

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AGAMREE 40 mg/ml perorální suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 40 mg vamorolonu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 1 mg natrium-benzoátu (E 211).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze.

Bílá až téměř bílá suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek AGAMREE je indikován k léčbě pacientů ve věku od 4 let s Duchennovou svalovou dystrofií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem AGAMREE má zahájit výhradně odborný lékař, který má zkušenosti s léčbou Duchennovy svalové dystrofie.

Dávkování

U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg je doporučená dávka vamorolonu 6 mg/kg jednou denně.

U pacientů s tělesnou hmotností 40 kg a více je doporučená dávka vamorolonu 240 mg (což odpovídá 6 ml) jednou denně.

V závislosti na individuální snášenlivosti může být denní dávka snížena na 4 mg/kg/den nebo na 2 mg/kg/den. Pacientům je třeba nadále podávat nejvyšší tolerovanou dávku v rámci rozmezí dávek.

Tabulka 1: Tabulka dávkování

Tělesná hmotnost (kg)	6 mg/kg/den		4 mg/kg/den		2 mg/kg/den	
	Dávka v mg	Dávka v ml	Dávka v mg	Dávka v ml	Dávka v mg	Dávka v ml
12–13	72	1,8	48	1,2	24	0,6

Tělesná hmotnost (kg)	6 mg/kg/den		4 mg/kg/den		2 mg/kg/den	
	Dávka v mg	Dávka v ml	Dávka v mg	Dávka v ml	Dávka v mg	Dávka v 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 a více	240	6	160	4	80	2

Pokud je přípravek podáván déle než týden, dávka vamorolonu nesmí být snížena náhle (viz bod 4.4). Dávku je třeba snižovat po dobu několika týdnů postupně, vždy přibližně o 20 % oproti předchozí dávce. Odstup mezi jednotlivým snížením dávky je třeba upravit v závislosti na individuální snášenlivosti.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třídy A dle Childa a Pugh) není nutná úprava dávky.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třídy B dle Childa a Pugh) je doporučená denní dávka vamorolonu v případě pacientů s tělesnou hmotností do 40 kg 2 mg/kg/den a v případě pacientů s tělesnou hmotností 40 kg a více 80 mg (viz bod 5.2). Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (třídy C dle Childa a Pugh) nemají být vamorolonem léčeni. Viz body 4.3 a 4.4.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku AGAMREE u dětí mladších 4 let nebyla stanovena.

Způsob podání

Přípravek AGAMREE je určen k perorálnímu podání. Přípravek AGAMREE lze užívat s jídlem nebo bez něj (viz bod 5.2).

Perorální suspenzi je před podáním dávky třeba znovu rozptýlit protřepáním lahvičky.

K odměření dávky přípravku AGAMREE v ml je třeba použít pouze stříkačku pro perorální podání přiloženou k léčivému přípravku. Po natažení odpovídající dávky do stříkačky pro perorální podání je nutné ji podat přímo do úst.

Stříkačku pro perorální podání je třeba po použití rozebrat a opláchnout pod studenou tekoucí vodou z vodovodu a nechat uschnout na vzduchu. Do dalšího použití je třeba ji uchovávat v krabičce. Stříkačku pro perorální podání lze používat maximálně po dobu 45 dnů, poté je třeba ji zlikvidovat a používat druhou stříkačku pro perorální podání přiloženou v balení.

Podávání perorální suspenze přípravku AGAMREE enterální výživovou sondou
Perorální suspenzi přípravku AGAMREE lze podávat enterální výživovou sondou (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těžká porucha funkce jater (třídy C dle Childa a Pugh).

Použití živých nebo živých oslabených vakcín během 6 týdnů před zahájením léčby a během léčby (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Změny endokrinní funkce

Vamorolon způsobuje změny endokrinní funkce, zejména při dlouhodobém užívání.

Zvýšenému riziku endokrinních účinků mohou být vystaveni také pacienti se změněnou funkcí štítné žlázy nebo s feochromocytomem.

Riziko adrenální insuficience

Podávání vamorolonu vede k na dávce závislé, reverzibilní supresi osy hypotalamus-hypofýza-kůra nadledvin, což může vést k sekundární adrenální insuficienci, jež může přetrvávat měsíce po přerušení déletrvající léčby. Stupeň navozené chronické adrenální insuficience se u jednotlivých pacientů liší a závisí na dávce a délce léčby.

V případě zvýšeného stresu nebo náhlého snížení nebo vysazení dávky vamorolonu může dojít k akutní adrenální insuficienci (známé také jako adrenální krize), což může vést k úmrtí. Příznaky adrenální krize mohou být nadměrná únava, neočekávaná slabost, zvracení, závratě nebo zmatenost. Riziko se zmírňuje postupným snižováním dávky nebo ukončením léčby (viz bod 4.2).

Během zvýšeného stresu, jako je akutní infekce, traumatické zranění nebo chirurgický zákrok, je třeba pacienty sledovat z hlediska známek akutní adrenální insuficience a obvyklou léčbu přípravkem AGAMREE dočasně doplnit systémovým hydrokortizonem, aby se předešlo riziku adrenální krize. O účincích zvýšení dávky přípravku AGAMREE v situacích zvýšeného stresu nejsou k dispozici žádné údaje.

Pacientovi je třeba doporučit, aby u sebe nosil kartu pacienta, ve které jsou uvedeny důležité bezpečnostní informace týkající se včasného rozpoznání adrenální krize a její léčby.

Po náhlém přerušení léčby glukokortikoidy se může vyskytnout také „syndrom z vysazení“ steroidů, který zdánlivě nesouvisí s adrenokortikální insuficiencí. Mezi příznaky tohoto syndromu patří například anorexie, nauzea, zvracení, letargie, bolest hlavy, horečka, bolest kloubů, deskvamace, myalgie a/nebo úbytek tělesné hmotnosti. Předpokládá se, že tyto účinky jsou způsobeny spíše náhlou změnou koncentrace glukokortikoidů než jejich nízkou hladinou.

Přechod z léčby glukokortikoidy na přípravek AGAMREE

Pacienti mohou být převedeni z léčby perorálními glukokortikoidy (jako je prednison nebo deflazakort) na přípravek AGAMREE bez nutnosti přerušení léčby nebo předchozího snižování dávky glukokortikoidů. Ke snížení rizika adrenální krize mají být pacienti, kteří dříve dlouhodobě užívali glukokortikoidy, převedeni na přípravek AGAMREE v dávce 6 mg/kg/den.

Zvýšení tělesné hmotnosti

Vamorolon je spojen se zvýšenou chutí k jídlu závislou na dávce a zvýšením tělesné hmotnosti, a to zejména v prvních měsících léčby. Před léčbou přípravkem AGAMREE a v jejím průběhu je třeba poskytnout poradenství ohledně diety přiměřené věku, a to v souladu s obecnými doporučeními týkajícími se výživy pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií.

Co je třeba vzít v úvahu při použití u pacientů se změněnou funkcí štítné žlázy

Metabolická clearance glukokortikoidů může být u pacientů se sníženou funkcí štítné žlázy snížena a u pacientů se zvýšenou funkcí štítné žlázy naopak zvýšena. Není známo, zda se to týká také vamorolonu, avšak změny funkce štítné žlázy pacienta mohou vyžadovat úpravu dávky.

Oftalmologické účinky

Podávání glukokortikoidů může vyvolat zadní subkapsulární katarakty, glaukom s možným poškozením optických nervů a může zvýšit riziko sekundárních očních infekcí způsobených bakteriemi, houbami nebo viry.

Riziko oftalmologických účinků při podávání přípravku AGAMREE není známo.

Zvýšené riziko infekcí

Suprese zánětlivé reakce a funkce imunitního systému mohou zvýšit náchylnost k infekcím a závažnost infekcí. Může dojít k aktivaci latentních infekcí nebo ke zhoršení interkurentních infekcí. Klinické projevy mohou být často atypické a závažné infekce mohou být maskovány a mohou dosáhnout pokročilého stadia, než jsou rozpoznány. Tyto infekce mohou být závažné a někdy fatální.

Přestože v klinických studiích nebyla v souvislosti s vamorolonem pozorována zvýšená incidence ani závažnost infekcí, zvýšené riziko infekcí nelze vzhledem k omezeným dlouhodobým zkušenostem vyloučit.

Rozvoj infekcí je třeba sledovat. U pacientů s příznaky infekce, kteří jsou dlouhodobě léčeni vamorolonem, je třeba uplatnit určité diagnostické a léčebné metody. U pacientů se středně závažnými nebo závažnými infekcemi, kteří jsou léčeni vamorolonem, je třeba zvážit doplňkové podávání hydrokortizonu.

Diabetes mellitus

Dlouhodobá léčba kortikosteroidy může zvýšit riziko onemocnění diabetes mellitus.

V klinických studiích s vamorolonem nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v metabolismu glukózy. Dlouhodobé údaje jsou omezené. U pacientů dlouhodobě léčených vamorolonem je třeba pravidelně sledovat hladinu glukózy v krvi.

Očkování

U pacientů léčených glukokortikoidy může dojít ke změně odpovědi na živé nebo živé oslabené vakcíny.

Riziko spojené s přípravkem AGAMREE není známo.

Živé oslabené nebo živé vakcíny je třeba podat nejméně 6 týdnů před zahájením léčby přípravkem AGAMREE.

Pacienty, kteří dosud neprodělali plané neštovice ani proti nim nejsou očkováni, je třeba před zahájením léčby přípravkem AGAMREE očkovat proti viru varicella zoster.

Tromboembolické příhody

V observačních studiích s glukokortikoidy bylo prokázáno zvýšené riziko tromboembolie (včetně žilní tromboembolie), zejména u vyšších kumulativních dávek glukokortikoidů.

Riziko spojené s přípravkem AGAMREE není známo. U pacientů, kteří mají nebo mohou mít predispozice k tromboembolickým poruchám, je třeba přípravek AGAMREE používat s opatrností.

Anafylaxe

U pacientů léčených glukokortikoidy se vyskytly vzácné případy anafylaxe.

Vamorolon je glukokortikoidům strukturálně podobný a při léčbě pacientů se známou hypersenzitivitou na glukokortikoidy je třeba ho používat s opatrností.

Porucha funkce jater

Vamorolon nebyl zkoumán u pacientů s již existující těžkou poruchou funkce jater (třídy C dle Childa a Puga) a u těchto pacientů se nesmí používat (viz bod 4.3).

Souběžné užívání s jinými léčivými přípravky

Substráty UGT

Potenciál lékových interakcí se substráty UGT nebyl plně vyhodnocen, proto je třeba vyhnout se používání všech inhibitorů substrátů UGT jako souběžné léčby, a pokud je jejich použití z lékařského hlediska nutné, je třeba je používat s opatrností.

Pomocné látky

Natrium-benzoát

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 mg natrium-benzoátu v jednom ml, což odpovídá 100 mg/100 ml.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 7,5 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Vamorolon působí jako antagonist mineralokortikoidního receptoru. Používání vamorolonu v kombinaci s antagonistou mineralokortikoidního receptoru může zvýšit riziko hyperkalemie. U pacientů, kteří užívali vamorolon v monoterapii, nebo v kombinaci s eplerenonem nebo spironolaktonem, nebyly pozorovány žádné případy hyperkalemie. Doporučuje se sledovat hladinu draslíku po dobu jednoho měsíce od zahájení podávání vamorolonu v kombinaci s antagonistou mineralokortikoidního receptoru. V případě hyperkalemie je nutné zvážit snížení dávky antagonisty mineralokortikoidního receptoru.

Farmakokinetické interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na vamorolon

Souběžné podávání s itakonazolem, silným inhibitorem CYP3A4, vedlo u zdravých subjektů k 1,45násobnému zvětšení plochy vamorolonu pod časovou křivkou koncentrace v plazmě. Doporučená dávka vamorolonu při podávání v kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4 (např. telithromycinem, klarithromycinem, vorikonazolem, grapefruitovou šťávou) je 4 mg/kg/den.

Silné induktory CYP3A4 nebo PXR (např. karbamazepin, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná) mohou snížit koncentraci vamorolonu v plazmě a vést k nedostatečné účinnosti, a proto je třeba zvážit alternativní léčivé přípravky, které nejsou silnými induktory aktivity CYP3A4. Souběžnou léčbu středně silným induktorem PXR nebo CYP3A4 je třeba používat s opatrností, protože může dojít k významnému snížení koncentrace vamorolonu v plazmě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání vamorolonu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nebyly s vamorolonem provedeny. Ve studiích na zvířatech byly glukokortikoidy spojeny s různými typy malformací (rozštěp patra, malformace kostry). Relevance tohoto zjištění pro člověka však není známa.

Přípravek AGAMREE lze v těhotenství používat pouze tehdy, pokud klinický stav ženy vyžaduje léčbu vamorolonem.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem AGAMREE používat účinnou antikoncepci.

Kojení

O vylučování vamorolonu nebo jeho metabolitů do lidského mateřského mléka nejsou k dispozici žádné údaje. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem AGAMREE přerušeno.

Fertilita

O účincích vamorolonu na fertilitu nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Dlouhodobá léčba vamorolonem inhibovala fertilitu u psů i fen (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek AGAMREE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vamorolonu v dávce 6 mg/kg/den jsou příznaky Cushingova syndromu (28,6 %), zvracení (14,3 %), zvýšení tělesné hmotnosti (10,7 %) a podrážděnost (10,7 %). Tyto nežádoucí účinky jsou závislé na dávce, obvykle jsou hlášeny v prvních měsících léčby a při nepřetržitém užívání mají tendenci se v průběhu času zmírnit nebo stabilizovat.

Vamorolon vede k supresi osy hypothalamus-hypofýza-kůra nadledvin, která koreluje s dávkou a délkou léčby. Závažným nežádoucím účinkem, ke kterému může dojít v případě zvýšeného stresu nebo náhlého snížení nebo vysazení dávky vamorolonu, je akutní adrenální insuficience (adrenální krize) (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a frekvence v souladu s terminologií dle MedDRA. Tabulka uvádí nežádoucí účinky u pacientů léčených vamorolonem v dávce 6 mg/kg/den (skupina 1) v placebem kontrolované studii. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$).

až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) (včetně ojedinělých případů), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek (preferovaný termín)	Frekvence
Endokrinní poruchy	Cushingův syndrom	velmi časté
Poruchy metabolismu a výživy	zvýšení tělesné hmotnosti zvýšená chuť k jídlu	velmi časté
Psychiatrické poruchy	podrážděnost	velmi časté
Gastrointestinální poruchy	zvracení	velmi časté
	bolest břicha	časté
	bolest horní poloviny břicha	časté
	průjem	časté
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Príznaky Cushingova syndromu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem vamorolonu v dávce 6 mg/kg/den byly příznaky Cushingova syndromu (hyperkortizolismus) (28,6 %). Frekvence příznaků Cushingova syndromu byla ve skupině léčené vamorolonem v dávce 2 mg/kg/den nižší (6,7 %). V klinické studii byly příznaky Cushingova syndromu hlášeny jako mírné až středně závažné „zvýšení tělesné hmotnosti v obličeji“ nebo „kulatý obličej“. Většina pacientů vykazovala příznaky Cushingova syndromu v prvních 6 měsících léčby (28,6 % v 0. až 6. měsíci a 3,6 % v 6. až 12. měsíci léčby vamorolonem v dávce 6 mg/kg/den), přičemž tento nežádoucí účinek nevedl k přerušení léčby.

Problémy s chováním

Problémy s chováním byly v prvních 6 měsících léčby hlášeny s vyšší frekvencí při podávání vamorolonu v dávce 6 mg/kg/den s vyšší frekvencí (21,4 %) než při podávání vamorolonu v dávce 2 mg/kg/den (16,7 %) nebo placebo (13,8 %). Důvodem byla vyšší frekvence nežádoucích účinků popisovaných jako mírná podrážděnost (10,7 % při podávání dávky 6 mg/kg/den, zatímco při podávání dávky 2 mg/kg/den nebo placebo to nebyl žádný pacient). Většina problémů s chováním se vyskytla v prvních třech měsících léčby a odezněla bez přerušení léčby. Mezi 6. a 12. měsícem léčby se frekvence problémů s chováním snížila u obou dávek vamorolonu (na 10,7 % při podávání vamorolonu v dávce 6 mg/kg/den a na 7,1 % při podávání vamorolonu v dávce 2 mg/kg/den).

Zvýšení tělesné hmotnosti

Vamorolon je spojen se zvýšenou chutí k jídlu a zvýšením tělesné hmotnosti. Většina případů zvýšení tělesné hmotnosti ve skupině léčené vamorolonem v dávce 6 mg/kg/den byla hlášena v prvních šesti měsících léčby (17,9 % v 0. až 6. měsíci oproti 0 % v 6. až 12. měsíci). Zvýšení tělesné hmotnosti bylo při podávání vamorolonu v dávce 2 mg/kg/den (3,3 %) a placebo (6,9 %) podobné. Před léčbou přípravkem AGAMREE a v jejím průběhu je třeba poskytnout poradenství ohledně diety přiměřené věku, a to v souladu s obecnými doporučeními týkajícími se výživy pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií (viz bod 4.4).

Abstinenční známky a příznaky

Náhlé snížení nebo vysazení denní dávky vamorolonu po léčbě trvající déle než jeden týden může vést k adrenální krizi (viz body 4.2 a 4.4).

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky u pediatrických pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií léčených vamorolonem byly u pacientů ve věku 4 let z hlediska frekvence a typu podobné jako u starších pacientů.

Typ a frekvence nežádoucích účinků u pacientů starších 7 let odpovídaly typu a frekvenci nežádoucích účinků zaznamenaných u pacientů ve věku od 4 do 7 let. O vlivu vamorolonu na pubertální vývoj nejsou k dispozici žádné informace.

U pacientů mladších 5 let byla při léčbě vamorolonem v dávce 2–6 mg/kg/den pozorována vyšší frekvence problémů s chováním než u pacientů ve věku od 5 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Léčba akutního předávkování spočívá v podpůrné a symptomatické léčbě. Zvážit lze také výplach žaludku nebo vyvolání zvracení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: glukokortikoidy, ATC kód: H02AB18

Mechanismus účinku

Vamorolon je disociativní kortikosteroid, který se selektivně váže na glukokortikoidní receptor, což v důsledku inhibice transkripce genů zprostředkovaných NF- κ B vyvolává protizánětlivé účinky, ale vede k menší aktivaci transkripce jiných genů. Kromě toho vamorolon inhibuje aktivaci mineralokortikoidního receptoru aldosteronem. Vzhledem ke své specifické struktuře není vamorolon pravděpodobně substrátem 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy, a tudíž nepodléhá místnímu zvětšení tkání. Přesný mechanismus léčebného účinku vamorolonu u pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií není znám.

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích vedla léčba vamorolonem k poklesu ranních hladin kortizolu v závislosti na dávce. V klinických studiích s vamorolonem bylo pozorováno na dávce závislé zvýšení hodnot hemoglobinu a hematokritu a počtu erytrocytů, leukocytů a lymfocytů. Nebyly pozorovány žádné významné změny průměrného počtu neutrofilů nebo nezralých granulocytů. Hodnoty HDL cholesterolu (lipoproteinu o vysoké hustotě) a triacylglycerolů se zvýšily v závislosti na dávce. Po dobu až 30 měsíců léčby nedošlo k žádnému významnému účinku na metabolismus glukózy.

Podávání vamorolonu po dobu 48 týdnů nevedlo v klinických studiích na rozdíl od kortikosteroidů ke snížení metabolismu kostí, hodnoceno pomocí markerů kostního obratu, ani k významnému snížení parametrů mineralizace lumbální páteře, hodnoceno pomocí duální rentgenové absorpciometrie (DXA; *Dual-Energy X-Ray Absorptiometry*). Riziko zlomenin kostí u pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií léčených vamorolonem nebylo stanoveno.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku AGAMREE v rámci léčby Duchennovy svalové dystrofie byla hodnocena ve studii 1, což byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem a aktivně kontrolovaná studie s paralelními skupinami, která trvala 24 týdnů a po níž následovala dvojitě zaslepená

prodloužená fáze studie. Studovaná populace sestávala ze 121 pediatrických pacientů mužského pohlaví s potvrzenou diagnózou Duchennovy svalové dystrofie, kteří byli v době zařazení do studie ve věku od 4 do 7 let, nebyli léčeni kortikosteroidy a byli léčeni ambulantně.

Ve studii 1 bylo 121 pacientů randomizováno do jedné z těchto léčeb: vamorolon v dávce 6 mg/kg/den (n = 30), vamorolon v dávce 2 mg/kg/den (n = 30), aktivní komparátor prednison v dávce 0,75 mg/kg/den (n = 31), nebo placebo (n = 30). Po 24 týdnech (období 1, primární analýza účinnosti) byli pacienti, kterým byl podáván prednison, nebo placebo, zařazeni podle původně stanoveného plánu randomizace na dalších 20 týdnů léčby (období 2) buď do skupiny léčené vamorolonem v dávce 6 mg/kg/den, nebo do skupiny léčené vamorolonem v dávce 2 mg/kg/den.

Ve studii 1 byla účinnost hodnocena na základě změny rychlosti v testu doby do vstání (*Time to Stand Test*, TTSTAND) po 24 týdnech léčby oproti výchozí hodnotě, přičemž se porovnávala skupina léčená vamorolonem v dávce 6 mg/kg/den se skupinou, které bylo podáváno placebo. Předem specifikovaná hierarchická analýza příslušných sekundárních cílových parametrů zkoumala změnu rychlosti v testu TTSTAND ve skupině léčené vamorolonem v dávce 2 mg/kg/den oproti skupině, které bylo podáváno placebo, a změnu oproti výchozí hodnotě ušlé vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze (*6 Minute Walk Test*, 6MWT) ve skupině léčené nejprve vamorolonem v dávce 6 mg/kg/den a poté v dávce 2 mg/kg/den oproti skupině, které bylo podáváno placebo.

Léčba vamorolonem v dávce 6 mg/kg/den a poté v dávce 2 mg/kg/den vedla ve srovnání s placebem ke statisticky významnému zlepšení z hlediska změny rychlosti v testu TTSTAND a změny ušlé vzdálenosti v testu 6MWT, přičemž se porovnávala výchozí hodnota s hodnotou po 24 týdnech léčby (viz tabulka 2). Studie 1 nebyla navržena tak, aby při porovnávání skupin léčených různými dávkami vamorolonu a skupiny léčené prednisonem byla zachována celková míra chybovosti typu I, a proto je celkové hodnocení rozdílů v léčbě (vyjádřené v procentuální změně oproti výchozí hodnotě s 95% intervaly spolehlivosti) zobrazeno pro tyto cílové parametry na obrázku 1.

Tabulka 3: Analýza změny ve 24. týdnu léčby oproti výchozí hodnotě při léčbě vamorolonem v dávce 6 mg/kg/den, nebo v dávce 2 mg/kg/den v porovnání s placebem (studie 1)

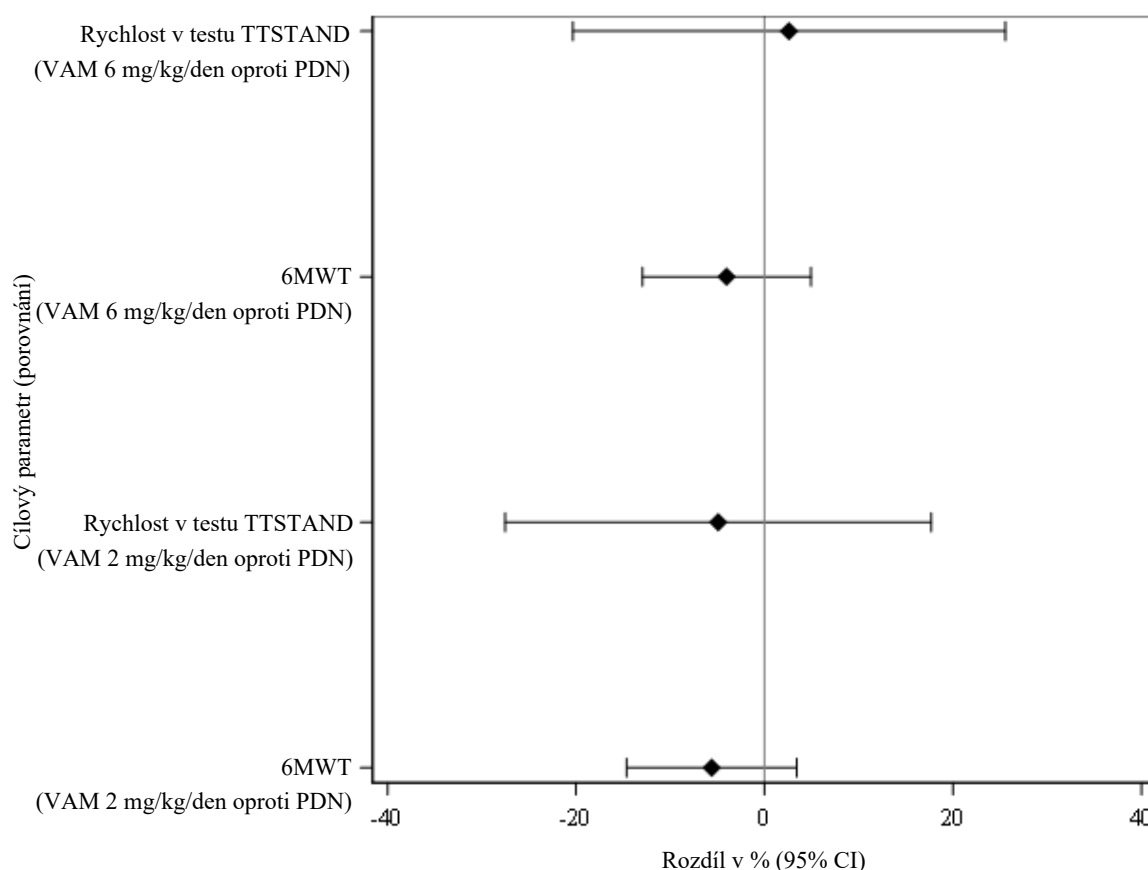
Rychlost v testu TTSTAND (vstání/s) / TTSTAND v sekundách (s/vstání)	Placebo	Vamorolon v dávce 2 mg/kg/den	Vamorolon v dávce 6 mg/kg/den	Prednison v dávce 0,75 mg/kg/den
Výchozí průměrná hodnota vstání/s	0,20	0,18	0,19	0,22
Výchozí průměrná hodnota s/vstání	5,555	6,07	5,97	4,92
Průměrná změna ve 24. týdnu léčby	-0,012	0,031	0,046	0,066
Vstání/s	-0,62	0,31	1,05	1,24
Zlepšení z hlediska s/vstání				
Rozdíly oproti placebo*	-	0,043 (0,007; 0,079)	0,059 (0,022; 0,095)	nepodáván
Vstání/s		0,927 (0,042; 1,895)	1,67 (0,684; 2,658)	nepodáván
s/vstání				
Hodnota p	-	0,020	0,002	nepodáván
Ušlá vzdálenost v testu 6MWT (v metrech)	Placebo	Vamorolon v dávce 2 mg/kg/den	Vamorolon v dávce 6 mg/kg/den	Prednison v dávce 0,75 mg/kg/den
Výchozí průměrná hodnota (m)	354,5	316,1	312,5	343,3
Průměrná změna ve 24. týdnu léčby	-11,4	+25,0	+24,6	+44,1
Rozdíly oproti placebo*	-	36,3 (8,3; 64,4)	35,9 (8,0; 63,9)	nepodáván

Hodnota p	-	0,011	0,012	nepodáváno
-----------	---	-------	-------	------------

Průměrné změny a rozdíly jsou průměrné hodnoty nejmenších čtverců (least-squares mean, LSM) založené na modelech a průměrné rozdíly.

Kladné hodnoty znamenají zlepšení oproti výchozí hodnotě. * Rozdíly v LSM prezentované s 95% intervalem spolehlivosti (CI).

Obrázek 1 Porovnání vamorolonu s prednisonem v testech motorických funkcí s měřeným časem na základě analýzy jako procentuální změny oproti výchozí hodnotě (populace mITT-1)



Údaje z testů jsou standardizovány pomocí procentuální změny oproti výchozí hodnotě jako cílového parametru. Změny v percentilu jsou vypočítány podle tohoto vzorce: (hodnota při kontrole – výchozí hodnota) / výchozí hodnota x 100 %.

VAM: vamorolon; PDN: prednison.

Veškeré hodnoty procentuálních změn u těchto dvou cílových parametrů jsou zaneseny do jediného statistického modelu (MMRM).

U vamorolonu v dávce 6 mg/kg/den byla zlepšení ve všech testovaných parametrech funkce dolních končetin pozorována ve 24. týdnu léčby z velké části zachována i ve 48. týdnu léčby. Oproti tomu výsledky parametrů týkajících se účinnosti vamorolonu v dávce 2 mg/kg/den byly spíše v rozporu se zhoršením příslušných parametrů motorických funkcí ve 48. týdnu léčby, tj. rychlosti v testu TTSTAND a výsledkem v testu 6MWT. Jednalo se o klinicky významné rozdíly ve srovnání s vamorolonem v dávce 6 mg/kg/den, ale pouze o minimální snížení skóre NSAA.

Zdá se, že u pacientů, kteří byli během studie 1 převedeni z prednisonu v dávce 0,75 mg/kg/den (období 1) na vamorolon v dávce 6 mg/kg/den (období 2), byl přínos z hlediska těchto cílových parametrů motorických funkcí zachován, zatímco u pacientů, kteří byli převedeni na vamorolon v dávce 2 mg/kg/den, bylo pozorováno zhoršení.

Při zahrnutí do studie byly děti ve skupinách léčených vamorolonem z hlediska výšky menší (medián - 0,74 SD u Z-skóre výšky při léčbě dávkou 2 mg/kg/den a -1,04 SD u Z-skóre výšky při léčbě dávkou 6 mg/kg/den) než děti, kterým bylo podáváno placebo (-0,54 SD), nebo prednison v dávce

0,75 mg/kg/den (-0,56 SD). Po 24 týdnech byla změna v percentilu a Z-skóre výšky u dětí léčených vamorolonem podobná jako u dětí, kterým bylo podáváno placebo, zatímco u dětí léčených prednisonem se tyto parametry snížily. Ve studii 1 se při podávání vamorolonu po dobu 48 týdnů percentily a Z-skóre výšky nesnížily. Při přechodu z prednisonu po 24 týdnech (období 1) na vamorolon v období 2 vykazovali pacienti zvýšení průměrných a středních hodnot Z-skóre výšky až do 48. týdne.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Vamorolon se dobře vstřebává a rychle se distribuuje do tkání. Po perorálním podání s jídlem činí medián T_{max} přibližně 2 hodiny (rozmezí 0,5 až 5 hodin).

Vliv stravy

Souběžné podávání vamorolonu s jídlem snížilo v porovnání s jeho podáváním nalačno C_{max} až o 8 % a prodloužilo T_{max} o 1 hodinu. Celková systémová absorpce (měřená pomocí AUC) se při podání vamorolonu s jídlem zvýšila až o 14 %. Pozorované rozdíly v absorpci nepředstavují klinicky významné rozdíly v expozici, a proto lze vamorolon podávat s jídlem i bez něj.

Distribuce

Na základě populační farmakokinetické analýzy je zdánlivý distribuční objem vamorolonu u pacienta s Duchennovou svalovou dystrofií s tělesnou hmotností 20 kg užívajícího vamorolon 28,5 litru. Vazba na proteiny je 88,1 % *in vitro*. Poměr koncentrace v krvi ku koncentraci v plazmě je přibližně 0,87.

Biotransformace

Vamorolon je metabolizován prostřednictvím vícero cest fáze I a fáze II, jako je glukuronidace, hydroxylace a redukce. Hlavní metabolity v plazmě a moči se tvoří prostřednictvím přímé glukuronidace a hydrogenace s následnou glukuronidací. Zapojení specifických enzymů UGT a CYP do metabolismu vamorolonu nebylo přesvědčivě prokázáno.

Eliminace

Hlavní cestou eliminace je metabolismus s následným vylučováním metabolitů do moči a stolice. Na základě populační farmakokinetické analýzy je clearance vamorolonu u pacienta s Duchennovou svalovou dystrofií s tělesnou hmotností 20 kg užívajícího vamorolon 58 l/h. Terminální eliminační poločas vamorolonu u dětí s Duchennovou svalovou dystrofií je přibližně 2 hodiny.

Přibližně 30 % dávky vamorolonu se vylučuje ve stolici (15,4 % v nezměněné podobě) a 57 % dávky vamorolonu se vylučuje v moči ve formě metabolitů (< 1 % v nezměněné podobě). Hlavními metabolity v moči jsou glukuronidy.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika je lineární a expozice vamorolonu se proporcionálně zvyšuje s jednorázovými nebo opakovanými dávkami. Při opakovaném podání se vamorolon nekumuluje.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

Účinky středně těžké poruchy funkce jater (třídy B dle Childa a Pugh) na vamorolon byly zkoumány na lidech. Hodnoty C_{max} a AUC_{0-inf} vamorolonu byly u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater přibližně 1,7–2,6násobně vyšší než u zdravých dospělých ve stejném věku, se stejnou tělesnou hmotností a stejného pohlaví. Dávku přípravku AGAMREE je u pacientů se středně těžkou poruchou

funkce jater třeba snížit, a to u pacientů s tělesnou hmotností do 40 kg na 2 mg/kg/den a u pacientů s tělesnou hmotností 40 kg a více na 80 mg.

Z dostupných údajů vyplynulo, že zvýšení expozice vamorolonu je úměrné závažnosti dysfunkce jater. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třídy A dle Childa a Pugh) se významné zvýšení expozice neočekává, a proto není doporučována žádná úprava dávky.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třídy C dle Childa a Pugh) nejsou žádné zkušenosti s vamorolonem a těmto pacientům nemá být vamorolon podáván (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou žádné klinické zkušenosti. Vamorolon se nevylučuje ledvinami v nezměněné podobě a zvýšení expozice v důsledku poruchy funkce ledvin se považuje za nepravděpodobné.

Interakce zprostředkované transportéry

Vamorolon není inhibitorem P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 ani BSEP. Vamorolon vykazuje slabou inhibici transportérů OAT3 a MATE2-K *in vitro*. Vamorolon není substrátem P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K ani BSEP.

Pediatrická populace

V ustáleném stavu byl u dětí (ve věku od 4 do 7 let), kterým byl podáván vamorolon v dávce 6 mg/kg/den, odhadnut pomocí populační farmakokinetické analýzy geometrický průměr C_{max} vamorolonu na 1 200 ng/ml (variační koeficient v % = 26,8) a geometrický průměr AUC vamorolonu na 3 650 ng/ml.h.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaném podávání

Opakované podávání vamorolonu vedlo u myši a psů k přechodnému zvýšení hladin triacylglycerolů, cholesterolu a jaterních enzymů. Fokální zánět / nekróza jater, pozorované u obou druhů, se zřejmě rozvinuly jako sekundární nežádoucí účinek hepatocelulární hypertrofie a vakuolizace zahrnující hromadění glykogenu a lipidů, což je pravděpodobně důsledek stimulace glukonogeneze.

Dlouhodobé podávání vamorolonu u myši a psů způsobilo rovněž atrofii kůry nadledvin, což lze připsat známé supresi osy hypothalamus-hypofýza-kůra nadledvin způsobené glukokortikoidy.

Primární protizánětlivá aktivita vamorolonu způsobila u obou druhů mírnou až středně závažnou depleci lymfocytů ve slezině, brzlíku a lymfatických uzlinách. Nežádoucí nálezy na játrech a nadledvinách a lymfatické změny u myši a psů se vyskytly, aniž by to mělo vliv na bezpečnostní limity týkající se maximální doporučené dávky u lidí stanovené na základě AUC.

Genotoxicita a kancerogenita

Vamorolon ve standardní baterii zkoušek nevykázal žádný genotoxický potenciál. Studie kancerogenity nebyly s vamorolonem provedeny. Zdá se však, že vzhledem k absenci preneoplastických lézí ve studiích dlouhodobé toxicity a zkušenostem s jinými glukokortikoidy neexistuje zvláštní riziko kancerogenity.

Reprodukční a vývojová toxicita

Standardní studie reprodukční a vývojové toxicity nebyly provedeny. Ve studii chronické toxicity u myši neměl vamorolon nepříznivý vliv na vývoj spermatu a reprodukčních tkání. Při dlouhodobém podávání vamorolonu u psů byly ve varlatech pozorovány ne zcela reverzibilní degenerace spermatocytů/spermatid, což vedlo k oligospermii a pozůstatkům zárodečných buněk v nadvarlatech. Kromě toho došlo ke zmenšení prostaty a snížení množství sekrečního produktu v prostatě.

U fen navíc dlouhodobé opakované podávání vamorolonu vedlo k částečně reverzibilní absenci žlutých tělísek v obou vaječnících. Inhibici fertility u samců i samic lze přičíst známé interferenci dlouhodobé léčby glukokortikoidy s osou hypotalamus-hypofýza-gonády. Vzniklá inhibice fertility neměla vliv na bezpečnostní limity u lidí stanovené na základě AUC při maximální doporučené dávce.

Toxicita pro dospívající jedince

Nejvíce postižené orgány u samců a samic dospívajících myší v souvislosti s vamorolonem jsou podobné jako u dospělých myší. V souvislosti s vamorolonem se vyskytla např. atrofie kůry nadledvin a nežádoucí degenerace jaterních buněk / nekróza jater.

Nežádoucími účinky vamorolonu, které byly pozorovány výhradně u dospívajících myší, byly neadverzní zkrácení holenní kosti a zkrácení délky těla u samců i samic, které byly přičítány navození pomalejšího růstu. U samic byla navíc zjištěna hypertrofie acinárních buněk mandibulárních slinných žláz. Zatímco zpomalení růstu je dobře známým nežádoucím účinkem léčby glukokortikoidy u dětí, význam nálezů týkajících se slinných žláz pro děti není znám. Při hladině bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOAEL) pro obecnou toxicitu u samců i samic dospívajících myší neexistují žádné bezpečnostní limity pro expozici u lidí při maximální doporučené dávce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát kyseliny citronové (E 330)

Hydrogenfosforečnan sodný (E 339)

Glycerol (E 422)

Pomerančové aroma

Čištěná voda

Natrium-benzoát (E 211)

Sukralóza (E 955)

Xanthanová klovatina (E 415)

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Před otevřením

3 roky.

Po prvním otevření

3 měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) ve svislé poloze.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jantarově zbarvená skleněná lahvička obsahující 100 ml perorální suspenze s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem s vložkou z polyethylenu o nízké hustotě.

Jedno balení obsahuje jednu lahvičku, jeden vtláčovací adaptér do lahvičky (z polyethylenu o nízké hustotě) a dvě identické stříkačky pro perorální podání (z polyethylenu o nízké hustotě) se stupnicí od 0 do 8 ml (po 0,1 ml).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Jednu stříkačku pro perorální podání dodávanou s přípravkem AGAMREE lze používat maximálně po dobu 45 dnů.

Použití s enterální výživovou sondou:

Přípravek AGAMREE lze podávat enterální výživovou sondou (12–24 fr) bez úpravy nebo ředění obvyklé předepsané dávky. Přípravek AGAMREE nemíchejte s tekutou stravou ani s jinými přípravky. Enterální výživovou sondu je nutné propláchnout nejméně 20 ml vody před podáním přípravku AGAMREE i po něm.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/23/1776/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. prosince 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Karta pacienta

Tento pacient je dlouhodobě léčen přípravkem AGAMREE (vamorolonem), což je disociativní kortikosteroid určený k dlouhodobé léčbě Duchennovy svalové dystrofie. Pacient je tudíž fyzicky závislý na každodenním podávání steroidů jakožto kriticky důležitého léčiva.

Pokud se pacient necítí dobře (nadměrná únava, neočekávaná slabost, zvracení, průjem, závratě nebo zmatenost), je třeba zvážit, zda se nejedná o akutní adrenální insuficienci nebo krizi.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AGAMREE 40 mg/ml perorální suspenze
vamorolon

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 40 mg vamorolonu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje natrium-benzoát (E 211). Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální suspenze

1 lahvička obsahující 100 ml perorální suspenze.

1 vtlačovací adaptér do lahvičky.

Dvě 8ml stříkačky pro perorální podání.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím dobře protřepejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření uchovávejte lahvičku ve svislé poloze v chladničce.

Nespotřebovanou suspenzi zlikvidujte do 3 měsíců po prvním otevření.

Datum prvního otevření:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1776/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

AGAMREE

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

AGAMREE 40 mg/ml perorální suspenze
vamorolon

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 40 mg vamorolonu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje natrium-benzoát (E 211). Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální suspenze

100 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím dobře protřepejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP
Po prvním otevření uchovávejte lahvičku ve svislé poloze v chladničce.
Nespotřebovanou suspenzi zlikvidujte do 3 měsíců po prvním otevření.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1776/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Neuplatňuje se.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

AGAMREE 40 mg/ml perorální suspenze vamorolon

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek AGAMREE a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AGAMREE užívat
3. Jak se přípravek AGAMREE užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek AGAMREE uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek AGAMREE a k čemu se používá

Přípravek AGAMREE je steroidní protizánětlivý léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku vamorolon.

Přípravek AGAMREE se používá k léčbě pacientů ve věku od 4 let s Duchennovou svalovou dystrofií. Duchennova svalová dystrofie je genetické onemocnění způsobené defekty v genu pro dystrofin, který za normálních okolností vytváří bílkovinu, jež udržuje svaly zdravé a silné. U pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií se tato bílkovina nevytváří a tělo není schopno zajistit růst nových svalových buněk ani nahrazovat poškozené svaly. V důsledku toho svaly v těle postupně ochabují.

Přípravek AGAMREE se používá ke stabilizaci nebo zlepšení síly svalů u pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AGAMREE užívat

Neužívejte přípravek AGAMREE

- jestliže jste alergický(á) na vamorolon nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte těžkou poruchu funkce jater,
- jestliže plánujete podstoupit očkování živými nebo živými oslabenými vakcínami (například proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám nebo planým neštovicím) nebo jste těmito vakcínami byl(a) očkovan(a) během posledních 6 týdnů. Jestliže jste již léčen(a) přípravkem AGAMREE a plánujete takové očkování, sdělte to svému lékaři.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku AGAMREE se poraďte se svým lékařem.

Změny endokrinní funkce: adrenální insuficience

Přípravek AGAMREE snižuje množství hormonu zvaného kortizol, který Vaše tělo dokáže vytvářet. Tento stav se nazývá adrenální insuficience.

- Množství přípravku AGAMREE byste neměl(a) snižovat ani ho přestat užívat bez porady se svým lékařem. Pokud množství přípravku AGAMREE náhle snížíte nebo jej přestanete užívat po dobu několika dnů, mohou se u Vás vyskytnout příznaky akutní adrenální insuficience, jako je nadměrná únava, závratě nebo zmatenost, což může být život ohrožující. Pokud změníte dávku, je možné, že lékař bude muset Vaši léčbu pečlivěji sledovat.
- Pokud jste pod neobvyklým stresem (jako je akutní infekce, traumatické zranění nebo velký chirurgický zákrok), je možné, že budete muset užívat další steroidní léčivý přípravek, aby se zabránilo akutní adrenální insuficienci. Před zahájením léčby přípravkem AGAMREE se poraďte se svým lékařem, jak postupovat v případě neobvyklého stresu.
- Pokud jste léčen(a) jiným kortikosteroidem, například prednisonem, budete moci přejít na přípravek AGAMREE ze dne na den, lékař Vám však poradí, jakou dávku přípravku AGAMREE máte užívat.
- Pokud máte typ nádoru nadledvin zvaný feochromocytom, je možné, že lékař bude muset Vaši léčbu pečlivěji sledovat.

DŮLEŽITÉ: Balení přípravku AGAMREE obsahuje kartu pacienta, ve které jsou uvedeny důležité bezpečnostní informace týkající se adrenální krize. Tuto kartu noste stále při sobě.

Zvýšení tělesné hmotnosti

- Přípravek AGAMREE může zvýšit chuť k jídlu, a tudíž i Vaši tělesnou hmotnost, zejména v prvních měsících léčby. Lékař nebo zdravotní sestra Vám před léčbou i v jejím průběhu poradí ohledně diety.

Pacienti se změněnou funkcí štítné žlázy

- Pokud máte hypotyreózu (sníženou funkci štítné žlázy) nebo hypertyreózu (zvýšenou funkci štítné žlázy), je možné, že lékař bude muset Vaši léčbu pečlivěji sledovat nebo změnit dávku.

Oftalmologické účinky

- Pokud Vy nebo někdo z Vaší rodiny máte glaukom (zvýšený nitrooční tlak), je možné, že lékař bude muset Vaši léčbu pečlivěji sledovat.

Zvýšené riziko infekcí

Přípravek AGAMREE může snížit Vaši přirozenou odolnost vůči infekcím.

- Pokud máte nižší imunitu (v důsledku syndromu imunodeficience (selhání imunity), onemocnění nebo jiných léků, které potlačují imunitní systém), je možné, že lékař bude muset Vaši léčbu pečlivěji sledovat.
- Pokud se u Vás během léčby přípravkem AGAMREE vyskytne infekce, je možné, že Vás lékař bude muset pečlivěji sledovat a bude Vás léčit dalším steroidním léčivým přípravkem.

Diabetes mellitus (cukrovka)

- Užívání přípravku AGAMREE po dobu několika let může zvýšit pravděpodobnost, že u Vás dojde k rozvoji cukrovky (diabetes mellitus). Je možné, že lékař u Vás bude pravidelně kontrolovat hladinu cukru.

Očkování

- Pokud plánujete očkování živou oslabenou nebo živou vakcínou, měl(a) byste se nechat očkovat nejméně 6 týdnů před zahájením léčby přípravkem AGAMREE.
- Pokud jste nikdy neměl(a) plané neštovice nebo proti nim nejste očkován(a), můžete se o očkování proti nim poradit se svým lékařem před zahájením léčby přípravkem AGAMREE.

Tromboembolické příhody

- Pokud se u Vás vyskytly tromboembolické příhody (krevní sraženiny v těle) nebo onemocnění, které zvyšuje riziko vzniku krevních sraženin, je možné, že lékař bude muset Vaši léčbu pečlivěji sledovat.

Porucha funkce jater

- Pokud máte onemocnění jater, je možné, že lékař Vám bude muset změnit dávku.

Děti

Přípravek AGAMREE nepodávejte dětem do 4 let, protože u této skupiny pacientů nebyl zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek AGAMREE

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z těchto léků:

- léky používané k léčbě epileptických záchvatů a neuropatické bolesti, jako je karbamazepin nebo fenytoin, neboť mohou ovlivnit účinek přípravku,
- léky používané k léčbě houbových infekcí (včetně kandidózy a aspergilózy) známé jako triazoly, jako je itraconazol a vorikonazol, neboť mohou ovlivnit účinek přípravku,
- antibiotika známá jako makrolidy (např. klarithromycin) nebo ketolidy (např. telithromycin), neboť mohou ovlivnit účinek přípravku,
- antibiotika známá jako rifamyciny (např. rifampicin), neboť mohou ovlivnit účinek přípravku,
- spironolakton nebo eplerenon, známé jako draslík šetřící diuretika (léky, které zvyšují tvorbu moči), které mohou být používány ke snížení krevního tlaku a na ochranu kardiovaskulárních funkcí, neboť mohou mít podobné účinky jako přípravek AGAMREE. Je možné, že lékař u Vás bude muset sledovat hladinu draslíku a změnit dávku těchto léků,
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), což je rostlinný léčivý přípravek používaný k léčbě deprese a emočních poruch, neboť může ovlivnit účinek přípravku.

Pokud se potřebujete nechat očkovat, poraďte se nejprve se svým lékařem (viz bod 2: „Neužívejte přípravek AGAMREE“). Po dobu nejméně 6 týdnů před zahájením léčby přípravkem AGAMREE byste neměl(a) být očkován(a) určitými typy vakcín (živých nebo živých oslabených vakcín), neboť tyto vakcíny by v této kombinaci mohly vyvolat infekci, které mají předcházet.

Přípravek AGAMREE s jídlem a pitím

Během léčby přípravkem AGAMREE byste neměl(a) jíst grapefruit ani pít grapefruitový džus, neboť to může ovlivnit účinek přípravku.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud jste těhotná, neměla byste přípravek AGAMREE užívat, pokud to jasně neurčí Váš lékař. Pokud jste žena, která by mohla otěhotnět, musíte během léčby přípravkem AGAMREE používat účinnou antikoncepci.

Studie na zvířatech prokázaly, že dlouhodobá léčba přípravkem AGAMREE může zhoršit plodnost samců a samic.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Poradte se se svým lékařem, zda s Vaším onemocněním můžete řídit vozidla, a to i jezdit na kole, a bezpečně obsluhovat stroje. Neočekává se, že by přípravek AGAMREE měl vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje.

Přípravek AGAMREE obsahuje natrium-benzoát a sodík

Přípravek AGAMREE obsahuje 1 mg natrium-benzoátu (E211) v jednom ml.

Přípravek AGAMREE obsahuje méně než 23 mg sodíku v 7,5 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek AGAMREE užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku AGAMREE závisí na Vaší tělesné hmotnosti a na Vašem věku.

Pokud jsou Vám 4 roky nebo více a Vaše tělesná hmotnost je nižší než 40 kg, obvyklá dávka je 6 mg na kg tělesné hmotnosti a užívá se jednou denně.

Pokud jsou Vám 4 roky nebo více a Vaše tělesná hmotnost je 40 kg nebo více, obvyklá dávka je 240 mg a užívá se jednou denně.

Pokud se u Vás během užívání přípravku AGAMREE vyskytnou určité nežádoucí účinky (viz bod 4), lékař může snížit dávku nebo dočasně či trvale ukončit léčbu. Pokud máte onemocnění jater, lékař může snížit dávku.

Tento léčivý přípravek se užívá ústy. Přípravek AGAMREE lze užívat s jídlem nebo bez něj (viz bod 2 „Přípravek AGAMREE s jídlem a pitím“).

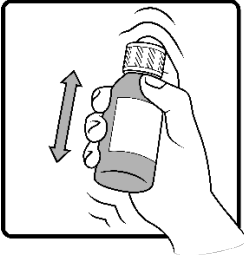
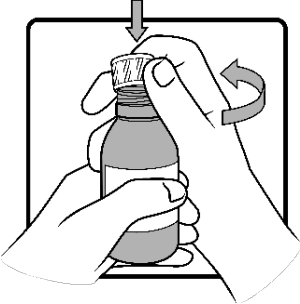
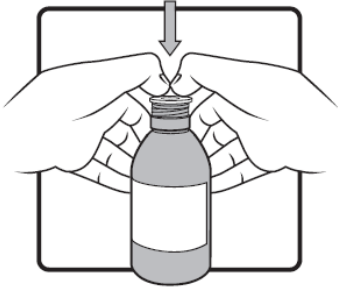
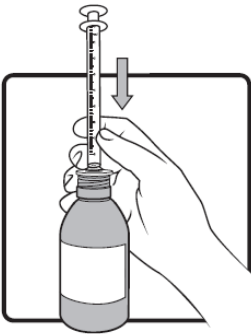
K natažení léčivého přípravku použijte jednu ze stříkaček pro perorální podání přiložených v balení. K odměřování dávek používejte pouze tyto stříkačky pro perorální podání. Lékař Vám sdělí, jaké množství přípravku musíte natáhnout pomocí stříkačky, abyste získal(a) svoji denní dávku.

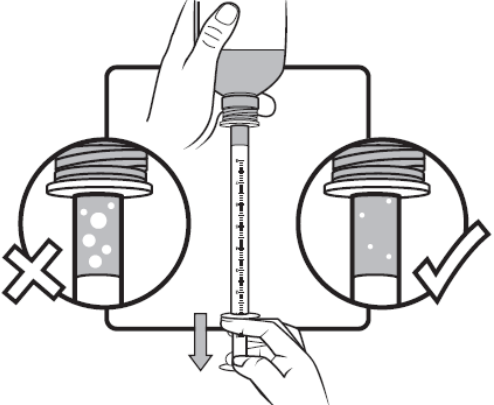
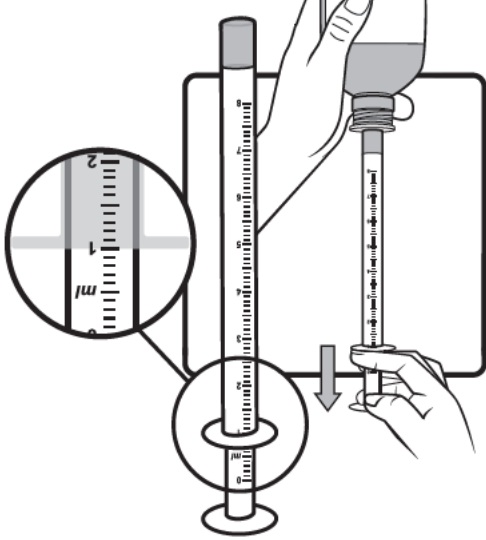
Pečující osoby mají pomoci s podáváním přípravku AGAMREE, zejména při používání stříkaček pro perorální podání k odměření a podání předepsané dávky.

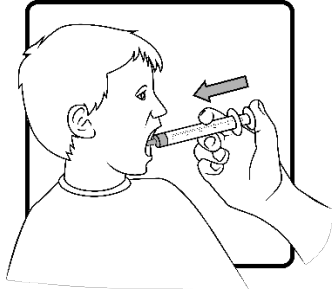
Před natažením dávky pomocí stříkačky lahvičku dobře protřepejte. Natáhněte dávku do stříkačky pro perorální podání a poté okamžitě a pomalu vyprázdněte stříkačku přímo do úst. Více informací o tom, jak správně odměřit a užít dávku, naleznete v níže uvedeném návodu. Pokud si nejste jistý(á), jak použít stříkačku pro perorální podání, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Po užití předepsané dávky stříkačku pro perorální podání rozeberte, opláchněte stříkačku i píst pod studenou tekoucí vodou a nechte je uschnout na vzduchu. Vyčištěnou stříkačku pro perorální podání uchovávejte do dalšího použití v balení. Stříkačka pro perorální podání se má používat maximálně po dobu 45 dnů. Poté ji zlikvidujte a používejte druhou stříkačku pro perorální podání přiloženou v balení. Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

JAK PŘIPRAVIT DÁVKU PERORÁLNÍ SUSPENZE PŘÍPRAVKU AGAMREE

Před užitím/podáním přípravku AGAMREE		
Krok 1	Ujistěte se, že dětský bezpečnostní uzávěr lahvičky je pevně uzavřen, a lahvičku dobře protřepejte.	
Krok 2	Silně zatlačte na dětský bezpečnostní uzávěr lahvičky, otočte jej proti směru hodinových ručiček a sejměte jej.	
Krok 3	Pevně zatlačte adaptér do lahvičky. To je třeba učinit při prvním otevření lahvičky. Poté musí adaptér zůstat v lahvičce. Pokud adaptér do lahvičky upustíte, opláchněte jej pod studenou tekoucí vodou a nechte jej schnout na vzduchu po dobu alespoň dvou hodin.	
Příprava dávky přípravku AGAMREE		
Krok 4	Držte lahvičku ve svislé poloze. Stlačte píst stříkačky pro perorální podání až dolů až k jejímu hrotu předtím, než hrot stříkačky pro perorální podání zasunete do adaptéru na lahvičce. Poté hrot stříkačky pevně zasuněte do otvoru adaptéru na lahvičce.	

Krok 5	Přidržte stříkačku pro perorální podání a opatrně obraťte lahvičku dnem vzhůru. Pomalou vytahujte píst, dokud do stříkačky pro perorální podání nenatáhnete požadované množství přípravku. Pokud jsou ve stříkačce pro perorální podání velké vzduchové bubliny (jako je znázorněno na obrázku vlevo) nebo pokud jste natáhl(a) nesprávnou dávku přípravku AGAMREE, držte lahvičku ve svislé poloze a zasuňte hrot stříkačky pevně do adaptéru na lahvičce. Stlačte píst úplně dolů, aby přípravek AGAMREE znovu natekl do lahvičky, a opakujte kroky 4 až 6.	
Krok 6	Zkontrolujte dávku v mililitrech (ml) předepsanou lékařem. Na stupnici na pístu přečtěte dávku v mililitrech (ml), jak je znázorněno na obrázku vpravo. Na zobrazené stupnici odpovídá každá čárka 0,1 ml. Na obrázku je zobrazena jako příklad dávka 1 ml. Neužívejte více než předepsanou denní dávku.	
Krok 7	Celou lahvičku otočte dnem dolů a stříkačku pro perorální podání opatrně vyjměte z lahvičky. Nedržte stříkačku pro perorální podání za píst, protože by se z ní mohl uvolnit.	

Podání přípravku AGAMREE		
Krok 8	Před podáním přípravek nemíchejte s žádnou tekutinou. Pacient musí při užívání přípravku sedět ve vzpřímené poloze. Vyprázdněte stříkačku přímo do úst. Jemně zatlačte na píst, aby se stříkačka vyprázdnila. Netlačte na píst příliš velkou silou. Aby se zabránilo riziku udušení, nestříkejte přípravek do zadní části úst ani hrdla.	
Po podání přípravku AGAMREE		
Krok 9	Po každém použití lahvičku uzavřete dětským bezpečnostním uzávěrem.	
Krok 10	Před dalším použitím stříkačku pro perorální podání rozeberte, opláchněte ji pod studenou tekoucí vodou a nechte uschnout na vzduchu. Jednu stříkačku pro perorální podání dodávanou s přípravkem AGAMREE lze používat maximálně po dobu 45 dnů.	

Enterální výživová sonda

Přípravek AGAMREE lze podávat enterální výživovou sondou podle pokynů přiložených k sadě enterální výživové sondy. Je třeba použít obvyklou předepsanou dávku přípravku AGAMREE, ředění není potřeba. Nemíchejte s tekutou stravou ani s jinými přípravky. Sondy je nutné propláchnout před podáním přípravku AGAMREE i po něm pomocí stříkačky, která je součástí sady enterální výživové sondy. K propláchnutí sondy je třeba použít nejméně 20 ml vody.

Jestliže jste užil(a) více přípravku AGAMREE, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) příliš velké množství přípravku AGAMREE, obraťte se s žádostí o radu na svého lékaře nebo nemocnici; ukažte jim obal přípravku AGAMREE a tuto příbalovou informaci. Může být zapotřebí lékařské ošetření.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek AGAMREE

Přípravek AGAMREE již neužívejte a dávku neopakujte.

Užijte další dávku jako obvykle.

Pokud máte obavy, poraďte se se svým zdravotnickým pracovníkem.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek AGAMREE

Užívejte přípravek AGAMREE tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Před ukončením léčby přípravkem AGAMREE se poraďte se svým lékařem, neboť dávku je zapotřebí snižovat postupně, aby se zabránilo nežádoucím účinkům.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Léčba přípravkem AGAMREE vede k adrenální insuficienci. Před zahájením léčby přípravkem AGAMREE se poraďte se svým lékařem (více informací viz bod 2).

Následující nežádoucí účinky byly u přípravku AGAMREE hlášeny jako velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- kulatější, nateklý obličej (Cushingův syndrom),
- zvýšená tělesná hmotnost,
- zvýšená chuť k jídlu,
- podrážděnost,
- zvracení.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny jako časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- bolest břicha,
- bolest horní poloviny břicha,
- průjem,
- bolest hlavy.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek AGAMREE uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Po prvním otevření přípravku AGAMREE uchovávejte lahvičku ve svislé poloze v chladničce (2 °C – 8 °C). Přípravek lze uchovávat v chladničce po dobu 3 měsíců.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek zlikvidujte do 3 měsíců po prvním otevření lahvičky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek AGAMREE obsahuje

Léčivou látkou je vamorolon. Jeden ml perorální suspenze obsahuje 40 mg vamorolonu.

Dalšími složkami jsou: monohydrát kyseliny citronové (E 330), hydrogenfosforečnan sodný (E 339), glycerol (E 422), pomerančové aroma, čištěná voda, natrium-benzoát (E 211) (viz bod 2 „Přípravek AGAMREE obsahuje natrium-benzoát“), sukralóza (E 955), xanthanová klovatina (E 415) a kyselina chlorovodíková (k úpravě pH). Viz bod 2 „Přípravek AGAMREE obsahuje natrium-benzoát a sodík“.

Jak přípravek AGAMREE vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek AGAMREE je bílá až téměř bílá perorální suspenze. Je dodáván v jantarově zabarvené skleněné lahvičce s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem s vložkou z polyethylenu o nízké hustotě. Lahvička obsahuje 100 ml perorální suspenze. Jedno balení obsahuje jednu lahvičku, adaptér do lahvičky a dvě identické dávkovací stříkačky pro perorální podání. Stříkačky pro perorální podání mají stupnici od 0 do 8 ml (po 0,1 ml).

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.