасността във възрастовата група 2 до < 4 години е изследвана с оценка на промяната от изходно ниво до седмица 12 в скор за груба моторика по скалите на Bayley за оценка на развитието на кърмачета и прохождащи деца - III (Bayley scales of infant and toddler development-III, Bayley-III), а във възрастовата група 7 до < 18 години - само с оценка на промяната от изходно ниво до седмица 12 по скалата за оценка на функцията на горните крайници (performance of upper limb, PUL).

На базата на дескриптивна статистика повечето пациенти на възраст 2 до < 4 години (9/10) в групата на вamorолон 6 mg/kg/ден показват подобрение в скоровете за груба моторика по скалите Bayley-III от изходно ниво до седмица 12 в сравнение с пациентите в групата на вamorолон 2 mg/kg/ден.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Вamorолон се абсорбира добре и се разпределя бързо в тъканите. След перорално приложение с храна, медианата на T_{max} е около 2 часа (диапазон от 0,5 до 5 часа).

Ефект на храната

Едновременното приложение на вamorолон с храна намалява C_{max} с до 8 % и удължава T_{max} с 1 час спрямо приема на гладно. Общата системна абсорбция, измерена чрез AUC, се увеличава с до 14 %, когато вamorолон се приема с храна. В популацията възрастни пациенти от китайски произход се наблюдава увеличение на AUC_{inf} и C_{max} съответно с 24% и 25%, а медианата на T_{max} се постига с 3 часа закъснение след консумация на храна с високо съдържание на мазнини. Малко вероятно е този ефект на храната да породи съображения, свързани с безопасността. Въпреки че общата бионаличност на вamorолон не се повлиява в значителна степен от приема на храна, системното едновременно приложение на вamorолон с храна може да намали колебанията в бионаличността.

Разпределение

Привидният обем на разпределение на вamorолон за пациент с DMD с телесно тегло 20 kg, който приема вamorолон, е 28.5 l въз основа на популационния ФК анализ. Свързването с протеините *in vitro* е 88,1 %. Съотношението кръв/плазма е приблизително 0,87.

Биотрансформация

Вamorолон се метаболизира чрез редица метаболитни пътища от фаза I и фаза II, например глюкурониране, хидроксилране и редукция. Основните метаболити в плазмата и урината се

образуват чрез директно глюкурониране, както и хидрогениране с последващо глюкурониране. Участието на конкретните ензими UGT и CYP в метаболизма на вamorолон не е доказано по убедителен начин.

Елиминиране

Основният път на елиминиране е чрез метаболизъм с последваща екскреция на метаболитите в урината и изпражненията. Клирънсът на вamorолон за пациент с DMD с телесно тегло 20 kg, който приема вamorолон, е 58 l/h въз основа на популационния ФК анализ. Терминалният елиминационен полуживот на вamorолон при деца с DMD е приблизително 2 часа.

Приблизително 30 % от дозата вamorолон се екскретира в изпражненията (15,4% като непроменено вещество), а 57% от дозата вamorолон се екскретира в урината под формата на метаболити (< 1% като непроменено вещество). Основните метаболити в урината са глюкурониди.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката е линейна и експозицията на вamorолон се увеличава пропорционално на дозата при единична или многократни дози. Вamorолон не кумулира при многократно приложение.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Ефектът на умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) на вamorолон е проучен при хора. Стойностите на C_{max} и AUC_{0inf} на вamorолон са приблизително 1,7 и 2,6 пъти по-високи при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане в сравнение със здрави възрастни, съответстващи по възраст, тегло и пол. Дозата AGAMREE трябва да бъде намалена при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане до 2 mg/kg/ден при пациенти с тегло до 40 kg и до 80 mg при пациенти с телесно тегло 40 kg и повече.

Въз основа на наличните данни увеличението на експозицията на вamorолон е пропорционално на тежестта на чернодробната дисфункция. Не се очаква при пациентите с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) да има значително увеличение на експозицията и поради това не се препоръчва коригиране на дозата.

Няма опит с вamorолон при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) и вamorолон не трябва да се прилага на тези пациенти (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Няма клиничен опит при пациенти с бъбречно увреждане. Вamorолон не се екскретира непроменен чрез бъбреците и се счита, че е малко вероятно да настъпи увеличение на експозицията поради бъбречно увреждане.

Педиатрична популация

След перорално приложение вamorолон показва дозозависима фармакокинетика при педиатрични пациенти на възраст 2 до < 18 години. Експозицията (C_{max} и AUC) се повишава с дозата, но не се наблюдава кумулиране при прилагане веднъж дневно. T_{max} се достига на 2-рия час във всички възрастови групи. Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) е приблизително 2 часа, показващо постоянен и бърз клирънс.

Фармакокинетичните параметри са обобщени в таблица 5 и таблица 6.

Таблица 4: Фармакокинетични параметри във възрастовия диапазон след единична доза

Възрастова група	Доза (mg/kg)	C _{max} [ng/ml] Средна стойност [SD] (n)	AUC _{inf} ³ [ng·h/ml] Средна стойност [SD] (n)	T _{max} [h] Медиана [диапазон] (n)	t _{1/2} [h] Средна стойност [SD] (n)
2 до < 4 години ¹	2	299 [176] (10)	919 [446] (8)	2 [1-6] (10)	ND
	6	899 [496] (10)	2 366 [919] (8)	2 [1-6] (10)	ND
4 до < 7 години 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 до < 18 години 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)

¹Данни, получени от Проучване 2: открито проучване фаза 2 с многократни дози за оценка на безопасността, поносимостта, фармакокинетиката, фармакодинамиката и експлораторната ефикасност на ваворолон при момчета на възраст 2 до < 4 години и 7 до < 18 години с мускулна дистрофия тип Duchenne (DMD).

² Данни, получени от Проучване 3: открито проучване фаза 2 с многократни възходящи дози за оценка на фармакокинетиката на ваворолон при момчета с мускулна дистрофия тип Duchenne (DMD).

³ При възрастовата група 2 до < 4 години вземането на проби е разредено. По тази причина дадената AUC е AUC₀₋₆. ND, не е определена.

Таблица : Фармакокинетични параметри във възрастовия диапазон след многократна доза (2 седмици)

Възрастова група	Доза (mg/kg)	C _{max} (ng/ml) Средна стойност [SD] (n)	AUC _{inf} ³ (ng·h/ml) Средна стойност [SD] (n)	T _{max} (h) Медиана [диапазон] (n)	t _{1/2} (h) Средна стойност [SD] (n)
2 до < 4 години ¹	2	431 [287] (9)	1 516 [506] (7)	2 [1-6] (9)	ND
	6	936 [722] (8)	3 055 [1 699] (7)	2 [1-6] (8)	ND
4 до < 7 години 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 до < 18 години 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)

¹Данни, получени от Проучване 2: открито проучване фаза 2 с многократни дози за оценка на безопасността, поносимостта, фармакокинетиката, фармакодинамиката и експлораторната ефикасност на ваворолон при момчета на възраст 2 до < 4 години и 7 до < 18 години с мускулна дистрофия тип Duchenne (DMD).

² Данни, получени от Проучване 3: открито проучване фаза 2 с многократни възходящи дози за оценка на фармакокинетиката на ваворолон при момчета с мускулна дистрофия тип Duchenne (DMD).

³ При възрастовата група 2 до < 4 години вземането на проби е разредено. По тази причина дадената AUC е AUC₀₋₆. ND, не е определена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно приложение

Многократното приложение на ваворолон води до преходно повишаване на триглицеридите и холестерола, както и на чернодробните ензими при мишки и кучета. Фокалното чернодробно възпаление/некроза, наблюдавано и при двата вида, може да се е развило вторично след хепатоцелуларната хипертрофия и вакуолизация, със съдържание на гликоген и кумулиране на липиди, което вероятно отразява стимулацията на глюконеогенезата.

Продължителното приложение на ваворолон причинява също атрофия на надбъбречната кортекс при мишки и кучета, което се дължи на известното потискане на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос от глюкокортикоидните средства.

Освен това основното противовъзпалително действие на ваворолон води до леко до умерено изчерпване на лимфоцитите в слезката, тимуса и лимфните възли при двата вида. Нежеланите находки в черния дроб и надбъбречните жлези и лимфоидните промени при мишки и кучета се развиват без граници на безопасност спрямо максималната препоръчителна доза при хора въз основа на AUC.

Генотоксичност и канцерогенност

При серията стандартни тестове вამоролон не показва генотоксичен потенциал. Не са провеждани проучвания за канцерогенност с ваморолон, но липсата на пренеопластични лезии в дългосрочните проучвания за токсичност и опитът с други глюкокортикоиди не предполагат конкретен риск от канцерогенност.

Репродуктивна токсичност и токсичност по отношение на развитието

Не са провеждани стандартни проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност по отношение на развитието. Едно експлораторно проучване за токсичност върху ембриофеталното развитие с ваморолон при мишки показва по-голяма честота на цепнато небце при фетусите и в котилото при експозиции, сходни на експозицията при хора при максималната препоръчителна доза, което е показателно за тератогенен ефект на ваморолон. При проучването за хронична токсичност при мишки ваморолон не повлиява неблагоприятно развитието на сперматозоидите и репродуктивните тъкани. След продължително приложение при кучета се наблюдават ненапълно обратима дегенерация на сперматоцитите/сперматидите в тестисите, водещи до олигоспермия и дебрис от зародишни клетки в епидидимите. Освен това простатните жлези са намалени и съдържат по-малко секреторен продукт.

При женски животни продължителното многократно прилагане при кучета допълнително води до частично обратимо двустранно отсъствие на *corpora lutea* в яйчниците. Инхибирането на фертилитета при мъжките и женските се дължи на добре известното влияние на продължителното третиране с глюкокортикоиди върху хипоталамо-хипофизно-гонадната ос и се развива без граници на безопасност спрямо максималната препоръчителна доза при хора въз основа на AUC.

Ювенилна токсичност

Основните таргетни органи на ваморолон при мъжки и женски ювенилни мишки се припокриват с тези при възрастни мишки, например надбъбречна кортикална атрофия и свързаната с ваморолон нежелана хепатоцелуларна дегенерация/некроза.

Свързаните с ваморолон ефекти, наблюдавани изключително при ювенилни мишки, са намаляване на дължината на тибията и тялото при мъжките и женските животни без нежелани последици и се дължат на предизвиканото забавяне на растежа. Освен това при женските животни е открита ацинарна клетъчна хипертрофия на мандибуларните слюнчени жлези. Въпреки че забавянето на растежа е добре известен ефект, свързан с лечението с глюкокортикоиди при деца, значението на находките в слюнчените жлези при деца не е известно. При нивото без наблюдавани нежелани ефекти (NOAEL) за обща токсичност при мъжки и женски ювенилни мишки не съществува граница на безопасност по отношение на експозицията при хора при максималната препоръчителна доза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина монохидрат (E 330)

Динатриев фосфат (E 339)

Глицерол (E 422)

Аромат на портокал

Пречистена вода

Натриев бензоат (E 211)

Сукралоза (E 955)

Ксантанова гума (E 415)

Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Преди отваряне

4 години

След първоначално отваряне

3 месеца

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C) в изправено положение

6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от тъмно стъкло, съдържаща 100 ml перорална суспензия, със защитена от отваряне, защитена от деца запушалка от полипропилен с покритие от полиетилен с ниска плътност.

Всяка опаковка съдържа една бутилка, един адаптор за прикрепяне към бутилката (полиетилен с ниска плътност) и две идентични спринцовки за перорални форми (полиетилен с ниска плътност), градуирани от 0 до 8 ml, с деления по 0,1 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Всяка спринцовка за перорални форми, предоставена с AGAMREE, може да се използва за период до 45 дни.

Употреба със сонда за ентерално хранене:

AGAMREE може да се прилага чрез сонда за ентерално хранене (12 – 24 fr) без модификация или разреждане на обичайната предписана доза. AGAMREE не трябва да се смесва с адаптирано мляко или други продукти. Трябва да се извърши промиване на сондата за ентерално хранене с минимум 20 ml вода преди и след приложение на AGAMREE.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1776/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 декември 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Сигналната карта на пациента

Този пациент е на продължително лечение с AGAMREE (ваморолон), дисоциативен кортикостероид за хронично лечение на мускулна дистрофия тип Duchenne, и следователно е физически зависим от дневната стероидна терапия като критично важен лекарствен продукт.

При неразположение на пациента (прекомерна умора, неочаквана слабост, повръщане, диария, замаяност или обърканост), трябва да се вземе предвид вероятността от остра надбъбречна недостатъчност или криза.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AGAMREE 40 mg/ml перорална суспензия
ваморолон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml перорална суспензия съдържа 40 mg вamorолон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натриев бензоат (E 211). За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорална суспензия

1 бутилка със 100 ml перорална суспензия
1 адаптор за прикрепяне към бутилката
Две спринцовки за перорални форми от 8 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба да се разклати добре.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След първоначалното отваряне съхранявайте бутилката в изправено положение в хладилник.
Изхвърлете всяка останала суспензия в рамките на 3 месеца след първоначалното отваряне.

Дата на първоначално отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1776/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

AGAMREE

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AGAMREE 40 mg/ml перорална суспензия
ваморолон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml перорална суспензия съдържа 40 mg ваморолон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натриев бензоат (E 211). За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорална суспензия

100 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба да се разклати добре.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След първоначалното отваряне съхранявайте бутилката в изправено положение в хладилник.
Изхвърлете всяка останала суспензия в рамките на 3 месеца след първоначалното отваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1776/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Неприложимо

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

AGAMREE 40 mg/ml перорална суспензия vamorolone (ваморолон)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява AGAMREE и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете AGAMREE
3. Как да приемате AGAMREE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате AGAMREE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява AGAMREE и за какво се използва

AGAMREE е стероидно противовъзпалително лекарство, което съдържа активното вещество ваморолон.

AGAMREE се използва за лечение на пациенти на възраст 2 и повече години с мускулна дистрофия тип Дюшен (МДД). МДД е генетично заболяване, причинено от дефекти в дистрофиновия ген, който при нормални обстоятелства произвежда протеин, поддържащ мускулите здрави и силни. При пациенти с МДД този протеин не се произвежда и организмът не е в състояние да образува нови мускулни клетки или да замени увреден мускул. Това води до отслабване на мускулите на тялото с течение на времето.

AGAMREE се използва за стабилизиране или подобряване на мускулната сила при пациенти с МДД.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете AGAMREE

Не приемайте AGAMREE

- ако сте алергични към ваморолон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате тежък проблем с черния дроб
- ако планирате да получите или сте били ваксинирани с живи или живи атенюирани ваксини (например срещу морбили, паротит, рубеола или варицела) през последните 6 седмици. Говорете с Вашия лекар, ако вече сте започнали лечение с AGAMREE и планирате такава ваксинация.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате AGAMREE

Промени в ендокринната функция: надбъбречна недостатъчност

AGAMREE намалява количеството хормон, наречен кортизол, което Вашият организъм може да произведе. Това се нарича надбъбречна недостатъчност.

- не трябва да намалявате количеството AGAMREE или да спирате приема на AGAMREE, без да говорите с Вашия лекар. Ако внезапно намалите или спрете приема на AGAMREE в продължение на няколко дни, може да развиете симптоми на остра надбъбречна недостатъчност, например прекомерна умора, замаяност или обърканост, а това може да е животозастрашаващо. Ако промените дозата, може да се наложи Вашият лекар да наблюдава лечението по-внимателно;
- ако сте подложени на необичаен стрес (като остра инфекция, травматични наранявания или голяма хирургична процедура), може да се наложи да приемете допълнително стероидно лекарство, за да се предотврати остра надбъбречна недостатъчност. Обсъдете с Вашия лекар какво да предприемете в случай на необичаен стрес, преди да започнете лечение с AGAMREE;
- ако се лекувате с друг кортикостероид, например преднизон, ще можете да преминете към AGAMREE от единия ден на следващия, но Вашият лекар трябва да Ви посъветва за дозата AGAMREE, която трябва да приемате;
- ако имате тумор на надбъбречните жлези, наречен феохромоцитом, може да е необходимо Вашият лекар да наблюдава по-внимателно лечението Ви.

ВАЖНО: опаковката AGAMREE включва сигнална карта на пациента, в която се съдържа важна информация за безопасността във връзка с Адисонова криза. Носете тази карта със себе си по всяко време.

Надаване на тегло

- AGAMREE може да увеличи апетита Ви и следователно теглото Ви, главно в първите месеци на лечението. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви дадат съвет за хранителния режим преди и по време на лечението.

Пациенти с променена функция на щитовидната жлеза

- ако имате хипотиреоидизъм (понижена активност на щитовидната жлеза) или хипертиреоидизъм (свърхактивна щитовидната жлеза), може да се наложи Вашият лекар да наблюдава лечението Ви по-внимателно или да промени дозата Ви.

Ефекти, свързани с очите

- ако Вие или някой от Вашето семейство имате глаукома (повишено налягане в окото), може да се наложи Вашият лекар да наблюдава по-внимателно лечението Ви.

Повишен риск от инфекции

AGAMREE може да намали естествената Ви устойчивост към инфекции.

- ако имате отслабен имунитет (поради синдром на имунна недостатъчност, заболяване или поради прием на други лекарства, които потискат имунната система), може да се наложи Вашият лекар да наблюдава по-внимателно лечението Ви;
- ако получите инфекция по време на лечението с AGAMREE, може да се наложи Вашият лекар да Ви наблюдава по-внимателно и да се нуждаете лечение с допълнително стероидно лекарство.

Захарен диабет

- Употребата на AGAMREE в продължение на години може да увеличи вероятността от развитие на захарен диабет (заболяване, свързано с висока кръвна захар); Вашият лекар може редовно да проверява нивата на кръвната Ви захар.

Ваксинация

- ако планирате ваксинация с живи атенюирани или живи ваксини, това трябва да стане най-малко 6 седмици преди започване на лечението с AGAMREE;
- ако никога не сте боледували от варицела или не сте ваксинирани срещу варицела, можете да обсъдите ваксинация с Вашия лекар, преди да започнете AGAMREE.

Тромбоемболични събития

- ако сте имали тромбоемболични събития (кръвен съсирек в тялото) или заболяване, което увеличава риска от образуване на кръвен съсирек, може да се наложи Вашият лекар да наблюдава по-внимателно лечението Ви.

Чернодробно увреждане

- ако имате чернодробно заболяване, може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви.

Деца

Не давайте AGAMREE на деца на възраст под 2 години, тъй като лекарството не е изследвано при тази група пациенти.

Други лекарства и AGAMREE

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или може да приемате други лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства, използвани за лечение на припадъци и невропатична болка, като карбамазепин или фенитоин, тъй като те могат да повлияят върху ефекта на лекарството;
- лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (включително кандидоза и аспергилоза), известни като триазоли, например итраконазол и вориконазол, тъй като те могат да повлияят на ефекта на лекарството;
- антибиотици, познати като макролиди (например кларитромицин) или кетолиди (например телитромицин), тъй като те могат да повлияят върху ефекта на лекарството;
- антибиотици, познати като рифампицини, например рифампицин, тъй като те могат да повлияят върху ефекта на лекарството;
- спиронолактон или еплеренон, познати като калий-съхраняващи диуретични лекарства (лекарства, които увеличават отделянето на урина), които може да се използват за понижаване на кръвното налягане и предпазване на сърдечносъдовата система, тъй като те може да имат някои сходни ефекти с AGAMREE. Може да се наложи Вашият лекар да наблюдава нивата на калий и да промени дозата на тези лекарства;
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) – билково лекарство, използвано за лечение на депресия и емоционални разстройства, тъй като те могат да повлияят върху ефекта на лекарството.

Ако трябва да Ви бъде поставена ваксина, първо потърсете съвет от Вашия лекар (вижте точка 2: „Не приемайте AGAMREE“). Не трябва да Ви бъдат поставяни определени видове ваксини (живи или живи атенюирани ваксини) до 6 седмици преди започване на лечението с AGAMREE, тъй като в тази комбинация тези ваксини биха могли да предизвикат инфекцията, която се очаква да предотвратят.

AGAMREE с храна и напитки

По време на лечението с AGAMREE избягвайте грейпфрут и сок от грейпфрут, тъй като те могат да повлияят на ефекта на лекарството.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди употребата на това лекарство.

Ако сте бременна, не трябва да използвате AGAMREE, освен ако Вашият лекар не е посочил изрично това.

Ако сте жена, които може да забременее, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението с AGAMREE.

Проучванията при животни показват, че продължителното лечение с AGAMREE може да наруши фертилитета при мъжете и жените.

Шофиране и работа с машини

Обсъдете с Вашия лекар дали Вашето заболяване Ви позволява да управлявате превозни средства, включително велосипед, и да работите с машини по безопасен начин. Не се очаква AGAMREE да повлияе на способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини.

AGAMREE съдържа натриев бензоат и натрий

AGAMREE съдържа 1 mg натриев бензоат (E211) във всеки ml.

AGAMREE съдържа по-малко от 23 mg натрий на 7,5 ml, т.е. е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате AGAMREE

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза AGAMREE зависи от телесното тегло и възрастта Ви.

Ако сте на възраст 2 години или повече и теглото Ви е под 40 kg, дозата обикновено е 6 mg на килограм телесно тегло и се приема веднъж дневно.

Ако сте на възраст 2 години или повече и теглото Ви е 40 kg или повече, дозата обикновено е 240 mg и се приема веднъж дневно.

Ако получите определени нежелани реакции, докато приемате AGAMREE (вижте точка 4), Вашият лекар може да понижи дозата или да спре лечението временно или окончателно. Вашият лекар може да понижи дозата, ако страдате от чернодробно заболяване.

Това лекарство се приема през устата. За предпочитане е AGAMREE да се приема с храна (вижте точка 2 „AGAMREE с храна и напитки“).

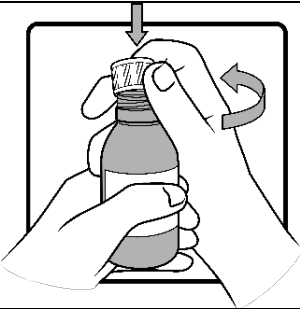
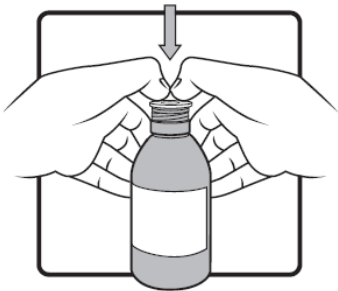
За да изтеглите лекарството, използвайте една от спринцовките за перорални форми, намиращи се в опаковката. За измерване на дозата използвайте само тези спринцовки за перорални форми. Вашият лекар ще Ви каже какво количество трябва да изтеглите със спринцовката за дневната доза.

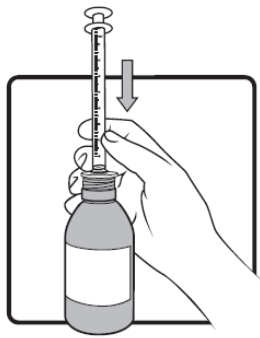
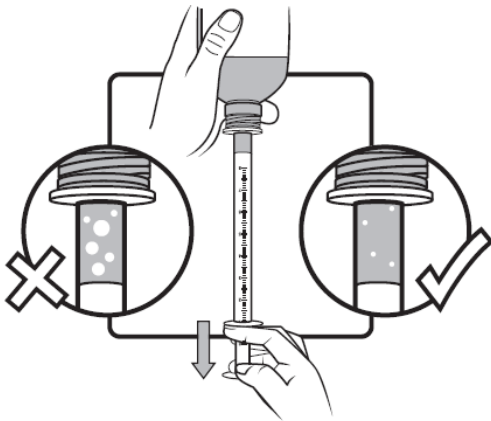
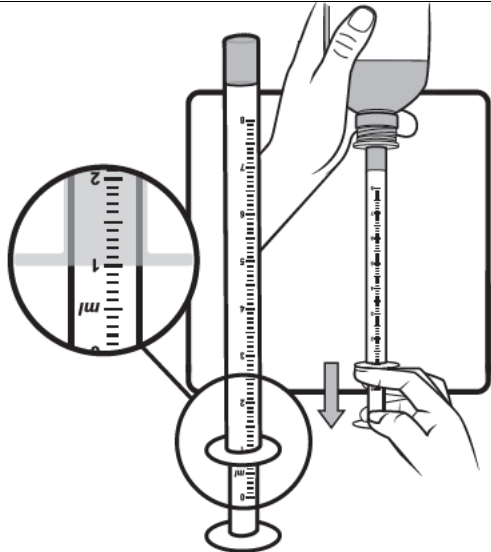
Болногледачите трябва да помагат при прилагането на AGAMREE, по-специално във връзка с използването на спринцовки за перорални форми за измерване и прилагане на предписаната доза.

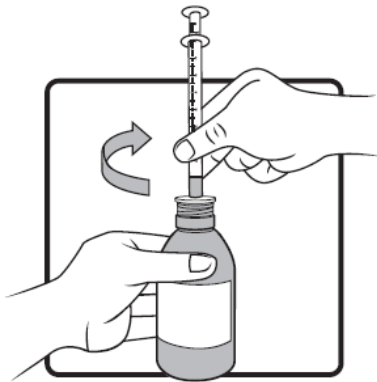
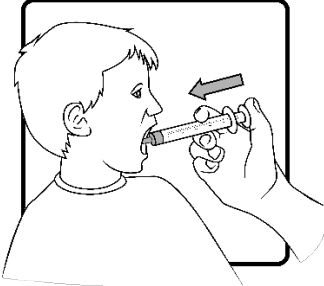
Разклатете добре бутилката, преди да изтеглите лекарството със спринцовката. Изтеглете дозата в спринцовката за перорални форми, след което незабавно и бавно изпразнете спринцовката директно в устата. Прочетете указанията по-долу за повече информация относно правилното измерване и приемане на дозата. Ако не сте сигурни как да използвате спринцовката за перорални форми, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

След като приемете предписаната Ви доза, разглобете спринцовката за перорални форми, изплакнете спринцовката и буталото със студена течаща чешмяна вода и ги оставете да изсъхнат на въздух. Съхранявайте почистената спринцовка за перорални форми в опаковката до следващата употреба. Спринцовката за перорални форми трябва да се използва само за период до 45 дни. След това я изхвърлете и използвайте втората спринцовка за перорални форми, предоставена в опаковката. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

КАК ДА ПРИГОТВИТЕ ВАШАТА ДОЗА ПЕРОРАЛНАТА СУСПЕНЗИЯ AGAMREE

Преди приемане/прилагане на AGAMREE		
Стъпка 1	Уверете се, че защитената от деца запушалка е здраво затворена и разклатете добре бутилката.	
Стъпка 2	Отстранете защитената от деца запушалка на бутилката, като я натиснете силно надолу и завъртите по посока на часовниковата стрелка.	
Стъпка 3	Поставете адаптора плътно в гърлото на бутилката. Това трябва да се направи, когато отворите бутилката за първи път. След това адапторът трябва да остане вътре. Ако изпуснете адаптора на бутилката, изплакнете го със студена течаща вода и го оставете да изсъхне на въздух в продължение на най-малко 2 часа.	
Приготвяне на доза AGAMREE		
Степен 4	Дръжте бутилката в изправено положение. Преди да поставите върха на спринцовката за перорални форми в адаптора на бутилката, натиснете буталото докрай, до върха на спринцовката за перорални форми.	

	Поставете върха стабилно в отвора на адаптора на бутилката	
Стъпка 5	Придържайте спринцовката за перорални форми и внимателно обърнете бутилката с гърлото надолу. Издърпайте бавно буталото, докато изтеглите желаното количество от лекарството в спринцовката за перорални форми. Ако в спринцовката за перорални форми има големи въздушни мехурчета (както е показано на фигурата вляво) или ако сте напълнили спринцовката с грешна доза AGAMREE, притиснете върха на спринцовката плътно към адаптора на бутилката, докато бутилката все още е обърната с върха надолу. Натиснете буталото докрай така, че AGAMREE да премине обратно в бутилката и повторете стъпки от 4 до 6.	
Стъпка 6	Проверете дозата в милилитри (ml), както е предписано от Вашия лекар. Намерете делението върху буталото, съответстващо на дозата в милилитри (ml), както е показано на снимката вдясно. На изобразената скала всяко деление съответства на 0,1 ml. В примера е показана доза от 1 ml. Не приемайте повече от предписаната дневна доза.	

Стъпка 7	Върнете бутилката в изправено положение и внимателно извадете спринцовката за перорални форми от бутилката. Не хващайте спринцовката за перорални форми за буталото, защото то може да се измъкне.	
Прилагане на AGAMREE		
Стъпка 8	Преди приложение не смесвайте лекарството с каквато и да било течност. Пациентът трябва да бъде в седнало положение, когато приема лекарството. Изпразнете спринцовката директно в устата. Внимателно натискайте буталото, за да изпразните спринцовката. Не натискайте силно буталото. За да се избегне рискът от задавяне, не впръсквайте лекарството в задната част на устата или гърлото.	
След прилагане на AGAMREE		
Стъпка 9	След всяка употреба затваряйте бутилката със защитената от деца запушалка.	
Стъпка 10	Разглобете пероралната спринцовка, изплакнете я със студена вода и я оставете да изсъхне на въздух преди следващата употреба. Всяка спринцовка за перорални форми, предоставена с AGAMREE, може да се използва за период до 45 дни.	

Сонда за ентерално хранене

AGAMREE може да се прилага чрез сонда за ентерално хранене, като се спазват инструкциите, предоставени в комплекта на сондата за ентерално хранене. Трябва да се използва обичайната предписана доза AGAMREE, не се изисква разреждане. Не смесвайте с адаптирано мляко или други продукти. Сондата трябва да се промие преди и след приложение на AGAMREE с помощта на спринцовката, предоставена в комплекта на сондата за ентерално хранене. За промиване на сондата трябва да се използват минимум 20 ml вода.

Ако сте приели повече от необходимата доза AGAMREE

Ако сте приели твърде много AGAMREE, свържете се с Вашия лекар или с болница за съвет. Покажете опаковката AGAMREE и тази листовка. Може да е необходимо медицинско лечение.

Ако сте пропуснали да приемете AGAMREE

Не приемайте повече AGAMREE и не приемайте двойна доза.

Приемете следващата доза, както обикновено.

Говорете с Вашия медицински специалист, ако се притеснявате.

Ако сте спрели приема на AGAMREE

Приемайте AGAMREE толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. Говорете с Вашия лекар, преди да спрете лечението с AGAMREE, тъй като дозата Ви трябва да се намалява постепенно, за да се избегнат нежелани реакции.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Лечението с AGAMREE води до надбъбречна недостатъчност. Говорете с Вашия лекар, преди да започнете лечение с AGAMREE (вижте точка 2 за повече информация).

Следните нежелани реакции са съобщени при употребата на AGAMREE с честота „много чести“ (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- По-закръглен, подут вид на лицето (кушингоиден хабитус)
- Увеличаване на телесното тегло
- Увеличен апетит
- Раздразнителност
- Повръщане

Следните нежелани реакции са съобщени с честота „чести“ (може да засегнат не повече от 1 на 10 души):

- Болка в корема
- Болка в горната част на корема
- Диария
- Главоболие

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате AGAMREE

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. След като отворите AGAMREE, съхранявайте бутилката в изправено положение в хладилник (2 °C — 8 °C). Лекарството може да се съхранява в хладилника до 3 месеца.

Изхвърлете всяко неизползвано лекарство в рамките на 3 месеца след първоначалното отваряне на бутилката.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа AGAMREE

Активното вещество е вamorолон. Всеки ml суспензия съдържа 40 mg вamorолон.

Другите съставки са: лимонена киселина монохидрат (E 330), динатриев фосфат (E 339), глицерол (E422), аромат на портокал, пречистена вода, натриев бензоат (E 211) (вижте точка 2, „AGAMREE съдържа натриев бензоат“), сукралоза (E 955), ксантанова гума (E 415) и хлороводородна киселина (за корекция на pH). Вижте точка 2 „AGAMREE съдържа натриев бензоат и натрий“.

Как изглежда AGAMREE и какво съдържа опаковката

AGAMREE е бяла до почти бяла перорална суспензия. AGAMREE се предлага в бутилка от тъмно стъкло със защитена от отваряне, защитена от деца запушалка от полипропилен с покритие от полиетилен с ниска плътност. Бутилката съдържа 100 ml перорална суспензия. Всяка опаковка съдържа една бутилка, адаптор за бутилка и две идентични спринцовки за перорални форми. Спринцовките за перорални форми са градуирани от 0 до 8 ml, с деления по 0,1 ml.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>