

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir

1. HEITI LYFS

AGAMREE 40 mg/ml mixtúra, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af dreifu inniheldur 40 mg af vamorólóni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Dreifan inniheldur 1 mg af natríumbensóati (E211) í hverjum ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, dreifa.

Hvít eða beinhvít dreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

AGAMREE er ætlað til meðferðar á kynbundnum illkynja vöðvakyrkingi (Duchenne muscular dystrophy, DMD) hjá sjúklingum 4 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu sérfræðilæknar sem hafa reynslu af meðferð á kynbundnum illkynja vöðvakyrkingi skulu hefja meðferð með AGAMREE.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af vamorólóni er 6 mg/kg einu sinni á dag hjá sjúklingum sem vega minna en 40 kg.

Hjá sjúklingum sem vega 40 kg og yfir er ráðlagður skammtur af vamorólóni 240 mg (jafngildir 6 ml) einu sinni á dag.

Dagskammtinn má minnka smám saman í 4 mg/kg/dag eða 2 mg/kg/dag, allt eftir þoli einstaklingsins. Halda skal áfram að gefa sjúklingum hæsta þolanlega skammt innan skammtabilsins.

Tafla 1: Skömmtunartafla

Þyngd (kg)	6 mg/kg/dag		4 mg/kg/dag		2 mg/kg/dag	
	Skammtur í mg	Skammtur í ml	Skammtur í mg	Skammtur í ml	Skammtur í mg	Skammtur í ml
12-13	72	1,8	48	1,2	24	0,6

Þyngd (kg)	6 mg/kg/dag		4 mg/kg/dag		2 mg/kg/dag	
	Skammtur í mg	Skammtur í ml	Skammtur í mg	Skammtur í ml	Skammtur í mg	Skammtur í 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 og yfir	240	6	160	4	80	2

Ekki má minnka skammtinn af vamorólóni skyndilega ef lyfið hefur verið gefið í meira en eina viku (sjá kafla 4.4). Skammtinn á að minnka smám saman á nokkrum vikum, í skrefum þar sem skammturinn er minnkaður um u.þ.b. 20% frá fyrri skammti. Aðlaga skal lengd hvers skammtaminnkunarskrefs eftir þoli einstaklingsins.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A).

Ráðlagður dagskammtur af vamorólóni handa sjúklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) er 2 mg/kg/dag handa sjúklingum sem vega allt að 40 kg og 80 mg handa sjúklingum með líkamsþyngd sem er 40 kg og yfir (sjá kafla 5.2). Ekki á að meðhöndla sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) með vamorólóni. Sjá kafla 4.3 og 4.4.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun AGAMREE hjá börnum yngri en 4 ára.

Lyfjagjöf

AGAMREE er til inntöku. AGAMREE má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

Dreifra þarf mixtúrinni á ný með því að hrista glasið áður en hún er gefin.

Eingöngu skal nota munngjafarsprautuna sem fylgir lyfinu til að mæla skammtinn af AGAMREE í ml. Eftir að viðeigandi skammtur hefur verið dreginn upp í munngjafarsprautuna á að gefa hann beint í munninn.

Munngjafarsprautuna á að taka í sundur eftir notkun, skola undir köldu rennandi kranavatni og loftþurrka. Sprautuna á að geyma í öskjunni fram að næstu notkun. Nota má munngjafarsprautu í allt að 45 daga, eftir það á að farga henni og nota hina munngjafarsprautu sem fylgir með í pakkningunni.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Verulega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Notkun á lifandi eða veikluðum bóluefnum síðustu 6 vikurnar fyrir upphaf meðferðar og meðan á henni stendur (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Breytingar á innkirtlastarfsemi

Vamorólón veldur breytingum á innkirtlastarfsemi, einkum við langvarandi notkun.

Að auki geta sjúklingar með breytta starfsemi skjaldkirtils eða krómfíklaæxli verið í aukinni hættu á áhrifum á innkirtla.

Hætta á nýrnahettuskerðingu

Vamorólón framkallar skammtaháða og afturkræfa bælingu á undirstúku-heiladinguls-nýrnahettuásnum (HPA-ásnum), sem getur hugsanlega leitt til afleiddrar nýrnahettuskerðingar sem getur varað í marga mánuði eftir að langvarandi meðferð er hætt. Stig langvinnrar nýrnahettuskerðingar er breytilegt hjá sjúklingum og fer eftir skammti og lengd meðferðar.

Bráð nýrnahettuskerðing (einnig þekkt sem nýrilkreppa) getur komið fyrir á tímabilum aukinnar streitu eða ef skammtur vamorólóns er minnkaður eða meðferðinni er hætt skyndilega. Þetta ástand getur verið banvænt. Einkenni nýrilkreppu geta verið mikil þreyta, óvæntur slappleiki, uppköst, sundl eða ringlun. Draga má úr þessari hættu með því að minnka skammtinn smám saman þegar verið er að draga úr eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2).

Á tímabilum aukinnar streitu eins og vegna bráðrar sýkingar, áverka eða skurðaðgerðar skal hafa eftirlit með sjúklingum með tilliti til einkenna um bráða nýrnahettuskerðingu og bæta altækri meðferð með hydrókortisóni tímabundið við meðferðina með AGAMREE til að koma í veg fyrir hættu á nýrilkreppu. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif hækkunar á skammti AGAMREE í aðstæðum þar sem streita er aukin.

Ráðleggja skal sjúklingnum að hafa öryggiskort sjúklings alltaf meðferðis, sem veitir mikilvægar öryggisupplýsingar til að styðja skjóta greiningu og meðferð nýrilkreppu.

„Fráhvarfsheilkenni“ af völdum stera, sem virðist ótengt nýrnahettuskerðingu, getur einnig komið fyrir þegar meðferð með sykurstera hefur verið hætt skyndilega. Þetta heilkenni felur í sér einkenni eins og lystarleysi, ógleði, uppköst, svefnhöfga, höfuðverk, hita, liðverki, hreistrun, vöðvaverki og/eða þyngdartap. Talið er að þessi áhrif stafi frekar af skyndilegri breytingu á þéttni sykurstera heldur en lágum sykusteragildum.

Skipt úr meðferð með sykurstera yfir í AGAMREE

Sjúklingar geta skipt úr meðferð með sykurstera til inntöku (eins og prednisóni eða deflasakorti) yfir í AGAMREE án þess að gera þurfi hlé á meðferð eða minnka skammt sykusterans yfir tímabil. Sjúklingar sem áður voru á langvarandi meðferð með sykurstera skulu skipta yfir í AGAMREE 6 mg/kg/dag til að lágmarka hættuna á nýrilkreppu.

Þyngdaraukning

Vamorólón tengist skammtaháðri aukningu á matarlyst og þyngd, einkum á fyrstu mánuðum meðferðar. Veita skal ráðgjöf um mataræði sem hæfir aldri sjúklingsins áður en meðferð með

AGAMREE er hafin og meðan á henni stendur, í samræmi við almennar ráðleggingar um næringarstjórnun hjá sjúklingum með DMD.

Til íhugunar við notkun hjá sjúklingum með breytta starfsemi skjaldkirtils

Dregið getur úr umbrotaúthreinsun sykurstera hjá sjúklingum með skjaldvakabrest og hún getur aukist hjá sjúklingum með skjaldvakaeytrun. Ekki er þekkt hvort vamorólón verður fyrir sambærilegum áhrifum, en breytingar hjá sjúklingnum á ástandi skjaldkirtilsins gætu valdið því að aðlaga þurfi skammtinn.

Áhrif á augu

Sykursterar geta framkallað drer undir afturhýði, gláku með hugsanlegum skemmdum á sjóntaugum og geta aukið hættuna á afleiddum augnsýkingum af völdum baktería, sveppa eða veira.

Hættan á áhrifum á augu við notkun AGAMREE er óþekkt.

Aukin hætta á sýkingum

Bæling á bólgusvari og ónæmisvirkni getur aukið næmi fyrir sýkingum og alvarleika þeirra. Virkjun dulinna sýkinga eða versnun viðbótarsýkinga getur komið fyrir. Klínísk birtingarmynd getur oft verið óhefðbundin og alvarlegar sýkingar geta verið duldar og verið komnar á alvarlegt stig áður en þær greinast.

Þessar sýkingar geta verið alvarlegar og stundum banvænar.

Þrátt fyrir að aukin tíðni eða alvarleiki sýkinga við notkun vamorólóns hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum er ekki hægt að útiloka aukna hættu á sýkingum þar sem langtímareynsla er takmörkuð.

Hafa skal eftirlit með þróun sýkinga. Beita skal skilvirkum greiningar- og meðferðaráætlunum hjá sjúklingum sem fá einkenni um sýkingu á meðan þeir eru á langvarandi meðferð með vamorólóni. Íhuga skal viðbótarmeðferð með hýdrókortisóni hjá sjúklingum með miðlungsalvarlegar eða alvarlegar sýkingar sem eru á meðferð með vamorólóni.

Sykursýki

Langtímameðferð með barksterum getur aukið hættuna á sykursýki.

Engar klínískt mikilvægar breytingar á umbrotum glúkósa hafa komið í ljós í klínískum rannsóknum á vamorólóni, langtímaupplýsingar eru takmarkaðar. Hafa skal reglulegt eftirlit með blóðsykri hjá sjúklingum sem eru á langvarandi meðferð með vamorólóni.

Bólusetningar

Svörun við lifandi eða veikluðum bóluefnum getur breyst hjá sjúklingum sem eru á meðferð með sykursterum.

Hættan af notkun AGAMREE er óþekkt.

Gefa skal veikluð eða lifandi bóluefni að minnsta kosti 6 vikum fyrir upphaf meðferðar með AGAMREE.

Hefja skal bólusetningu gegn hlaupabóluveiru fyrir upphaf meðferðar með AGAMREE hjá sjúklingum sem ekki eru með sögu um hlaupabólu eða bólusetningu.

Segarek

Áhorfsrannsóknir á sykursterum hafa sýnt aukna hættu á segareki (þar með talið bláæðasegareki), einkum við stærri uppsafnaða skammta af sykursterum.

Hættan af notkun AGAMREE er óþekkt. Gæta skal varúðar við notkun AGAMREE hjá sjúklingum sem eru með eða geta verið með tilhneigingu til segareks.

Bráðaofnæmi

Mjög sjaldgæf tilvik bráðaofnæmis hafa komið fyrir hjá sjúklingum sem eru á meðferð með sykursterum.

Vamorólón hefur svipaða uppbyggingu og sykursterar og gæta skal varúðar við notkun þess við meðferð á sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir sykursterum.

Skert lifrarstarfsemi

Vamorólón hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlegan lifrarskaða (Child-Pugh flokkur C) og það má ekki nota hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.3).

Notkun samhliða öðrum lyfjum

Hvarfefni UGT (uridine diphosphate glucuronosyltransferase)

Möguleiki á milliverkunum við lyf sem tengjast UGT hefur ekki verið metinn að fullu, því skal forðast samhliða notkun allra hemla á UGT og nota þá með varúð ef læknisfræðileg þörf er á notkun þeirra.

Hjálparefni

Natríumbensóat

Lyfið inniheldur 1 mg af natríumbensóati í hverjum 1 ml sem jafngildir 100 mg/100 ml.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 7,5 ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamilliverkanir

Vamorólón virkar sem blokki á saltsteraviðtaka. Samhliða notkun vamorólóns og saltsteraviðtakablokka getur aukið hættuna á blóðkalíumhækkun. Engin tilvik blóðkalíumhækkunar hafa komið fram hjá sjúklingum sem nota vamorólón eitt sér eða samhliða eplerenóni eða spirónólaktóni. Ráðlagt er að hafa eftirlit með kalíumgildum einum mánuði frá upphafi samhliða meðferðar með vamorólóni og saltsteraviðtakablokka. Í tilviki blóðkalíumhækkunar skal íhuga að minnka skammtinn af saltsteraviðtakablokkanum.

Lyfjahvarfamilliverkanir

Áhrif annarra lyfja á vamorólón

Samhliða gjöf með öflugum CYP3A4 hemlinum ítrakónasóli leiddi til 1,45-faldrar aukningar á flatarmálinu undir plasmabéttni-tímaferlinum (AUC) fyrir vamorólón hjá heilbrigðum einstaklingum. Ráðlagður skammtur af vamorólóni þegar það er gefið með öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. telitrómysíni, klaritrómysíni, vórikónasóli, greipaldinsafa) er 4 mg/kg/dag.

Öflugir CYP3A4 virkjar eða öflugir PXR virkjar (t.d. karbamasepín, fenýtóín, rifampisín, jóhannesarjurt) geta lækkað plasmabéttni vamorólóns og leitt til skertrar verkunar, því skal íhuga aðrar meðferðir með lyfjum sem eru ekki öflugir virkjar á virkni CYP3A4. Gæta skal varúðar við samhliða

meðferð með miðlungsöflugum PXR eða CYP3A4 virkja þar sem plasmabéttni vamorólóns getur lækkað verulega.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun vamorólóns hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir á eiturverkunum á æxlun hafa ekki verið gerðar með vamorólóni. Í dýrarannsóknnum voru sykursterar tengdir við ýmsar tegundir vansköpunar (klofinn góm, vansköpun í beinagrind), hins vegar er mikilvægi þessa fyrir menn ekki þekkt.

Ekki má nota AGAMREE á meðgöngu nema meðferð með vamorólóni sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með AGAMREE stendur.

Brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um útskilnað vamorólóns eða umbrotsefna þess í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn. Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð með AGAMREE stendur.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif vamorólóns á frjósemi.

Langtímameðferð með vamorólóni hjá hundum hamlaði frjósemi karl- og kvendýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

AGAMREE hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um við notkun vamorólóns 6 mg/kg/dag eru sérkenni Cushing-heilkennis (Cushingoid features) (28,6%), uppköst (14,3%), þyngdaraukning (10,7%) og skapstyggi (10,7%). Þessar aukaverkanir eru skammtaháðar, yfirleitt er tilkynnt um þær á fyrstu mánuðum meðferðar og þær hafa tilhneigingu til að ganga til baka eða ná stöðugleika með tímanum með samfelldri meðferð.

Vamorólón leiðir til bælingar á undirstúku-heiladinguls-nýrnahettuásnum sem samsvarar skammti og lengd meðferðar. Bráð nýrnahettuskerðing (nýrnikreppa) er alvarlegt ástand sem getur komið fyrir á tímabilum aukinnar streitu eða ef skammtur vamorólóns er minnkaður eða meðferðinni er hætt skyndilega (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar eru flokkaðar hér að neðan samkvæmt MedDRA líffæraflokki og tíðni. Taflan sýnir aukaverkanir í rannsókninni með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum sem fengu vamorólón 6 mg/kg/dag (hópur 1). Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun (kjörheiti)	Tíðni
Innkirtlar	Cushing-heilkenni	Mjög algengar
Efnaskipti og næring	Þyngdaraukning Aukin matarlyst	Mjög algengar
Geðræn vandamál	Skapstygð	Mjög algengar
Meltingarfæri	Uppköst Kviðverkur Verkur í efri hluta kviðar Niðurgangur	Mjög algengar Algengar Algengar Algengar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Algengar

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Sérkenni Cushing-heilkennis

Sérkenni Cushing-heilkennis (kortisolhækkunar) var sú aukaverkun sem oftast var tilkynnt um við notkun vamorólóns 6 mg/kg/dag (28,6%). Tíðni sérkenna Cushing-heilkennis var lægri hjá hópnum sem fékk vamorólón 2 mg/kg/dag (6,7%). Í klínísku rannsókninni var tilkynnt um sérkenni Cushing-heilkennis sem væga eða miðlungsmikla „þyngdaraukningu í andliti“ eða „kringlótt andlit“. Meirihluti sjúklinga fékk sérkenni Cushing-heilkennis á fyrstu 6 mánuðum meðferðar (28,6% í mánuði 0 til 6 samanborið við 3,6% í mánuði 6 til 12 fyrir vamorólón 6 mg/kg/dag) og það varð ekki til þess að meðferð væri hætt.

Hegðunarvandamál

Tilkynnt var um hegðunarvandamál á fyrstu 6 mánuðum meðferðar þar sem tíðnin var hærri með vamorólóni 6 mg/kg/dag (21,4%) heldur en vamorólóni 2 mg/kg/dag (16,7%) eða lyfleysu (13,8%) vegna aukinnar tíðni tilvika sem lýst var sem vægri skapstygð (10,7% fengu 6 mg/kg/dag, enginn sjúklingur fékk 2 mg/kg/dag eða lyfleysu). Meirihluti hegðunarvandamála kom upp á fyrstu 3 mánuðum meðferðar og þau gengu til baka án þess að meðferð væri hætt. Á milli mánaða 6 og 12 dró úr tíðni hegðunarvandamála með báðum skömmtum af vamorólóni (10,7% fyrir vamorólón 6 mg/kg/dag og 7,1% fyrir vamorólón 2 mg/kg/dag).

Þyngdaraukning

Vamorólón tengist aukinni matarlyst og þyngd. Tilkynnt var um flest tilvik þyngdaraukningar hjá hópnum sem fékk vamorólón 6 mg/kg/dag á fyrstu 6 mánuðum meðferðar (17,9% í mánuði 0 til 6 samanborið við 0% í mánuði 6 til 12). Þyngdaraukning var sambærileg á milli vamorólóns 2 mg/kg/dag (3,3%) og lyfleysu (6,9%). Veita skal ráðgjöf um mataræði sem hæfir aldri sjúklingsins áður en meðferð með AGAMREE er hafin og meðan á henni stendur, í samræmi við almennar ráðleggingar um næringarstjórnun hjá sjúklingum með DMD (sjá kafla 4.4).

Fráhvarfseinkenni

Sé dagskammtur vamorólóns minnkaður eða meðferð hætt skyndilega eftir langvarandi meðferð í meira en eina viku, getur það valdið nýrilkreppu (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Börn

Tíðni og tegund aukaverkana hjá börnum með DMD sem fengu vamorólón voru sambærilegar hjá sjúklingum 4 ára og eldri.

Tegund og tíðni aukaverkana hjá sjúklingum eldri en 7 ára voru í samræmi við þær sem komu fram hjá 4 til 7 ára sjúklingum. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif vamorólóns á kynþroska.

Hærri tíðni hegðunarvandamála kom fram hjá sjúklingum < 5 ára samanborið við sjúklinga ≥ 5 ára þegar þeir fengu vamorólón 2-6 mg/kg/dag.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Meðferð við bráðri ofskömmtun er tafarlaus stuðnings- og einkenameðferð. Íhuga má magaskolon eða framköllun uppkasta.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: liggur ekki fyrir, ATC-flokkur: **liggur ekki fyrir**

Verkunarháttur

Vamorólón er aðgreinandi (dissociative) barksteri sem binst sértækt við sykursteraviðtakann sem kallar fram bólgueyðandi áhrif með hömlun á genaumritum miðluðum af NF-kB, en leiðir til minni umritunarvirkjunar annarra gena. Að auki hamlar vamorólón virkjun saltsteraviðtakans fyrir tilstilli aldósteróns. Vegna sértækrar uppbyggingar vamorólóns er það líklega ekki hvarfefni fyrir 11β-hýdroxýstera dehydórogenasa og er því ekki háð staðbundinni mögnun vefja. Nákvæmur verkunarháttur vamorólóns með tilliti til meðferðaráhrifa hjá sjúklingum með DMD er ekki þekktur.

Lyfhrif

Vamorólón olli skammtaháðri lækkun á gildum kortisóls að morgni í klínískum rannsóknum. Skammtaháð lækkun á blóðrauða, blóðkornaskilum, rauðkornum, fjölda hvítfrumna og eitilfrumna kom fram í klínískum rannsóknum með vamorólóni. Engar mikilvægar breytingar komu fram á meðalfjölda daufkyrninga eða óþroskaðra kyrninga. Skammtaháð lækkun varð á gildum háþéttnituprótein (HDL) kólesteróls og þriglýseríða. Engin mikilvæg áhrif á umbrot glúkósa komu fram við meðferð í allt að 30 mánuði.

Ólíkt barksterum dró vamorólón hvorki úr umbrotum í beini samkvæmt mælingu á umsetningarmörkum (bone turnover markers) né olli marktækri lækkun á breytum fyrir bindingu steinefna í lendaliðum samkvæmt DXA-mælingu (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry) eftir 48 vikur í klínísku rannsóknunum. Ekki hefur verið sýnt fram á hættu á beinbrotum hjá sjúklingum með DMD sem eru á meðferð með vamorólóni.

Verkun og öryggi

Verkun AGAMREE við meðferð á DMD var metin í rannsókn 1, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samhliða hópum og samanburði við lyfleysu og virkt lyf sem stóð yfir í 24 vikur og var fylgt eftir með tvíblindum framlengingarfasa. Rannsóknarþýðið samanstóð af 121 dreng sem var á aldrinum 4 til < 7 ára við skráningu í rannsóknina, drengirnir höfðu ekki áður fengið barkstera, voru rólfærir og með staðfesta greiningu á DMD.

Í rannsókn 1 var 121 sjúklingi slembiraðað til að fá eina af eftirfarandi meðferðum: vamorólón 6 mg/kg/dag (n = 30), vamorólón 2 mg/kg/dag (n = 30), virka samanburðarlyfið prednisón 0,75 mg/kg/dag (n = 31) eða lyfleysu (n = 30). Eftir 24 vikur (tímabil 1, frumgreining á verkun) var sjúklingum sem höfðu fengið prednisón eða lyfleysu slembiraðað á ný samkvæmt upphaflega skilgreindu slembiröðunarkerfi til að fá vamorólón 6 mg/kg/dag eða 2 mg/kg/dag í 20 vikna viðbótarmeðferð (tímabil 2).

Í rannsókn 1 var verkun metin með því að mæla breytingu frá upphafsgildi að viku 24 á því hversu hratt sjúklingur getur staðið upp úr liggjandi stöðu (Time to Stand Test, TTSTAND) fyrir vamorólón 6 mg/kg/dag samanborið við lyfleysu. Fyrirfram tilgreind stigskipt greining á viðeigandi aukaendapunktum samanstóð af breytingu á TTSTAND hraða frá upphafsgildi fyrir vamorólón 2 mg/kg/dag samanborið við lyfleysuhópinn, breytingu á fjarlægð í 6 mínútna gönguprófi (6MWT) frá upphafsgildi fyrir vamorólón 6 mg/kg/dag og síðan 2 mg/kg/dag samanborið við lyfleysu.

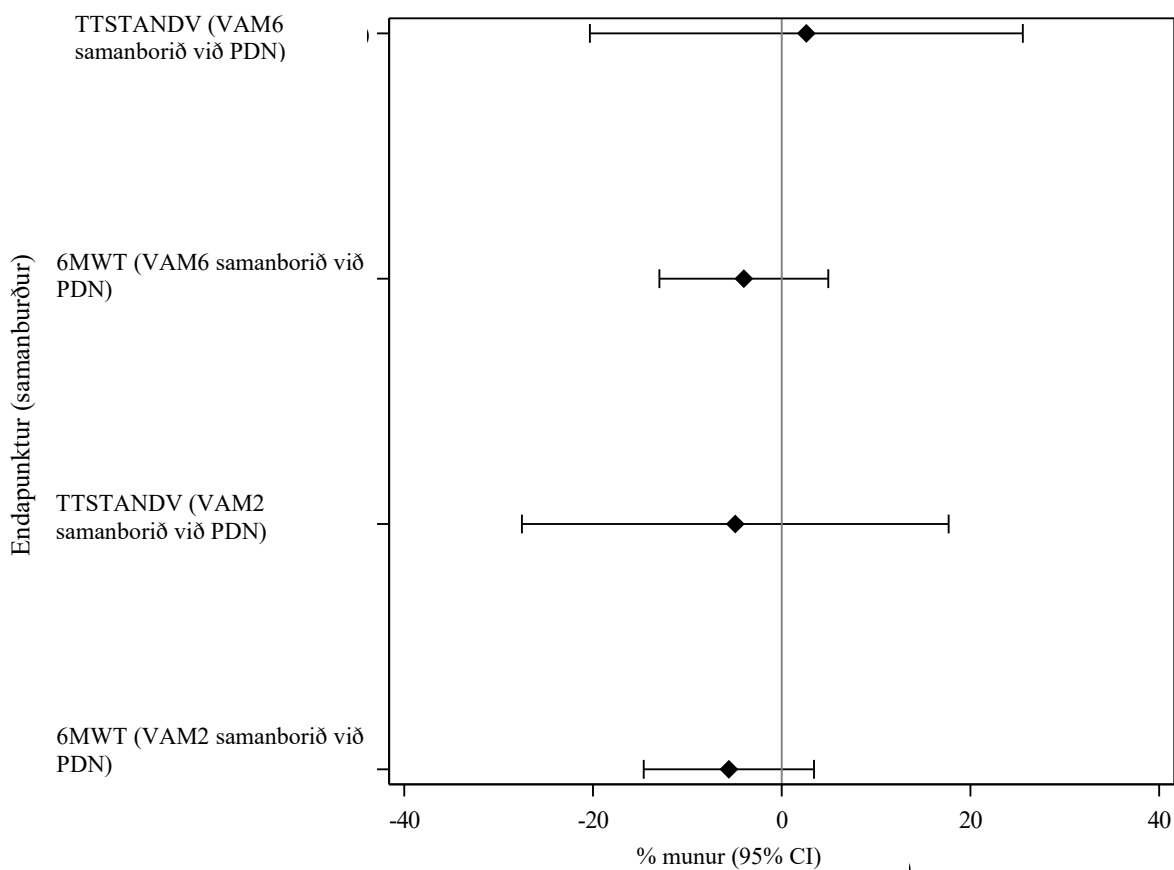
Meðferð með vamorólóni 6 mg/kg/dag og 2 mg/kg/dag leiddi til tölfræðilega marktækra framfara hvað varðar breytingu á TTSTAND hraða og 6MWT fjarlægð frá upphafsgildi að viku 24, samanborið við lyfleysu (sjá töflu 2). Rannsókn 1 var ekki hönnuð til að viðhalda heildarvilluhlutfalli af tegund I fyrir samanburð á hverjum hóp sem fékk vamorólón eða prednisón, því er heildarmat á meðferðarmun fyrir endapunkta sem gefið er upp sem hlutfallsleg breyting frá upphafsgildi með 95% öryggisbili sýnt á mynd 1 fyrir þessar endapunkta.

Tafla 3: Greining á breytingu frá upphafsgildi með vamorólóni 6 mg/kg/dag eða vamorólóni 2 mg/kg/dag samanborið við lyfleysu í viku 24 (rannsókn 1)

TTSTAND hraði (rises/s) / TTSTAND í sekúndum (s/rise)	Lyfleysa	Vam 2 mg/kg/dag	Vam 6 mg/kg/dag	Pred 0,75 mg/kg/dag
Upphafsgildi, meðaltal rises/s Upphafsgildi, meðaltal s/rise	0,20 5,555	0,18 6,07	0,19 5,97	0,22 4,92
Meðalbreyting eftir 24 vikur Rises / s Framför á s/rise	-0,012 -0,62	0,031 0,31	0,046 1,05	0,066 1,24
Munur samanborið við lyfleysu* Rises /s s/rise	-	0,043 (0,007; 0,079) 0,927 (0,042; 1,895)	0,059 (0,022; 0,095) 1,67 (0,684; 2,658)	ekki gefið ekki gefið
p-gildi	-	0,020	0,002	ekki gefið
6MWT fjarlægð (metrar)	Lyfleysa	Vam 2 mg/kg/dag	Vam 6 mg/kg/dag	Pred 0,75 mg/kg/dag
Meðaltal (m) við upphafsgildi	354,5	316,1	312,5	343,3
Meðalbreyting eftir 24 vikur	-11,4	+25,0	+24,6	+44,1
Munur samanborið við lyfleysu* s/rise	-	36,3 (8,3; 64,4)	35,9 (8,0; 63,9)	ekki gefið
p-gildi	-	0,011	0,012	ekki gefið

Meðalbreytingar og mismunur eru meðaltöl minnstu fervika (LSM) og meðalmunur byggð á líkani. Jákvæðar tölur gefa til kynna framför samanborið við upphafsgildi. *Munur á LSM sýndur með 95% CI

Mynd 1 Samanburður á vamorólóni og prednisóni í tímasettum prófum á hreyfivirkni, greindur sem hlutfallsleg breyting frá upphafsgildi (mITT-1 þýði)



Prófunargögn eru stöðluð með því að nota hlutfallslega breytingu frá upphafsgildi sem endapunktur. Breyting á hundraðshlutamarki er reiknuð sem $(\text{gildi við heimsókn} - \text{upphafsgildi}) / \text{upphafsgildi} \times 100\%$. VAM: Vamorólón, PDN: Prednisón

Öll gildi fyrir hlutfallslegar breytingar frá endapunktunum tveimur hafa verið færð inn í eitt tölfræðilíkan (MMRM)

Fyrir vamorólón 6 mg/kg/dag héldust framfarir sem komu fram á öllum prófunum á virkni neðri útlíma eftir 24 vikur að mestu leyti allar 48 meðferðarvikurnar, en niðurstöður verkunarmælinga fyrir 2 mg/kg/dag skammt af vamorólóni voru í nokkru ósamræmi með lægri niðurstöðum fyrir mikilvægar virknibreytur í viku 48, þ.e. TTSTAND hraða og 6MWT, sem náðu klínískt marktækum mun samanborið við vamorólón 6 mg/kg/dag en aðeins lágmarkslækkun á NSAA skori.

Sjúklingar í rannsókn 1 sem skiptu úr prednisóni 0,75 mg/kg/dag á tímabili 1 yfir í vamorólón 6 mg/kg/dag á tímabili 2 virtust halda ávinningnum hvað varðar endapunkta fyrir hreyfivirkni en það dró úr ávinningnum hjá sjúklingum sem skiptu yfir í vamorólón 2 mg/kg/dag.

Í upphafi rannsóknarinnar var hæð barna í hópnum sem fékk vamorólón minni (miðgildi z-skors fyrir hæð var -0,74 SD hjá hópnum sem fékk 2 mg/kg/dag og -1,04 SD hjá hópnum sem fékk 6 mg/kg/dag) en hjá börnum sem fengu lyfleysu (-0,54 SD) eða prednisón 0,75 mg/kg/dag (-0,56 SD). Breyting á hundraðsmarki og Z-skori fyrir hæð var sambærileg hjá börnum sem fengu vamorólón og lyfleysu á 24 vikum á meðan hún var minni með prednisóni. Hundraðsmark og Z-stig fyrir hæð lækkaði ekki með vamorólóni á 48 vikna rannsóknartímabilinu í rannsókn 1. Þegar skipt var úr prednisóni eftir 24 vikur á tímabili 1 yfir í vamorólón á tímabili 2, leiddi það til hækkunar á meðal- og miðgildi z-skors fyrir hæð að viku 48.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Vamorólón frásogast vel og dreifist hratt inn í vefi. Eftir inntöku með mat er miðgildi T_{max} u.þ.b. 2 klst. (á bilinu 0,5 til 5 klst.).

Áhrif matar

Gjöf vamorólóns samhliða máltíð lækkaði C_{max} um allt að 8% og seinkaði T_{max} um 1 klst. samanborið við gjöf á fastandi maga. Altækt heildarfrásog, mælt með AUC, jókst um allt að 14% þegar vamorólón var tekið með mat. Þessi munur á frásogi veldur ekki mun á útsetningu sem skiptir máli klínískt og því má gefa vamorólón með eða án matar.

Dreifing

Dreifingarrúmmál vamorólóns hjá sjúklingi með DMD sem vegur 20 kg og tekur vamorólón er 28,5 lítrar samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Próteinbinding er 88,1% *in vitro*. Blóð-plasma hlutfallið er um það bil 0,87.

Umbrot

Vamorólón er umbrotið með mörgum fasa I og fasa II efnaferlum eins og glúkúroníðun, hýdroxýltengingu og afoxun. Helstu umbrotsefnin í plasma og þvagi eru mynduð með beinni glúkúroníðun sem og vetnistengingu með eftirfylgjandi glúkúroníðun. Ekki hefur verið sýnt fram á með óyggjandi hætti að sértæk UGT og CYP ensím taki þátt í umbrotum vamorólóns.

Brotthvarf

Helsta brotthvarfsleiðin er með umbrotum með eftirfylgjandi útskilnaði umbrotsefna í þvagi og hægðum. Úthreinsun vamorólóns hjá sjúklingi með DMD sem vegur 20 kg og tekur vamorólón er 58 l/klst. samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Lokahelmingunartími brotthvarfs vamorólóns hjá börnum með DMD er um það bil 2 klst.

Um það bil 30% af skammti vamorólóns skilst út með hægðum (15,4% óbreytt) og 57% af skammti vamorólóns skilst út í þvagi sem umbrotsefni (< 1% óbreytt). Helstu umbrotsefnin í þvagi eru glúkúroníð.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf eru línuleg og útsetning fyrir vamorólóni eykst í réttu hlutfalli við gjöf á stökum eða mörgum skömmtum. Vamorólón safnast ekki upp við endurtekna gjöf.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Áhrif miðlungsskertrar lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) á vamorólón voru rannsökuð hjá mönnum. C_{max} og AUC_{0-inf} gildi vamorólóns voru um það bil 1,7- og 2,6-falt hærri hjá einstaklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða fullorðna einstaklinga, paraða m.t.t. aldurs, þyngdar og kyns. Minnka á skammt AGAMREE hjá sjúklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi í 2 mg/kg/dag handa sjúklingum sem vega allt að 40 kg og í 80 mg handa sjúklingum með líkamsþyngd sem er 40 kg og yfir.

Á grundvelli fyrirbyggjandi gagna er aukning á útsetningu vamorólóns í réttu hlutfalli við alvarleika starfstruflunar á lifrarstarfsemi. Ekki er búist við marktækri aukningu á útsetningu hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) og því er aðlögun skammta ekki ráðlögð. Engin reynsla er af notkun vamorólóns hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) og ekki má gefa þessum sjúklingum vamorólón (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Engin klínísk reynsla er af notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Vamorólón skilst ekki óbreytt út um nýru og aukning á útsetningu vegna skertrar nýrnastarfsemi er talin ólíkleg.

Ferjumiðlaðar milliverkanir

Vamorólón er ekki hemill á P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 eða BSEP. Vamorólón sýnir veika hömlun á OAT3 og MATE2-K ferjur *in vitro*. Vamorólón er ekki hvarfefni P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K eða BSEP.

Börn

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá börnum (á aldrinum 4-7 ára) var margfeldismeðaltal C_{max} fyrir vamorólón 1.200 ng/ml (CV%=26,8) og margfeldismeðaltal AUC fyrir vamorólón 3.650 ng/ml.klst. við jafnvægi eftir daglega gjöf á 6 mg/kg af vamorólóni.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Endurtekin gjöf vamorólóns leiddi til tímabundinnar hækkunar þríglýseríða og kólesteróls sem og lifrarendisíma hjá músum og hundum. Staðbundin bólga/drep í lifur sem komið hefur fram hjá báðum tegundum gæti hafa þróast í kjölfar ofstækkunar lifrarfrumna, myndunar frymisbóla sem innihalda glýkógen og fituuppsöfnunar sem líklega endurspeglar örvunina á nýmyndun glúkósa.

Langtímagjöf vamorólóns orsakaði einnig rýrnun á nýrnahettuberki hjá músum og hundum sem má rekja til þekkrar bælingar á undirstúku-heiladinguls-nýrnahettuásnum fyrir tilstilli sykursteralyfja.

Helsta bólgueyðandi virkni vamorólóns orsakaði ennfremur væga eða miðlungsmikla eyðingu eítílfrumna í milta, hóstarkirtli og eitlum hjá báðum tegundum. Skaðlegu áhrifin á lifur og nýrnahettur og breytingar á eítílfrumum hjá músum og hundum þróuðust án öryggisbils fyrir ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn (MRHD), byggt á AUC.

Eiturverkanir á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrif

Vamorólón hafði engar eiturverkanir á erfðaeftni samkvæmt staðlaða prófakerfinu. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum vamorólóns, en fjarvera foræxlisskemmda í langtímarannsóknum á eiturverkunum og reynsla af öðrum sykursteralyfjum benda ekki til neinnar sérstakrar hættu á krabbameinsvaldandi áhrifum.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Ekki hafa verið gerðar staðlaðar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun og þroska. Vamorólón hafði ekki skaðleg áhrif á myndun sæðis og æxlunarvefja í rannsókn á langvinnum eiturverkunum hjá músum. Eftir langvarandi skömmtun hjá hundum kom í ljós hrörnun á sáðfrumum/forsæðisfrumum í eistum sem gekk ekki að fullu til baka og leiddi til sæðisfrumnaeklu og kímfrumuleifa í eistalyppum. Ennfremur varð minnkun á blöðruhálskirtlum og þeir innihéldu minna seytingarefni.

Hjá kvendýrum leiddi langvarandi endurtekin skömmtun hjá hundum að auki til tvíhliða vöntunar á gulbúum í eggjastokkum sem gekk ekki að fullu til baka. Hömlun á frjósemi karl- og kvendýra má rekja til þekkrar truflunar af völdum langtímaeðferðar með sykursteram á undirstúku-heiladinguls-nýrnahettuásinn og hún þróaðist án öryggisbils fyrir menn við MRHD, byggt á AUC.

Eiturverkanir á ung dýr

Helstu marklíffæri vamorólóns hjá ungum karl- og kvenkyns músum skarast við marklíffæri fullorðinna músa eins og rýrnun á nýrnahettuberki og hrörnun/drep í lifrarfrumum sem tengjast vamorólóni.

Áhrif tengd vamorólóni sem komu eingöngu fram hjá ungum músum og voru ekki skaðleg voru minni lengd sköflungs og líkama hjá karl- og kvendýrum, sem rakið var til virkjunar á hægari vexti. Að auki greindist ofstækkun munnvatnskirtla í kjálka kvendýra. Þar sem vaxtarskerðing eru vel þekkt áhrif sem tengjast sykursterameðferð hjá börnum er ekki vitað hvort þessar niðurstöður fyrir munnvatnskirtla séu mikilvægar fyrir börn. Við gildi fyrir mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) fyrir almennar eiturverkanir hjá karl- og kvenkyns músum eru engin öryggismörk til staðar með tilliti til váhrifa á menn við MRHD.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sítrónusýra (einhýdrat) (E330)
Tvínatríumfosfat (E339)
Glýseról (E422)
Appelsínubragðefni
Hreinsað vatn
Natríumbensóat (E211)
Súkralósi (E955)
Xantangúmmí (E415)
Saltsýra (til að stilla pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Áður en pakking lyfsins er rofin

2 ár.

Eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin

3 mánuðir.
Geymið í kæli (2°C - 8°C) í uppréttri stöðu

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gulbrúnt glerglas sem inniheldur 100 ml af mixtúru, dreifu með pólýprópýlen barnaöryggisloki með lágbéttni pólýetýlenfóðringu.

Hver pakking inniheldur eitt glas, eitt millistykki til að þrýsta ofan í glasið (lágbéttni pólýetýlen) og tvær samskonar munnsgjafarsprautur (lágbéttni pólýetýlen) sem eru kvarðaðar frá 0 til 8 ml í 0,1 ml skrefum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Nota má hvora munngjafarsprautuna sem fylgir AGAMREE í allt að 45 daga.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1776/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Öryggiskort sjúklings

Þessi sjúklingur er á langtíma meðferð með AGAMREE (vamorólóni), aðgreinandi (dissociative) barkstera, til meðferðar á kynbundnum illkynja vöðvakyrkingi (Duchenne Muscular Dystrophy) og er því líkamlega háður daglegri sterameðferð sem er lífsnauðsynleg fyrir hann.

Ef þessi sjúklingur finnur fyrir vanlíðan (mikil þreyta, óvæntur slappleiki, uppköst, niðurgangur, sundl eða ringlun) þarf að íhuga hvort um sé að ræða bráða nýrnahettuskerðingu eða nýrillkreppu.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

AGAMREE 40 mg/ml mixtúra, dreifa
vamorólón

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 40 mg af vamorólóni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur natríumbensóat (E211). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, dreifa

1 glas með 100 ml af mixtúru, dreifu.
1 millistykki til að þrýsta ofan í glasið.
Tvær 8 ml munngjafarsprautur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hristið vel fyrir notkun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin skal geyma glasið upprétt í kæli.
Fargið afgangslausn innan 3 mánaða frá því að pakking lyfsins var rofin.

Dagsetning þegar pakking lyfsins var rofin:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1776/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

AGAMREE

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLAS

1. HEITI LYFS

AGAMREE 40 mg/ml mixtúra, dreifa
vamorólón

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 40 mg af vamorólóni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur natríumbensóat (E211). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, dreifa

100 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hristið vel fyrir notkun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Eftir að þakking lyfsins hefur verið rofin skal geyma glasið upprétt í kæli.
Fargið afgangslausn innan 3 mánaða frá því að þakking lyfsins var rofin.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/23/1776/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Á ekki við

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

AGAMREE 40 mg/ml mixtúra, dreifa vamorólón

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um AGAMREE og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota AGAMREE
3. Hvernig nota á AGAMREE
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á AGAMREE
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um AGAMREE og við hverju það er notað

AGAMREE er bólgueyðandi steralyf sem inniheldur virka efnið vamorólón.

AGAMREE er notað til meðferðar hjá sjúklingum 4 ára og eldri með kynbundinn illkynja vöðvakyrking (Duchenne muscular dystrophy, DMD). DMD er genasjúkdómur sem orsakast af galla í dystrófín-geninu, sem venjulega myndar prótein sem heldur vöðvunum heilbrigðum og sterkum. Hjá sjúklingum með DMD myndast þetta prótein ekki og líkaminn getur ekki ræktað nýjar vöðvafrumur eða endurnýjað skemmda vöðva. Þetta veldur því að vöðvar líkamans verða veikari með tímanum.

AGAMREE er notað til að koma á stöðugleika eða bæta vöðvastyrk hjá sjúklingum með DMD.

2. Áður en byrjað er að nota AGAMREE

Ekki má nota AGAMREE

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir vamorólóni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm
- ef þú hefur í hyggju að fá eða hefur fengið bólusetningu með lifandi eða veikluðum bóluefnum (svo sem við mislingum, hettusótt, rauðum hundum eða hlaupabólu) á síðustu 6 vikum. Leitaðu ráða hjá læknum ef þú ert nú þegar á meðferð með AGAMREE og hefur í hyggju að fá slíka bólusetningu.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en AGAMREE er notað.

Breytingar á innkirtlastarfsemi: nýrnahettuskerðing

AGAMREE dregur úr magninu sem líkaminn getur framleitt af hormóni sem kallast kortísól. Þetta kallast nýrnahettuskerðing.

- Þú átt ekki að minnka magnið sem þú tekur af AGAMREE eða hætta að taka AGAMREE án þess að leita ráða hjá læknum. Ef þú minnkar magnið skyndilega eða hættir að taka AGAMREE í nokkra daga gætir þú fengið einkenni um bráða nýrnahettuskerðingu eins og mikla þreytu, sundl eða ringlun, sem geta verið lífshættuleg. Læknirinn gæti þurft að auka eftirlit með meðferðinni ef þú breytir skammtinum.
- Ef þú finnur fyrir óvenjulega mikilli streitu (t.d. vegna bráðrar sýkingar, áverka eða meiriháttar skurðaðgerðar) gætir þú þurft að taka steralyf til viðbótar til að koma í veg fyrir bráða nýrnahettuskerðingu. Ráðfærðu þig við læknum áður en þú byrjar að nota AGAMREE um hvað gera skuli ef þú finnur fyrir óvenjumikilli streitu.
- Ef þú ert á meðferð með öðrum barkstera eins og prednisóni geturðu skipt yfir í AGAMREE frá einum degi til annars, en læknirinn mun segja þér hvaða skammt af AGAMREE þú eigir að taka.
- Ef þú ert með æxli í nýrnahettum sem kallast krómíklaæxli gæti læknirinn þurft að hafa aukið eftirlit með meðferðinni

MIKILVÆGT: AGAMREE pakkningin inniheldur öryggiskort sjúklings sem inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar um nýrillreppu. Hafðu kortið alltaf meðferðis.

Þyngdaraukning

- AGAMREE getur aukið matarlyst og þar með þyngd, einkum á fyrstu mánuðum meðferðar. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun veita þér ráðleggingar um mataræði fyrir meðferð og meðan á henni stendur.

Sjúklingar með breytta skjaldkirtilsstarfsemi

- ef þú ert með skjaldvakabrest (vanvirkan skjaldkirtil) eða skjaldvakaetrún (ofvirkan skjaldkirtil) gæti læknirinn þurft að hafa aukið eftirlit með meðferðinni eða breyta skammtinum.

Áhrif á augu

- ef þú eða einhver í fjölskyldunni ert með gláku (aukinn þrýsting í auga) gæti læknirinn þurft að hafa aukið eftirlit með meðferðinni.

Aukin hætta á sýkingum

AGAMREE getur dregið úr náttúrulegu viðnámi þínu gegn sýkingum.

- ef þú ert með skerta ónæmissvörun (vegna ónæmisbilunar, sjúkdóms eða annarra lyfja sem bæla ónæmiskerfið) gæti læknirinn þurft að hafa aukið eftirlit með meðferðinni.
- ef þú færð sýkingu á meðan þú ert á meðferð með AGAMREE gæti læknirinn þurft að hafa aukið eftirlit með þér og þú gætir þurft að fá viðbótarmeðferð með steralyfjum.

Sykursýki

- Magra ára notkun AGAMREE getur aukið líkurnar á sykursýki (sjúkdómur er tengist sykri), læknirinn gæti mælt sykurmagnið hjá þér reglulega.

Bólusetningar

- ef þú hefur í hyggju að fá bólusetningu með veikluðu eða lifandi bóluefni þarf það að gerast að minnsta kosti 6 vikum fyrir upphaf meðferðar með AGAMREE.

- ef þú hefur aldrei fengið hlaupabólu eða bólusetningu gegn hlaupabólu getur þú rætt við lækinn um bólusetningu áður en meðferð með AGAMREE er hafin.

Segarek

- ef þú hefur fengið segarek (blóðtappi í líkamanum) eða sjúkdóm sem eykur hættuna á blóðtappa gæti lækinn þurft að hafa aukið eftirlit með meðferðinni.

Skert lifrarstarfsemi

- ef þú ert með lifrarsjúkdóm gæti lækinn þurft að breyta skammtinum.

Börn

Ekki má gefa börnum yngri en 4 ára AGAMREE þar sem það hefur ekki verið prófað hjá þessum sjúklingahópi.

Notkun annarra lyfja samhliða AGAMREE

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Láttu lækinn vita ef þú notar einhver af eftirtöldum lyfjum:

- Lyf til meðferðar á flogum og taugaverkjum eins og karbamazepín eða fenýtóín, þar sem þau geta haft áhrif á verkun lyfsins
- Lyf til meðferðar á sveppasýkingum (þar með talið hvítsveppasýkingu og aspergillosis) sem kallast tríasól, eins og ítrakónasól og vórikónasól, þar sem þau geta haft áhrif á verkun lyfsins
- Sýklalyf sem þekkt eru sem makrólíð (eins og klaritromýsín) eða „ketólíð“ (eins og telitromýsín), þar sem þau geta haft áhrif á verkun lyfsins
- Sýklalyf sem kallast rifamýsín, eins og rifampisín, þar sem þau geta haft áhrif á verkun lyfsins
- Spírónólaktón eða eplerenón, þekkt sem kalíumsparandi þvagræsilyf (meðferðir sem auka þvagframleiðslu), sem nota má til að lækka blóðþrýsting og vernda hjarta- og æðastarfsemi því þau geta haft svipuð áhrif og AGAMREE. Lækinn gæti þurft að hafa eftirlit með kalíumgildum og breyta skömmtum þessara lyfja
- Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), jurtalyf sem notað er til að meðhöndla þunglyndi og geðsveiflur, þar sem það getur haft áhrif á verkun lyfsins

Ef þú þarft að fá bóluefni skaltu fyrst leita ráða hjá læknum (sjá kafla 2: „Ekki má nota AGAMREE“). Þú mátt ekki fá ákveðnar tegundir bóluefna (lifandi eða veikluð bóluefni) allt að 6 vikum áður en meðferð með AGAMREE er hafin þar sem þessi bóluefni, í þessari samsetningu, gætu kallað fram sýkinguna sem þau eiga að koma í veg fyrir.

AGAMREE með mat og drykk

Forðist greipaldin og greipaldinsafa meðan á meðferð með AGAMREE stendur þar sem þau geta haft áhrif á verkun lyfsins.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ef þú ert þunguð máttu ekki nota AGAMREE nema lækinn hafi gefið skýr fyrirmæli um það. Ef þú ert kona sem gæti orðið þunguð verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með AGAMREE stendur.

Dýrarannsóknir hafa sýnt að langtímameðferð með AGAMREE getur skert frjósemi karl- og kvendýra.

Akstur og notkun véla

Ráðfærðu þig við lækinn um hvort þú getir, þrátt fyrir veikindin, stýrt ökutæki, þar með talið reiðhjóli, og notað vélar á öruggan hátt. Ekki er búist við að AGAMREE hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

AGAMREE inniheldur natríumbensóat og natríum

AGAMREE inniheldur 1 mg af natríumbensóati (E211) í hverjum ml.

AGAMREE inniheldur minna en 23 mg af natríum í 7,5 ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á AGAMREE

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur af AGAMREE fer eftir líkamsþyngd þinni og aldri.

Ef þú ert 4 ára eða eldri og þyngd þín er innan við 40 kg er skammturinn venjulega 6 mg á hvert kg líkamsþyngdar, tekinn einu sinni á dag.

Ef þú ert 4 ára eða eldri og þyngd þín er 40 kg eða meiri er skammturinn venjulega 240 mg, tekinn einu sinni á dag.

Ef þú færð ákveðnar aukaverkanir á meðan þú tekur AGAMREE (sjá kafla 4) gæti lækinn minnkað skammtinn eða hætt meðferð tímabundið eða varanlega. Lækinn gæti minnkað skammtinn ef þú ert með lifrarsjúkdóm.

Lyfið er tekið með inntöku. AGAMREE má taka með eða án matar (sjá kafla 2 „Notkun AGAMREE með mat og drykk“).

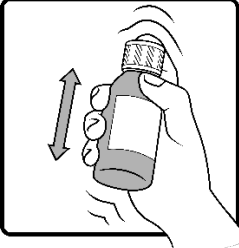
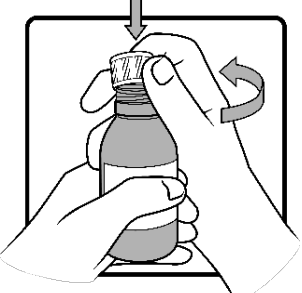
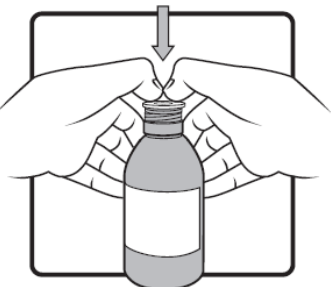
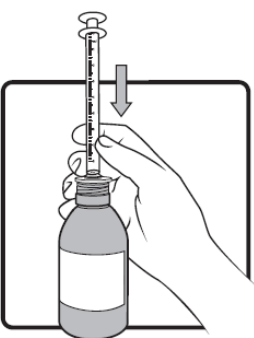
Til að draga upp lyfið skaltu nota eina af munngjafarsprautunum sem fylgja með í pakkningunni. Notaðu eingöngu þessar munngjafarsprautur þegar þú mælir skammtinn. Lækinn mun segja þér hversu mikið þú þarft að draga upp með sprautunni til að ná dagskammtinum.

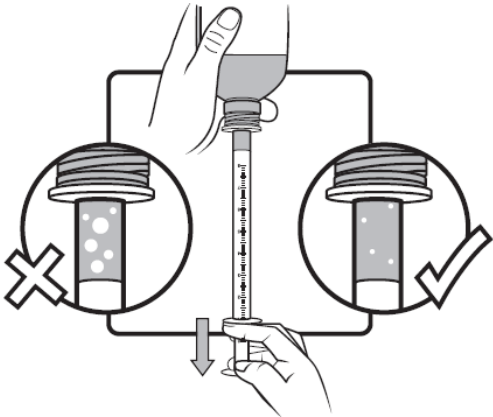
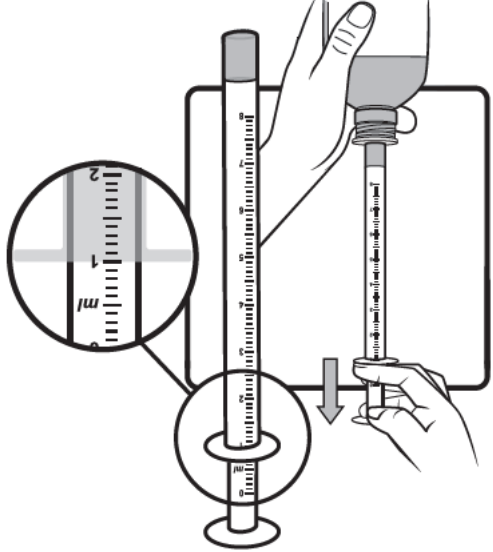
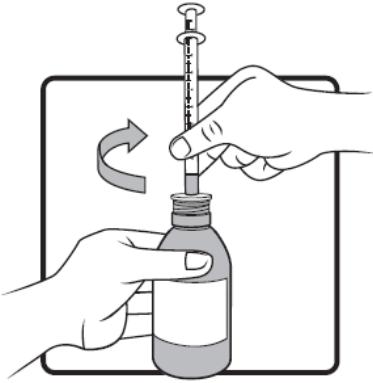
Umönnunaraðilar skulu aðstoða við gjöf AGAMREE, einkum hvað varðar notkun munngjafarsprautu til að mæla og gefa ávísaðan skammt.

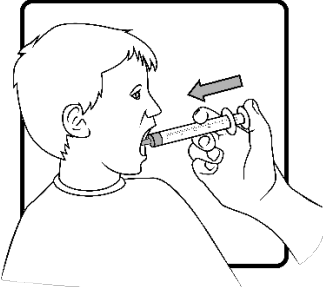
Hristu glasið vel áður en lyfið er dregið upp með sprautunni. Dragðu skammtinn upp í munngjafarsprautuna, tæmdu sprautuna síðan hægt og án tafar beint í munninn. Lestu leiðbeiningarnar hér fyrir neðan til að fá frekari upplýsingar um hvernig á að mæla og taka skammtinn á réttan hátt. Ef ekki er ljóst hvernig nota á munngjafarsprautuna skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Eftir að ávísaður skammtur hefur verið tekinn skaltu taka munngjafarsprautuna í sundur, skola sprautuna og stimpilinn undir köldu rennandi kranavatni og loftþurrka. Geymdu hreinsuðu munngjafarsprautuna í pakkningunni fram að næstu notkun. Munngjafarsprautu má aðeins nota í allt að 45 daga. Eftir þennan tíma á að farga henni og nota hina munngjafarsprautuna sem fylgir í pakkningunni. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

HVERNIG UNDIRBÚA Á SKAMMTINN AF AGAMREE MIXTÚRU, DREIFU

Áður en byrjað er að nota/gefa AGAMREE	
Skref 1	<p>Gakktu úr skugga um að barnaöryggislokið á glasinu sé fast og hristu glasið vel.</p> 
Skref 2	<p>Fjarlægðu barnaöryggislokið með því að ýta því þétt niður og snúa því rangsælis.</p> 
Skref 3	<p>Þrýstu millistykkinu þétt ofan í glasið. Þetta áttu að gera í fyrsta skiptið sem þú opnar glasið. Síðan á að skilja millistykkið eftir í glasinu. Ef þú missir millistykkið skaltu skola það undir köldu rennandi vatni og loftþurrka í að minnsta kosti 2 klst.</p> 
AGAMREE skammtur undirbúinn	
Skref 4	<p>Haltu glasinu uppréttu. Áður en endanum á munngjafarsprautunni er stungið í millistykkið skaltu ýta stimplinum alveg niður í átt að enda munngjafarsprautunnar. Stingdu endanum þétt ofan í opið á millistykkinu.</p> 

<p>Skref 5</p>	<p>Haltu munngjafarsprautunni á sínum stað og snúðu glasinu varlega á hvolf.</p> <p>Dragðu stimpilinn hægt út þangað til æskilegt magn af lyfi hefur verið dregið upp í munngjafarsprautuna.</p> <p>Ef stórar loftbólur eru í munngjafarsprautunni (eins og sést á myndinni til vinstri) eða ef þú hefur dregið upp rangan skammt af AGAMREE, skaltu stinga enda sprautunnar þétt ofan í millistykkið á meðan glasið er í uppréttri stöðu. Ýttu stimplinum alla leið niður þannig að AGAMREE flæði aftur inn í glasið og endurtaktu skref 4 til 6.</p>	
<p>Skref 6</p>	<p>Athugaðu skammtinn í millilítrum (ml) sem lækurinn ávísaði. Finndu kvörðunina til lesa af skammtinn í millilítrum (ml) á stimplinum eins og sýnt er á myndinni til hægri. Á kvarðanum samsvarar hvert strik 0,1 ml. Í dæminu er 1 ml skammtur sýndur. Ekki taka meira en ráðlagðan dagskammt.</p>	
<p>Skref 7</p>	<p>Snúðu öllu glasinu upp á við og fjarlægðu munngjafarsprautuna varlega úr glasinu.</p> <p>Ekki halda á munngjafarsprautunni með stimplinum þar sem stimpillinn gæti dottið úr.</p>	
<p>AGAMREE gefið</p>		
<p>Skref 8</p>	<p>Ekki blanda lyfinu saman við vökva áður en það er gefið.</p>	

	<p>Sjúklingurinn verður að sitja uppréttur þegar hann tekur lyfið. Tæmdu sprautuna beint í munninn. .</p> <p>Ýttu varlega á stimpilinn til að tæma sprautuna. Ekki þrýsta kröftuglega á stimpilinn.</p> <p>Til að forðast hættu á köfnun skaltu ekki sprauta lyfinu aftast í munninn eða kokið.</p>	
Eftir gjöf AGAMREE		
Skref 9	Lokaðu glasinu með barnaöryggislokinu eftir hverja notkun.	
Skref 10	Taktu munngjafarsprautuna í sundur, skolaðu hana undir köldu rennandi vatni og loftþurrkaðu fyrir næstu notkun. Nota má hvora munngjafarsprautuna sem fylgir AGAMREE í allt að 45 daga.	

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of stór skammtur af lyfinu hefur verið notaður skal hafa samband við lækinn eða sjúkrahús til að fá ráðleggingar. Sýndu læknum umbúðirnar utan af AGAMREE og þennan fylgiseðil. Það getur verið þörf á lækni meðferð.

Ef gleymist að taka AGAMREE

Ekki taka meira af AGAMREE og ekki taka skammtinn aftur.

Taktu næsta skammt eins og venjulega.

Hafðu samband við heilbrigðisstarfsmanninn ef þú hefur áhyggjur.

Ef hætt er að nota AGAMREE

Taktu AGAMREE eins lengi og lækinn hefur mælt fyrir um. Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú hættir að nota AGAMREE vegna þess að minnka þarf skammtinn smám saman til að forðast aukaverkanir.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Meðferð með AGAMREE leiðir til nýrnahettuskerðingar. Leitið ráða hjá læknum áður en AGAMREE er notað (sjá kafla 2 fyrir frekari upplýsingar).

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir við notkun AGAMREE með tíðnina mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Kringlótt og þrútið andlit (Cushing-heilkenni)
- Aukin líkamsþyngd (þyngdaraukning)

- Aukin matarlyst
- Skapstyggð
- Uppköst

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir með tíðnina algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Magaverkur (kviðverkur)
- Verkur ofarlega í maganum (verkur í efri hluta kviðar)
- Niðurgangur
- Höfuðverkur

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á AGAMREE

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða glassins á eftir „EXP“. Fyrningardagsetningin er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin skal geyma glasið upprétt í kæli (2 °C - 8 °C). Lyfið má geyma í kæli í allt að 3 mánuði.

Fargið afgangslausn innan 3 mánaða frá því að glasið var rofið.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

AGAMREE inniheldur

Virka innihaldsefnið er vamorólón. Hver ml af dreifu inniheldur 40 mg af vamorólóni.

Önnur innihaldsefni eru: sítrónusýra (einhýdrat) (E330), tvínatríumfosfat (E339), glýseról (E422), appelsínubragðefni, hreinsað vatn, natríumbensóat (E211) (sjá kafla 2, „AGAMREE inniheldur natríumbensóat“), súkralósi (E955), xantangúmmí (E415) og saltsýra (til að stilla pH). Sjá kafla 2 “AGAMREE inniheldur natríumbensóat og natríum”.

Lýsing á útliti AGAMREE og pakkingastærðir

AGAMREE er hvít eða beinhvít mixtúra, dreifa. Hún kemur í gulbrúnu glerglasi með pólýprópýlen barnaöryggisloki með lágbéttni pólýetýlenfóðringu. Glasið inniheldur 100 ml af mixtúru, dreifu. Hver pakking inniheldur eitt glas, millistykki fyrir glas og tvær samskonar munngjafarsprautur til skömmtunar. Munngjafarsprauturnar eru kvarðaðar frá 0 til 8 ml í 0,1 ml skrefum.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Þýskaland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>