

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AGAMREE 40 mg/ml suspensión oral

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de suspensión contiene 40 mg de vamorolona.

### Excipiente con efecto conocido

La suspensión contiene 1 mg de benzoato de sodio (E 211) en cada ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral.

Suspensión de color blanco a blanquecino.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

AGAMREE está indicado para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en pacientes a partir de 4 años de edad.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con AGAMREE solo deben iniciarlo médicos especialistas con experiencia en el el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne.

#### Posología

La dosis recomendada de vamorolona es de 6 mg/kg una vez al día en pacientes con un peso inferior a 40 kg.

En pacientes que pesen 40 kg o más, la dosis recomendada de vamorolona es de 240 mg (equivalente a 6 ml) una vez al día.

La dosis diaria puede rebajarse hasta 4 mg/kg/día o 2 mg/kg/día en función de la tolerancia individual. Los pacientes deben mantenerse en la dosis máxima tolerada dentro del intervalo posológico.

**Tabla 1: Tabla de dosificación**

| Peso (kg) | 6 mg/kg/día |             | 4 mg/kg/día |             | 2 mg/kg/día |             |
|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|           | Dosis en mg | Dosis en ml | Dosis en mg | Dosis en ml | Dosis en mg | Dosis en ml |
| 12-13     | 72          | 1,8         | 48          | 1,2         | 24          | 0,6         |

| Peso (kg)   | 6 mg/kg/día |             | 4 mg/kg/día |             | 2 mg/kg/día |             |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|             | Dosis en mg | Dosis en ml | Dosis en mg | Dosis en ml | Dosis en mg | Dosis en 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 o más | 240         | 6           | 160         | 4           | 80          | 2           |

La dosis de vamorolona no debe reducirse bruscamente si el tratamiento se ha administrado durante más de una semana (ver sección 4.4). La reducción de dosis debe hacerse progresivamente a lo largo de varias semanas, en intervalos de aproximadamente un 20 % de disminución con respecto a la dosis anterior. La duración del tratamiento en cada dosis de reducción debe ajustarse en función de la tolerancia de cada paciente.

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh).

La dosis diaria recomendada de vamorolona para pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) es de 2 mg/kg/día para pacientes de hasta 40 kg y de 80 mg para pacientes con un peso corporal de 40 kg o más (ver sección 5.2). Los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) no deben ser tratados con vamorolona. Ver secciones 4.3 y 4.4.

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de AGAMREE en niños menores de 4 años de edad.

#### Forma de administración

AGAMREE se administra por vía oral. AGAMREE se debe tomar preferiblemente con comida (ver sección 5.2).

La suspensión oral requiere una nueva dispersión agitando el frasco antes de la administración.

Para medir la dosis de AGAMREE en ml solo se debe utilizar la jeringa oral que se proporciona con el medicamento. Después de sacar la dosis adecuada en la jeringa oral, debe dispensarse directamente a la boca.

La jeringa oral debe desmontarse después de su uso, enjuagarse con agua fría del grifo y secarse al aire. Se debe conservar en la caja hasta el siguiente uso. Se puede utilizar una jeringa de uso oral durante un máximo de 45 días, después se debe desechar y se debe utilizar la segunda jeringa incluida en el envase.

*Administración de la suspensión oral AGAMREE a través de una sonda de alimentación enteral*  
La suspensión oral AGAMREE se puede administrar a través de una sonda de alimentación enteral (ver la sección 6.6).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Uso de vacunas vivas o vivas atenuadas en las 6 semanas previas al inicio del tratamiento y durante el tratamiento (ver la sección 4.4).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Alteraciones de la función endocrina

La vamorolona provoca alteraciones en la función endocrina, especialmente con el uso crónico.

Además, los pacientes con alteración de la función tiroidea o con feocromocitoma pueden presentar un mayor riesgo de efectos endocrinos.

#### Riesgo de insuficiencia suprarrenal

La vamorolona produce una supresión reversible y dependiente de la dosis del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (eje HHS), lo que puede dar lugar a una insuficiencia suprarrenal secundaria, que puede persistir durante meses tras la interrupción del tratamiento prolongado. El grado de insuficiencia suprarrenal crónica que se produce es variable entre los pacientes y depende de la dosis y la duración del tratamiento.

La insuficiencia suprarrenal aguda (también conocida como crisis suprarrenal) puede producirse durante un período de mayor estrés o si la dosis de vamorolona se reduce o se retira bruscamente. Esta afección puede ser mortal. Los síntomas de la crisis suprarrenal pueden incluir cansancio excesivo, debilidad inesperada, vómitos, mareos o desorientación. El riesgo se reduce disminuyendo gradualmente la dosis al reducir o poner fin al tratamiento (ver sección 4.2).

Durante los períodos de mayor estrés, como infección aguda, lesiones traumáticas o intervención quirúrgica, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de insuficiencia suprarrenal aguda y el tratamiento habitual con AGAMREE se debe complementar temporalmente con hidrocortisona sistémica para evitar el riesgo de crisis suprarrenal. No se dispone de datos sobre los efectos que puede tener incrementar la dosis de AGAMREE en situaciones de aumento del estrés.

Se debe aconsejar al paciente que lleve siempre consigo la tarjeta de alerta para el paciente, que contiene información de seguridad importante para apoyar el reconocimiento y tratamiento tempranos de las crisis suprarrenales.

Si el tratamiento con glucocorticoides se interrumpe bruscamente, también puede producirse un «síndrome de abstinencia» esteroideo, aparentemente no relacionado con la insuficiencia corticosuprarrenal. Este síndrome incluye síntomas como anorexia, náuseas, vómitos, letargo, dolor de cabeza, fiebre, dolor en las articulaciones, descamación, mialgia o pérdida de peso. Se cree que estos efectos se deben al cambio repentino de la concentración de glucocorticoides y no a los bajos niveles de glucocorticoides.

### Cambio de un tratamiento con glucocorticoides a uno con AGAMREE

Los pacientes pueden pasar de un tratamiento oral con glucocorticoides (como prednisona o deflazacort) a uno con AGAMREE sin necesidad de interrumpir el tratamiento o de reducir previamente la dosis de glucocorticoides. Los pacientes que ya estén tomando glucocorticoides crónicos deberán cambiar a AGAMREE 6 mg/kg/día para minimizar el riesgo de crisis suprarrenal.

### Aumento de peso

La vamorolona se asocia a un aumento del apetito y a un aumento de peso dependientes de la dosis, principalmente en los primeros meses de tratamiento. Se debe proporcionar un asesoramiento dietético adecuado para la edad antes y durante el tratamiento con AGAMREE, de acuerdo con las recomendaciones generales para el manejo de la nutrición en pacientes con DMD.

### Consideraciones para el uso en pacientes con alteración de la función tiroidea

El aclaramiento metabólico de los glucocorticoides se puede reducir en los pacientes con hipotiroidismo y aumentar en los pacientes con hipertiroidismo. Se desconoce si la vamorolona se ve afectada de la misma manera, pero los cambios en el estado tiroideo del paciente pueden requerir un ajuste de la dosis.

### Efectos oftálmicos

Los glucocorticoides pueden inducir cataratas subcapsulares posteriores, glaucoma con posible lesión de los nervios ópticos, y pueden aumentar el riesgo de infecciones oculares secundarias provocadas por bacterias, hongos o virus.

Se desconoce el riesgo de efectos oftálmicos cuando se administra AGAMREE.

### Aumento del riesgo de infecciones

La supresión de la respuesta inflamatoria y de la función inmunitaria puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones y su gravedad. Se puede producir activación de infecciones latentes o exacerbación de infecciones intercurrentes. La presentación clínica puede ser a menudo atípica y las infecciones graves pueden enmascarse y llegar a una fase avanzada antes de ser reconocidas. Estas infecciones pueden ser graves y a veces mortales.

Aunque en los estudios clínicos no se observó un aumento de la incidencia ni de la gravedad de las infecciones con vamorolona, la limitada experiencia a largo plazo no permite excluir un aumento del riesgo de infecciones.

Debe vigilarse la evolución de las infecciones. Deben aplicarse estrategias diagnósticas y terapéuticas en pacientes que presentan síntomas de infección mientras reciben tratamiento crónico con vamorolona. Debe considerarse la administración de un suplemento de hidrocortisona a pacientes que presenten infecciones moderadas o graves y que sigan un tratamiento con vamorolona.

### Diabetes mellitus

El tratamiento a largo plazo con corticosteroides puede aumentar el riesgo de padecer diabetes mellitus.

No se han observado cambios clínicamente relevantes en el metabolismo de la glucosa en los estudios clínicos con vamorolona; los datos a largo plazo son limitados. Los niveles de glucosa en sangre se deben controlar a intervalos regulares en los pacientes tratados de forma crónica con vamorolona.

## Vacunación

La respuesta a las vacunas vivas o vivas atenuadas puede verse alterada en pacientes tratados con glucocorticoides.

Se desconoce el riesgo cuando se administra AGAMREE.

Las vacunas vivas atenuadas o vivas deben administrarse al menos 6 semanas antes de iniciar el tratamiento con AGAMREE.

En pacientes sin antecedentes de varicela o de vacunación, la vacunación contra el virus varicela-zóster debe iniciarse antes del tratamiento con AGAMREE.

## Episodios tromboembólicos

Los estudios observacionales con glucocorticoides han demostrado un mayor riesgo de tromboembolia (incluida la tromboembolia venosa), especialmente con mayores dosis acumuladas de glucocorticoides.

Se desconoce el riesgo cuando se administra AGAMREE. AGAMREE debe administrarse con precaución a pacientes que padecen trastornos tromboembólicos o que pueden estar predispuestos a ellos.

## Anafilaxia

Se han producido casos raros de anafilaxia en pacientes que recibían tratamiento con glucocorticoides.

La vamorolona comparte similitudes estructurales con los glucocorticoides y debe utilizarse con precaución en el tratamiento de pacientes con hipersensibilidad conocida a los glucocorticoides.

## Insuficiencia hepática

La vamorolona no se ha estudiado en pacientes con lesión hepática grave preexistente (clase C de Child-Pugh) y no debe administrarse a estos pacientes (ver sección 4.3).

## Uso concomitante con otros medicamentos

### *Sustratos de las glucuronosiltransferasas (UGT)*

No se ha evaluado completamente el potencial de interacciones medicamentosas con las UGT, por lo que todos los inhibidores de las UGT deben evitarse como medicación concomitante y deben utilizarse con precaución si es médicamente necesario.

## Excipientes

### *Benzoato de sodio*

Este medicamento contiene 1 mg de benzoato de sodio por cada 1 ml, lo que equivale a 100 mg/100 ml.

### *Sodio*

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 7,5 ml; esto es, esencialmente «exento de sodio».

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Interacciones farmacodinámicas

La vamorolona actúa como antagonista del receptor mineralocorticoide. El uso de vamorolona en combinación con un antagonista de los receptores de mineralocorticoides puede aumentar el riesgo de

hiperpotasemia. No se han observado casos de hiperpotasemia en pacientes que toman vamorolona en monoterapia o en combinación con eplerenona o espironolactona. Se recomienda controlar los niveles de potasio un mes después del inicio de una combinación entre la vamorolona y un antagonista de los receptores de mineralocorticoides. En caso de hiperpotasemia, debe considerarse una reducción de la dosis del antagonista de los receptores de mineralocorticoides.

#### Interacciones farmacocinéticas

##### *Efecto de otros medicamentos sobre la vamorolona*

La administración concomitante con itraconazol, un inhibidor potente de la enzima CYP3A4, produjo un aumento del área de vamorolona bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de 1,45 veces en personas sanas. La dosis recomendada de vamorolona cuando se administra con inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej. telitromicina, claritromicina, voriconazol, zumo de pomelo) es de 4 mg/kg/día.

Los inductores potentes de la CYP3A4 o los inductores potentes del receptor PXR (p. ej. carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan) pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de vamorolona y provocar una falta de eficacia, por lo que deben considerarse tratamientos alternativos que no sean inductores potentes de la actividad de la CYP3A4. El tratamiento concomitante con un inductor moderado del PXR o de la CYP3A4 debe utilizarse con precaución, ya que la concentración plasmática de vamorolona puede disminuir de forma relevante.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de vamorolona en mujeres embarazadas. Los estudios de toxicidad para la reproducción en animales con vamorolona han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). En estudios realizados con animales, los glucocorticoides se han asociado a varios tipos de malformaciones (fisura palatina, malformaciones esqueléticas).

No se debe administrar AGAMREE durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera un tratamiento con vamorolona.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con AGAMREE.

##### Lactancia

No se dispone de datos sobre la excreción de vamorolona o de sus metabolitos en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. La lactancia materna debe interrumpirse durante el tratamiento con AGAMREE.

##### Fertilidad

No hay datos clínicos sobre los efectos de la vamorolona en la fertilidad.

El tratamiento a largo plazo con vamorolona inhibió la fertilidad de machos y hembras en perros (ver sección 5.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de AGAMREE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en relación con la vamorolona 6 mg/kg/día son síntomas del síndrome de Cushing (28,6 %), vómitos (14,3 %), aumento del peso (10,7 %) e irritabilidad (10,7 %). Estas reacciones, normalmente notificadas en los primeros meses de tratamiento, dependen de la dosis y tienden a disminuir o estabilizarse a lo largo del tiempo con un tratamiento continuo.

La vamorolona provoca la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, que se correlaciona con la dosis y la duración del tratamiento. La insuficiencia suprarrenal aguda (crisis suprarrenal) es un efecto grave que puede producirse durante un período de aumento del estrés o si la dosis de vamorolona se reduce o se interrumpe bruscamente (ver sección 4.4).

### Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y en función de la frecuencia. La tabla contiene reacciones adversas en pacientes tratados en el estudio controlado con placebo para pacientes tratados con vamorolona 6 mg/kg/día (Grupo 1). Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ) (incluidos casos aislados) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 2: Reacciones adversas**

| <b>Clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés)</b> | <b>Reacción adversa (término preferente)</b>                       | <b>Frecuencia</b>                                       |
|---|--|---|
| Trastornos endocrinos   | Síndrome de Cushing  | Muy frecuentes  |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                                | Aumento de peso<br>Aumento del apetito                             | Muy frecuentes  |
| Trastornos psiquiátricos  | Irritabilidad  | Muy frecuentes  |
| Trastornos gastrointestinales   | Vómitos<br>Dolor abdominal,<br>Dolor abdominal superior<br>Diarrea | Muy frecuente<br>Frecuentes<br>Frecuentes<br>Frecuentes |
| Trastornos del sistema nervioso   | Cefalea  | Frecuentes  |

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Síntomas del síndrome de Cushing*

Los síntomas del síndrome de Cushing (hipercortisolismo) fueron la reacción adversa notificada con mayor frecuencia con vamorolona 6 mg/kg/día (28,6 %). La frecuencia de los síntomas del síndrome de Cushing fue menor en el grupo de vamorolona 2 mg/kg/día (6,7 %). En el estudio clínico, los síntomas del síndrome de Cushing se notificaron como «aumento de peso en la cara», o «cara de luna llena», de leve a moderado. La mayoría de los pacientes presentaron síntomas del síndrome de Cushing en los primeros 6 meses de tratamiento (28,6 % en los meses 0 a 6 frente al 3,6 % en los meses 6 a 12 con vamorolona 6 mg/kg/día) y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento.

#### *Problemas de comportamiento*

Se notificaron problemas de comportamiento en los primeros 6 meses de tratamiento con una frecuencia más elevada con vamorolona 6 mg/kg/día (21,4 %) que con vamorolona 2 mg/kg/día (16,7 %) o placebo (13,8 %), debido a una mayor frecuencia de eventos descritos como irritabilidad leve (10,7 % con 6 mg/kg/día, ningún paciente con 2 mg/kg/día o placebo). La mayoría de los problemas de comportamiento se produjeron en los primeros 3 meses de tratamiento y se resolvieron

sin interrupción del tratamiento. Entre el mes 6 y el mes 12, la frecuencia de los problemas de comportamiento disminuyó en ambas dosis de vamorolona (10,7 % con vamorolona 6 mg/kg/día y 7,1 % con vamorolona 2 mg/kg/día).

#### *Aumento de peso*

La vamorolona se asocia a un aumento del apetito y del peso. La mayoría de los casos de aumento de peso en el grupo de 6 mg/kg/día de vamorolona se notificaron en los primeros 6 meses de tratamiento (17,9 % en los meses 0 a 6 frente a 0 % en los meses 6 a 12). El aumento de peso fue similar entre la vamorolona 2 mg/kg/día (3,3 %) y el placebo (6,9 %). Se deben proporcionar consejos dietéticos adecuados a la edad antes y durante el tratamiento con AGAMREE, de acuerdo con las recomendaciones generales para el manejo de la nutrición en pacientes con DMD (ver sección 4.4).

#### Signos y síntomas de abstinencia

La reducción brusca o la interrupción brusca de la dosis diaria de vamorolona tras un tratamiento prolongado durante más de una semana puede provocar una crisis suprarrenal (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### Población pediátrica

Los acontecimientos adversos en pacientes pediátricos con DMD tratados con vamorolona fueron similares en frecuencia y tipo en pacientes de más de 4 años de edad.

El tipo y la frecuencia de los acontecimientos adversos en pacientes mayores de 7 años fueron coherentes con los observados en pacientes de 4 a 7 años de edad. No se dispone de información sobre los efectos de la vamorolona en el desarrollo puberal.

Se observó una mayor frecuencia de problemas de comportamiento en pacientes < 5 años en comparación con pacientes  $\geq$  5 años cuando se trataron con vamorolona 2-6 mg/kg/día.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

El tratamiento de la sobredosis aguda se realiza mediante un tratamiento de apoyo inmediato y sintomático. Puede considerarse el lavado gástrico o la émesis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Glucocorticoides, código ATC: H02AB18

#### Mecanismo de acción

La vamorolona es un corticosteroide disociativo que se une de forma selectiva al receptor de los glucocorticoides y que desencadena efectos antiinflamatorios por medio de la inhibición de transcripciones de genes mediadas por el factor NF- $\kappa$ B, pero provoca una menor activación transcripcional de otros genes. Además, la vamorolona inhibe la activación del receptor mineralocorticoide por la aldosterona. Debido a su estructura específica, es probable que la vamorolona no sea un sustrato para las deshidrogenasas 11 $\beta$ -hidroxisteroides y, por lo tanto, no está

sujeta a la amplificación de tejidos locales. Se desconoce el mecanismo preciso mediante el cual la vamorolona ejerce sus efectos terapéuticos en pacientes con DMD.

### Efectos farmacodinámicos

En los estudios clínicos, la vamorolona produjo una disminución dependiente de la dosis en los niveles de cortisol por la mañana. En los estudios clínicos con vamorolona se observó un aumento dependiente de la dosis en la hemoglobina, los valores hematocritos, los eritrocitos, los recuentos de leucocitos y los recuentos de linfocitos. No se observaron cambios relevantes en los recuentos medios de neutrófilos ni en los granulocitos inmaduros. Los valores de los triglicéridos y del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) aumentaron en función de la dosis. No hubo ningún efecto relevante sobre el metabolismo de la glucosa hasta los 30 meses de tratamiento.

A diferencia de los corticosteroides, la vamorolona no dio lugar a una reducción del metabolismo óseo medido mediante marcadores de remodelado óseo, ni a una reducción significativa en los parámetros de mineralización ósea de las vértebras lumbares cuantificada mediante absorciometría de rayos X de doble energía (densitometría ósea o DXA) después de 48 semanas en los estudios clínicos. No se ha establecido el riesgo de fracturas óseas en pacientes con DMD tratados con vamorolona.

### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de AGAMREE para el tratamiento de la DMD se evaluó en el Estudio 1, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en grupos paralelos, controlado con placebo y con control activo de 24 semanas de duración, seguido de una fase de extensión doble ciego. La población estudiada estaba formada por 121 pacientes pediátricos varones con un diagnóstico confirmado de DMD, de entre 4 y 7 años de edad en el momento de la inscripción en el estudio, sin tratamiento previo con corticosteroides y en fase ambulatoria.

En el Estudio 1 se aleatorizó a 121 pacientes a uno de los tratamientos siguientes: vamorolona 6 mg/kg/día (n = 30), vamorolona 2 mg/kg/día (n = 30), prednisona 0,75 mg/kg/día como comparador activo (n = 31) o placebo (n = 30). Tras 24 semanas (período 1, análisis primario de eficacia), los pacientes que habían recibido prednisona o placebo se reasignaron, de acuerdo con un sistema de aleatorización inicialmente definido, a vamorolona 6 mg/kg/día o a vamorolona 2 mg/kg/día durante otras 20 semanas de tratamiento (período 2).

En el Estudio 1, la eficacia se evaluó analizando el cambio entre la situación basal y la semana 24 en la velocidad de la prueba cronometrada de levantarse del suelo (también conocida como TTSTAND) para vamorolona 6 mg/kg/día en comparación con el placebo. Un análisis jerárquico predeterminado de las variables secundarias relevantes consistió en un cambio con respecto a la situación basal en la velocidad de TTSTAND para el grupo de vamorolona de 2 mg/kg/día frente al grupo de placebo, un cambio con respecto a la situación basal en la prueba de la marcha de 6 minutos (6MWT) para vamorolona de 6 mg/kg/día seguido de 2 mg/kg/día frente a placebo.

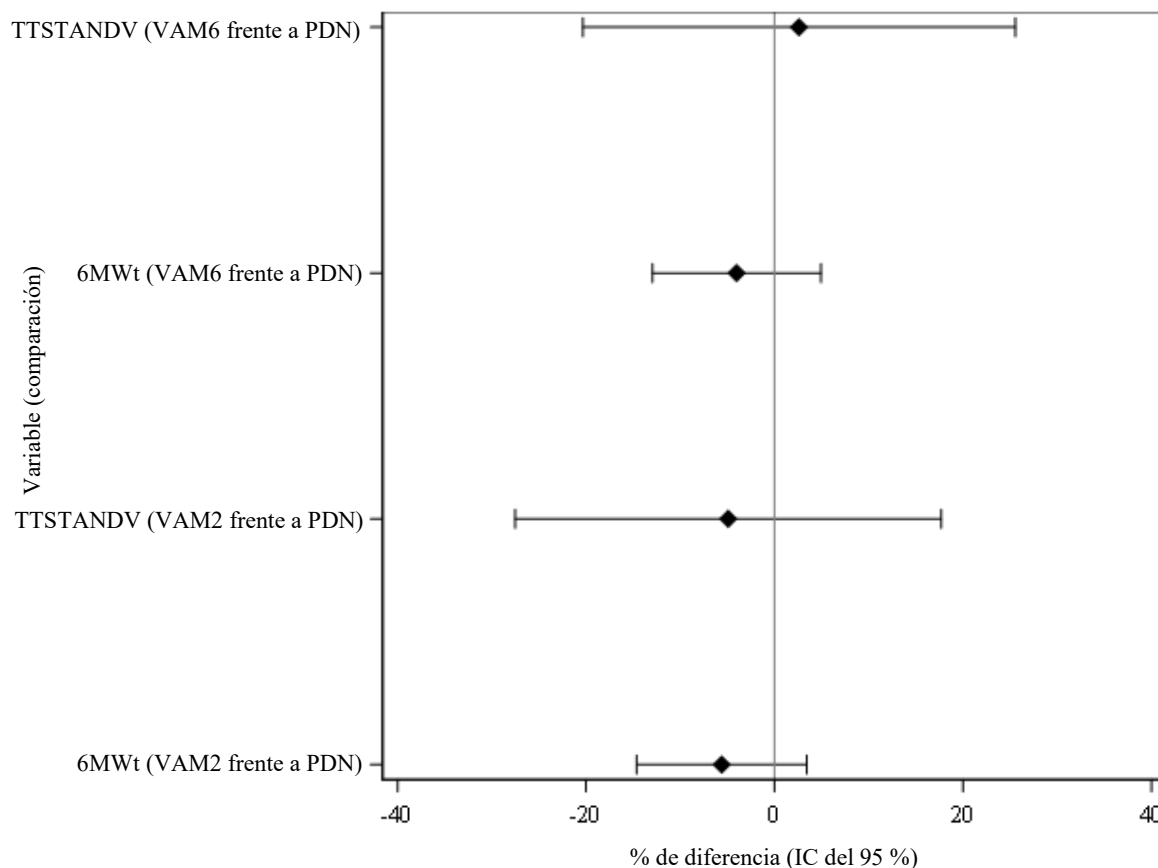
El tratamiento con vamorolona 6 mg/kg/día y 2 mg/kg/día dio lugar a una mejora estadísticamente significativa en el cambio en la velocidad de TTSTAND y en la distancia de 6MWT entre la situación basal y la semana 24 en comparación con el placebo (véase la tabla 2). El Estudio 1 no se diseñó para mantener la tasa de error global de tipo I para las comparaciones de cada grupo de vamorolona frente a la prednisona, por lo que en la Figura 1 se presenta una evaluación global de las diferencias de tratamiento entre las variables, expresadas en un cambio porcentual respecto a la situación basal con intervalos de confianza del 95 % para estos criterios de valoración.

**Tabla 3: Análisis del cambio con respecto a la situación basal con vamorolona 6 mg/kg/día o vamorolona 2 mg/kg/día en comparación con el placebo en la semana 24 (estudio 1)**

| <b>Velocidad TTSTAND (subidas/seg)/TTSTAND en segundos (seg/bajada)</b> | <b>Placebo</b> | <b>Vam 2 mg/kg/día</b>   | <b>Vam 6 mg/kg/día</b>   | <b>Pred 0,75 mg/kg/día</b> |
|---|----------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Situación basal, subidas/seg  | 0,20           | 0,18                     | 0,19                     | 0,22                       |
| Situación basal, seg/subida   | 5,555          | 6,07                     | 5,97                     | 4,92                       |
| Cambio medio a las 24 semanas   |                |                          |                          |                            |
| Subidas/seg   | -0,012         | 0,031                    | 0,046                    | 0,066                      |
| Mejoría en seg/subida   | -0,62          | 0,31                     | 1,05                     | 1,24                       |
| Diferencia frente al placebo*   |                |                          |                          |                            |
| Subidas/seg   | -              | 0,043<br>(0,007 ; 0,079) | 0,059<br>(0,022 ; 0,095) | no se ha administrado      |
| Seg/subida  | -              | 0,927 (0,042 ; 1,895)    | 1,67 (0,684 ; 2,658)     | no se ha administrado      |
| Valor de p  | -              | 0,020                    | 0,002                    | no se ha administrado      |
| <b>Distancia de 6 MWT (metros)</b>                                      | <b>Placebo</b> | <b>Vam 2 mg/kg/día</b>   | <b>Vam 6 mg/kg/día</b>   | <b>Pred 0,75 mg/kg/día</b> |
| Media de situación basal (m)  | 354,5          | 316,1                    | 312,5                    | 343,3                      |
| Cambio medio a las 24 semanas   | -11,4          | +25,0                    | +24,6                    | +44,1                      |
| Diferencia frente al placebo*   | -              | 36,3<br>(8,3 ; 64,4)     | 35,9<br>(8,0 ; 63,9)     | no se ha administrado      |
| Valor de p  | -              | 0,011                    | 0,012                    | no se ha administrado      |

Los cambios medios y las diferencias son medias de mínimos cuadrados (LSM) basadas en modelos y diferencias medias. Las cifras positivas indican una mejoría en comparación con el valor de la situación basal. \*Diferencias en las LSM presentadas con un IC del 95 %

**Figura 1 Comparaciones entre la vamorolona y la prednisona en pruebas de tiempo de la función motora, analizados como cambios porcentuales con respecto a la situación basal (población mITT-1)**



Los datos de las pruebas se normalizan utilizando como variable el cambio porcentual respecto a la situación basal. Los cambios del percentil se calculan como  $(\text{valor en la visita} - \text{valor basal}) / \text{valor basal} \times 100 \%$ . VAM: vamorolona, PDN: prednisona

Todos los valores de variación porcentual de los dos criterios de valoración se introducen en un modelo estadístico único (MMRM).

En el caso de vamorolona 6 mg/kg/día, las mejoras en todas las mediciones evaluadas de la función de las extremidades inferiores observadas a las 24 semanas se mantuvieron en gran medida durante 48 semanas de tratamiento, mientras que los resultados de las medidas de eficacia obtenidas con la dosis de vamorolona 2 mg/kg/día no fueron consistentes, con reducciones de resultados funcionales relevantes en la semana 48, es decir, la velocidad de TTSTAND y la distancia en la 6MWT, alcanzándose diferencias clínicamente significativas en comparación con la vamorolona 6 mg/kg/día, pero solo una reducción mínima en la puntuación NSAA.

Los pacientes que cambiaron durante el Estudio 1 de prednisona 0,75 mg/kg/día en el Período 1 a vamorolona 6 mg/kg/día en el Período 2 parecieron mantener el beneficio en términos de estos parámetros de función motora, mientras que se observaron reducciones en los pacientes que cambiaron a vamorolona 2 mg/kg/día.

En la situación basal, los niños de los grupos de vamorolona tenían una estatura menor (mediana de -0,74 DE y -1,04 DE en la puntuación Z de la estatura para los grupos de 2 mg/kg/día y 6 mg/kg/día, respectivamente) que los niños que recibieron placebo (-0,54 DE) o prednisona 0,75 mg/kg/día (-0,56 DE). El cambio en el percentil de estatura y la puntuación Z de estatura fue similar en los niños tratados con vamorolona o placebo durante 24 semanas, mientras que disminuyó con prednisona. Los percentiles de estatura y las puntuaciones Z no disminuyeron con la vamorolona durante el período de estudio de 48 semanas en el Estudio 1. El cambio de prednisona tras 24 semanas en el Período 1 a

vamorolona en el Período 2 dio lugar a un aumento de la puntuación Z de la estatura media y mediana hasta la semana 48.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La vamorolona se absorbe bien y se distribuye rápidamente en los tejidos. Tras la administración oral con alimentos, la mediana de  $T_{max}$  es de unas 2 horas (intervalo de 0,5 a 5 horas).

#### *Efecto de los alimentos*

La administración conjunta de vamorolona con una comida redujo la  $C_{max}$  hasta un 8 % y la  $T_{max}$  se retrasó 1 hora, en comparación con la administración en ayunas. La absorción sistémica global, medida por el AUC, aumentó hasta un 14 % cuando vamorolona se tomó con alimentos. En la población adulta china, el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{max}$  aumentaron un 24 % y un 25 % respectivamente y la mediana de  $T_{max}$  se retrasó 3 horas con una comida rica en grasas. Es poco probable que este efecto de los alimentos suponga un problema de seguridad. Aunque los alimentos no alteran de modo significativo la biodisponibilidad global de la vamorolona, la administración constante acompañada de una comida podría reducir las variaciones de biodisponibilidad.

### Distribución

El volumen aparente de distribución de vamorolona para un paciente con DMD con un peso corporal de 20 kg que toma vamorolona es de 28,5 l, según el análisis farmacocinético de población. La unión a las proteínas es del 88,1 % *in vitro*. La relación entre sangre y plasma es aproximadamente de 0,87.

### Biotransformación

La vamorolona se metaboliza a través de múltiples vías de las fases I y II, como la glucuronidación, la hidroxilación y la reducción. Los principales metabolitos plasmáticos y urinarios se forman a través de la glucuronidación directa, así como de la hidrogenación con glucuronidación posterior. No se ha demostrado de forma concluyente la participación de enzimas UGT y CYP específicas en el metabolismo de la vamorolona.

### Eliminación

La principal vía de eliminación es el metabolismo, con la posterior excreción de metabolitos a la orina y las heces. El aclaramiento de vamorolona para un paciente con DMD con un peso corporal de 20 kg que toma vamorolona es de 58 l/h, según el análisis farmacocinético de población. La semivida terminal de la vamorolona en niños con DMD es de aproximadamente 2 horas.

Aproximadamente el 30 % de la dosis de vamorolona se excreta en las heces (15,4 % inalterado) y el 57 % de la dosis de vamorolona se excreta en la orina en forma de metabolitos (< 1 % inalterado). Los principales metabolitos de la orina son los glucurónidos.

### Linealidad/No linealidad

La farmacocinética es lineal y la exposición a la vamorolona aumenta proporcionalmente con dosis únicas o múltiples. La vamorolona no se acumula con una administración repetida.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia hepática*

El efecto de insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) provocada por la vamorolona se estudió en humanos. Los valores de  $C_{max}$  y  $AUC_{0inf}$  de vamorolona fueron aproximadamente 1,7 y 2,6 veces mayores en personas con insuficiencia hepática moderada en comparación con la edad, el peso y el sexo de las personas adultas sanas. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la

dosis de AGAMREE debe reducirse a 2 mg/kg/día para aquellos que no superen los 40 kg y a 80 mg para quienes tengan un peso corporal igual o superior a 40 kg.

Sobre la base de los datos disponibles, el aumento de la exposición a la vamorolona es proporcional a la gravedad de la disfunción hepática. No se espera que los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) presenten un aumento significativo de la exposición, por lo que no se recomienda ajustar la dosis.

No hay experiencia con vamorolona en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) y la vamorolona no debe administrarse a estos pacientes (ver sección 4.3).

#### *Insuficiencia renal*

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal. La vamorolona no se excreta inalterada por vía renal, por lo que se considera improbable un aumento de la exposición debido a la insuficiencia renal.

#### *Interacciones mediadas por transportadores*

La vamorolona no es un inhibidor de P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 o BSEP. La vamorolona muestra una inhibición débil de los transportadores OAT3 y MATE2-K *in vitro*. La vamorolona no es un sustrato de P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K o BSEP.

#### *Población pediátrica*

En el estado estacionario, la media geométrica de  $C_{max}$  y la media geométrica del AUC de vamorolona en niños (edades de 4-7 años) se estimaron por farmacocinética poblacional a 1 200 ng/ml (CV% = 26.8) y 3 650 ng/ml.h, respectivamente, después de administrar 6 mg/kg de vamorolona al día.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Toxicidad a dosis repetidas

La administración continuada de vamorolona produjo aumentos transitorios de los triglicéridos y el colesterol, así como de las enzimas hepáticas en ratones y perros. La inflamación/necrosis hepática focal observada en ambas especies podría haberse desarrollado secundaria a la hipertrofia hepatocelular y a la vacuolación que contiene glucógeno y acumulaciones lipídicas que probablemente reflejan la estimulación de la gluconeogénesis.

La administración de vamorolona a largo plazo también provocó atrofia de la corteza suprarrenal en ratones y perros, que es atribuible a la supresión conocida del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal por los agentes glucocorticoides.

La actividad antiinflamatoria primaria de vamorolona explica además la reducción leve o moderada de los linfocitos en el bazo, el timo y los ganglios linfáticos de ambas especies. Los hallazgos adversos en el hígado y las glándulas suprarrenales y los cambios linfoides en ratones y perros se desarrollaron sin márgenes de seguridad para la DMRH basándose en el AUC.

#### Genotoxicidad y carcinogenicidad

La vamorolona no ejerció ningún potencial genotóxico en la serie de estudios estándar. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con vamorolona, pero la ausencia de lesiones pre-neoplásicas en estudios de toxicidad a largo plazo y la experiencia con otros agentes glucocorticoides no apuntan a un riesgo carcinogénico particular.

#### Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

No se han realizado estudios estándar de toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Un estudio exploratorio de desarrollo embriofetal con vamorolona en ratones mostró incidencias más altas de fisura palatina en los fetos y en las crías a exposiciones similares a la exposición en seres humanos con la DMRH, que indican un efecto teratogénico de la vamorolona. La vamorolona no afectó

negativamente al desarrollo de espermatozoides y tejidos reproductivos en el estudio de toxicidad crónica en ratones. Tras la administración a largo plazo en perros, se observaron degeneraciones de espermatozoides/espermátides incompletamente reversibles en los testículos que produjeron oligospermia y restos de células germinales en los epidídimos. Además, las glándulas prostáticas se redujeron y contenían menos producto de secreción.

En las hembras, la administración continuada a largo plazo en perros produjo además una ausencia bilateral parcialmente reversible de *corpora lutea* en los ovarios. La inhibición de la fertilidad masculina y femenina es atribuible a la interferencia conocida del tratamiento a largo plazo con glucocorticoides con el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y se desarrolla sin un margen de seguridad basado en el AUC para los seres humanos en el DMRH.

### Toxicidad en animales juveniles

Los principales órganos diana de la vamorolona en ratones jóvenes machos y hembras se solapan con los de los ratones adultos, como la atrofia cortical suprarrenal y la degeneración/necrosis hepatocelular adversa relacionada con la vamorolona.

Los efectos relacionados con la vamorolona observados exclusivamente en ratones jóvenes fueron reducciones no adversas de la tibia y la longitud corporal en animales machos y hembras y se atribuyeron a la inducción de crecimientos más lentos. Además, se detectó hipertrofia de células acinares de glándulas salivales mandibulares en hembras. Mientras que el retraso del crecimiento es un efecto bien conocido asociado al tratamiento con glucocorticoides de la población pediátrica, se desconoce la relevancia de los hallazgos de las glándulas salivales para dicha población. Al nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) para la toxicidad general en ratones juveniles machos y hembras, no existe margen de seguridad con respecto a la exposición humana a la DMRH.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Ácido cítrico (monohidratado) (E 330)  
Fosfato disódico (E 339)  
Glicerol (E 422)  
Aroma de naranja  
Agua purificada  
Benzoato de sodio (E 211)  
Sucralosa (E 955)  
Goma xantana (E 415)  
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

#### Antes de la apertura

3 años.

#### Una vez abierto

3 meses.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) en posición vertical.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de vidrio de color ámbar que contiene 100 ml de suspensión oral con un tapón de polipropileno, a prueba de manipulaciones, a prueba de niños y con un revestimiento de polietileno de baja densidad.

Cada envase contiene un frasco, un adaptador de frasco a presión (polietileno de baja densidad) y dos jeringas orales idénticas (polietileno de baja densidad) graduadas de 0 a 8 ml con incrementos de 0,1 ml.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Cada jeringa de uso oral suministrada con AGAMREE puede utilizarse durante un máximo de 45 días.

##### Uso con una sonda de alimentación enteral:

AGAMREE se puede administrar a través de una sonda de alimentación enteral (12 – 24 Fr) sin modificación o dilución de la dosis prescrita habitual. AGAMREE no se debe mezclar con la fórmula de alimentación enteral u otros productos. La sonda de alimentación enteral se debe enjuagar con un mínimo de 20 ml de agua antes y después de la administración de AGAMREE.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH  
Marie-Curie Strasse 8  
D-79539 Lörrach  
ALEMANIA  
[office@santhera.com](mailto:office@santhera.com)

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/23/1776/001

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 14/diciembre/2023

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A UN USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 *quater*, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

### **• Medidas adicionales de minimización de riesgos**

#### **Tarjeta de alerta para el paciente**

Este paciente está recibiendo tratamiento a largo plazo con AGAMREE (vamorolona), un corticosteroide disociativo para el tratamiento crónico de la distrofia muscular de Duchenne (DMD), por lo que depende físicamente del tratamiento diario con esteroides como medicamento crítico.

Si este paciente no se siente bien (cansancio excesivo, debilidad inesperada, vómitos, diarrea, mareos o confusión), deberá considerarse la posibilidad de una insuficiencia suprarrenal aguda o crisis suprarrenal.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CAJA

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AGAMREE 40 mg/ml suspensión oral  
vamorolona

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de suspensión oral contiene 40 mg de vamorolona.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene benzoato de sodio (E 211). Para mayor información, consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión oral

1 frasco de 100 ml de suspensión oral.  
1 adaptador de frasco a presión.  
Dos jeringas orales de 8 ml.

#### 5. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Agitar bien antes de usar.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

#### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Después de la primera apertura, conservar el frasco en posición vertical en nevera.  
Descarte cualquier suspensión restante en un plazo de 3 meses a partir de la primera apertura.

Fecha de la primera apertura:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/23/1776/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

AGAMREE

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO  
ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AGAMREE 40 mg/ml suspensión oral  
vamorolona

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml de suspensión oral contiene 40 mg de vamorolona.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene benzoato de sodio (E 211). Para mayor información, consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión oral

100 ml

**5. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Agitar bien antes de usar.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD  
Después de la primera apertura, guardar el frasco en posición vertical en un frigorífico.  
Descarte cualquier suspensión restante en un plazo de 3 meses a partir de la primera apertura.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/23/1776/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

No procede

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No procede

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

No procede

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### AGAMREE 40 mg/ml suspensión oral vamorolona

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es AGAMREE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar AGAMREE
3. Cómo tomar AGAMREE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de AGAMREE
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es AGAMREE y para qué se utiliza

AGAMREE es un medicamento antiinflamatorio esteroideo que contiene el principio activo vamorolona.

AGAMREE se utiliza para el tratamiento de pacientes a partir de 4 años de edad con distrofia muscular de Duchenne (DMD). La DMD es una enfermedad genética causada por defectos en el gen de la distrofina, que normalmente produce una proteína que mantiene los músculos sanos y fuertes. En pacientes con DMD, esta proteína no se genera y el organismo es incapaz de desarrollar nuevas células musculares o de sustituir el músculo dañado. Esto hace que los músculos del cuerpo se debiliten con el tiempo.

AGAMREE se utiliza para estabilizar o mejorar la fuerza muscular en pacientes con DMD.

#### 2. Qué necesita saber antes de tomar AGAMREE

##### No tome AGAMREE

- si tiene alergia a la vamorolona o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si tiene un problema hepático grave;
- si tiene previsto recibir o ha recibido alguna vacunación con vacunas vivas o atenuadas (contra el sarampión, las paperas, la rubeola o la varicela) en las últimas 6 semanas. Consulte a su médico si ya sigue un tratamiento con AGAMREE y está pensando en vacunarse.

#### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar AGAMREE

### Alteraciones de la función endocrina: insuficiencia suprarrenal

AGAMREE reduce la cantidad de una hormona llamada cortisol que su cuerpo puede producir. Esto se denomina insuficiencia suprarrenal.

- no debe reducir la cantidad de AGAMREE ni dejar de tomarlo sin consultar a su médico; si reduce o deja de tomar AGAMREE de forma brusca durante unos días, puede desarrollar síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda, como cansancio excesivo, mareos o confusión, que pueden poner en peligro su vida; es posible que su médico tenga que realizar un seguimiento más estrecho de su tratamiento si cambia la dosis.
- si sufre un estrés inusual (como una infección aguda, lesiones traumáticas o una intervención quirúrgica importante), es posible que tenga que tomar otro medicamento esteroideo para prevenir la insuficiencia suprarrenal aguda. Hable con su médico sobre qué hacer en caso de estrés inusual antes de comenzar el tratamiento con AGAMREE.
- si sigue un tratamiento con otro corticosteroide, como prednisona, podrá cambiar a AGAMREE de un día a otro, pero su médico le indicará la dosis de AGAMREE que debe tomar.
- si tiene usted un tipo de tumor en las glándulas suprarrenales llamado feocromocitoma, es posible que su médico tenga que realizar un seguimiento más estrecho de su tratamiento

**IMPORTANTE:** El paquete de AGAMREE incluye una tarjeta de alerta para el paciente que contiene información de seguridad importante sobre las crisis suprarrenales. Lleve siempre consigo esta tarjeta.

### Aumento de peso

- AGAMREE puede hacer que aumente el apetito y, por tanto, el peso, principalmente durante los primeros meses de tratamiento; su médico o enfermera le darán consejos dietéticos antes y durante el tratamiento.

### Pacientes con una función tiroidea alterada

- si padece hipotiroidismo (actividad insuficiente de la tiroides) o hipertiroidismo (actividad excesiva de la tiroides), es posible que su médico tenga que vigilar más de cerca su tratamiento o cambiar su dosis.

### Efectos oftálmicos

- si usted o alguien de su familia padece glaucoma (aumento de la presión ocular), es posible que el médico tenga que realizar un seguimiento más estrecho de su tratamiento.

### Aumento del riesgo de infecciones

AGAMREE puede reducir su resistencia natural a las infecciones.

- si tiene una respuesta inmunitaria reducida (debido a un síndrome de inmunodeficiencia, una enfermedad o a otros medicamentos que suprimen el sistema inmunitario), es posible que el médico tenga que realizar un seguimiento más estrecho de su tratamiento;
- si experimenta una infección mientras está en tratamiento con AGAMREE, es posible que su médico tenga que realizar un seguimiento más estrecho y pueda necesitar tratamiento con un medicamento esteroideo adicional.

### Diabetes mellitus

- Con el paso de los años, el uso de AGAMREE puede aumentar la probabilidad de padecer diabetes mellitus (una enfermedad relacionada con el azúcar); es posible que su médico controle sus niveles de azúcar regularmente.

## Vacunación

- si tiene previsto recibir una vacunación con vacunas vivas atenuadas o con vacunas vivas, deberá vacunarse al menos 6 semanas antes de iniciar el tratamiento con AGAMREE.
- si nunca ha tenido varicela o no se ha vacunado contra la varicela, puede hablar de la vacunación con su médico antes de comenzar el tratamiento con AGAMREE.

## Episodios tromboembólicos

- si ha tenido episodios tromboembólicos (un coágulo de sangre en el interior del cuerpo) o una enfermedad que aumenta el riesgo de coagulación de la sangre, es posible que el médico tenga que realizar un seguimiento más estrecho de su tratamiento.

## Insuficiencia hepática

- si padece una enfermedad hepática, es posible que su médico tenga que cambiar la dosis.

## **Niños**

No administre AGAMREE a niños menores de 4 años, ya que este medicamento no se ha probado en este grupo de pacientes.

## **Otros medicamentos y AGAMREE**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos utilizados para tratar las convulsiones y el dolor neuropático, como la carbamazepina o la fenitoína, ya que pueden influir en el efecto del medicamento.
- Medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones fúngicas (incluidas la candidiasis y la aspergilosis) conocidos como triazoles, como el itraconazol y el voriconazol, ya que pueden influir en el efecto del medicamento.
- Antibióticos conocidos como macrólidos (como la claritromicina) o «cetólidos» (como la telitromicina), ya que pueden influir en el efecto del medicamento.
- Antibióticos conocidos como rifamicinas, como la rifampicina, ya que pueden influir en el efecto del medicamento.
- Espironolactona o eplerenona, conocidas como tratamientos diuréticos ahorradores de potasio (tratamientos que aumentan la producción de orina), que pueden utilizarse para reducir la presión arterial y proteger la función cardiovascular, ya que pueden tener efectos similares a los de AGAMREE; es posible que su médico tenga que vigilar sus niveles de potasio y cambiarle la dosis de estos medicamentos.
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un medicamento a base de hierbas utilizado para tratar la depresión y los trastornos emocionales, ya que estos pueden influir en el efecto del medicamento.

Si necesita recibir una vacuna, consulte primero a su médico (ver sección 2: «No tome AGAMREE»). Si va a vacunarse con determinados tipos de vacunas (vacunas vivas o vivas atenuadas) deberá hacerlo como muy tarde hasta 6 semanas antes de iniciar el tratamiento con AGAMREE, ya que, en esta combinación, estas vacunas podrían desencadenar la infección que se supone que evitan.

## **AGAMREE con alimentos y bebidas**

Evite el pomelo y el zumo de pomelo durante el tratamiento con AGAMREE, ya que estos pueden influir en el efecto del medicamento.

## **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Si está embarazada, no deberá tomar AGAMREE a menos que su médico lo indique claramente. Si es usted una mujer que podría quedarse embarazada, durante el tratamiento con AGAMREE deberá utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

Los estudios en animales han demostrado que el tratamiento a largo plazo con AGAMREE puede afectar a la fertilidad masculina y femenina.

### **Conducción y uso de máquinas**

Consulte con su médico si la enfermedad que padece le permite conducir vehículos, incluida una bicicleta, y utilizar máquinas de forma segura. No se espera que AGAMREE afecte a la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas.

### **AGAMREE contiene benzoato de sodio y sodio**

AGAMREE contiene 1 mg de benzoato de sodio (E211) en cada ml.

AGAMREE contiene menos de 23 mg de sodio por 7,5 ml; esto es, esencialmente «exento de sodio».

## **3. Cómo tomar AGAMREE**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada de AGAMREE depende de su peso corporal y de su edad.

Si el paciente tiene 4 años o más y su peso es inferior a 40 kg, la dosis suele ser de 6 mg por kg de peso corporal, administrada una vez al día.

Si el paciente tiene 4 años o más y su peso es de 40 kg o más, la dosis suele ser de 240 mg, tomada una vez al día.

Si experimenta determinados efectos adversos mientras está tomando AGAMREE (ver sección 4), su médico puede reducir la dosis o interrumpir el tratamiento de forma temporal o permanente. Su médico puede reducirle la dosis si padece usted una enfermedad hepática.

Este medicamento se toma por vía oral. AGAMREE debe tomarse preferiblemente con comida (ver sección 2 «AGAMREE con alimentos y bebidas»).

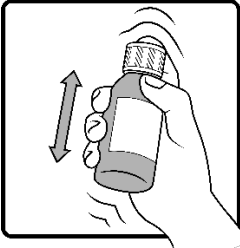
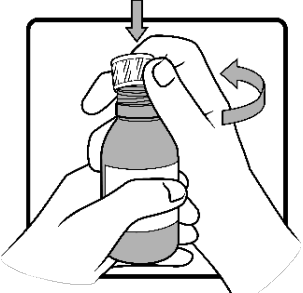
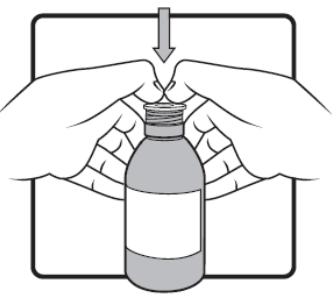
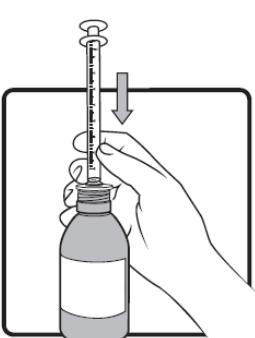
Para extraer el medicamento, utilice una de las jeringas orales incluidas en el envase. Utilice únicamente estas jeringas de uso oral para medir la dosis. Su médico le indicará qué cantidad debe extraer con la jeringa para su dosis diaria.

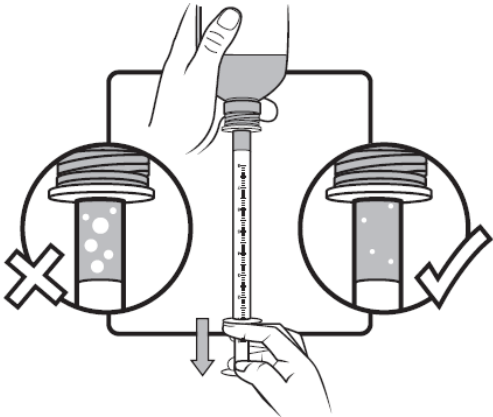
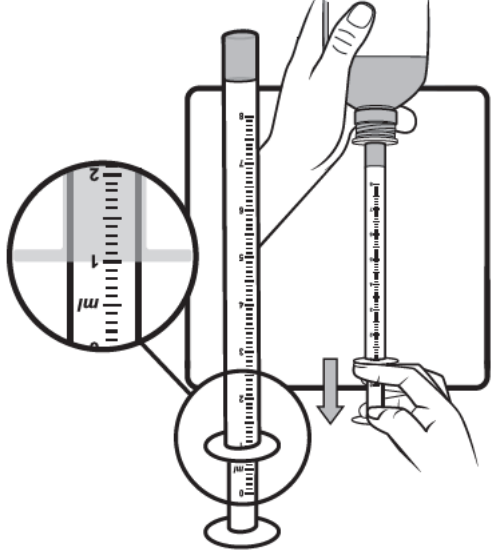
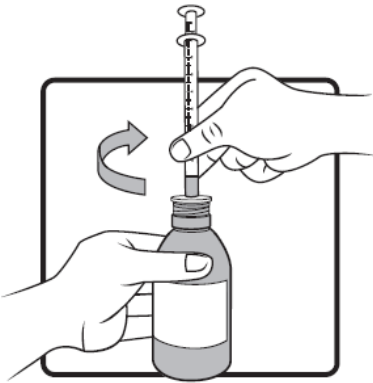
Los cuidadores deben prestar asistencia en la administración de AGAMREE, especialmente en lo que se refiere a la utilización de jeringas de uso oral para medir y administrar la dosis prescrita.

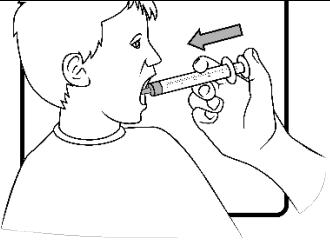
Agite bien el frasco antes de extraer medicamento con la jeringa. Llene la jeringa de uso oral con la dosis indicada y, a continuación, vierta inmediata y lentamente el contenido de la jeringa en la boca. Lea las instrucciones que figuran a continuación para obtener más información sobre cómo medir y tomar la dosis correctamente. Consulte con su médico o farmacéutico si no está seguro de cómo utilizar la jeringa de uso oral.

Después de tomar la dosis prescrita, desmonte la jeringa, lave la jeringa y el émbolo bajo el agua fría del grifo y séquela al aire. Conserve la jeringa limpia en el envase hasta el próximo uso. La jeringa de uso oral solo debe utilizarse durante un máximo de 45 días. Después de este tiempo, deséchela y utilice la segunda jeringa incluida en el envase. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## CÓMO PREPARAR LA DOSIS DE AGAMREE SUSPENSIÓN ORAL

| <b>Antes de tomar/administrar<br/>AGAMREE</b>  |   |  |
|--|---|--|
| <b>Paso 1</b>                                  | Asegúrese de que el tapón del frasco a prueba de niños está perfectamente protegido y agite bien el frasco.   |    |
| <b>Paso 2</b>                                  | Retire el tapón del frasco a prueba de niños presionándolo firmemente hacia abajo y girándolo en sentido contrario a las agujas del reloj.  |    |
| <b>Paso 3</b>                                  | Introduzca firmemente el adaptador en el frasco. Esto debe hacerse la primera vez que abra el frasco. A continuación, el adaptador permanecerá en el frasco. Si le cae el adaptador, límpielo con agua corriente fría y séquelo al aire durante al menos 2 horas.                 |   |
| <b>Preparación de una dosis de<br/>AGAMREE</b> |   |  |
| <b>Paso 4</b>                                  | Mantenga la botella en posición vertical. Antes de insertar la punta de la jeringa de uso oral en el adaptador del frasco, presione el émbolo hacia abajo hasta que haga tope con la punta de la jeringa. Introduzca la punta firmemente en la abertura del adaptador del frasco. |  |

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p><b>Paso 5</b></p>                    | <p>Mantenga la jeringa en su lugar y gire el frasco con cuidado hacia arriba.</p> <p>Tire del émbolo lentamente hasta que se extraiga a la jeringa la cantidad deseada de medicamento.</p> <p>Si hay grandes burbujas de aire en la jeringa (como se ve en la figura de la izquierda) o si ha extraído una dosis incorrecta de AGAMREE, inserte firmemente la punta de la jeringa en el adaptador mientras el frasco está en posición vertical. Empuje el émbolo hacia abajo para que AGAMREE vuelva a entrar en el frasco y repita los pasos 4 a 6.</p> |    |
| <p><b>Paso 6</b></p>                    | <p>Compruebe la dosis en mililitros (ml) tal y como la ha prescrito el médico. Encuentre la gradación para leer la dosis en mililitros (ml) en el émbolo, tal como se muestra en la imagen de la derecha. En la escala representada, cada línea corresponde a 0,1 ml. En el ejemplo se muestra una dosis de 1 ml. No tome/administre más de la dosis diaria prescrita.</p>   |   |
| <p><b>Paso 7</b></p>                    | <p>Gire el frasco en su lado derecho y retire cuidadosamente la jeringa del frasco.</p> <p>No sujete la jeringa por el émbolo, ya que este puede desprenderse.</p>   |  |
| <p><b>Administración de AGAMREE</b></p> |  |  |
| <p><b>Etapa 8</b></p>                   | <p>No mezcle el medicamento con ningún líquido antes de su administración.</p>   |  |

|                                       |   |  |
|---------------------------------------|---|--|
|                                       | <p>El paciente debe sentarse en posición vertical al tomar el medicamento. Vacíe la jeringa directamente en la boca.</p> <p>Presione suavemente el émbolo para vaciar la jeringa. No lo empuje con fuerza.</p> <p>Para evitar el riesgo de atragantamiento, asegúrese de que el medicamento no sale directamente hacia la parte posterior de la boca o la garganta.</p> |  |
| <b>Después de administrar AGAMREE</b> |   |  |
| <b>Paso 9</b>                         | <p>Cierre el frasco con el tapón a prueba de niños después de cada uso.</p>   |  |
| <b>Paso 10</b>                        | <p>Desmunte la jeringa de uso oral, enjuáguela con agua fría del grifo y séquela al aire antes de su siguiente uso.</p> <p>Cada jeringa de uso oral suministrada con AGAMREE puede utilizarse durante un máximo de 45 días.</p>   |  |

### **Sonda de alimentación enteral**

AGAMREE se puede administrar a través de una sonda de alimentación enteral, siguiendo las instrucciones incluidas en el kit de la sonda de alimentación enteral. Se debe utilizar la dosis prescrita habitual de AGAMREE, no es necesaria su dilución. No mezclar con la fórmula de alimentación enteral u otros productos. La sonda de alimentación enteral debe enjuagarse antes y después de la administración de AGAMREE, utilizando la jeringa proporcionada en el kit de la sonda de alimentación enteral. Se debe utilizar un mínimo de 20 ml de agua para enjuagar la sonda de alimentación enteral.

### **Si toma más AGAMREE del que debe**

Si toma demasiado AGAMREE, póngase en contacto con su médico o con un hospital para que le asesoren. Muestre el envase de AGAMREE y este prospecto. Puede ser necesario un tratamiento médico.

### **Si olvidó tomar AGAMREE**

No tome más AGAMREE y no repita la dosis.  
Tome la siguiente dosis como lo haría normalmente.  
Hable con su profesional sanitario si está preocupado.

### **Si interrumpe el tratamiento con AGAMREE**

Tome AGAMREE durante el tiempo que le indique su médico. Consulte a su médico antes de interrumpir el tratamiento con AGAMREE, ya que es necesario reducir gradualmente la dosis para evitar reacciones adversas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

El tratamiento con AGAMREE provoca insuficiencia suprarrenal. Consulte a su médico antes de empezar a tomar AGAMREE (consultar la sección 2 para más información).

Se han notificado los siguientes efectos adversos con AGAMREE con una categoría de muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Aspecto hinchado y más redondeado de la cara (síndrome de Cushing)
- Aumento del peso corporal (aumento de peso)
- Aumento del apetito
- Irritabilidad
- Vómitos

Se han notificado los siguientes efectos adversos con una categoría de frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Dolor de vientre (dolor abdominal)
- Dolor en la parte superior del vientre (dolor abdominal superior)
- Diarrea
- Dolor de cabeza

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### 5. Conservación de AGAMREE

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del frasco después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Después de abrir AGAMREE por primera vez, conserve el frasco en posición vertical en nevera (entre 2 °C y 8 °C). El medicamento puede conservarse en el frigorífico durante un máximo de 3 meses.

Deseche el medicamento no utilizado en los 3 meses siguientes a la primera apertura del frasco.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

#### 6. Contenido del envase e información adicional

##### Qué contiene AGAMREE

El principio activo es la vamorolona. Cada ml de suspensión contiene 40 mg de vamorolona.

Los demás componentes son: ácido cítrico (monohidrato) (E 330), fosfato disódico (E 339), glicerol (E 422), aroma de naranja, agua purificada, benzoato de sodio (E 211) (ver sección 2, «AGAMREE contiene benzoato de sodio»), sucralosa (E 955), goma xantana (E 415) y ácido clorhídrico (para ajuste del pH). Ver la sección 2 «AGAMREE contiene benzoato de sodio y sodio».

**Aspecto del producto y contenido del envase**

AGAMREE es una suspensión oral de color blanco a blanquecino. Se presenta en un frasco de vidrio de color ámbar con un tapón de polipropileno a prueba de niños y un revestimiento de polietileno de baja densidad. El frasco contiene 100 ml de suspensión oral. Cada envase contiene un frasco, un adaptador de frasco y dos jeringas de uso oral idénticas para la administración. Las jeringas de uso oral se gradúan de 0 a 8 ml en pasos de 0,1 ml.

**Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://ema.europa.eu>