

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

AGAMREE 40 mg/ml suspension buvable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque ml de suspension contient 40 mg de vamorolone.

### Excipient à effet notoire

La suspension contient 1 mg de benzoate de sodium (E 211) par ml.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Suspension buvable

Suspension de couleur blanche à blanc cassé.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

AGAMREE est indiqué pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez les patients âgés de 4 ans ou plus.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

L'instauration d'un traitement avec AGAMREE est réservée aux médecins spécialistes expérimentés dans la prise en charge de la dystrophie musculaire de Duchenne.

#### Posologie

La dose recommandée de vamorolone est de 6 mg/kg une fois par jour chez les patients pesant moins de 40 kg.

Chez les patients pesant 40 kg ou plus, la dose recommandée de vamorolone est de 240 mg (équivalent à 6 ml) une fois par jour.

La dose quotidienne peut être réduite à 4 mg/kg/jour ou à 2 mg/kg/jour en fonction de la tolérance individuelle. Les patients doivent être maintenus à la dose la plus élevée tolérée dans la fourchette de doses.

**Tableau 1: Tableau posologique**

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

La dose de vamorolone ne doit pas être réduite brusquement si le traitement a été administré pendant plus d'une semaine (voir rubrique 4.4). La diminution de la dose doit être effectuée progressivement sur plusieurs semaines, par paliers d'environ 20 % par rapport à la dose précédente. La durée de chaque étape de diminution doit être ajustée en fonction de la tolérance individuelle.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh).

La dose quotidienne recommandée de vamorolone pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) est de 2 mg/kg/jour pour les patients pesant jusqu'à 40 kg et de 80 mg pour les patients pesant 40 kg et plus (voir rubrique 5.2). Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ne doivent pas être traités par vamorolone. Voir les rubriques 4.3 et 4.4.

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'AGAMREE chez les enfants de moins de 4 ans n'ont pas été établies.

#### Mode d'administration

AGAMREE est administré par voie orale. AGAMREE peut être pris pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

La suspension buvable doit être redispersée en agitant le flacon avant l'administration.

Seule la seringue pour administration orale fournie avec le médicament doit être utilisée pour mesurer la dose d'AGAMREE en ml. Après le prélèvement de la dose appropriée dans la seringue pour administration orale, celle-ci doit être administrée directement dans la bouche.

La seringue pour administration orale doit être démontée après utilisation, rincée à l'eau courante froide et séchée à l'air libre. Elle doit être conservée dans la boîte jusqu'à l'utilisation suivante. Une seringue pour administration orale peut être utilisée pendant une durée maximale de 45 jours; elle doit ensuite être jetée et la deuxième seringue pour administration orale fournie dans l'emballage doit être utilisée.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Utilisation de vaccins vivants ou atténués vivants au cours des 6 semaines précédant le début du traitement et pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Altérations de la fonction endocrinienne

Le vamorolone provoque des altérations de la fonction endocrinienne, notamment en cas d'utilisation chronique.

En outre, les patients présentant une altération de la fonction thyroïdienne ou un phéochromocytome peuvent présenter un risque accru d'effets endocriniens.

#### Risque d'insuffisance surrénale

Le vamorolone produit une suppression dose-dépendante et réversible de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénal (axe HPA), ce qui peut entraîner une insuffisance surrénale secondaire susceptible de persister pendant des mois après l'interruption de la thérapie prolongée. Le degré d'insuffisance surrénale chronique produit est variable selon les patients et dépend de la dose et de la durée du traitement.

Une insuffisance surrénale aiguë (également connue sous le nom de crise surrénalienne) peut survenir pendant une période de stress accru ou si la dose de vamorolone est réduite ou arrêtée brutalement. Cette atteinte peut être mortelle. Les symptômes de la crise surrénale peuvent inclure une fatigue excessive, une faiblesse inattendue, des vomissements, des étourdissements ou de la confusion. Le risque est réduit en diminuant progressivement la dose lors de la diminution ou de l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.2).

Pendant les périodes de stress accru, telles que les infections aiguës, les traumatismes ou les interventions chirurgicales, les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe d'insuffisance surrénale aiguë et le traitement régulier par AGAMREE doit être temporairement complété par de l'hydrocortisone par voie systémique afin de prévenir le risque de crise surrénale. Aucune donnée n'est disponible sur les effets de l'augmentation de la dose d'AGAMREE dans les situations de stress d

Il convient de conseiller au patient d'avoir sur lui la carte d'alerte patient fournissant des informations de sécurité importantes pour faciliter la reconnaissance précoce et le traitement de la crise surrénale.

Un «syndrome de sevrage» stéroïdien, qui n'est apparemment pas lié à une insuffisance surrénale, peut également survenir à la suite de l'arrêt brutal des glucocorticoïdes. Ce syndrome comprend des symptômes tels qu'anorexie, nausées, vomissements, léthargie, maux de tête, fièvre, douleurs articulaires, desquamation, myalgie et/ou perte de poids. On pense que ces effets sont dus à une modification soudaine de la concentration de glucocorticoïdes plutôt qu'à de faibles taux de glucocorticoïdes.

## Passage d'un traitement à base de glucocorticoïdes à AGAMREE

Les patients peuvent passer d'un traitement oral à base de glucocorticoïdes (tel que la prednisone ou le déflazacort) à un traitement par AGAMREE sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement ou de prévoir une période de réduction préalable de la dose de glucocorticoïdes. Les patients qui recevaient auparavant un traitement chronique par glucocorticoïdes doivent passer à AGAMREE 6 mg/kg/jour afin de minimiser le risque de crise surrénale.

## Prise de poids

Le vamorolone est associé à une augmentation de l'appétit et à une prise de poids dose-dépendantes, principalement au cours des premiers mois de traitement. Des conseils diététiques adaptés à l'âge doivent être fournis avant et pendant le traitement par AGAMREE, conformément aux recommandations générales relatives à la prise en charge nutritionnelle chez les patients atteints de DMD.

## Considérations relatives à l'utilisation chez les patients dont la fonction thyroïdienne est altérée

La clearance métabolique des glucocorticoïdes peut être réduite chez les patients hypothyroïdiens et augmentée chez les patients hyperthyroïdiens. On ne sait pas si le vamorolone est affecté de la même manière, mais les modifications de l'état thyroïdien du patient peuvent nécessiter un ajustement de la dose.

## Effets ophtalmiques

Les glucocorticoïdes peuvent induire des cataractes sous-capsulaires postérieures, un glaucome susceptible d'endommager les nerfs optiques, et peuvent augmenter le risque d'infections oculaires secondaires causées par des bactéries, des champignons ou des virus.

Le risque de provoquer des effets ophtalmiques avec AGAMREE est inconnu.

## Risque accru d'infections

La suppression de la réponse inflammatoire et de la fonction immunitaire peut augmenter la sensibilité aux infections et leur gravité. Une activation d'infections latentes ou une exacerbation d'infections intercurrentes peut survenir. La présentation clinique peut souvent être atypique et des infections graves peuvent être masquées et atteindre un stade avancé avant d'être reconnues. Ces infections peuvent être graves et parfois mortelles.

Bien qu'aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des infections n'ait été observée avec le vamorolone dans les études cliniques, une expérience à long terme limitée ne permet pas d'exclure un risque accru d'infections.

Le développement des infections doit faire l'objet d'un suivi. Des stratégies diagnostiques et thérapeutiques doivent être appliquées chez les patients présentant des symptômes d'infection pendant un traitement chronique par vamorolone. Une supplémentation en hydrocortisone doit être envisagée chez les patients qui présentent des infections modérées ou sévères et qui sont traités par vamorolone.

## Diabète sucré

Un traitement à long terme par corticostéroïdes peut augmenter le risque de diabète sucré.

Aucune modification cliniquement pertinente du métabolisme du glucose n'a été observée dans les études cliniques sur le vamorolone; les données à long terme sont limitées. La glycémie doit être surveillée à intervalles réguliers chez les patients traités de façon chronique par vamorolone.

## Vaccination

La réponse aux vaccins vivants ou atténués vivants peut être modifiée chez les patients traités par des glucocorticoïdes.

Le risque associé à AGAMREE n'est pas connu.

Les vaccins vivants atténués ou vivants doivent être administrés au moins 6 semaines avant le début du traitement par AGAMREE.

Chez les patients n'ayant pas d'antécédents de varicelle ou de vaccination, la vaccination contre le virus varicelle-zona doit être initiée avant le traitement par AGAMREE.

## Risques thromboemboliques

Des études observationnelles avec des glucocorticoïdes ont montré un risque accru de thromboembolie (y compris de thromboembolie veineuse), en particulier avec des doses cumulées plus élevées de glucocorticoïdes.

Le risque associé à AGAMREE n'est pas connu. AGAMREE doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent ou peuvent être prédisposés à des troubles thromboemboliques.

## Anaphylaxie

De rares cas d'anaphylaxie ont été observés chez des patients recevant un traitement à base de glucocorticoïdes.

Le vamorolone partage des similitudes structurelles avec les glucocorticoïdes et doit être utilisé avec prudence dans le traitement des patients présentant une hypersensibilité connue aux glucocorticoïdes.

## Insuffisance hépatique

Le vamorolone n'a pas été étudié chez les patients atteints de lésions hépatiques graves préexistantes (classe C de Child-Pugh) et ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir rubrique 4.3).

## Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

### *Substrats UGT*

Le potentiel d'interactions médicamenteuses impliquant des UGT n'ayant pas été pleinement évalué, il convient donc d'éviter l'administration de tous les inhibiteurs d'UGT de manière concomitante et de les utiliser avec prudence si cela est nécessaire sur le plan médical.

## Excipients

### *Benzoate de sodium*

Ce médicament contient 1 mg de benzoate de sodium par 1 ml, ce qui équivaut à 100 mg/100 ml.

### *Sodium*

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) pour 7,5 ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Interactions pharmacodynamiques

Le vamorolone agit en tant qu'antagoniste du récepteur minéralocorticoïde. L'utilisation du vamorolone en association avec un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes peut augmenter le risque d'hyperkaliémie. Aucun cas d'hyperkaliémie n'a été observé chez les patients utilisant le

vamorolone seul ou en association avec l'éplerénone ou la spironolactone. Il est recommandé de surveiller le taux de potassium un mois après le début d'une combinaison entre le vamorolone et un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes. En cas d'hyperkaliémie, une réduction de la dose de l'antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes doit être envisagée.

#### Interactions pharmacocinétiques

##### *Effet d'autres médicaments sur le vamorolone*

L'administration concomitante avec l'itraconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 1,45 fois de l'aire sous la courbe de concentration plasmatique de vamorolone chez des sujets sains. La dose recommandée de vamorolone en cas d'administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple télithromycine, clarithromycine, voriconazole, jus de pamplemousse) est de 4 mg/kg/jour.

Des inducteurs puissants du CYP3A4 ou des inducteurs puissants du PXR (par exemple carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, millepertuis) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de vamorolone et entraîner un manque d'efficacité. Par conséquent, des traitements alternatifs qui ne sont pas de puissants inducteurs de l'activité du CYP3A4 doivent être envisagés. Un traitement concomitant avec un inducteur modéré de la PXR ou du CYP3A4 doit être utilisé avec prudence car la concentration plasmatique de vamorolone peut être diminuée de façon significative.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il n'existe pas de données disponibles concernant l'utilisation de vamorolone chez les femmes enceintes. Aucune étude de toxicité pour la reproduction animale n'a été réalisée avec le vamorolone. Dans les études chez l'animal, les glucocorticoïdes ont été associés à divers types de malformations (fente palatine, malformations squelettiques), mais leur pertinence chez l'homme est inconnue.

AGAMREE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que l'état clinique de la femme ne nécessite un traitement par vamorolone.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par AGAMREE.

##### Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du vamorolone ou de ses métabolites dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par AGAMREE.

##### Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur les effets du vamorolone sur la fertilité.

Le traitement par vamorolone à long terme a inhibé la fertilité masculine et féminine chez les chiens (voir rubrique 5.3).

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

AGAMREE n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus couramment observés pour le vamorolone 6 mg/kg/jour sont les suivants: caractéristiques cushingoïdes (28,6 %), vomissements (14,3 %), prise de poids (10,7 %) et irritabilité (10,7 %). Ces réactions sont dose-dépendantes, généralement rapportées au cours des premiers mois de traitement et ont tendance à diminuer ou à se stabiliser au fil du temps avec un traitement continu.

Le vamorolone entraîne la suppression de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénal, qui est corrélée à la dose et à la durée du traitement. L'insuffisance surrénale aiguë (crise surrénale) est un effet grave qui peut survenir pendant une période de stress accru ou si la dose de vamorolone est réduite ou arrêtée brutalement (voir rubrique 4.4).

### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence. Le tableau contient les effets indésirables chez les patients traités dans le cadre de l'étude contrôlée par placebo pour les patients traités par vamorolone 6 mg/kg/jour (Pool 1). Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ) (y compris les cas isolés), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 2: Effets indésirables**

| Classe de systèmes d'organes (SOC)         | Effet indésirable (terme préféré)  | Fréquence   |
|--|--|---|
| Affections endocriniennes                  | Caractéristiques cushingoïdes  | Très fréquent                                     |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Prise de poids<br>Augmentation de l'appétit                                  | Très fréquent                                     |
| Affections psychiatriques                  | Fatigue  | Très fréquent                                     |
| Troubles gastro-intestinaux                | Vomissements<br>Douleurs abdominales<br>Douleur abdominale haute<br>Diarrhée | Très fréquent<br>Fréquent<br>Fréquent<br>Fréquent |
| Affections du système nerveux              | Maux de tête   | Fréquent  |

### Description de certains effets indésirables

#### *Caractéristiques cushingoïdes*

Les caractéristiques cushingoïdes (hypercortisolisme) ont été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec le vamorolone à la dose de 6 mg/kg/jour (28,6 %). La fréquence des caractéristiques cushingoïdes était plus faible dans le groupe traité par vamorolone à la dose de 2 mg/kg/jour (6,7 %). Dans l'étude clinique, les caractéristiques cushingoïdes signalées étaient une «prise de poids au niveau du visage» légère à modérée, ou un «visage arrondi». La majorité des patients présentaient des caractéristiques cushingoïdes au cours des six premiers mois de traitement (28,6 % au cours du mois 0 à 6 contre 3,6 % au cours du mois 6 à 12 dans le cas du vamorolone 6 mg/kg/jour), lesquelles n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

#### *Problèmes comportementaux*

Des problèmes de comportement ont été signalés au cours des six premiers mois de traitement à une fréquence plus élevée avec le vamorolone 6 mg/kg/jour (21,4 %) qu'avec le vamorolone 2 mg/kg/jour (16,7 %) ou avec le placebo (13,8 %), en raison d'une fréquence accrue des événements décrits comme de l'irritabilité légère (10,7% avec la dose de 6 mg/kg/jour, aucun patient avec la dose de 2 mg/kg/jour ou le placebo). La majorité des problèmes comportementaux se sont produits au cours des 3 premiers mois de traitement et ont été résolus sans interruption du traitement. Entre le mois 6 et



le mois 12, la fréquence des problèmes de comportement a diminué pour les deux dosages de vamorolone (10,7 % pour le vamorolone 6 mg/kg/jour et 7,1 % pour le vamorolone 2 mg/kg/jour).

#### *Prise de poids*

Le vamorolone est associé à une augmentation de l'appétit et à une prise de poids. La majorité des événements de prise de poids dans le groupe vamorolone 6 mg/kg/jour ont été rapportés au cours des 6 premiers mois de traitement (17,9 % au cours du mois 0 à 6 contre 0 % au cours des mois 6 à 12). Dans le groupe vamorolone 2 mg/kg/jour (3,3 %) et dans celui ayant reçu un placebo (6,9 %), la prise de poids était similaire. Des conseils diététiques adaptés à l'âge doivent être fournis avant et pendant le traitement par AGAMREE, conformément aux recommandations générales relatives à la gestion nutritionnelle chez les patients atteints de DMD (voir rubrique 4.4).

#### Signes et symptômes de sevrage

La réduction ou l'arrêt brutal de la dose quotidienne de vamorolone à la suite d'un traitement prolongé de plus d'une semaine peut entraîner une crise surrénale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Population pédiatrique

Les événements indésirables observés chez les patients pédiatriques atteints de DMD traités par vamorolone étaient similaires en termes de fréquence et de type à ceux observés chez les patients âgés de 4 ans et plus.

Le type et la fréquence des événements indésirables chez les patients âgés de plus de 7 ans étaient cohérents avec ceux observés chez les patients âgés de 4 à 7 ans. Aucune information n'est disponible sur les effets de la vamorolone sur le développement pubertaire.

Une fréquence plus élevée de problèmes de comportement a été observée chez les patients âgés de moins de 5 ans par rapport aux patients âgés de 5 ans ou plus traités par vamorolone à une dose de 2 à 6 mg/kg/jour.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration - voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Le traitement du surdosage aigu se fait par un traitement de soutien immédiat et symptomatique. Un lavage gastrique ou des vomissements peuvent être envisagés.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: pas encore attribuée, code ATC: pas encore attribué

#### Mécanisme d'action

Le vamorolone est un glucocorticoïde atypique qui se lie sélectivement au récepteur des glucocorticoïdes, et exerce des effets anti-inflammatoires via la transrépression médiée par le NF-κB, mais entraîne une diminution de la transactivation d'autres gènes. De plus, le vamorolone inhibe l'activation du récepteur minéralocorticoïde par l'aldostérone. En raison de sa structure spécifique, le vamorolone n'est probablement pas un substrat des 11β-hydroxystéroïde déshydrogénases et n'est

donc pas soumis à une amplification tissulaire locale. Le mécanisme exact par lequel le vamorolone exerce ses effets thérapeutiques chez les patients atteints de DMD n'est pas connu.

### Effets pharmacodynamiques

Dans les études cliniques, le vamorolone a entraîné une diminution dose-dépendante des taux de cortisol matinaux. Une augmentation dose-dépendante de l'hémoglobine, de l'hématocrite, des érythrocytes, du nombre de leucocytes et du nombre de lymphocytes a été observée dans les études cliniques avec le vamorolone. Aucune modification significative du nombre moyen de neutrophiles ou des granulocytes immatures n'a été observée. Les valeurs du cholestérol à lipoprotéine de haute densité (HDL) et des triglycérides ont augmenté en fonction de la dose. Aucun effet pertinent sur le métabolisme du glucose n'a été observé jusqu'à 30 mois de traitement.

Contrairement aux corticostéroïdes, le vamorolone n'a pas entraîné de réduction du métabolisme osseux tel que mesuré par les marqueurs de renouvellement osseux, ni de réduction significative des paramètres de minéralisation osseuse lombaire vertébrale par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) après 48 semaines dans les études cliniques. Le risque de fractures osseuses chez les patients atteints de DMD traités par vamorolone n'a pas été établi.

### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité d'AGAMREE pour le traitement de la DMD a été évaluée dans le cadre de l'étude 1, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèle, contrôlée par placebo et par glucocorticoïdes d'une durée de 24 semaines, suivie d'une phase d'extension en double aveugle. La population de l'étude était composée de 121 patients pédiatriques de sexe masculin âgés de 4 ans à moins de 7 ans au moment de l'inclusion dans l'étude, naïfs de glucocorticoïdes et capables de marcher, avec un diagnostic confirmé de DMD.

121 patients ont été randomisée dans l'étude 1 et ont reçu l'un des traitements suivants: vamorolone 6 mg/kg/jour (n = 30), vamorolone 2 mg/kg/jour (n = 30), prednisone (comparateur actif) 0,75 mg/kg/jour (n = 31) ou placebo (n = 30). Après 24 semaines (période 1, analyse primaire de l'efficacité), les patients qui avaient reçu de la prednisone ou un placebo ont été assignés, conformément à un schéma de randomisation initialement défini, soit au groupe vamorolone 6 mg/kg/jour, soit au groupe vamorolone 2 mg/kg/jour pendant 20 semaines de traitement supplémentaires (période 2).

Dans l'étude 1, l'efficacité a été évaluée par la différence de la vitesse de mise en station debout (TTSTAND) entre l'inclusion et la semaine 24 entre les patients ayant reçu le vamorolone 6 mg/kg/jour et ceux ayant reçu le placebo. Une analyse hiérarchisée prédéfinie des critères de jugement secondaires pertinents consistait en la différence à 24 semaines par rapport à l'inclusion : de la vitesse de TTSTAND pour le groupe vamorolone 2 mg/kg/jour vs placebo et de la distance du test de marche de 6 minutes (6MWT) pour le groupe vamorolone 6 mg/kg et pour le groupe vamorolone 2 mg/kg vs placebo.

Le traitement par vamorolone 6 mg/kg/jour et 2 mg/kg/jour a entraîné une amélioration statistiquement significative de la différence de la vitesse du TTSTAND et de la distance parcourue lors du 6MWT entre l'inclusion et la semaine 24 par rapport au placebo (voir tableau 2). L'étude 1 n'a pas été conçue pour maintenir le taux d'erreur global de type I pour les comparaisons de chaque groupe traité par vamorolone par rapport à la prednisone; par conséquent, une évaluation globale des différences de traitement entre les critères d'évaluation, exprimée en pourcentage par rapport à la valeur de référence avec des intervalles de confiance de 95 %, est présentée dans la figure 1 pour ces critères de jugements.

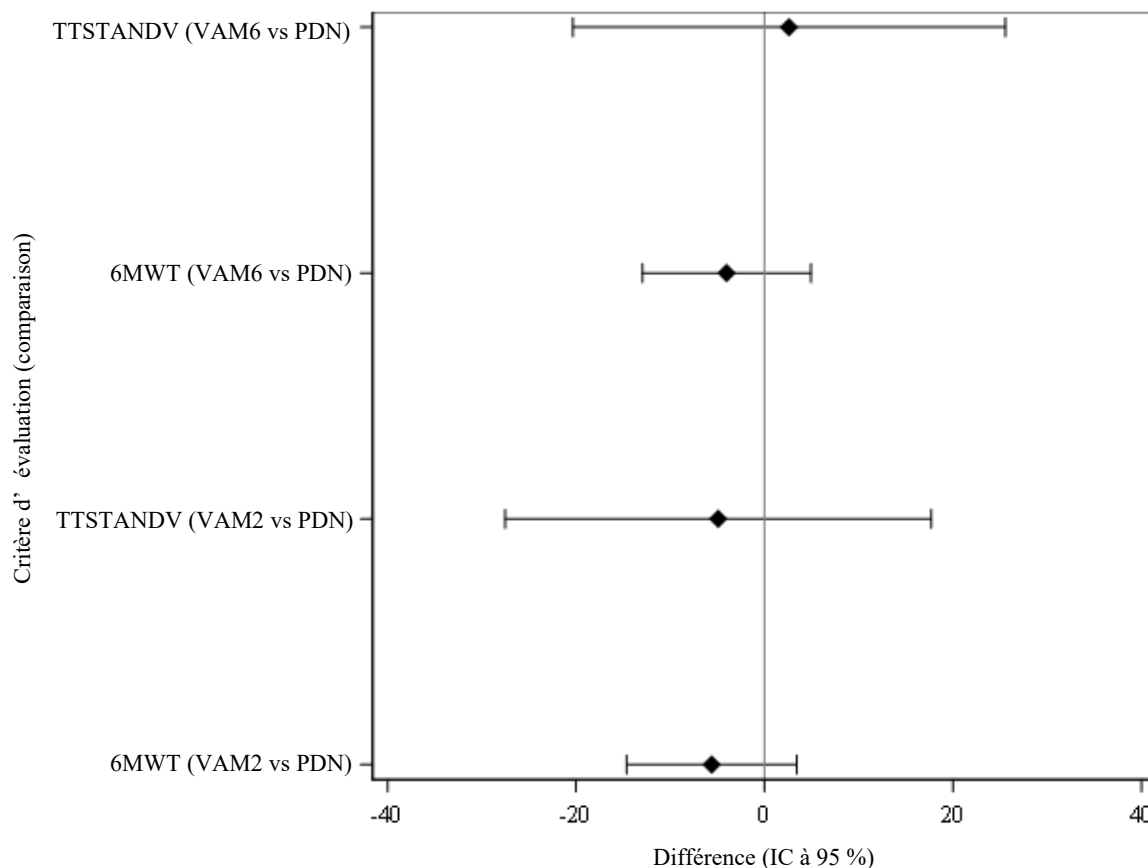
**Tableau 3: Analyse de la variation par rapport à la valeur de référence avec le vamorolone 6 mg/kg/jour ou le vamorolone 2 mg/kg/jour par rapport au placebo à la semaine 24 (étude 1)**

| <b>Vitesse du TTSTAND (élévation/seconde) / TTSTAND en Secondes (s/élévation)</b> | <b>Placebo</b> | <b>Vam 2 mg/kg/jour</b>  | <b>Vam 6 mg/kg/jour</b>  | <b>Pred 0,75 mg/kg/jour</b> |
|---|----------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Moyenne/s du nombre d'élévation/seconde à l'inclusion                             | 0,20           | 0,18                     | 0,19                     | 0,22                        |
| Temps moyen pour se lever   | 5,555          | 6,07                     | 5,97                     | 4,92                        |
| Variation moyenne à 24 semaines   |                |                          |                          |                             |
| Élévation/s   | -0,012         | 0,031                    | 0,046                    | 0,066                       |
| Amélioration du temps pour se lever   | -0,62          | 0,31                     | 1,05                     | 1,24                        |
| Différence versus placebo*<br>Élévation/s   | -              | 0,043<br>(0,007 ; 0,079) | 0,059<br>(0,022 ; 0,095) | Non communiqué              |
| Temps pour se lever   |                | 0,927 (0,042 ; 1,895)    | 1,67 (0,684 ; 2,658)     | Non communiqué              |
| Valeur de p   | -              | 0,020                    | 0,002                    | Non communiqué              |
| <b>Distance parcourue lors du 6MWT (en mètres)</b>                                | <b>Placebo</b> | <b>Vam 2 mg/kg/jour</b>  | <b>Vam 6 mg/kg/jour</b>  | <b>Pred 0,75 mg/kg/jour</b> |
| Moyenne initiale (m)  | 354,5          | 316,1                    | 312,5                    | 343,3                       |
| Variation moyenne à 24 semaines   | -11,4          | +25,0                    | +24,6                    | +44,1                       |
| Différence par rapport au placebo*  | -              | 36,3<br>(8,3 ; 64,4)     | 35,9<br>(8,0 ; 63,9)     | Non communiqué              |
| Valeur p  | -              | 0,011                    | 0,012                    | Non communiqué              |

Les variations et les différences moyennes sont les moyennes des moindres carrés (LSM) basées sur le modèle et les différences moyennes.

Les chiffres positifs indiquent une amélioration par rapport à la valeur de référence. \* Différences dans les LSM présentées avec IC à 95 %

**Figure 1: Comparaisons entre le vamorolone et la prednisone dans les tests chronométrés de la fonction motrice, analysés sous forme de changements en pourcentage par rapport à l'inclusion (population mITT-1)**



Les données d'essai sont normalisées en utilisant la variation en pourcentage par rapport à l'inclusion comme critère d'évaluation. Les variations en pourcentage sont calculées comme suit (valeur à la visite – valeur à l'inclusion)/valeur à l'inclusion x 100 %. VAM: Vamorolone, PDN: Prednisone  
Toutes les valeurs de variation en pourcentage des deux critères d'évaluation sont saisies dans un modèle statistique unique (MMRM).

Pour le vamorolone 6 mg/kg/jour, les améliorations dans toutes les mesures testées de la fonction des membres inférieurs observées à 24 semaines étaient largement maintenues pendant 48 semaines de traitement, tandis que les résultats obtenus pour les mesures d'efficacité pour la dose de vamorolone 2 mg/kg/jour étaient plutôt incohérentes, avec des diminutions dans les paramètres de résultat fonctionnel pertinents à la semaine 48, à savoir la vitesse du TTSTAND et le 6MWT, atteignant des différences cliniquement significatives par rapport au vamorolone 6 mg/kg/jour, mais seulement une légère diminution du score NSAA.

Les patients qui, au cours de l'étude 1, sont passés de la prednisone à la dose de 0,75 mg/kg/jour au cours de la période 1 au vamorolone à la dose de 6 mg/kg/jour au cours de la période 2 semblaient conserver le bénéfice en ce qui concerne ces critères d'évaluation de la fonction motrice, tandis que des baisses ont été observées chez les patients qui sont passés à la vamorolone à la dose de 2 mg/kg/jour.

À l'inclusion, les enfants des groupes traités par vamorolone étaient plus petits en taille (médiane - 0.74 SD et -1.04 SD selon le z-score pour les groupes recevant une dose de 2 mg/kg/jour et 6 mg/kg/jour, respectivement) que les enfants sous placebo (-0.54 SD) ou prednisone 0,75 mg/kg/jour (-0.56 SD). La variation du percentile de taille et du z-score pour la taille était similaire chez les enfants traités par vamorolone ou placebo pendant 24 semaines, alors qu'il avait diminué avec la prednisone. Les percentiles de taille et les z-scores pour la taille n'ont pas diminué avec le vamorolone

au cours de la période d'étude de 48 semaines de l'étude 1. Le passage de la prednisone après 24 semaines au cours de la période 1 au vamorolone au cours de la période 2 a entraîné une augmentation de la valeur moyenne et médiane du z-score pour la taille jusqu'à la semaine 48.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Le vamorolone est bien absorbé et est rapidement distribué dans les tissus. Après administration orale avec des aliments, la  $T_{max}$  médiane est d'environ 2 heures (intervalle de 0,5 à 5 heures).

#### *Effet des aliments*

L'administration concomitante de vamorolone et d'un repas a réduit la  $C_{max}$  de 8 % au maximum et retardé la  $T_{max}$  d'une heure, par rapport à l'administration dans des conditions de jeûne. L'absorption systémique globale telle que mesurée par l'ASC a été augmentée jusqu'à 14 % lorsque le vamorolone a été pris avec un repas. Les différences observées au niveau de l'absorption n'entraînent pas de différences cliniquement pertinentes au niveau de l'exposition et, par conséquent, le vamorolone peut être administré avec ou sans nourriture.

### Distribution

Le volume apparent de distribution du vamorolone chez un patient atteint de DMD d'un poids corporel de 20 kg et prenant du vamorolone est de 28,5 L sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population. La fixation protéique est de 88,1 % in vitro. Le rapport sang/plasma est d'environ 0,87.

### Biotransformation

Le vamorolone est métabolisé par plusieurs voies de phase I et de phase II, telles que la glucuroconjugaison, l'hydroxylation et la réduction. Les principaux métabolites plasmatiques et urinaires sont formés par glucuroconjugaison directe ainsi que par hydrogénation avec glucuroconjugaison ultérieure. L'implication d'enzymes UGT et CYP spécifiques dans le métabolisme du vamorolone n'a pas été démontrée de manière concluante.

### Élimination

La principale voie d'élimination est le métabolisme, suivi de l'excrétion ultérieure de métabolites dans l'urine et les fèces. La clairance du vamorolone chez un patient atteint de DMD dont le poids corporel est de 20 kg et qui prend du vamorolone est de 58 L/h, d'après l'analyse pharmacocinétique de population. La demi-vie d'élimination terminale du vamorolone chez les enfants atteints de DMD est d'environ 2 heures.

Environ 30 % de la dose de vamorolone est excrétée dans les selles (15,4 % inchangé) et 57 % de la dose de vamorolone est excrétée dans l'urine sous forme de métabolites (< 1 % inchangé). Les principaux métabolites présents dans l'urine sont les glucuronides.

### Linéarité/non-linéarité

Les propriétés pharmacocinétiques sont linéaires et l'exposition au vamorolone augmente proportionnellement avec des doses uniques ou multiples. Le vamorolone ne s'accumule pas en cas d'administration répétée.

### Populations particulières

#### *Insuffisance hépatique*

L'effet de l'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) du vamorolone a été étudié chez l'homme. Les valeurs de  $C_{max}$  et d'ASC<sub>0inf</sub> de vamorolone étaient environ 1,7 et 2,6 fois plus élevées chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux adultes en bonne

santé appariés en terme d'âge, de poids et de sexe. La dose d'AGAMREE doit être réduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à 2 mg/kg/jour pour les patients pesant moins de 40 kg et à 80 mg pour les patients dont le poids corporel est supérieur ou égal à 40 kg.

D'après les données disponibles, l'augmentation de l'exposition au vamorolone est proportionnelle à la gravité du dysfonctionnement hépatique. Les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ne devraient pas avoir une augmentation significative de l'exposition et, par conséquent, aucun ajustement de la dose n'est recommandé.

Il n'existe aucune expérience du vamorolone chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et le vamorolone ne doit pas être administré à ces patients (voir rubrique 4.3).

#### *Insuffisance rénale*

Il n'existe aucune expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Le vamorolone n'est pas excrété sous forme inchangée par voie rénale, et une augmentation de l'exposition due à une insuffisance rénale est considérée comme peu probable.

#### *Interactions induites par les transporteurs*

Le vamorolone n'est pas un inhibiteur de P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 ou BSEP. Le vamorolone montre une faible inhibition des transporteurs OAT3 et MATE2-K *in vitro*. Le vamorolone n'est pas un substrat de P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K ou BSEP.

#### *Population pédiatrique*

À l'état d'équilibre, la moyenne géométrique de la  $C_{max}$  et la moyenne géométrique de l'ASC du vamorolone chez les enfants (âgés de 4 à 7 ans) ont été estimées par l'étude pharmacocinétique de population à 1 200 ng/ml (CV% = 26.8) et à 3 650 ng/ml.h respectivement après une administration de 6 mg/kg de vamorolone par jour.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Toxicité par administration répétée

L'administration répétée de vamorolone a entraîné des augmentations transitoires des triglycérides et du cholestérol ainsi que des enzymes hépatiques chez les souris et les chiens. Une inflammation/nécrose hépatique focale observée chez les deux espèces a pu se développer en secondaire à l'hypertrophie hépatocellulaire et à la vacuolisation contenant des accumulations de glycogène et de lipides qui reflètent probablement la stimulation de la néoglucogénèse.

L'administration à long terme de vamorolone a également provoqué une atrophie du cortex surrénal chez les souris et les chiens, qui sont imputables à la suppression connue de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénal par des agents glucocorticoïdes.

L'activité anti-inflammatoire primaire du vamorolone a également contribué à l'appauvrissement léger à modéré des lymphocytes dans la rate, le thymus et les ganglions lymphatiques chez les deux espèces. Les effets indésirables sur le foie et les glandes surrénales et les modifications lymphoïdes chez la souris et le chien se sont développés sans marges de sécurité vis-à-vis de la DMRH sur la base de l'ASC.

#### Génotoxicité et cancérogénicité

Le vamorolone n'a pas exercé de potentiel génotoxique dans la batterie d'essais standards. Des études de cancérogénicité n'ont pas été menées avec le vamorolone, mais l'absence de lésions préneoplasiques dans les études de toxicité à long terme et l'expérience acquise avec d'autres agents glucocorticoïdes ne suggèrent pas de danger cancérogène particulier.

## Toxicité pour la reproduction et le développement

Aucune étude standard de toxicité pour la reproduction et le développement n'a été réalisée. Le vamorolone n'a pas eu d'incidence négative sur le développement des spermatozoïdes et des tissus reproductifs dans l'étude de toxicité chronique chez les souris. À la suite d'une administration chronique chez les chiens, des dégénération des spermatocytes et des spermatides incomplètement réversibles ont été observées dans des testicules conduisant à une oligospermie et à des débris de cellules germinales dans les épидидymes. En outre, les glandes prostatiques étaient réduites et contenaient moins de produit de sécrétion.

Chez les femelles, l'administration répétée à long terme chez les chiens a en outre entraîné une absence bilatérale partiellement réversible de corps jaunes dans les ovaires. L'inhibition de la fertilité masculine et féminine est attribuable à l'interférence connue d'un traitement à long terme à base de glucocorticoïdes avec l'axe hypothalamo-pituitaire-gonadique et développée sans marge de sécurité basée sur l'ASC pour l'homme à la DMRH.

## Toxicité juvénile

Les principaux organes cibles du vamorolone chez les souris juvéniles mâles et femelles se chevauchent avec ceux des souris adultes, comme l'atrophie corticale surrénale et la dégénérescence/nécrose hépatocellulaire indésirable liée au vamorolone.

Les effets liés au vamorolone observés exclusivement chez la souris juvénile étaient des réductions non indésirables du tibia et de la longueur du corps chez les animaux mâles et femelles et ont été attribués à l'induction d'une croissance plus lente. En outre, une hypertrophie des cellules acinaires des glandes salivaires mandibulaires a été détectée chez les animaux femelles. Alors que le retard de croissance est un effet bien connu associé au traitement par glucocorticoïdes chez les enfants, la pertinence des observations relatives aux glandes salivaires chez les enfants n'est pas connue. À la dose sans effet indésirable observé (NOAEL) pour la toxicité générale chez les souris juvéniles mâles et femelles, il n'existe aucune marge de sécurité en ce qui concerne l'exposition humaine à la DMRH.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acide citrique (monohydraté) (E 330)  
Phosphate disodique (E 339)  
Glycérol (E 422)  
Arôme orange  
Eau purifiée  
Benzoate de sodium (E 211)  
Sucralose (E 955)  
Gomme xanthane (E 415)  
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Avant ouverture

2 ans.

### Après la première ouverture

3 mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) en position verticale

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir la rubrique 6.3.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre ambré contenant 100 ml de suspension buvable muni d'un bouchon inviolable en polypropylène avec sécurité enfant, doté d'un revêtement en polyéthylène basse densité.

Chaque boîte contient un flacon, un adaptateur pour flacon à pression (polyéthylène basse densité) et deux seringues pour administration orale identiques (polyéthylène basse densité), graduées de 0 à 8 ml par paliers de 0,1 ml.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Chaque seringue pour administration orale fournie avec AGAMREE peut être utilisée pendant une durée maximale de 45 jours.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/23/1776/001

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation:

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé sera soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

### **Carte d'alerte patient**

Ce patient est soumis à un traitement à long terme par AGAMREE (vamorolone), un corticostéroïde dissociatif pour le traitement chronique de la dystrophie musculaire de Duchenne, et est donc physiquement dépendant de la thérapie stéroïdienne quotidienne en tant que médicament critique.

En cas de malaise (fatigue excessive, faiblesse inattendue, vomissements, diarrhée, vertiges ou confusion), une insuffisance surrénale aiguë ou une crise doit être prise en considération.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

AGAMREE 40 mg/ml suspension buvable  
vamorolone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque ml de suspension buvable contient 40 mg de vamorolone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du benzoate de sodium (E 211). Consulter la notice pour des informations complémentaires.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Suspension buvable

Un flacon de 100 ml de suspension buvable.  
Un adaptateur pour flacon à pression.  
Deux seringues de 8 ml pour administration orale.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Bien agiter avant utilisation.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Après la première ouverture, conserver le flacon en position verticale au réfrigérateur.  
Jeter toute suspension restante dans un délai de 3 mois à compter de la première ouverture.

Date de première ouverture:

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/23/1776/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

AGAMREE

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

AGAMREE 40 mg/ml suspension buvable  
vamorolone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque ml de suspension buvable contient 40 mg de vamorolone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du benzoate de sodium (E 211). Consulter la notice pour des informations complémentaires.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Suspension buvable

100 ml

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Bien agiter avant utilisation.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Après la première ouverture, conserver le flacon en position verticale au réfrigérateur.  
Jeter toute suspension restante dans un délai de 3 mois à compter de la première ouverture.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/23/1776/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sans objet

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Sans objet

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Sans objet



**B. NOTICE**

## Notice: Information du patient

### AGAMREE 40 mg/ml suspension buvable vamorolone

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que AGAMREE et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre AGAMREE
3. Comment prendre AGAMREE
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver AGAMREE
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que AGAMREE et dans quels cas est-il utilisé

AGAMREE est un médicament anti-inflammatoire stéroïdien dont la substance active est le vamorolone.

AGAMREE est utilisé pour traiter les patients âgés de 4 ans et plus atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). La DMD est une affection génétique causée par des anomalies dans le gène de la dystrophine, qui produit normalement une protéine qui maintient les muscles sains et forts. Chez les patients atteints de DMD, cette protéine n'est pas générée et l'organisme n'est pas en mesure de développer de nouvelles cellules musculaires ni de remplacer le muscle endommagé. Les muscles du corps s'affaiblissent ainsi au fil du temps.

AGAMREE est utilisé pour stabiliser ou améliorer la force musculaire chez les patients atteints de DMD.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre AGAMREE

##### Ne prenez jamais AGAMREE

- Si vous êtes allergique au vamorolone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez un problème hépatique grave;
- si vous prévoyez ou avez eu une vaccination avec des vaccins vivants ou vivants atténués (tels que la rougeole, les oreillons, la rubéole ou la varicelle) au cours des 6 dernières semaines. Si vous êtes déjà traité par AGAMREE et prévoyez une telle vaccination, parlez-en à votre médecin.

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre AGAMREE

### Modifications de la fonction endocrine: insuffisance surrénale

AGAMREE réduit la quantité que votre organisme peut produire d'une hormone appelée cortisol. C'est ce qu'on appelle une insuffisance surrénale.

- Vous ne devez pas réduire la quantité d'AGAMREE ou arrêter de prendre AGAMREE sans en parler à votre médecin; si vous réduisez ou arrêtez brutalement de prendre AGAMREE pendant quelques jours, vous pouvez développer des symptômes d'insuffisance surrénale aiguë tels qu'une fatigue excessive, des vertiges ou une confusion, qui peuvent mettre votre vie en danger; votre médecin devra peut-être surveiller plus étroitement votre traitement si vous changez la dose.
- Si vous êtes soumis à un stress inhabituel (tel qu'une infection aiguë, des blessures traumatiques ou une intervention chirurgicale majeure), vous devrez peut-être prendre un médicament stéroïdien supplémentaire pour prévenir l'insuffisance surrénale aiguë. Discutez avec votre médecin des mesures à prendre en cas de stress inhabituel avant de commencer le traitement par AGAMREE.
- Si vous êtes traité par un autre corticostéroïde tel que la prednisone, vous pourrez passer à AGAMREE d'un jour à l'autre, mais votre médecin vous conseillera sur la dose d'AGAMREE que vous devez prendre.
- Si vous présentez un type de tumeur dans vos glandes surrénales appelée phéochromocytome, votre médecin devra peut-être surveiller plus étroitement votre traitement.

**IMPORTANT:** l'emballage extérieur d'AGAMREE comprend une carte d'alerte patient qui contient d'importantes informations de sécurité relatives aux crises surrénales. Ayez toujours cette carte avec vous.

### Prise de poids

- AGAMREE peut augmenter votre appétit et par conséquent votre poids, principalement au cours des premiers mois de traitement; votre médecin ou votre infirmier/ère vous donnera des conseils diététiques avant et pendant le traitement.

### Patients présentant une altération de la fonction thyroïdienne

- Si vous avez une hypothyroïdie (insuffisance thyroïdienne) ou une hyperthyroïdie (hyperactivité de la thyroïde), votre médecin devra peut-être surveiller plus étroitement votre traitement ou modifier votre dose.

### Effets ophtalmiques

- Si vous ou une personne de votre famille êtes atteint d'un glaucome (augmentation de la pression dans l'œil), votre médecin devra peut-être surveiller plus étroitement votre traitement.

### Risque accru d'infections

AGAMREE peut réduire votre résistance naturelle aux infections.

- Si vous présentez une réponse immunitaire diminuée (en raison d'un syndrome d'immunodéficience, d'une maladie ou en raison d'autres médicaments qui dépriment le système immunitaire), votre médecin devra peut-être surveiller plus étroitement votre traitement.
- Si vous présentez une infection pendant le traitement par AGAMREE, il se peut que votre médecin doive vous surveiller plus étroitement et que vous ayez besoin d'un traitement par un médicament stéroïdien supplémentaire.

### Diabète sucré

- Le traitement par AGAMREE sur plusieurs années peut augmenter la probabilité que vous développiez un diabète sucré (une maladie liée au sucre); votre médecin pourra régulièrement contrôler votre taux de sucre.

### Vaccination

- Si vous prévoyez de recevoir une vaccination avec des vaccins vivants atténués ou vivants, vous devez le faire au moins 6 semaines avant de commencer le traitement par AGAMREE.
- Si vous n'avez jamais eu de varicelle ou si vous n'avez pas été vacciné contre la varicelle, vous pouvez discuter de la vaccination avec votre médecin avant de commencer le traitement par AGAMREE.

### Risques thromboemboliques

- Si vous avez eu des événements thromboemboliques (un caillot de sang à l'intérieur de votre corps) ou une maladie qui augmente le risque de formation de caillots sanguins, votre médecin devra peut-être surveiller plus étroitement votre traitement.

### Insuffisance hépatique

- Si vous êtes atteint d'une maladie hépatique, votre médecin peut être amené à modifier votre dose.

### **Enfants**

Ne donnez pas d'AGAMREE à des enfants de moins de 4 ans car il n'a pas été testé dans ce groupe de patients.

### **Autres médicaments et AGAMREE**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants:

- médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie et les douleurs neuropathiques, telles que la carbamazépine ou la phénytoïne, car ceux-ci peuvent influencer l'effet du médicament;
- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (y compris la candidose et l'aspergillose) connues sous le nom de triazoles, tels que l'itraconazole et le voriconazole, car ceux-ci peuvent influencer l'effet du médicament;
- antibiotiques connus sous le nom de macrolides (comme la clarithromycine) ou de «kétolides» (comme la télichromycine), car ceux-ci peuvent influencer l'effet du médicament;
- antibiotiques connus sous le nom de rifamycines, telles que la rifampicine, car ceux-ci peuvent influencer l'effet du médicament.
- spironolactone ou éplérénone, connus sous le nom de traitements diurétiques épargneurs de potassium (traitements qui augmentent la production d'urine), qui peuvent être utilisés pour diminuer la pression sanguine et protéger la fonction cardiovasculaire, car ils peuvent avoir des effets similaires à ceux d'AGAMREE; votre médecin peut être amené à surveiller vos taux de potassium et à modifier la dose de ces médicaments;
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*), une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression et les troubles émotionnels, car ceux-ci peuvent influencer l'effet du médicament.

Si vous devez recevoir un vaccin, consultez d'abord votre médecin (voir rubrique 2: «Ne prenez pas AGAMREE»). Vous ne devez pas recevoir certains types de vaccins (vaccins vivants ou atténués vivants) jusqu'à 6 semaines avant de commencer le traitement par AGAMREE, car dans cette association, ces vaccins pourraient déclencher l'infection qu'ils sont censés prévenir.

### **AGAMREE avec des aliments et des boissons**

Évitez les pamplemousses et le jus de pamplemousse pendant le traitement par AGAMREE, car ceux-ci peuvent influencer l'effet du médicament.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes enceinte, vous ne devez pas utiliser AGAMREE, sauf indication claire de votre médecin. Si vous êtes une femme susceptible de tomber enceinte, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement par AGAMREE.

Des études menées chez l'animal ont montré qu'un traitement à long terme par AGAMREE peut altérer la fertilité masculine et féminine.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Discutez avec votre médecin pour savoir si votre maladie vous permet de conduire des véhicules, y compris un vélo, et d'utiliser des machines en toute sécurité. AGAMREE ne devrait pas affecter l'aptitude à conduire des véhicules, à se déplacer à vélo ou à utiliser des machines.

### **AGAMREE contient du benzoate de sodium et du sodium.**

AGAMREE contient 1 mg de benzoate de sodium (E 211) par ml.

AGAMREE contient moins de 23 mg de sodium pour 7,5 ml et est essentiellement «sans sodium».

## **3. Comment prendre AGAMREE**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée d'AGAMREE dépend de votre poids corporel et de votre âge.

Si vous avez 4 ans ou plus et que votre poids est inférieur à 40 kg, la dose est généralement de 6 mg par kg de poids corporel, à prendre une fois par jour.

Si vous avez 4 ans ou plus et que votre poids est supérieur ou égal à 40 kg, la dose est généralement de 240 mg, à prendre une fois par jour.

Si vous ressentez certains effets indésirables pendant la prise d'AGAMREE (voir rubrique 4), votre médecin peut réduire votre dose ou arrêter votre traitement temporairement ou définitivement. Votre médecin peut réduire votre dose si vous souffrez d'une maladie hépatique.

Ce médicament est administré par voie orale. AGAMREE peut être pris pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 2 «AGAMREE avec des aliments et des boissons»).

Pour prélever le médicament, utilisez l'une des seringues pour administration orale incluses dans l'emballage. Utilisez uniquement ces seringues pour administration orale lorsque vous mesurez votre dose. Votre médecin vous indiquera quelle quantité vous devez prélever à l'aide de la seringue pour votre dose quotidienne.


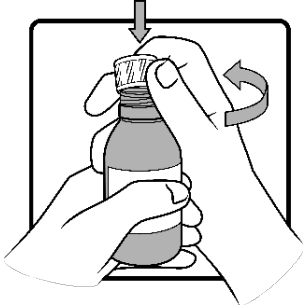
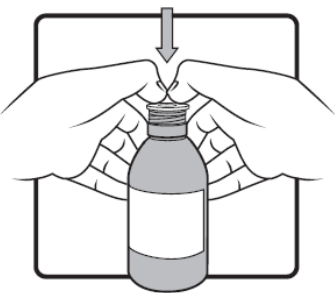
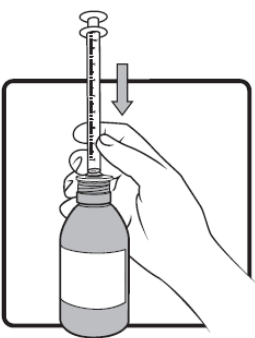
Le personnel soignant doit fournir une assistance pour expliquer l'administration d'AGAMREE, en particulier en ce qui concerne l'utilisation des seringues pour administration orale pour mesurer et administrer la dose prescrite.

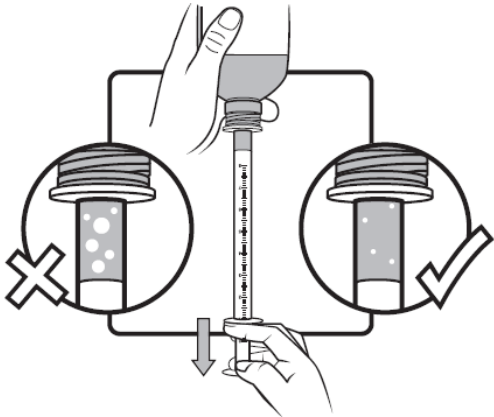
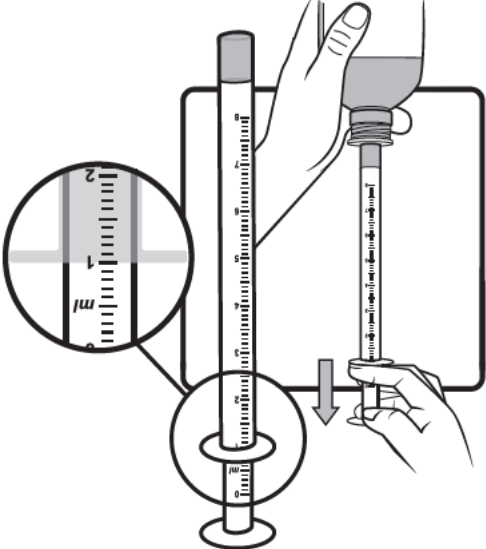
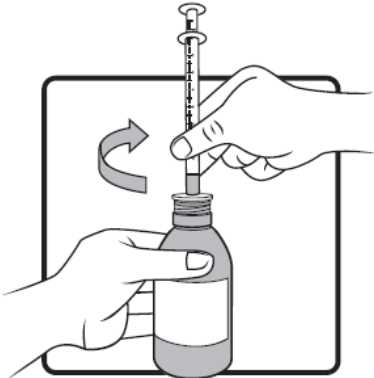
Agitez bien le flacon avant de prélever le médicament à l'aide de la seringue. Prélevez votre dose à l'aide de la seringue pour administration orale, puis videz immédiatement et lentement la seringue directement dans votre bouche. Veuillez lire les instructions ci-dessous pour en savoir plus sur la

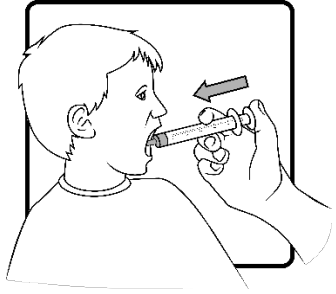
manière de mesurer et de prendre correctement la dose. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien si vous n'êtes pas sûr de la manière d'utiliser la seringue pour administration orale.

Après avoir pris la dose prescrite, démontez la seringue pour administration orale, rincez la seringue et le piston à l'eau courante froide et laissez sécher à l'air libre. Conservez la seringue pour administration orale nettoyée dans l'emballage jusqu'à la prochaine utilisation. Une seringue pour administration orale ne doit être utilisée que pendant 45 jours au maximum. Passé ce délai, jetez-la et utilisez la deuxième seringue pour administration orale fournie dans l'emballage extérieur. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### COMMENT PRÉPARER VOTRE DOSE DE SUSPENSION BUVABLE D'AGAMREE

| Avant de prendre/d'administrer AGAMREE |  |
|--|--|
| <b>Étape 1</b>                         | Assurez-vous que le bouchon muni d'une fermeture de sécurité enfant est bien fermé et agitez bien le flacon.   |
| <b>Étape 2</b>                         | Retirez le bouchon muni de la sécurité enfant en le poussant fermement vers le bas et en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.   |
| <b>Étape 3</b>                         | Insérez fermement l'adaptateur pour flacon dans le flacon. Vous devez le faire la première fois que vous ouvrez le flacon. L'adaptateur doit ensuite rester dans le flacon. Si vous faites tomber l'adaptateur pour flacon, nettoyez-le à l'eau courante froide et laissez-le sécher à l'air libre pendant au moins 2 heures.  |
| Préparation d'une dose d'AGAMREE       |  |
| <b>Étape 4</b>                         | Tenez le flacon en position verticale. Avant d'insérer l'embout de la seringue pour administration orale dans l'adaptateur pour flacon, poussez complètement le piston vers l'extrémité de la seringue pour administration orale. Insérez fermement l'embout dans l'ouverture de l'adaptateur pour flacon.                     |

|                       |   |  |
|-----------------------|---|--|
| <p><b>Étape 5</b></p> | <p>Maintenez la seringue pour administration orale en place et retournez soigneusement le flacon.</p> <p>Tirez doucement sur le piston jusqu'à ce que la quantité souhaitée de médicament soit prélevée dans la seringue pour administration orale.</p> <p>S'il y a de grosses bulles d'air dans la seringue pour administration orale (comme on peut le voir sur la figure à gauche) ou si vous avez prélevé la mauvaise dose d'AGAMREE, insérez l'embout de la seringue fermement dans l'adaptateur pour flacon alors que celui-ci est en position verticale. Poussez le piston jusqu'au bout de façon à ce qu'AGAMREE soit remis dans le flacon et répétez les étapes 4 à 6.</p> |    |
| <p><b>Étape 6</b></p> | <p>Vérifiez votre dose en millilitres (ml) conformément à la prescription de votre médecin. Recherchez la graduation pour lire la dose en millilitres (ml) sur le piston, comme indiqué sur la figure à droite. Sur l'échelle représentée, chaque ligne correspond à 0,1 ml. Dans l'exemple, une dose de 1 ml est indiquée. Ne prenez pas plus que la dose quotidienne prescrite.</p>   |   |
| <p><b>Étape 7</b></p> | <p>Retournez tout le flacon puis retirez soigneusement la seringue pour administration orale du flacon.</p> <p>Ne tenez pas la seringue pour administration orale par le piston, car le piston pourrait sortir.</p>   |  |

| <b>Administration d'AGAMREE</b>         |  |  |
|---|--|--|
| <b>Étape 8</b>                          | <p>Ne mélangez pas le médicament avec un liquide avant administration. Le patient doit être assis et se tenir droit lors de la prise du médicament. Videz la seringue directement dans la bouche.</p> <p>Appuyez doucement sur le piston pour vider la seringue. Ne forcez pas sur le piston.</p> <p>Pour éviter tout risque d'étouffement, n'administrez pas le médicament au fond de la bouche ou de la gorge.</p> |  |
| <b>Après l'administration d'AGAMREE</b> |  |  |
| <b>Étape 9</b>                          | Fermez le flacon avec le bouchon de sécurité enfant après chaque utilisation.  |  |
| <b>Étape 10</b>                         | <p>Démontez la seringue pour administration orale, rincez-la à l'eau courante froide et laissez-la sécher à l'air libre avant la prochaine utilisation.</p> <p>Chaque seringue pour administration orale fournie avec AGAMREE peut être utilisée pendant une durée maximale de 45 jours.</p>   |  |

#### **Si vous avez pris plus d'AGAMREE que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris trop d'AGAMREE, contactez votre médecin ou un hôpital pour obtenir des conseils. Montrez le paquet d'AGAMREE et la présente notice. Un traitement médical peut s'avérer nécessaire.

#### **Si vous oubliez de prendre AGAMREE**

Ne prenez pas plus d'AGAMREE et ne prenez pas plusieurs doses. Prenez la dose suivante comme d'habitude. Adressez-vous à votre professionnel de santé si cela vous préoccupe.

#### **Si vous arrêtez de prendre AGAMREE**

Prenez AGAMREE aussi longtemps que votre médecin vous l'indique. Adressez-vous à votre médecin avant d'arrêter le traitement par AGAMREE, car votre dose doit être progressivement réduite afin d'éviter les effets indésirables.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels?**

Comme tous les médicaments, celui-ci peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Le traitement par AGAMREE entraîne une insuffisance surrénale. Adressez-vous à votre médecin avant de commencer le traitement par AGAMREE (pour plus d'informations, voir la rubrique 2).



Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec AGAMREE à une fréquence très fréquente (ils peuvent toucher plus d'une personne sur 10):

- Aspect plus arrondi et gonflé du visage (caractéristiques cushingoïdes)
- Prise de poids (augmentation du poids corporel)
- Augmentation de l'appétit
- Fatigue
- Vomissements

Les effets indésirables suivants ont été rapportés à une fréquence fréquente (ils peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10):

- Douleurs au ventre (douleurs abdominales)
- Douleurs dans la partie supérieure du ventre (douleurs abdominales supérieures)
- Diarrhée
- Maux de tête

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver AGAMREE**

Tenez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur l'étiquette du flacon après «EXP». La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Après avoir ouvert AGAMREE pour la première fois, conservez le flacon à la verticale au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Le médicament peut être conservé dans le réfrigérateur pendant 3 mois au maximum.

Jetez tout médicament non utilisé dans les 3 mois suivant la première ouverture du flacon.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient AGAMREE**

La substance active est le vamorolone. Chaque ml de suspension contient 40 mg de vamorolone.

Les autres composants sont: l'acide citrique (monohydraté) (E 330), le phosphate disodique (E 339), le glycérol (E422), l'arôme orange, l'eau purifiée, le benzoate de sodium (E 211) (voir rubrique 2, «AGAMREE contient du benzoate de sodium»), le sucralose (E 955), la gomme xanthane (E 415) et l'acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH). Voir rubrique 2 «AGAMREE contient du benzoate de sodium et du sodium».

**Comment se présente AGAMREE et contenu de l'emballage extérieur**

AGAMREE est une suspension buvable de couleur blanche à blanc cassé. Il se présente sous la forme d'un flacon en verre ambré muni d'un bouchon inviolable en polypropylène avec sécurité enfant, doté d'un revêtement en polyéthylène basse densité. Le flacon contient 100 ml de suspension buvable. Chaque emballage contient un flacon, un adaptateur de flacon et deux seringues pour administration orale identiques pour le dosage. Les seringues pour administration orale sont graduées de 0 à 8 ml par paliers de 0,1 ml.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le:**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://ema.europa.eu>