

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AGAMREE 40 mg/ml zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiesiny zawiera 40 mg wamorolonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Zawiesina zawiera 1 mg sodu benzoesanu (E 211) w każdym mililitrze.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Zawiesina barwy białej lub białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy AGAMREE jest wskazany do stosowania w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ang. *Duchenne muscular dystrophy*, DMD) u pacjentów w wieku 4 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym AGAMREE powinien rozpocząć wyłącznie lekarz specjalista mający doświadczenie w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a.

Dawkowanie

Zalecana dawka wamorolonu wynosi 6 mg/kg mc. raz na dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg.

U pacjentów o masie ciała powyżej 40 kg zalecana dawka wamorolonu wynosi 240 mg (co odpowiada 6 ml) raz na dobę.

Dawkę dobową można zmniejszyć do 4 mg/kg mc./dobę lub 2 mg/kg mc./dobę w zależności od indywidualnej tolerancji produktu. Pacjenci powinni być leczeni najwyższą tolerowaną dawką w zakresie dawek.

Tabela 1: Tabela dawkowania

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

Nie wolno nagle zmniejszać dawki wamorolonu, jeśli był podawany dłużej niż przez tydzień (patrz punkt 4.4). Redukcja dawki powinna odbywać się stopniowo, w ciągu kilku tygodni, na każdym etapie o około 20% w stosunku do poprzedniej wielkości dawki. Czas trwania każdego etapu redukcji należy dostosować w zależności od indywidualnej tolerancji.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Zalecana dobową dawką wamorolonu dla pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugha) wynosi 2 mg/kg mc./dobę dla pacjentów o masie ciała do 40 kg i 80 mg dla pacjentów o masie ciała 40 kg lub większej (patrz punkt 5.2). Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie powinni być leczeni wamorolonem. Patrz punkty 4.3 i 4.4.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego AGAMREE u dzieci w wieku poniżej 4 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy AGAMREE jest przeznaczony do stosowania doustnego. Produkt leczniczy AGAMREE można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku (patrz punkt 5.2).

Zawiesina doustna wymaga ponownej dyspersji poprzez wstrząśnięcie butelką przed podaniem dawki.

Do odmierzania dawki produktu leczniczego AGAMREE w ml należy używać wyłącznie strzykawki doustnej dołączonej do produktu leczniczego. Po pobraniu odpowiedniej dawki do strzykawki doustnej należy ją wprowadzić bezpośrednio do ust.

Po użyciu strzykawkę doustną należy rozmontować, opłukać pod bieżącą zimną wodą z kranu i wysuszyć na powietrzu. Strzykawkę doustną należy przechowywać w pudełku do następnego użycia. Strzykawkę doustną można używać przez maksymalnie 45 dni, a następnie należy ją wyrzucić i użyć drugiej strzykawki doustnej umieszczonej w opakowaniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha).

Stosowanie szczepionek żywych lub atenuowanych w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego trakcie (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmiany w funkcjonowaniu układu hormonalnego

Wamorolon powoduje zmiany w funkcjonowaniu układu hormonalnego, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania.

Ponadto u pacjentów ze zmianami czynności tarczycy lub guzem chromochłonnym może występować zwiększone ryzyko oddziaływania na układ hormonalny.

Ryzyko niewydolności nadnercza

Wamorolon powoduje zależną od dawki i odwracalną supresję osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. *hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA), potencjalnie powodując wtórną niewydolność nadnerczy, która może utrzymywać się przez miesiące po przerwaniu długotrwałego leczenia. Stopień przewlekłej niewydolności nadnerczy jest różny u poszczególnych pacjentów i zależy od dawki i czasu trwania leczenia.

Ostra niewydolność nadnerczy (znana również jako przełom nadnerczowy) może pojawić się w okresie nasilonego stresu lub w przypadku nagłego zmniejszenia dawki lub odstawienia wamorolonu. Stan ten może prowadzić do zgonu. Objawy przełomu nadnerczowego mogą obejmować nadmierne zmęczenie, nagłe osłabienie, wymioty, zawroty głowy lub dezorientację. Ryzyko to maleje w przypadku stopniowej redukcji dawki w trakcie jej zmniejszania lub zaprzestania leczenia (patrz punkt 4.2).

W okresach nasilonego stresu, takich jak ostre zakażenia, urazy lub zabiegi chirurgiczne, pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów ostrej niewydolności nadnerczy, a regularne stosowanie produktu leczniczego AGAMREE powinno być tymczasowo uzupełnione hydrokortyzonem o działaniu ogólnoustrojowym, aby zapobiec ryzyku wystąpienia przełomu nadnerczowego. Brak dostępnych danych dotyczących wpływu zwiększenia dawki produktu leczniczego AGAMREE w sytuacji nasilonego stresu.

Pacjentowi należy zalecić noszenie przy sobie karty ostrzeżeń dla pacjenta zawierającej ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania, które pomogą we wczesnym rozpoznaniu i leczeniu przełomu nadnerczowego.

Po nagłym odstawieniu glikokortykoidów może również wystąpić „zespół odstawienia” steroidów, pozornie niezwiązany z niewydolnością kory nadnerczy. Zespół ten obejmuje objawy, takie jak utrata łaknienia, nudności, wymioty, ospałość, ból głowy, gorączka, ból stawów, łuszczenie się skóry, bóle mięśni lub utrata masy ciała. Uważa się, że skutki te wynikają z nagłej zmiany stężenia glikokortykoidów, a nie z niskiego stężenia glikokortykoidów.

Zmiana leczenia z glikokortykoidów na produkt leczniczy AGAMREE

Leczenie doustnymi glikokortykoidami (takimi jak prednizon lub deflazakort) można zmienić u pacjentów na produkt leczniczy AGAMREE bez konieczności przerywania leczenia lub okresu uprzedniej redukcji dawki glikokortykoidów. Pacjenci, którzy wcześniej w sposób stały stosowali glikokortykoidy, powinni przejść na leczenie produktem leczniczym AGAMREE w dawce 6 mg/kg mc./dobę, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia przełomu nadnerczowego.

Przyrost masy ciała

Stosowanie wamorolonu wiąże się ze wzrostem apetytu i przyrostem masy ciała w zależności od dawki, głównie w pierwszych miesiącach leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym AGAMREE i w jego trakcie należy zapewnić dopasowane do wieku wskazówki żywieniowe, zgodnie z ogólnymi zaleceniami dotyczącymi zasad odżywiania się pacjentów z DMD.

Uwagi dotyczące stosowania u pacjentów ze zmienioną czynnością tarczycy

Klirens metaboliczny glikokortykoidów może być zmniejszony u pacjentów z niedoczynnością tarczycy i zwiększony u pacjentów z nadczynnością tarczycy. Nie wiadomo, czy wpływ na wamorolon jest taki sam, jednak zmiany stanu tarczycy u pacjenta mogą wymagać dostosowania dawki.

Skutki okulistyczne

Glikokortykoidy mogą wywoływać zaćmę podtorebkową tylną, jaskrę z potencjalnym uszkodzeniem nerwów wzrokowych i mogą zwiększać ryzyko wtórnych zakażeń oczu powodowanych przez bakterie, grzyby lub wirusy.

Nie wiadomo, czy istnieje ryzyko wystąpienia skutków okulistycznych w związku ze stosowaniem produktu leczniczego AGAMREE.

Zwiększone ryzyko zakażeń

Supresja odpowiedzi zapalnej i czynności układu odpornościowego może zwiększać podatność na zakażenia i ich nasilenie. Może dojść do aktywacji utajonych zakażeń lub zaostrzenia współistniejących zakażeń. Postać kliniczna może często mieć nietypowy charakter, a ciężkie zakażenia mogą być zamaskowane i mogą osiągnąć zaawansowane stadium przed ich rozpoznaniem. Zakażenia te mogą być ciężkie, a czasami śmiertelne.

Chociaż w badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ani nasilenia zakażeń podczas stosowania wamorolonu, ograniczone doświadczenia długoterminowe nie pozwalają na wykluczenie zwiększonego ryzyka zakażeń.

Należy monitorować rozwój zakażeń. U pacjentów z objawami zakażenia podczas długotrwałego leczenia wamorolonem należy stosować strategie diagnostyczne i terapeutyczne. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zakażeniami, u których stosowany jest wamorolon, należy rozważyć suplementację hydrokortyzonem.

Cukrzyca

Długotrwałe leczenie kortykosteroidami może zwiększać ryzyko zachorowania na cukrzycę.

W badaniach klinicznych nad wamorolonem nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie zmian metabolizmu glukozy, a dane długoterminowe są ograniczone. U pacjentów długoterwale leczonych wamorolonem należy regularnie kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Szczepienia

Odpowiedź na żywe lub żywe atenuowane szczepionki może ulec zmianie u pacjentów leczonych glikokortykoidami.

Ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego AGAMREE jest nieznane.

Żywe szczepionki atenuowane lub żywe szczepionki należy podawać co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym AGAMREE.

U pacjentów, którzy nie chorowali wcześniej na ospę wietrzną lub niezaszczepionych na tę chorobę, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym AGAMREE należy wykonać szczepienie przeciw wirusowi półpaśca.

Incydenty zakrzepowo-zatorowe

W badaniach obserwacyjnych dotyczących glikokortykoidów wykazano podwyższone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej (w tym żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej), zwłaszcza w przypadku wyższych skumulowanych dawek glikokortykoidów.

Ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego AGAMREE jest nieznane. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego AGAMREE u pacjentów, u których występują zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, lub którzy mają predyspozycje do takich zaburzeń.

Anafilaksja

U pacjentów otrzymujących terapię glikokortykoidami odnotowano rzadkie przypadki anafilaksji.

Wamorolon wykazuje podobieństwa strukturalne do glikokortykoidów i należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów o znanej nadwrażliwości na glikokortykoidy.

Zaburzenia czynności wątroby

Wamorolonu nie badano u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby (klasa C według klasyfikacji Childa-Pugha) w wywiadzie i nie wolno go stosować u tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Substraty UGT

Potencjał interakcji z substratami UGT nie został w pełni oceniony, w związku z czym należy unikać wszystkich inhibitorów UGT jako leków towarzyszących i stosować je z ostrożnością, jeżeli jest to konieczne z medycznego punktu widzenia.

Substancje pomocnicze

Sodu benzoesan

Ten produkt leczniczy zawiera 1 mg sodu benzoesanu w każdym 1 ml, co odpowiada 100 mg/100 ml.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 7,5 ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Wamorolon działa jako antagonist receptoru mineralokortykoidowego. Stosowanie wamorolonu w skojarzeniu z antagonistą receptora mineralokortykoidowego może zwiększać ryzyko wystąpienia

hiperkaliemii. Nie zaobserwowano przypadków hiperkalemii u pacjentów stosujących wamorolon w monoterapii lub w skojarzeniu z eplerenonem lub spironolaktonem. Zaleca się monitorowanie stężenia potasu w ciągu miesiąca po rozpoczęciu stosowania skojarzenia wamorolonu z antagonistą receptora mineralokortykoidowego. W przypadku hiperkaliemii należy rozważyć zmniejszenie dawki antagonisty receptora mineralokortykoidowego.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na wamorolon

Jednoczesne podawanie z silnym inhibitorem CYP3A4 itrakonazolem prowadziło do 1,45-krotnego zwiększenia pola powierzchni pod krzywą stężenia wamorolonu w osoczu u zdrowych osób. Zalecana dawka wamorolonu podawanego z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. telitromycyną, klarytromycyną, worykonazolem, sokiem grejpfrutowym) wynosi 4 mg/kg mc./dobę.

Silne induktory CYP3A4 lub silne induktory PXR (np. karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna, ziele dziurawca) mogą zmniejszać stężenie wamorolonu w osoczu i prowadzić do braku skuteczności, dlatego należy rozważyć alternatywne metody leczenia, które nie są silnymi induktorami aktywności CYP3A4. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z umiarkowanym induktorem PXR lub CYP3A4 z uwagi na istotne zmniejszenie stężenia wamorolonu w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania wamorolonu u kobiet w ciąży. Badania szkodliwego wpływu na rozrodczość zwierząt nie zostały przeprowadzone z użyciem wamorolonu. W badaniach na zwierzętach stosowanie glikokortykokoidów wiązało się z różnymi rodzajami wad rozwojowych (roszczep podniebienia, wady szkieletu), jednak ich znaczenie u ludzi jest nieznane.

Produktu leczniczego AGAMREE nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia wamorolonem.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie leczenia produktem leczniczym AGAMREE.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania wamorolonu lub jego metabolitów do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Podczas leczenia produktem leczniczym AGAMREE należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu wamorolonu na płodność.

Długotrwałe leczenie wamorolonem ograniczało płodność samców i samic psów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy AGAMREE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w związku ze stosowaniem wamorolonu w dawce 6 mg/kg mc./dobę są cechy cushingoidalne (28,6%), wymioty (14,3%), wzrost masy ciała (10,7%) i drażliwość (10,7%). Reakcje te są zależne od dawki, zazwyczaj zgłaszane są w pierwszych miesiącach leczenia i zwykle ulegają zmniejszeniu lub ustabilizowaniu się wraz z upływem czasu podczas ciągłego leczenia.

Wamorolon powoduje supresję osi podwzgórze-przysadka-nadnercze, co jest skorelowane z dawką i czasem trwania leczenia. Ostra niewydolność nadnerczy (przełom nadnerczowy) to ciężkie działanie, które może wystąpić w okresie nasilonego stresu lub w przypadku nagłego zmniejszenia lub wycofania dawki wamorolonu (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane są wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania. Tabela zawiera działania niepożądane u pacjentów leczonych w badaniu z grupą kontrolną placebo z udziałem pacjentów leczonych wamorolonem w dawce 6 mg/kg/dobę (grupa 1). Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) (w tym przypadki odizolowane), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Działanie niepożądane (preferowany termin)	Częstość występowania
Zaburzenia endokrynologiczne	Cechy cushingoidalne	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Przyrost masy ciała Zwiększone łaknienie	Bardzo często
Zaburzenia psychiczne	Drażliwość	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty Ból brzucha Ból w nadbrzuszu Biegunka	Bardzo często Często Często Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często

Opis wybranych działań niepożądanych

Cechy cushingoidalne

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem wamorolonu w dawce 6 mg/kg mc./dobę (28,6%) były cechy cushingoidalne (hiperkortyzolizm). Częstość występowania cech cushingoidalnych była mniejsza w grupie przyjmującej wamorolon w dawce 2 mg/kg mc./dobę (6,7%). W badaniu klinicznym cechy cushingoidalne zgłaszano jako „przyrost masy ciała na twarzy” o nasileniu łagodnym do umiarkowanego lub „zaokrągloną twarz”. U większości pacjentów w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia wystąpiły cechy cushingoidalne (28,6% w miesiącach od 0 do 6 w porównaniu z 3,6% w miesiącach od 6 do 12 w przypadku stosowania wamorolonu w dawce 6 mg/kg mc./dobę), które nie skutkowały przerwaniem leczenia.

Zaburzenia zachowania

Zaburzenia zachowania zgłaszano w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia z większą częstością w przypadku wamorolonu w dawce 6 mg/kg/dobę (21,4%) niż w przypadku wamorolonu w dawce 2 mg/kg mc./dobę (16,7%) lub placebo (13,8%), ze względu na zwiększoną częstość zdarzeń określanych jako łagodna drażliwość (10,7% w przypadku dawki 6 mg/kg mc./dobę, żaden pacjent w przypadku dawki 2 mg/kg mc./dobę lub placebo). Większość zaburzeń zachowania wystąpiło w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia i ustąpiło bez przerywania leczenia. Pomiędzy 6. a 12. miesiącem

częstość zaburzeń zachowania zmniejszyła się w przypadku obu dawek wamorolonu (10,7% dla wamorolonu w dawce 6 mg/kg mc./dobę i 7,1% dla wamorolonu w dawce 2 mg/kg mc./dobę).

Przyrost masy ciała

Wamorolon jest związany ze zwiększeniem apetytu i masy ciała. Większość zdarzeń związanych ze zwiększeniem masy ciała w grupie otrzymującej wamorolon w dawce 6 mg/kg mc./dobę obserwowano w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia (17,9% w miesiącach 0 do 6 w porównaniu z 0% w miesiącach od 6 do 12). Zwiększenie masy ciała było podobne w grupie otrzymującej wamorolon w dawce 2 mg/kg mc./dobę (3,3%) i placebo (6,9%). Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy zapewnić odpowiednie do wieku zalecenia żywieniowe zgodnie z ogólnymi zaleceniami dotyczącymi zasad odżywiania się pacjentów z DMD (patrz punkt 4.4).

Objawy przedmiotowe i podmiotowe dotyczące odstawienia

Nagle zmniejszenie lub odstawienie dobowej dawki wamorolonu po leczeniu przez okres dłuższy niż jeden tydzień może prowadzić do przełomu nadnerczowego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane wśród dzieci i młodzieży z DMD leczonych wamorolonem były podobne pod względem częstości i rodzaju u pacjentów w wieku 4 lat i starszych.

Rodzaj i częstość działań niepożądanych u pacjentów w wieku powyżej 7 lat były spójne z tymi obserwowanymi u pacjentów w wieku od 4 do 7 lat. Nie ma dostępnych informacji na temat wpływu wamorolonu na dojrzewanie.

Większą częstość występowania problemów z zachowaniem obserwowano u pacjentów w wieku <5 lat w porównaniu z pacjentami w wieku ≥ 5 lat leczonych wamorolonem w dawce 2-6 mg/kg mc./dobę.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W razie ostrego przedawkowania stosuje się natychmiastowe leczenie wspomagające i objawowe. Można rozważyć przeprowadzenie płukania żołądka lub wywołanie wymiotów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: jeszcze nieprzydzielona, kod ATC: **jeszcze nie przydzielony**

Mechanizm działania

Wamorolon jest dysocjacyjnym kortykosteroidem, który selektywnie wiąże się z receptorem glikokortykoidowym, co wywołuje działanie przeciwzapalne poprzez hamowanie transkrypcji genów za pośrednictwem NF- κ B, lecz prowadzi do mniejszej aktywacji transkrypcyjnej innych genów. Ponadto wamorolon hamuje aktywację receptora mineralokortykoidowego przez aldosteron. Ze względu na swoją specyficzną strukturę, wamorolon prawdopodobnie nie jest substratem dla

dehydrogenaz 11 β -hydroksysteroidowych i dlatego nie podlega miejscowej amplifikacji tkankowej. Dokładny mechanizm, poprzez który wamorolon wywiera swoje działanie terapeutyczne u pacjentów z DMD, nie jest znany.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych wamorolon powodował zależne od dawki zmniejszenie porannego stężenia kortyzolu. W badaniach klinicznych nad wamorolonem obserwowano zależne od dawki zwiększenie stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu, liczby erytrocytów, liczby leukocytów i liczby limfocytów. Nie zaobserwowano żadnych istotnych zmian w średniej liczbie neutrofilii ani niedojrzałych granulocytów. Wartości lipoprotein wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*, HDL) cholesterolu i trójglicerydów zwiększały się w sposób zależny od dawki. Nie stwierdzono istotnego wpływu na metabolizm glukozy w okresie do 30 miesięcy leczenia.

W przeciwieństwie do kortykosteroidów, wamorolon nie powodował zmniejszenia metabolizmu kostnego mierzonego za pomocą markerów przebudowy tkanki kostnej ani znaczącego zmniejszenia parametrów mineralizacji kości kręgowych za pomocą absorpcjometrii rentgenowskiej z podwójną energią (ang. *Dual-Energy X-Ray Absorptiometry*, DXA) po 48 tygodniach w badaniach klinicznych. Ryzyko złamań kości u pacjentów z DMD leczonych wamorolonem nie zostało ustalone.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego AGAMREE w leczeniu DMD oceniano w badaniu 1, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, z grupą kontrolną otrzymującą placebo i z grupą kontrolną aktywną, trwającym 24 tygodnie, po którym nastąpiła faza przedłużenia leczenia metodą podwójnie ślepej próby. Badana populacja składała się ze 121 dzieci i młodzieży płci męskiej, którzy w momencie włączenia do badania byli w wieku od 4 do <7 lat, nie otrzymywali kortykosteroidów i byli pacjentami ambulatoryjnymi z potwierdzonym rozpoznaniem DMD.

W badaniu 1 zrandomizowano 121 pacjentów do jednej z następujących grup leczenia: wamorolon 6 mg/kg mc./dobę (n = 30), wamorolon 2 mg/kg mc./dobę (n = 30), aktywny lek porównawczy – prednizon 0,75 mg/kg/dobę (n = 31) lub placebo (n = 30). Po 24 tygodniach (okres 1, pierwszorzędowa analiza skuteczności) pacjenci, którzy otrzymywali prednizon lub placebo, zostali ponownie przypisani zgodnie z pierwotnie określonym schematem randomizacji do wamorolonu 6 mg/kg mc./dobę albo 2 mg/kg mc./dobę przez dodatkowe 20 tygodni leczenia (okres 2).

W badaniu 1 analizowano skuteczność poprzez ocenę zmiany, od wartości wyjściowej do 24. tygodnia, wyniku testu prędkości wstawania (ang. *Time to Stand Test*, TTSTAND) dla wamorolonu w dawce 6 mg/kg mc./dobę w porównaniu z placebo. Wstępnie określona hierarchiczna analiza istotnych drugorzędowych punktów końcowych składała się ze zmiany w stosunku do wartości wyjściowej prędkości TTSTAND dla wamorolonu w dawce 2 mg/kg mc./dobę w porównaniu z grupą placebo, zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w dystansie 6-minutowego testu chodu (ang. *6 Minute Walk Test*, 6MWT) dla wamorolonu w dawce 6 mg/kg mc./dobę, a następnie 2 mg/kg mc./dobę w porównaniu z placebo.

Leczenie wamorolonem w dawce 6 mg/kg mc./dobę i 2 mg/kg mc./dobę spowodowało statystycznie istotną poprawę w zakresie zmiany prędkości TTSTAND i zmiany dystansu 6MWT między wartością wyjściową a tygodniem 24. w porównaniu z placebo (patrz tabela 2). Badanie 1 nie zostało opracowane w celu utrzymania ogólnego poziomu błędów typu I dla porównań każdej grupy wamorolonu z prednizonem, w związku z czym na wykresie 1 przedstawiono ogólną ocenę różnic w leczeniu w punktach końcowych, wyrażoną jako procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej z 95% przedziałami ufności dla tych punktów końcowych.

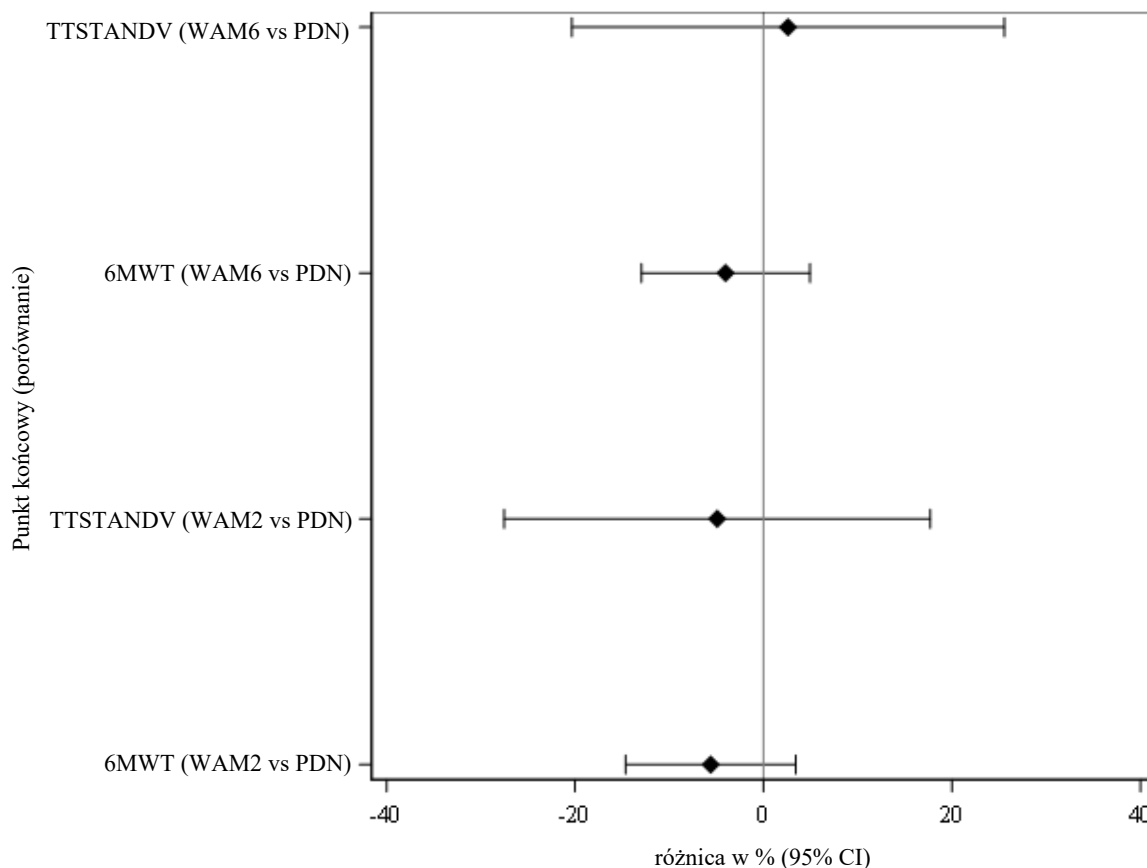
Tabela 3: Analiza zmiany w stosunku do wartości wyjściowej po stosowaniu wamorolonu w dawce 6 mg/kg mc./dobę lub wamorolonu w dawce 2 mg/kg mc./dobę w porównaniu z placebo w tygodniu 24. (badanie 1)

Prędkość TTSTAND (wstawanie/s) / TTSTAND w sekundach (s/wstawanie)	Placebo	Wam 2 mg/kg mc./dobę	Wam 6 mg/kg mc./dobę	Pred 0,75 mg/kg mc./dobę
Średnia wartość wyjściowa (wstawanie/s)	0,20	0,18	0,19	0,22
Średnia wartość wyjściowa (s/wstawanie)	5,555	6,07	5,97	4,92
Średnia zmiana po 24 tygodniach				
Wstawanie/s	-0,012	0,031	0,046	0,066
Poprawa w zakresie s/wstawanie	-0,62	0,31	1,05	1,24
Różnica w porównaniu z placebo*				
Wstawanie/s	-	0,043 (0,007 ; 0,079)	0,059 (0,022 ; 0,095)	nie podano
s/wstawanie		0,927 (0,042 ; 1,895)	1,67 (0,684 ; 2,658)	nie podano
wartość p	-	0,020	0,002	nie podano
Odległość 6MWT (w metrach)	Placebo	Wam 2 mg/kg mc./dobę	Wam 6 mg/kg mc./dobę	Pred 0,75 mg/kg mc./dobę
Średnia wyjściowa (m)	354,5	316,1	312,5	343,3
Średnia zmiana po 24 tygodniach	-11,4	+25,0	+24,6	+44,1
Różnica w porównaniu z placebo*				
Wstawanie/s	-	36,3 (8,3 ; 64,4)	35,9 (8,0 ; 63,9)	nie podano
wartość p	-	0,011	0,012	nie podano

Średnie zmiany i różnice to oparte na modelu średnie najmniejszych kwadratów (ang. *least-squares means*, LSM) i średnie różnice.

Liczby dodatnie oznaczają poprawę w porównaniu z wartością wyjściową. *Różnice w LSM przedstawiono w przypadku 95% CI

Rysunek 1 Porównanie wamorolonu i prednizonu w badaniach na czas funkcji motorycznych, analizowane jako procentowe zmiany w stosunku do wartości wyjściowej (populacja mITT-1)



Dane z badań są standaryzowane przy użyciu procentowej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej jako punktu końcowego. Zmiany procentowe oblicza się jako $(\text{wartość przy wizycie} - \text{wartość wyjściowa}) / \text{wartość wyjściowa} \times 100\%$. VAM: Wamorolon, PDN: Prednizon
Wszystkie wartości zmiany procentowej z dwóch punktów końcowych są wprowadzane do jednego modelu statystycznego (MMRM).

W przypadku wamorolonu w dawce 6 mg/kg mc./dobę poprawa we wszystkich badanych pomiarach czynności kończyn dolnych obserwowana po 24 tygodniach była w dużej mierze utrzymywana przez 48 tygodni leczenia, natomiast wyniki dotyczące skuteczności dla dawki wamorolonu 2 mg/kg mc./dobę były raczej niespójne ze spadkami istotnych parametrów wyników czynnościowych w 48. tygodniu, tj. prędkości TTSTAND i 6MWT, osiągając klinicznie istotne różnice w porównaniu z wamorolonem w dawce 6 mg/kg mc./dobę, ale tylko minimalny spadek wyniku NSAA.

Wydaje się, że pacjentom, którym w trakcie badania 1 zmieniono leczenie z prednizonu w dawce 0,75 mg/kg mc./dobę w okresie 1 na wamorolon w dawce 6 mg/kg mc./dobę w okresie 2, zachowują korzyści w zakresie punktów końcowych dotyczących funkcji motorycznej, natomiast spadek zaobserwowano u pacjentów, którym zmieniono leczenie na wamorolon w dawce 2 mg/kg mc./dobę.

W punkcie wyjściowym u dzieci w grupach leczonych wamorolonem odnotowano niższy wzrost (mediana -0,74 SD i -1,04 SD wg skali wzrostu w grupach otrzymujących odpowiednio 2 mg/kg mc./dobę i 6 mg/kg mc./dobę) niż dzieci otrzymujące placebo (-0,54 SD) lub prednizon 0,75 mg/kg/dobę (0,56 SD). Zmiana percentyla wzrostu i wskaźnika Z-score wzrostu była podobna u dzieci leczonych wamorolonem lub placebo przez 24 tygodnie, natomiast w przypadku prednizonu wartości te uległy zmniejszeniu. W badaniu percentyle wzrostu i Z-score nie zmniejszyły się podczas 48-tygodniowego okresu badania stosowania wamorolonu. Zmiana z prednizonu po 24 tygodniach w

okresie 1 na wamorolon w okresie 2 doprowadziła do zwiększenia średniej i mediany wzrostu Z-score do 48. tygodnia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wamorolon jest dobrze wchłaniany i szybko dystrybuowany w tkankach. Po podaniu doustnym wraz z posiłkiem mediana wartości T_{max} wynosi około 2 godziny (zakres: 0,5 do 5 godzin).

Wpływ pokarmów

Jednoczesne podawanie wamorolonu z posiłkiem powodowało zmniejszenie wartości C_{max} o maksymalnie 8% i opóźnienie T_{max} o 1 godzinę w porównaniu do podania na czczo. Całkowite wchłanianie ogólnoustrojowe mierzone za pomocą AUC wzrastało o 14% w przypadku przyjmowania wamorolonu z posiłkiem. Obserwowane różnice we wchłanianiu nie prowadzą do klinicznie istotnych różnic w ekspozycji, w związku z czym wamorolon można podawać niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wamorolonu u pacjenta z DMD o masie ciała 20 kg przyjmującego wamorolon wynosi 28,5 L na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. Wiązanie z białkami w warunkach *in vitro* wynosi 88,1%. Stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosi około 0,87.

Metabolizm

Wamorolon jest metabolizowany przez wiele szlaków fazy I i fazy II, takich jak glukuronidacja, hydroksylacja i redukcja. Główne metabolity w osoczu i moczu powstają w wyniku bezpośredniej glukuronidacji oraz uwodornienia z następczą glukuronidacją. Udział specyficznych enzymów UGT i CYP w metabolizmie wamorolonu nie został ostatecznie wykazany.

Eliminacja

Główną drogą eliminacji jest metabolizm z późniejszym wydalaniem metabolitów z moczem i kałem. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej klirens wamorolonu u pacjenta z DMD o masie ciała 20 kg przyjmującego wamorolon, wynosi 58 L/h. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wamorolonu u dzieci z DMD wynosi około 2 godzin.

Około 30% dawki wamorolonu jest wydalane z kałem (15,4% w postaci niezmienionej), a 57% dawki wamorolonu jest wydalane z moczem w postaci metabolitów (< 1 % w postaci niezmienionej). Głównymi metabolitami w moczu są glukuronidy.

Liniowość/nieliniowość

Parametry farmakokinetyczne mają charakter liniowy, a ekspozycja na wamorolon wzrasta proporcjonalnie do pojedynczej dawki lub wielu dawek. Podczas wielokrotnego podawania wamorolon nie ulega kumulacji.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ umiarkowanego zaburzenia czynności wątroby (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugha) wamorolonu badano u ludzi. Wartości C_{max} i AUC_{0-inf} wamorolonu były około 1,7- i 2,6-krotnie wyższe u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu ze zdrowymi osobami dorosłymi dobranymi pod względem wieku, masy ciała i płci. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawkę produktu leczniczego AGAMREE należy zmniejszyć do

2 mg/kg mc./dobę w przypadku pacjentów o masie ciała do 40 kg oraz do 80 mg w przypadku pacjentów o masie ciała co najmniej 40 kg.

Na podstawie dostępnych danych stwierdzono, że wzrost ekspozycji na wamorolon jest proporcjonalny do nasilenia zaburzeń czynności wątroby. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie oczekuje się istotnego zwiększenia ekspozycji, dlatego nie zaleca się dostosowywania dawki.

Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania wamorolonu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) i nie należy podawać wamorolonu tym pacjentom (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Brak doświadczenia klinicznego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wamorolon nie jest wydalany przez nerki w postaci niezmienionej, a wzrost narażenia spowodowany zaburzeniami czynności nerek uważa się za mało prawdopodobny.

Interakcje zależne od transportera

Wamorolon nie jest inhibitorem P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 ani BSEP. W warunkach *in vitro* wamorolon wykazuje słabe hamowanie aktywności transporterów OAT3 i MATE2-K. Wamorolon nie jest substratem P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K ani BSEP.

Dzieci i młodzież

W stanie stacjonarnym średnią geometryczną C_{max} i średnią geometryczną AUC wamorolonu u dzieci (w wieku 4-7 lat) oszacowano odpowiednio według farmakokinetyki populacyjnej na 1200 ng/ml (CV% = 26,8) i 3650 ng/ml.h po podaniu dawki wynoszącej 6 mg/kg mc.wamorolonu na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Wielokrotne podawanie wamorolonu powodowało przejściowe zwiększenie stężenia trójglicerydów i cholesterolu oraz enzymów wątrobowych u myszy i psów. Ogniskowe zapalenie wątroby/martwica obserwowane u obu gatunków mogły rozwinąć się wtórnie do przerostu komórek wątrobowych oraz wakuolizacji zawierającej nagromadzenie glikogenu i lipidów, co prawdopodobnie odzwierciedla stymulację glukoneogenezy.

Długotrwałe podawanie wamorolonu powodowało również atrofię kordy nadnerczy u myszy i psów, co można przypisać znanej supresji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza przez środki glukokortykoidowe.

Pierwotne działanie przeciwzapalne wamorolonu przyczyniło się ponadto do łagodnego do umiarkowanego zmniejszenia liczby limfocytów w śledzionie, grasicy i węzłach chłonnych obu gatunków. Niekorzystne wyniki badań wątroby i nadnerczy oraz zmiany limfoidalne u myszy i psów rozwinęły się bez marginesów bezpieczeństwa w stosunku do MRHD w oparciu o AUC.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Wamorolon nie wykazywał potencjału genotoksycznego w standardowym zestawie testów. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości wamorolonu, ale brak zmian przednowotworowych w długoterminowych badaniach toksyczności oraz doświadczenie dotyczące innych leków zawierających glikokortykoidy nie wskazują na szczególne zagrożenie rakotwórcze.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

Nie przeprowadzono żadnych standardowych badań toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa. W badaniu toksyczności przewlekłej u myszy wamorolon nie wpływa niekorzystnie na rozwój plemników i tkanek rozrodczych. Po długotrwałym dawkowaniu u psów zaobserwowano

niecałkowicie odwracalne zwyrodnienie spermatocytów/spermatydów w jądrach, prowadzące do powstania oligospermii i pozostałości komórek rozrodczych w najądrzach. Ponadto gruczoły krokowe uległy zmniejszeniu i zawierały mniej produktu wydzielniczego.

U samic długotrwałe powtarzane dawkowanie u psów dodatkowo powodowało częściowo odwracalny dwustronny brak *ciałek żółtych* w jajnikach. Zahamowanie płodności samców i samic można przypisać znanej interferencji długotrwałego leczenia glikokortykoidami z osią podwzgórze-przysadka-nadnercza i rozwija się bez opartego na AUC marginesu bezpieczeństwa dla ludzi w MRHD.

Toksyczność dla młodych osobników

Główne narządy docelowe wamorolonu u samców i samic młodych myszy, jak również dorosłych myszy, pokrywają się; występuje m.in. zanik kory nadnerczy i związane z wamorolonem niepożądane zwyrodnienie/martwica wątrobowokomórkowa.

Skutki związane z wamorolonem obserwowane wyłącznie u młodych myszy polegały na niekwalifikowanym jako niepożądane zmniejszeniu długości kości piszczelowej i skrócenia długości ciała u samców i samic i były przypisywane indukcji wolniejszego wzrostu. Ponadto u samic wykryto przerost komórek zrazikowych żuchwowych gruczołów ślinowych. Podczas gdy opóźnienie wzrostu jest dobrze znanym działaniem związanym z leczeniem glikokortykoidami u dzieci, znaczenie wyników badań gruczołów ślinowych u dzieci jest nieznane. Przy poziomie dawkowania, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych (ang. *no observed adverse effect level*, NOAEL), w odniesieniu do ogólnej toksyczności u młodych myszy płci męskiej i żeńskiej nie istnieje żaden margines bezpieczeństwa w odniesieniu do narażenia ludzi na MRHD.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny (E 330)
Disodu fosforan (E 339)
Glicerol (E 422)
Aromat pomarańczowy
Woda oczyszczona
Sodu benzoesan (E 211)
Sukraloza (E 955)
Guma ksantanowa (E 415)
Kwas solny (do regulacji pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem

2 lata.

Po pierwszym otwarciu

3 miesiące.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) w pozycji pionowej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła w kolorze bursztynowym zawierająca 100 ml zawiesiny doustnej z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci i z wkładką polietylenową o niskiej gęstości.

Każde opakowanie zawiera jedną butelkę, jeden wciskany adapter do butelki (polietylen o niskiej gęstości) i dwie identyczne strzykawki doustne (polietylen o niskiej gęstości) z podziałką od 0 do 8 ml co 0,1 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Każda strzykawka doustna dostarczana wraz z produktem leczniczym AGAMREE może być używana przez maksymalnie 45 dni.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1776/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje na temat tego produktu leczniczego są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Karta ostrzeżeń dla pacjenta

Ten pacjent jest poddawany długoterminowemu leczeniu z zastosowaniem produktu leczniczego AGAMREE (wamorolon), dysocjacyjnym kortykosteroidem do leczenia dystrofii mięśniowej Duchenne'a, a zatem jest on fizycznie uzależniony od codziennej terapii steroidowej jako leku o krytycznym znaczeniu.

W przypadku złego samopoczucia pacjenta (nadmierne zmęczenie, nagłe osłabienie, wymioty, biegunka, zawroty głowy lub splątanie), należy mieć na względzie ostrą niewydolność nadnerczy lub przełom nadnerczowy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AGAMREE 40 mg/ml zawiesina doustna
wamorolon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 40 mg wamorolonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera benzoesan sodu (E 211). Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina doustna

1 butelka zawierająca 100 ml zawiesiny doustnej.

1 adapter do butelki (wciskany do butelki).

Dwie strzykawki doustne o pojemności 8 ml.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Dobrze wstrząsnąć przed użyciem.

Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z treścią ulotki.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu butelkę należy przechowywać w pozycji pionowej w lodówce.

Należy wyrzucić pozostałą zawiesinę w ciągu 3 miesięcy od pierwszego otwarcia.

Data pierwszego otwarcia:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1776/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

AGAMREE

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AGAMREE 40 mg/ml zawiesina doustna
wamorolon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 40 mg wamorolonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera benzoesan sodu (E 211). Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina doustna

100 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Dobrze wstrząsnąć przed użyciem.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Po pierwszym otwarciu butelki butelkę należy przechowywać w pozycji pionowej w lodówce.
Należy wyrzucić pozostałą zawiesinę w ciągu 3 miesięcy od pierwszego otwarcia.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1776/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Nie dotyczy.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

B. ULOTKA INFORMACYJNA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

AGAMREE 40 mg/ml zawiesina doustna wamorolon

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek AGAMREE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AGAMREE
3. Jak przyjmować lek AGAMREE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek AGAMREE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek AGAMREE i w jakim celu się go stosuje

AGAMREE jest steroidowym lekiem przeciwzapalnym zawierającym wamorolon jako substancję czynną.

Lek AGAMREE stosuje się w leczeniu pacjentów w wieku 4 lat i starszych z dystrofią mięśniową Duchenne'a (ang. *Duchenne muscular dystrophy*, DMD). DMD jest chorobą genetyczną spowodowaną wadami genu dystrofiny, który normalnie wytwarza białko utrzymujące zdrowe i silne mięśnie. U pacjentów z DMD białko to nie jest wytwarzane, a organizm nie jest w stanie produkować nowych komórek mięśniowych ani zastępować uszkodzonych mięśni. Powoduje to, że mięśnie w organizmie z czasem stają się słabsze.

Lek AGAMREE stosuje się w celu stabilizacji lub poprawy siły mięśni u pacjentów z DMD.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AGAMREE

Kiedy nie przyjmować leku AGAMREE

- jeśli pacjent ma uczulenie na wamorolon lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie wątroby;
- jeśli pacjent w ciągu ostatnich 6 tygodni planował otrzymać lub otrzymał szczepienie żywymi lub żywymi atenuowanymi szczepionkami (takimi jak przeciw odrze, śwince, różyczce lub ospie wietrznej). Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje już lek AGAMREE i planuje takie szczepienie.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku AGAMREE należy omówić to z lekarzem

Zmiany czynności układu hormonalnego: niewydolność nadnerczy

Lek AGAMREE zmniejsza ilość hormonu o nazwie kortyzol, jaką organizm jest w stanie wytworzyć. Jest to tzw. niewydolność nadnerczy.

- nie należy zmniejszać ilości leku AGAMREE ani przerywać jego stosowania bez konsultacji z lekarzem; w przypadku nagłego zmniejszenia dawki lub przzerwania przyjmowania leku AGAMREE przez kilka dni mogą wystąpić objawy ostrej niewydolności nadnerczy, takie jak nadmierne zmęczenie, zawroty głowy lub splątanie, które mogą zagrażać życiu; może zaistnieć konieczność ściślejszego monitorowania leczenia przez lekarza w przypadku zmiany dawki;
- jeśli u pacjenta występuje nietypowy stres (np. ostre zakażenie, urazy lub poważny zabieg chirurgiczny), konieczne może być zastosowanie dodatkowego leku steroidowego w celu zapobiegania ostrej niewydolności nadnerczy. Przed rozpoczęciem stosowania leku AGAMREE należy omówić z lekarzem czynności, jakie należy podjąć w razie nietypowego stresu;
- w przypadku leczenia innym kortykosteroidem, takim jak prednizon, pacjent będzie mógł z dnia na dzień zmienić lek na lek AGAMREE, przy czym lekarz doradzi pacjentowi, jaką dawkę powinien przyjmować;
- jeśli u pacjenta występuje określony rodzaj guza w nadnerczach, zwany „guzem chromochłonnym”, lekarz może być zmuszony do ściślejszego monitorowania leczenia.

WAŻNE: W opakowaniu leku AGAMREE znajduje się karta ostrzeżeń dla pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa w przypadku przełomu nadnerczowego. Kartę należy zawsze mieć przy sobie.

Przyrost masy ciała

- Lek AGAMREE może zwiększać apetyt i w związku z tym masę ciała pacjenta, głównie w pierwszych miesiącach leczenia; przed leczeniem i w jego trakcie lekarz lub pielęgniarka będą udzielać pacjentowi porad żywieniowych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności tarczycy

- jeśli u pacjenta występuje niedoczynność tarczycy lub nadczynność tarczycy, lekarz może dokładniej monitorować leczenie lub zmienić dawkę.

Działanie na oczy

- jeśli u pacjenta lub osoby z jego rodziny występuje jaskra (zwiększone ciśnienie w gałce ocznej), lekarz może być zmuszony do ściślejszego monitorowania leczenia.

Zwiększone ryzyko zakażeń

Lek AGAMREE może zmniejszać naturalną oporność na zakażenia.

- jeśli u pacjenta występuje osłabiona odpowiedź immunologiczna (z powodu zespołu niedoboru odporności, choroby lub wywołanej przez inne leki hamujące działanie układu odpornościowego), lekarz może zlecić ściślejsze monitorowanie leczenia;
- jeśli w trakcie stosowania leku AGAMREE u pacjenta wystąpi zakażenie, lekarz może ściślej monitorować stan pacjenta i może stwierdzić, że konieczne jest zastosowanie dodatkowego leku steroidowego.

Cukrzyca

- Długotrwałe stosowanie leku AGAMREE może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy (choroby związanej ze stężeniem cukru); lekarz może regularnie sprawdzać stężenie cukru w organizmie.

Szczepienia

- jeśli pacjent planuje otrzymać szczepionkę zawierającą żywe atenuowane lub żywe szczepionki, powinno to nastąpić co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem stosowania leku AGAMREE;
- jeżeli pacjent nigdy nie chorował na ospę wietrzną lub nie był szczepiony przeciwko ospie wietrznej, może omówić szczepienie z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania leku AGAMREE.

Incydenty zakrzepowo-zatorowe

- jeśli u pacjenta wystąpiły incydenty zakrzepowo-zatorowe (zakrzep krwi w organizmie) lub choroba zwiększająca ryzyko wystąpienia krzepnięcia krwi, konieczne może być dokładniejsze monitorowanie leczenia przez lekarza.

Zaburzenia czynności wątroby

- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, lekarz może zmienić dawkę leku.

Dzieci

Nie podawać leku AGAMREE dzieciom w wieku poniżej 4 lat, ponieważ leku nie badano w tej grupie pacjentów.

Lek AGAMREE a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z leków wymienionych poniżej.

- leki stosowane w leczeniu napadów drgawkowych i bólu neuropatycznego, takie jak karbamazepina lub fenytoina, ponieważ mogą one wpływać na działanie leku
- leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (w tym kandydozy i aspergilozy), zwane triazolami, takimi jak itraconazol i worykonazol, ponieważ mogą one wpływać na działanie leku
- antybiotyki znane jako makrolidy (takie jak klarytromycyna) lub ketolidy (takie jak telitromycyna), ponieważ mogą one wpływać na działanie leku;
- antybiotyki znane jako ryfamycyny, takie jak ryfampicyna, ponieważ mogą one wpływać na działanie leku
- spironolakton lub eplerenon, znane jako leki diuretyczne oszczędzające potas (leki, które zwiększają wytwarzanie moczu), które mogą być stosowane w celu obniżenia ciśnienia krwi i ochrony czynności układu krążenia, ponieważ mogą one mieć podobne działanie jak lek AGAMREE; lekarz może być zmuszony do monitorowania stężenia potasu i zmiany dawki tych leków
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji i zaburzeń emocjonalnych, ponieważ może on wpływać na działanie leku.

Jeśli pacjent musi przyjąć szczepionkę, powinien najpierw zasięgnąć porady swojego lekarza (patrz punkt 2: „Kiedy nie przyjmować leku AGAMREE”). Przez co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem stosowania leku AGAMREE nie wolno przyjmować niektórych rodzajów szczepionek (szczepionek żywych lub żywych atenuowanych), ponieważ w takim skojarzeniu szczepionki te mogą wywołać zakażenie, któremu mają zapobiec.

Stosowanie leku AGAMREE z jedzeniem i pićm

Podczas stosowania leku AGAMREE należy unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego, ponieważ mogą one wpłynąć na działanie leku.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, nie powinna stosować leku AGAMREE, chyba że zostanie to wyraźnie wskazane przez lekarza.

Kobiety mogące zajść w ciążę powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie stosowania leku AGAMREE.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że długotrwałe stosowanie leku AGAMREE może zmniejszać płodność u osobników płci męskiej i żeńskiej.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Należy porozmawiać ze swoim lekarzem o tym, czy choroba pozwala na kierowanie pojazdami, w tym rowerem, i bezpieczne korzystanie z maszyn. Lek AGAMREE prawdopodobnie nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub użytkowania maszyn.

Lek AGAMARE zawiera sodu benzoesan i sól

Lek AGAMREE zawiera 1 mg sodu benzoesanu (E211) w każdym mililitrze.

Lek AGAMREE zawiera mniej niż 23 mg sodu na dawkę 7,5 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek AGAMREE

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku AGAMREE zależy od masy ciała i wieku pacjenta.

U pacjentów w wieku 4 lat lub starszych o masie ciała mniej niż 40 kg, dawka wynosi zazwyczaj 6 mg na kg masy ciała raz na dobę.

U pacjentów w wieku 4 lat lub starszych o masie ciała 40 kg lub więcej, dawka leku wynosi zazwyczaj 240 mg raz na dobę.

W przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych podczas przyjmowania leku AGAMREE (patrz punkt 4) lekarz może zmniejszyć dawkę lub tymczasowo bądź na stałe przerwać leczenie. Lekarz może zmniejszyć dawkę, jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby.

Lek przyjmuje się doustnie. Lek AGAMREE można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku (patrz punkt 2 „Stosowanie leku AGAMREE z jedzeniem i pićm”).

W celu pobrania leku należy użyć jednej ze strzykawek doustnych dołączonych do opakowania. Do pomiaru dawki należy stosować tylko te strzykawki doustne. Lekarz poinformuje pacjenta, jaką ilość leku należy pobrać do strzykawki w celu podania dawki dobowej.

Opiekunowie powinni pomóc w podaniu leku AGAMREE. Dotyczy to zwłaszcza korzystania ze strzykawek doustnych w celu pomiaru i podania przepisanej dawki.

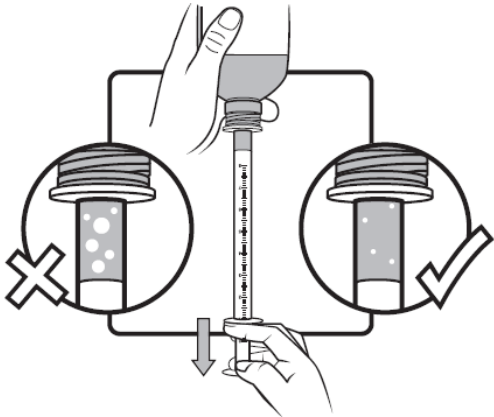
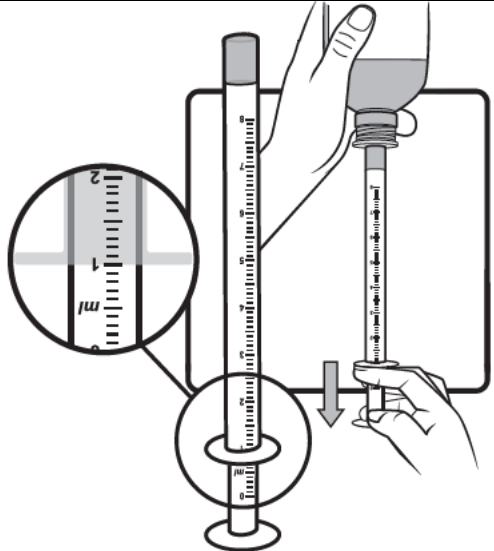
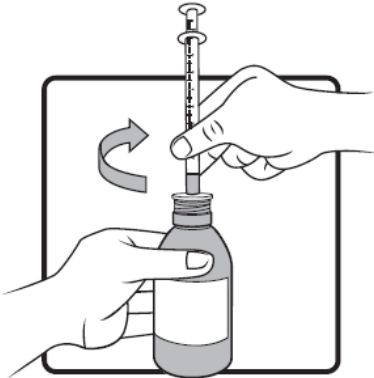
Należy wstrząsnąć energicznie butelką przed pobraniem leku do strzykawki. Należy pobrać dawkę do strzykawki doustnej, a następnie natychmiast i powoli opróżnić strzykawkę bezpośrednio do ust. Aby uzyskać więcej informacji na temat sposobu odmierzania i prawidłowego przyjmowania

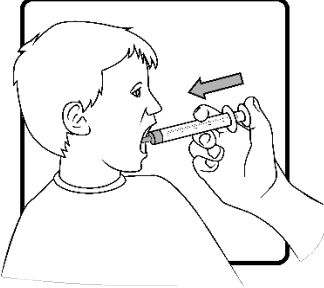
dawki, należy zapoznać się z poniższymi instrukcjami. W razie wątpliwości co do sposobu używania strzykawki doustnej należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Po przyjęciu zalecanej dawki należy rozmontować strzykawkę doustną, przepłukać strzykawkę i tłok pod zimną wodą z kranu i wysuszyć na powietrzu. Umytą strzykawkę doustną należy przechowywać w opakowaniu do następnego użycia. Strzykawkę doustną należy stosować przez maksymalnie 45 dni. Po tym czasie należy ją wyrzucić i użyć drugiej strzykawki doustnej znajdującej się w opakowaniu. W razie jakiegokolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

PRZYGOTOWANIE DAWKI LEKU AGAMREE W POSTACI ZAWIESINY DOUSTNEJ

Przed rozpoczęciem przyjmowania/podawania leku AGAMREE	
Krok 1	Upewnić się, że nakrętka butelki zabezpieczająca przed otwarciem przez dzieci jest szczelnie zamknięta i dobrze wstrząsnąć butelką.
Etap 2	Usunąć nakrętkę butelki zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci, naciskając ją mocno w dół i obracając ją w kierunku przeciwnym do wskazówek zegara.
Krok 3	Mocno wcisnąć adapter do butelki. Należy to zrobić po otwarciu butelki po raz pierwszy. Adapter musi następnie pozostać w butelce. Po upuszczeniu adaptera należy go umyć pod zimną bieżącą wodą i wysuszyć na powietrzu przez co najmniej 2 godziny.
Przygotowanie dawki leku AGAMREE	
Krok 4	Trzymać butelkę w pozycji pionowej. Przed włożeniem końcówki strzykawki doustnej do adaptera butelki należy całkowicie wcisnąć tłok w kierunku końcówki strzykawki doustnej. Końcówkę należy mocno wprowadzić do otworu adaptera do butelki.

<p>Krok 5</p>	<p>Przytrzymać strzykawkę doustną w miejscu i ostrożnie obrócić butelkę do góry dnem.</p> <p>Odciągać tłok strzykawki, aż do pobrania pożądanej ilości leku do strzykawki doustnej.</p> <p>Jeśli w strzykawce doustnej znajdują się duże pęcherzyki powietrza (widoczne na rysunku po lewej stronie) lub jeśli pobrano nieodpowiednią dawkę leku AGAMREE, należy mocno wsunąć końcówkę strzykawki do adaptera butelki, gdy butelka znajduje się w pozycji pionowej. Wcisnąć tłok aż do samego końca, tak aby lek AGAMREE z powrotem znalazł się w butelce i powtórzyć kroki od 4 do 6.</p>	
<p>Krok 6</p>	<p>Sprawdzić dawkę leku w mililitrach (ml) zgodnie z zaleceniami lekarza. Znaleźć podziałkę, aby odczytać dawkę w mililitrach (ml) na tłoku, jak pokazano na rysunku po prawej stronie. W przedstawionej skali każda z linii odpowiada 0,1 ml. W przykładzie tym wykazano, że dawka wynosi 1 ml. Nie należy przyjmować dawki większej niż zalecana dawka dobową.</p>	
<p>Krok 7</p>	<p>Odwrócić butelkę do góry i ostrożnie wyjąć strzykawkę doustną z butelki.</p> <p>Nie trzymać strzykawki doustnej za tłok, ponieważ tłok może wypaść.</p>	

Podawanie leku AGAMREE		
<p>Krok 8</p>	<p>Nie mieszać leku z żadnym płynem przed podaniem. Podczas przyjmowania leku pacjent musi siedzieć pionowo. Wycisnąć zawartość strzykawki bezpośrednio do ust.</p> <p>Delikatnie nacisnąć tłok, aby opróżnić strzykawkę. Nie naciskać tłoka na siłę. Aby uniknąć ryzyka zakrztuszenia, nie należy podawać leku do tylnej części jamy ustnej lub gardła.</p>	
Po podaniu leku AGAMREE		
<p>Krok 9</p>	<p>Po każdym użyciu zamknąć butelkę nakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci.</p>	
<p>Krok 10</p>	<p>Rozmontować strzykawkę doustną, przepłukać pod bieżącą zimną wodą i wysuszyć na powietrzu przed kolejnym użyciem.</p> <p>Każda strzykawka doustna dostarczana wraz z lekiem AGAMREE może być używana przez maksymalnie 45 dni.</p>	

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku AGAMREE

W przypadku przyjęcia zbyt dużej ilości leku AGAMREE należy skontaktować się z lekarzem lub szpitalem w celu uzyskania porady. Pokazać opakowanie leku AGAMREE i tę ulotkę. Konieczne może być zastosowanie leczenia.

Pominięcie przyjęcia leku AGAMREE

Nie przyjmować większej ilości leku AGAMREE i nie powtarzać dawki.

Następną dawkę przyjąć o zwykłej porze.

W razie jakichkolwiek obaw należy zwrócić się do fachowego personelu medycznego.

Przerwanie przyjmowania leku AGAMREE

Lek AGAMREE należy stosować tak długo, jak zaleci to lekarz. Przed przerwaniem stosowania leku AGAMREE należy omówić to z lekarzem, ponieważ dawkę leku należy stopniowo zmniejszać, aby uniknąć działań niepożądanych.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Stosowanie leku AGAMREE prowadzi do niewydolności nadnerczy. Przed rozpoczęciem stosowania leku AGAMREE należy omówić to z lekarzem (więcej informacji znajduje się w punkcie 2).

W związku ze stosowaniem leku AGAMREE zgłaszano następujące działania niepożądane występujące bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- bardziej zaokrąglony, spuchnięty wygląd twarzy (cecha cushingoidalna)
- zwiększenie masy ciała
- zwiększone łaknienie
- drażliwość
- wymioty

Następujące objawy niepożądane zgłaszano jako często występujące (mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów):

- ból brzucha
- ból w nadbrzuszu (ból w górnej części jamy brzusznej)
- biegunka
- ból głowy

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek AGAMREE

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie butelki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga przechowywania w określonej temperaturze.

Po pierwszym otwarciu opakowania leku AGAMREE przechowywać butelkę w pozycji pionowej w lodówce (2–8°C). Lek można przechowywać w lodówce przez maksymalnie 3 miesiące.

Lek niewykorzystany w ciągu 3 miesięcy od pierwszego otwarcia butelki należy wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek AGAMREE

Substancją czynną leku jest wamorolon. Każdy ml zawiesiny zawiera 40 mg wamorolonu.

Pozostałe składniki to: kwas cytrynowy (jednowodny) (E 330), disodu fosforan (E 339), glicerol (E 422), aromat pomarańczowy, woda oczyszczona, sodu benzoosan (E 211) (patrz punkt 2 „Lek AGAMREE zawiera sodu benzoosan”), sukraloza (E 955), guma ksantanowa (E 415) i kwas solny (do dostosowania pH). Patrz punkt 2 „Lek AGAMREE zawiera benzoosan sodu i sól”.

Jak wygląda lek AGAMREE i co zawiera opakowanie

Lek AGAMREE ma postać zawiesiny doustnej o barwie od białej do białawej. Lek dostępny jest w butelce ze szkła w kolorze bursztynowym z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci i z wkładką polietylenową o małej gęstości. Butelka zawiera 100 ml zawiesiny

doustnej. Każde opakowanie zawiera jedną butelkę, adapter do butelki i dwie identyczne strzykawki doustne do dawkowania. Strzykawki doustne wyskalowane są w zakresie od 0 do 8 ml z podziałką co 0,1 ml.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.