

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr AGAMREE^{MC}

Suspension orale de vamorolone

Pour utilisation par voie orale

40 mg/mL de vamorolone

Glucocorticoïde/corticostéroïde

Kye Pharmaceuticals Inc.
2233 Argentia Road
Bureaux 302 et 302A
Mississauga (Ontario) Canada
L5N 2X7

Date d'approbation :
2025-09-29

Numéro de contrôle : 295463

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Sans objet

Table des matières

Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....	2
Table des matières.....	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé.....	5
1. Indications	5
1.1. Pédiatrie.....	5
1.2. Gériatrie.....	5
2. Contre-indications.....	5
4. Posologie et administration	5
4.1. Considérations posologiques	5
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.2.1. Arrêt du traitement.....	6
4.4. Administration.....	6
4.5. Dose oubliée.....	7
5. Surdose.....	7
6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	7
7. Mises en garde et précautions	7
Généralités.....	7
Cancérogenèse et génotoxicité.....	7
Appareil cardiovasculaire.....	8
Système endocrinien et métabolisme	8
Appareil digestif	10
Système sanguin et lymphatique	10
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	10
Hypersensibilité/anaphylaxie.....	10
Système immunitaire.....	10
Vaccination.....	12
Surveillance et examens de laboratoire	12
Appareil musculosquelettique	12
Système nerveux	13

Fonction visuelle.....	13
Fonction psychiatrique	13
Fonction rénale	14
7.1. Populations particulières	14
7.1.1. Grossesse.....	14
7.1.2. Allaitement	14
7.1.3. Enfants et adolescents	15
7.1.4. Personnes âgées	15
8. Effets indésirables	15
8.1. Aperçu des effets indésirables	15
8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques	15
8.2.1. Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents	15
8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	17
8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents.....	17
9 Interactions médicamenteuses	18
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
9.3 Interactions médicament-comportement	18
9.4 Interactions médicament-médicament	18
9.5 Interactions médicament-aliment.....	20
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	20
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire.....	20
10 Pharmacologie clinique.....	20
10.1 Mode d'action	20
10.2 Pharmacodynamie.....	20
10.3 Pharmacocinétique.....	20
11 Conservation, stabilité et mise au rebut	22
Partie 2 : Renseignements scientifiques	23
13. Renseignements pharmaceutiques	23
14. Études cliniques	23
14.1 Études cliniques par indication	24
15 Microbiologie.....	26
16 Toxicologie non clinique.....	26

Renseignements destinés aux patient·e·s.....28

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1. Indications

AGAMREE (suspension orale de vamorolone) est indiqué pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez les patients de 4 ans et plus.

1.1. Pédiatrie

Pédiatrie (de 4 ans à < 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'AGAMREE dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [7 Mises en garde et précautions](#), [8 Effets indésirables](#) et [10 Pharmacologie clinique](#)).

1.2. Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2. Contre-indications

AGAMREE est contre-indiqué pour :

- les patients présentant une hypersensibilité connue à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation ou à un composant du contenant (voir [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#)).
- les patients présentant une hypersensibilité aux corticostéroïdes, y compris des antécédents d'anaphylaxie (voir [7 Mises en garde et précautions](#)).
- les patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).
- les patients ayant reçu un vaccin vivant ou un vaccin vivant atténué au cours des 6 semaines précédant le début du traitement, ou recevant ces types de vaccins pendant le traitement.

4. Posologie et administration

4.1. Considérations posologiques

Évaluations préalables à la première dose d'AGAMREE

Tous les vaccins doivent être administrés conformément aux lignes directrices en matière d'immunisation, avant le début du traitement par AGAMREE. Les vaccins vivants ou vivants atténués doivent être administrés au moins 4 à 6 semaines avant le début du traitement par AGAMREE (voir [7 Mises en garde et précautions, Vaccination](#)).

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée d'AGAMREE est de 6 mg/kg par voie orale une fois par jour avec ou sans repas, sans dépasser la dose quotidienne maximale de 240 mg pour les patients pesant plus de 40 kg.

La dose quotidienne peut être réduite à 4 mg/kg/jour ou à 2 mg/kg/jour selon la tolérabilité individuelle. Les patients doivent continuer à recevoir la dose la plus élevée tolérée dans l'intervalle de doses.

Considérations relatives à l'utilisation chez les patients présentant une altération de la fonction thyroïdienne

Les modifications de l'état thyroïdien du patient pourraient nécessiter un ajustement de la dose du corticostéroïde. Si de la lévothyroxine doit être administrée de façon concomitante avec AGAMREE, l'administration d'AGAMREE doit précéder l'instauration du traitement par lévothyroxine pour réduire le risque de crise surrénalienne (voir [7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme](#)).

Posologie recommandée en cas d'insuffisance hépatique

Le vamorolone est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

La dose recommandée d'AGAMREE chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) à modérée (classe B de Child-Pugh) est de 2 mg/kg par voie orale une fois par jour avec ou sans repas, sans dépasser la dose quotidienne maximale de 80 mg pour les patients pesant plus de 40 kg (voir [7.1 Populations particulières](#) et [10 Pharmacologie clinique](#)).

Les doses peuvent être réduites selon la tolérabilité individuelle.

Modification posologique en cas d'utilisation avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4

La dose recommandée d'AGAMREE en cas d'administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 est de 4 mg/kg par voie orale une fois par jour avec ou sans repas, sans dépasser la dose quotidienne maximale de 160 mg pour les patients pesant plus de 40 kg. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'AGAMREE avec des inhibiteurs modérés ou faibles du CYP3A4 (voir [9 Interactions médicamenteuses](#) et [10 Pharmacologie clinique](#)).

Passage d'un traitement par corticostéroïdes à AGAMREE

Les patients peuvent passer d'un traitement par corticostéroïdes oraux 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 corticostéroïdes en vue de réduire au minimum le risque d'insuffisance surrénale.

Les patients qui passent à AGAMREE après un traitement à long terme par corticostéroïdes oraux doivent commencer le traitement à une dose de 6 mg/kg/jour.

4.2.1. Arrêt du traitement

La dose de vamorolone ne doit pas être diminuée soudainement; elle doit en effet être réduite progressivement sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois. La durée de chaque palier de réduction de la dose doit être adaptée en fonction de la tolérabilité individuelle, de la dose et de la durée du traitement (voir [7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme](#)).

4.4. Administration

AGAMREE est administré par voie orale. AGAMREE peut être pris avec ou sans repas (de préférence avec un repas).

Bien agiter la suspension orale AGAMREE pendant environ 30 secondes avant l'administration. Utiliser uniquement la seringue pour administration orale fournie avec le produit. Après avoir prélevé la dose appropriée dans la seringue pour administration orale, administrer cette dernière directement dans la bouche.

Jeter la suspension orale AGAMREE non utilisée 3 mois après l'ouverture du flacon.

4.5. Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que possible. Toutefois, si l'heure de la prochaine dose est proche, la dose oubliée doit être omise et le patient doit reprendre son schéma posologique habituel. La dose ne doit pas être doublée pour compenser la dose oubliée.

5. Surdose

Le traitement d'une surdose aiguë se fait par un traitement de soutien immédiat et symptomatique. Un lavage gastrique ou des vomissements peuvent être envisagés.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Suspension, 40 mg/mL de vamorolone	Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), acide citrique (monohydraté), glycérine/glycérol, huile d'orange, octanal, phosphate disodique (anhydre), benzoate de sodium, eau purifiée, gomme de xanthane, sucralose et terpènes d'orange.

Description

AGAMREE est une suspension orale blanche à blanc cassé, aromatisée à l'orange, présentée dans un flacon en verre ambré de type III de 125 mL contenant 100 mL de produit et doté d'un bouchon à l'épreuve des enfants en polypropylène avec revêtement en polyéthylène basse densité. Il est conditionné dans des boîtes contenant 2 seringues de dosage de 5 mL et un adaptateur pour flacon à pression en polyéthylène basse densité.

7. Mises en garde et précautions

Généralités

Il convient de conseiller aux patients d'informer leurs médecins de leur utilisation antérieure d'AGAMREE. AGAMREE présente des similitudes structurelles avec d'autres corticostéroïdes.

Cancérogénèse et génotoxicité

Des cas de sarcome de Kaposi ont été signalés chez des patients recevant un traitement par corticostéroïdes, le plus souvent pour des maladies chroniques. L'arrêt du traitement peut entraîner une amélioration clinique du sarcome de Kaposi (voir [16 Toxicologie non clinique, Cancérogénicité](#) et

[Génotoxicité](#)).

Appareil cardiovasculaire

Les corticostéroïdes, y compris AGAMREE, peuvent entraîner une hausse de la tension artérielle, une rétention d'eau et de sel, et une augmentation de l'excrétion de potassium et de calcium.

Surveiller la tension artérielle et rechercher tout signe ou symptôme de surcharge de volume. Surveiller les taux sériques de potassium.

AGAMREE doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypertension ou d'insuffisance rénale. Des rapports de la littérature indiquent un lien entre l'utilisation de corticostéroïdes et la rupture de la paroi libre du ventricule gauche après un infarctus du myocarde récent. Par conséquent, le traitement par AGAMREE doit être utilisé avec grande prudence chez ces patients.

Système endocrinien et métabolisme

Les corticostéroïdes comme AGAMREE peuvent provoquer des altérations graves et potentiellement mortelles de la fonction endocrinienne, particulièrement en cas d'utilisation chronique. Surveiller les patients pour déceler la présence d'un syndrome de Cushing, d'une hyperglycémie et d'une insuffisance surrénale pendant le traitement par AGAMREE et après l'arrêt du traitement.

Aucune information n'est disponible sur les effets du vamorolone sur le développement pubertaire.

Les patients atteints d'hypopituitarisme, d'insuffisance surrénale primaire ou d'hyperplasie surrénale congénitale, d'altération de la fonction thyroïdienne ou de phéochromocytome peuvent présenter un risque accru d'effets endocriniens indésirables.

Risque d'insuffisance surrénale après l'arrêt du traitement et pendant une période de stress

AGAMREE produit une suppression dépendante de la dose de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, ce qui peut entraîner une insuffisance surrénale secondaire susceptible de persister pendant des mois, voire des années, après l'arrêt d'un traitement prolongé. Le degré et la durée de l'insuffisance surrénale chronique provoquée dépendent de la dose, de la fréquence et du moment de l'administration ainsi que de la durée du traitement.

Une insuffisance surrénale aiguë (aussi appelée « crise surrénalienne ») potentiellement mortelle peut survenir pendant une période de stress accru ou si la dose d'AGAMREE est réduite ou interrompue brusquement. Les symptômes d'une crise surrénalienne peuvent comprendre une fatigue excessive, une faiblesse inattendue, des vomissements, des étourdissements et de la confusion. Le risque s'atténue en diminuant progressivement la dose sur plusieurs semaines ou plusieurs mois lors de la réduction ou de l'arrêt du traitement, en fonction de la tolérabilité individuelle (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

Pendant les périodes de stress accru, notamment en cas d'infection aiguë, de lésion traumatique ou d'intervention chirurgicale, les patients doivent être surveillés pour déceler tout signe d'insuffisance surrénale aiguë, et le traitement habituel par **AGAMREE doit être temporairement complété par de l'hydrocortisone à action générale pour prévenir le risque de crise surrénalienne.**

Il peut être nécessaire de surveiller l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance corticosurrénale secondaire d'origine médicamenteuse jusqu'à un an après l'arrêt d'un traitement à long terme par glucocorticoïdes.

D'autre part, une supplémentation avec un corticostéroïde à action générale est recommandée si une situation de stress survient pendant la période d'arrêt du traitement.

Aucune donnée n'est disponible sur les effets de l'augmentation de la dose d'AGAMREE dans les situations de stress accru.

La carte d'alerte du patient fournit des renseignements importants sur l'innocuité visant à faciliter la reconnaissance et le traitement précoces d'une crise surrénalienne (voir les [Renseignements destinés aux patient·e·s](#)).

Un « syndrome de sevrage » stéroïdien, qui ne semble pas lié à l'insuffisance surrénale, peut également survenir après l'arrêt soudain du traitement par glucocorticoïdes. Ce syndrome comprend des symptômes comme l'anorexie, les nausées, les vomissements, la léthargie, les céphalées, la fièvre, les douleurs articulaires, la desquamation, la myalgie et/ou la perte de poids. On pense que ces effets sont dus à une variation soudaine de la concentration de glucocorticoïdes plutôt qu'à de faibles taux de glucocorticoïdes.

Prise de poids

Le vamorolone est associé à une augmentation de l'appétit et à une prise de poids dépendantes de la dose. Dans l'étude clinique à long terme, la prise de poids était la principale réaction indésirable médicamenteuse ayant entraîné une réduction de la dose de 6 mg/kg/jour à 4 mg/kg/jour, ce qui n'a pas toujours permis de limiter la prise de poids. Des conseils diététiques adaptés à l'âge doivent être prodigués avant et pendant le traitement par AGAMREE, conformément aux recommandations générales de prise en charge nutritionnelle chez les patients atteints de DMD.

Syndrome de Cushing

Le syndrome de Cushing (hypercortisolisme) survient en cas d'exposition prolongée à des corticostéroïdes exogènes comme AGAMREE. Les symptômes comprennent les suivants : hypertension, obésité tronculaire et amincissement des membres, vergetures pourpres, arrondissement du visage, pléthore faciale, faiblesse musculaire, ecchymoses faciles et fréquentes avec une peau fine et fragile, dépôt de graisse dans la partie postérieure du cou, ostéopénie, acné, aménorrhée, hirsutisme et anomalies psychiatriques.

Hyperglycémie

Un traitement à long terme par corticostéroïdes augmente le risque de diabète.

Dans l'étude pivot, les augmentations moyennes de la glycémie à jeun et du taux d'insuline à jeun ont été plus élevées chez les enfants traités par le vamorolone à 6 mg/kg/jour, par rapport au placebo et au vamorolone à 2 mg/kg/jour. Cette différence s'est maintenue à long terme.

La glycémie doit être surveillée à intervalles réguliers chez les patients recevant un traitement chronique par le vamorolone.

Crise de phéochromocytome

Des cas de crise de phéochromocytome, potentiellement mortelle, ont été signalés après l'administration de corticostéroïdes à action générale. Pour les patients chez qui un phéochromocytome est soupçonné ou identifié, le risque de crise de phéochromocytome doit être envisagé avant d'administrer AGAMREE.

Considérations relatives à l'utilisation chez les patients présentant une altération de la fonction thyroïdienne

La clairance métabolique des corticostéroïdes est réduite chez les patients atteints d'hypothyroïdie et augmentée chez les patients atteints d'hyperthyroïdie. Les modifications de l'état thyroïdien du patient pourraient nécessiter un ajustement de la dose du corticostéroïde. Si de la lévothyroxine doit être administrée de façon concomitante avec AGAMREE, l'administration d'AGAMREE doit précéder l'instauration du traitement par lévothyroxine pour réduire le risque de crise surrénalienne.

Appareil digestif

Chez les patients atteints de certaines affections gastro-intestinales (p. ex., ulcères gastroduodénaux actifs ou latents, diverticulite, anastomoses intestinales fraîches et colite ulcéreuse non spécifique), il existe un risque accru de perforation gastro-intestinale associé à l'utilisation de corticostéroïdes. Les signes de perforation gastro-intestinale, comme l'irritation péritonéale, peuvent être masqués chez les patients recevant des corticostéroïdes.

Éviter d'utiliser AGAMREE en cas de probabilité imminente de perforation, d'abcès ou d'autres infections pyogènes, de diverticulite, d'anastomoses intestinales fraîches ou d'ulcère gastroduodéal actif ou latent.

Système sanguin et lymphatique

Événements thromboemboliques

Des études d'observation ont montré un risque accru de thromboembolie (y compris de thromboembolie veineuse), en particulier avec des doses cumulées plus élevées de corticostéroïdes. Utiliser AGAMREE avec prudence chez les patients qui présentent des troubles thromboemboliques ou qui peuvent y être prédisposés.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Un cas d'hépatite aiguë avec réponse positive à l'arrêt du traitement et réapparition à la reprise du traitement a été observé dans l'étude pivot. D'autres cas d'élévation des paramètres hépatiques ont été observés tout au long des études cliniques, et ont parfois entraîné l'arrêt du vamorolone. Le risque de toxicité hépatique d'origine médicamenteuse ne peut être exclu. L'insuffisance hépatique augmente l'exposition à AGAMREE (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) à modérée (classe B de Child-Pugh), la dose d'AGAMREE doit être réduite (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

On ne dispose d'aucune expérience avec AGAMREE chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). AGAMREE est donc contre-indiqué dans cette population (voir [8 Effets indésirables](#)).

Hypersensibilité/anaphylaxie

De rares cas d'anaphylaxie ont été observés chez des patients traités par glucocorticoïdes. Le vamorolone étant un glucocorticoïde, il est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux glucocorticoïdes (voir [2 Contre-indications](#)).

Système immunitaire

Les corticostéroïdes, y compris AGAMREE, affaiblissent le système immunitaire et augmentent le risque et la gravité d'infection par tout agent pathogène (y compris virus, bactérie, champignon, protozoaire et helminthe).

Les infections associées aux corticostéroïdes peuvent être graves et parfois mortelles. Le taux de complications infectieuses augmente avec l'augmentation des doses de corticostéroïdes.

Les corticostéroïdes peuvent réduire la résistance aux nouvelles infections, exacerber les infections existantes, augmenter le risque d'infections disséminées, augmenter le risque de réactivation ou d'exacerbation des infections latentes, et masquer certains signes d'infection.

Chez les patients présentant une infection modérée à grave, un ajustement de la dose, l'arrêt du traitement et/ou une supplémentation en corticostéroïdes doivent être envisagés.

Infections par le virus varicelle-zona et par le virus de la rougeole

La varicelle et la rougeole peuvent avoir de graves conséquences, voire être fatales, chez les patients non immunisés recevant des corticostéroïdes. Chez les patients traités par corticostéroïdes qui n'ont jamais eu ces maladies ou ne sont pas vaccinés, une vigilance particulière est nécessaire pour éviter l'exposition à la varicelle et à la rougeole.

En cas d'exposition à la varicelle chez un patient traité par AGAMREE, l'administration prophylactique d'immunoglobulines contre le virus varicelle-zona peut être indiquée. Si le patient développe la varicelle, un traitement par des agents antiviraux peut être envisagé.

En cas d'exposition à la rougeole chez un patient traité par AGAMREE, l'administration prophylactique d'immunoglobulines peut être indiquée.

Réactivation du virus de l'hépatite B

Une réactivation du virus de l'hépatite B peut survenir chez les patients porteurs de l'hépatite B traités par des doses immunosuppressives de corticostéroïdes. La réactivation peut également se produire chez les patients traités par des corticostéroïdes chez qui l'infection par l'hépatite B semble avoir été résolue.

Avant d'instaurer un traitement immunosuppresseur (p. ex., prolongé) par AGAMREE, il convient de dépister l'infection par le virus de l'hépatite B. Il faut recommander aux patients qui présentent des signes d'infection par l'hépatite B de consulter des médecins spécialisés dans la prise en charge de l'hépatite B pour surveiller l'infection et envisager un traitement antiviral contre l'hépatite B.

Infections fongiques

AGAMREE peut exacerber les infections fongiques généralisées; il faut éviter d'utiliser AGAMREE en présence de telles infections. Chez les patients qui reçoivent un traitement chronique par AGAMREE et qui présentent des infections fongiques généralisées, l'arrêt du traitement par AGAMREE ou une réduction de la dose est recommandé.

Amibiase

AGAMREE peut activer une amibiase latente. La possibilité d'une amibiase latente ou d'une amibiase active doit être exclue avant d'instaurer un traitement par AGAMREE chez tout patient ayant séjourné sous les tropiques ou chez tout patient présentant une diarrhée inexpliquée.

Infestation par strongyloïdes

AGAMREE doit être utilisé avec grande prudence chez les patients qui présentent une infestation connue ou soupçonnée par strongyloïdes (anguillules). Chez ces patients, l'immunosuppression induite par AGAMREE pourrait entraîner une anguillulose maligne, avec une dissémination importante de larves, souvent accompagnée d'une entérocolite grave et d'une septicémie à Gram négatif potentiellement mortelle. Chez les patients traités par AGAMREE qui présentent une infestation

connue ou soupçonnée par strongyloïdes (anguillules), il est recommandé d'interrompre le traitement par AGAMREE ou de réduire la dose.

Tuberculose

En cas de traitement par AGAMREE chez des patients qui présentent une tuberculose latente ou une réactivité à la tuberculine, une réactivation de la tuberculose peut survenir. Ces patients doivent être étroitement surveillés pour détecter toute réactivation. En cas de traitement prolongé par AGAMREE, les patients présentant une tuberculose latente ou une réactivité à la tuberculine doivent recevoir une chimioprophylaxie.

Vaccination

Tous les vaccins doivent être administrés conformément aux lignes directrices en matière d'immunisation, avant le début du traitement par AGAMREE. Les vaccins vivants ou vivants atténués doivent être administrés au moins 4 à 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.

Surveillance et examens de laboratoire

Les glucocorticoïdes peuvent inhiber les réactions aux tests cutanés.

Étant donné qu'AGAMREE est un glucocorticoïde, des ajustements posologiques peuvent être nécessaires en cas d'exposition du patient à un stress émotionnel ou physique tel qu'une infection grave, une intervention chirurgicale ou une blessure. Une surveillance des signes et des symptômes d'une insuffisance surrénale secondaire d'origine médicamenteuse peut être nécessaire pendant une période maximale d'un an suivant l'arrêt du traitement à long terme par glucocorticoïdes.

Appareil musculosquelettique

Densité minérale osseuse

Les données sur les effets indésirables et les résultats d'analyses de laboratoire donnent à penser que le vamorolone provoque des effets stéroïdogènes hors cible proportionnels à la dose, et qu'il exerce des effets délétères sur les os. Les données indiquent qu'à la dose proposée, le vamorolone inhibe le remodelage osseux, diminue la densité osseuse et augmente le risque de fractures osseuses. Une augmentation du risque de fractures des os dépendante de la dose a été observée avec le vamorolone dans les études cliniques.

Les corticostéroïdes comme AGAMREE ralentissent la formation osseuse et augmentent la résorption osseuse, ce qui entraîne une perte osseuse. Cela peut prédisposer les patients à des fractures des vertèbres et des os longs.

Le risque d'ostéoporose doit être pris en compte chez le patient avant d'instaurer une corticothérapie. Surveiller la densité minérale osseuse chez les patients qui reçoivent un traitement à long terme par AGAMREE.

Croissance et développement

L'utilisation au long cours de corticostéroïdes comme AGAMREE peut avoir des effets délétères sur la croissance et le développement chez les enfants.

Myopathie

Les patients qui reçoivent AGAMREE et un traitement concomitant par curarisants (p. ex., le pancuronium) ou les patients qui présentent des troubles de la transmission neuromusculaire (p. ex., myasthénie grave) peuvent présenter un risque accru de myopathie aiguë. Cette myopathie aiguë est généralisée, peut toucher les muscles oculaires et respiratoires et peut entraîner une quadriparésie. L'amélioration clinique ou le rétablissement après l'arrêt du traitement par AGAMREE peut nécessiter des semaines, voire des années.

Nécrose avasculaire

Les corticostéroïdes peuvent provoquer une nécrose avasculaire.

Système nerveux

AGAMREE doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de troubles convulsifs. Des cas de lipomatose épidurale ont été signalés chez des patients traités par glucocorticoïdes (y compris des enfants).

Accès pernicieux à forme cérébrale

Éviter les corticostéroïdes comme AGAMREE chez les patients qui présentent un accès pernicieux à forme cérébrale.

Fonction visuelle

L'utilisation de glucocorticoïdes comme AGAMREE peut provoquer des cataractes sous-capsulaires postérieures, un glaucome susceptible d'endommager les nerfs optiques et une chorioretinopathie séreuse centrale susceptible d'entraîner un décollement de la rétine, et augmenter le risque d'infections oculaires secondaires causées par des bactéries, des champignons ou des virus.

La pression intraoculaire peut être élevée chez les patients prenant des glucocorticoïdes. Si le traitement par AGAMREE se poursuit pendant plus de 6 semaines, surveiller la pression intraoculaire.

Les glucocorticoïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'herpès oculaire en raison du risque de perforation de la cornée.

Fonction psychiatrique

Des effets indésirables psychiatriques potentiellement graves peuvent survenir avec les corticostéroïdes à action générale comme AGAMREE. Les symptômes apparaissent généralement quelques jours ou quelques semaines après le début du traitement et peuvent être liés à la dose. Ces effets peuvent s'atténuer après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement, bien qu'un traitement pharmacologique puisse être nécessaire.

Dans le cadre de l'étude pivot, des effets indésirables psychiatriques ont été signalés chez 21 % des patients recevant AGAMREE à 6 mg/kg, chez 10 % des patients recevant AGAMREE à 2 mg/kg et chez 14 % des patients recevant le placebo. Les effets indésirables psychiatriques signalés avec AGAMREE se sont résolus sans nécessiter de traitement ou l'arrêt du médicament.

Chez les enfants recevant des corticostéroïdes, les effets indésirables psychiatriques se traduisent habituellement par des symptômes d'hyperactivité, notamment une irritabilité, un comportement agressif, une fréquence accrue des crises de colère et sautes d'humeur, et des troubles du sommeil pendant le traitement. Chez les adultes, les effets indésirables psychiatriques associés aux

corticostéroïdes se traduisent habituellement par des symptômes hypomaniaques ou maniaques (p. ex., euphorie, insomnie, sautes d'humeur) pendant le traitement et par des épisodes dépressifs après l'arrêt du traitement. Informer les patients ou les aidants de la possibilité de changements de comportement et d'humeur et les encourager à consulter un médecin en cas d'apparition de symptômes psychiatriques, en particulier si l'on soupçonne une humeur dépressive ou des idées suicidaires.

Fonction rénale

Les corticostéroïdes comme AGAMREE peuvent entraîner une hausse de la tension artérielle, une rétention d'eau et de sel, et une augmentation de l'excrétion de potassium et de calcium. Surveiller la tension artérielle et rechercher tout signe ou symptôme de surcharge de volume. Surveiller les taux sériques de potassium. Une restriction de l'apport alimentaire en sel et une supplémentation en potassium peuvent être nécessaires.

7.1. Populations particulières

7.1.1. Grossesse

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'AGAMREE pendant la grossesse. AGAMREE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par AGAMREE.

Effets indésirables fœtaux et néonataux

Les nourrissons nés de mères ayant reçu des corticostéroïdes pendant la grossesse doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler tout signe d'insuffisance surrénale, comme une mauvaise alimentation et un retard de croissance, une irritabilité, une faiblesse et des vomissements, et doivent être pris en charge en conséquence.

Des effets indésirables sur le développement, y compris des fentes orofaciales (fente labiale, avec ou sans fente palatine), un retard de croissance intra-utérin et une diminution du poids à la naissance, ont été signalés lors de l'utilisation de corticostéroïdes par la mère pendant la grossesse. Le retard de croissance intra-utérin et la diminution du poids à la naissance semblent liés à la dose.

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec AGAMREE.

Des études sur la reproduction animale menées avec des corticostéroïdes chez des souris, des rates, des hamsters et des lapines gravides à des doses pertinentes sur le plan clinique ont montré une incidence accrue de fentes palatines. Une augmentation de la mortalité embryofœtale, un retard de croissance intra-utérin et une constriction du canal artériel ont été observés chez certaines espèces animales.

7.1.2. Allaitement

On ne dispose d'aucune donnée sur l'excrétion du vamorolone et de ses métabolites dans le lait maternel ni sur ses effets sur la production de lait. Les corticostéroïdes administrés par voie générale passent dans le lait maternel et peuvent inhiber la croissance, entraver la production endogène de corticostéroïdes ou provoquer d'autres effets indésirables.

On ne peut exclure un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons. L'allaitement devrait être interrompu pendant le traitement par AGAMREE.

7.1.3. Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (de 4 ans à < 18 ans) : AGAMREE n'a été étudié que chez l'enfant. L'innocuité et l'efficacité d'AGAMREE pour le traitement de la DMD ont été établies chez les patients de 4 ans et plus. L'utilisation d'AGAMREE chez les enfants et les adolescents est appuyée par une étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et comparateur actif dans le cadre de laquelle 60 garçons âgés de 4 ans à moins de 7 ans ont été traités avec AGAMREE (voir [14 Études cliniques](#)). L'utilisation d'AGAMREE chez les patients âgés de 7 ans à moins de 18 ans est étayée par des résultats d'efficacité et d'innocuité chez des patients âgés de 4 ans à moins de 7 ans atteints de DMD, et par des données de pharmacocinétique et d'innocuité chez des patients âgés de 7 ans à moins de 18 ans (voir [8 Effets indésirables](#) et [10 Pharmacologie clinique](#)).

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de 4 ans n'ont pas été établies.

7.1.4. Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'utilisation d'AGAMREE chez les personnes âgées n'a pas été étudiée.

8. Effets indésirables

8.1. Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec le vamorolone à 6 mg/kg/jour chez les patients âgés de 4 ans à moins de 7 ans traités pendant 24 semaines dans l'étude contrôlée par placebo sont les suivants : traits cushingoïdes (29 %), douleur abdominale (18 %), vomissements (14 %), carence en vitamine D (11 %), augmentation du poids (11 %), irritabilité (11 %), diarrhée (7 %), augmentation de l'appétit (7 %), céphalées (7 %) et maladies liées au diabète (4 %). Les effets indésirables graves signalés avec le vamorolone à 6 mg/kg/jour comprennent un cas de rhabdomyolyse et un cas d'hépatite aiguë.

Les facteurs qui influencent la fréquence ou la gravité d'une réaction comprennent l'âge et la dose. Des effets indésirables dépendants de la dose (notamment symptômes gastro-intestinaux, vomissements, prise de poids, traits cushingoïdes, maladies liées au diabète, carence en vitamine D et irritabilité) ont été plus fréquents avec la dose de 6 mg/kg qu'avec la dose de 2 mg/kg. Une inhibition surrénalienne (taux de cortisol matinal < 100 nmol/L, indiquant une insuffisance surrénale) dépendante de la dose a été signalée chez 93 % des patients ayant reçu le vamorolone à 6 mg/kg, 26 % des patients ayant reçu le vamorolone à 2 mg/kg et 4 % des patients ayant reçu le placebo.

Les effets indésirables étaient plus fréquents chez les jeunes enfants (< 5 ans) et comprenaient l'inhibition surrénalienne (50 %), les troubles psychiatriques (comportement agressif [10 %], irritabilité [10 %] et sautes d'humeur [10 %]), la baisse du taux de cortisol (10 %) et les troubles gastro-intestinaux (douleur abdominale [10 %], diarrhée [10 %] et vomissements [13 %]).

Les effets indésirables ayant entraîné des interventions comprennent : réduction de la dose due à une augmentation du poids (22 %), des traits cushingoïdes et une irritabilité (1 cas), et arrêt du traitement dû à une rhabdomyolyse (1 cas) et à une hépatite aiguë (1 cas).

8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

8.2.1. Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Les essais cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence

observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Les données relatives à l'innocuité sur lesquelles ont porté les analyses ont été recueillies auprès de 118 patients de sexe masculin âgés de 4 ans à < 7 ans atteints de DMD et répartis de façon aléatoire pour recevoir le vamorolone à 2 mg/kg/jour (30 garçons) ou à 6 mg/kg/jour (28 garçons), la prednisone (31 garçons) ou le placebo (29 garçons) une fois par jour pendant une durée pouvant aller jusqu'à 24 semaines (étude VBP15-004) [voir [14 Études cliniques](#)].

Le Tableau 2 présente les effets indésirables fréquents signalés chez ≥ 2 patients (environ 7 %) et plus fréquemment dans l'un ou l'autre des groupes AGAMREE que dans le groupe placebo.

Tableau 2 – Effets indésirables signalés chez ≥ 7 % des patients âgés de 4 ans à < 7 ans traités par AGAMREE sur une période de 24 semaines, et plus fréquemment que chez les patients recevant le placebo

Système d'organes Terme privilégié	AGAMREE 6 mg/kg N = 28 n (%)	AGAMREE 2 mg/kg N = 30 n (%)	Placebo N = 29 n (%)
Affections endocriniennes			
Traits cushingoïdes	8 (29)	2 (7)	0
Affections gastro-intestinales			
Douleur abdominale*	5 (18)	3 (10)	3 (10)
Vomissements	4 (14)	5 (17)	2 (7)
Constipation	1 (4)	3 (10)	2 (7)
Diarrhée	2 (7)	1 (3)	1 (3)
Lésions			
Chute	3 (11)	0	1 (3)
Infections			
Rhinite	2 (7)	1 (3)	1 (3)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Carence en vitamine D	3 (11)	2 (7)	0
Augmentation du poids	3 (11)	0	1 (3)
Augmentation de l'appétit	2 (7)	1 (3)	1 (3)
Affections du système nerveux			
Céphalées	2 (7)	2 (7)	1 (3)
Contusion	0	3 (10)	0
Hyperactivité psychomotrice	0	2 (7)	0
Affections psychiatriques			
Irritabilité	3 (11)	0	0
Trouble du comportement	1 (4)	2 (7)	1 (3)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (7)	6 (20)	4 (14)
Toux	2 (7)	3 (10)	1 (3)
Congestion nasale	1 (4)	0	0

* « Douleur abdominale » englobe les termes privilégiés « douleur abdominale » et « douleur

abdominale haute ».

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Effets indésirables peu fréquents signalés à une fréquence $\geq 2\%$ et $\leq 7\%$ chez des garçons âgés de 4 ans à < 7 ans traités par AGAMREE dans l'ensemble des études cliniques :

Affections cardiovasculaires : troubles cardiaques (dysfonction ventriculaire gauche)

Affections de l'oreille et du labyrinthe : douleur à l'oreille

Affections endocriniennes : hypothyroïdie

Affections gastro-intestinales : caries dentaires, reflux gastro-œsophagien, nausées, mal de dents

Troubles généraux : fatigue, maladie pseudo-grippale, pyrexie

Affections hépatobiliaires : hépatite aiguë, hyperbilirubinémie

Affections du système immunitaire : hypersensibilité médicamenteuse, allergie saisonnière

Infections et infestations : oxyurose, gastroentérite virale, impétigo, pharyngite, virus respiratoire syncytial

Lésions, intoxications et complications d'interventions : fractures, lésions aux membres, foulure musculaire, lacération cutanée, lésion dentaire

Investigations : hausse de la tension artérielle, baisse du taux de cortisol, diminution de la fraction d'éjection, diminution du taux de ferritine sérique

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperuricémie

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, diminution de la mobilité, ostéopénie, contracture tendineuse, tendinite

Affections du système nerveux : sommeil de mauvaise qualité

Affections psychiatriques : agitation, anxiété, insomnie, altération de l'humeur, modification de la personnalité

Affections du rein et des voies urinaires : chromaturie, urgenturie, myoglobulinurie, pollakiurie, protéinurie, incontinence urinaire

Affections des organes de reproduction : douleur pénienne, trouble du pénis

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : rhinite allergique, congestion nasale et des voies respiratoires

Affection de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite périorale, éruption cutanée, hyperpigmentation cutanée

Affections vasculaires : bouffées congestives, pâleur

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Certains médicaments peuvent interagir avec AGAMREE (voir [9 Interactions médicamenteuses](#)). Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 augmentent l'exposition au vamorolone. Conseiller aux patients et/ou aux aidants d'informer leur professionnel de la santé de tous les médicaments qu'ils prennent, y compris les médicaments en vente libre (comme l'insuline, l'aspirine ou d'autres AINS), les suppléments alimentaires et les produits à base de plantes médicinales. Informer les patients et/ou les aidants que d'autres traitements, un ajustement posologique et/ou des examens particuliers pourraient être nécessaires pendant le traitement.

9.3 Interactions médicament-comportement

AGAMREE ne devrait pas affecter la capacité à conduire, à faire du vélo ou à utiliser des machines. L'interaction d'AGAMREE avec les risques comportementaux individuels (p. ex., tabagisme, consommation de cannabis ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4 Interactions médicament-médicament

L'administration concomitante d'AGAMREE avec de l'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, augmente l'exposition au vamorolone (voir [10 Pharmacologie clinique](#)). Réduire la dose d'AGAMREE en cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., clarithromycine, rifampicine) [voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)]. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'AGAMREE avec des inhibiteurs modérés ou faibles du CYP3A4.

Les inducteurs puissants du CYP3A4 ou du récepteur PXR (*pregnane X receptor*) [p. ex., carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, millepertuis] peuvent réduire les concentrations plasmatiques de vamorolone et compromettre son efficacité. Il faut donc envisager d'utiliser d'autres traitements qui ne sont pas des inducteurs puissants du CYP3A4 ou du PXR. Il faut également faire preuve de prudence en cas d'utilisation concomitante d'inducteurs modérés du PXR ou du CYP3A4, car ils sont eux aussi susceptibles d'entraîner une baisse cliniquement pertinente de l'exposition au vamorolone.

Substrats des UGT

Le risque d'interactions médicamenteuses avec des UDP-glucuronosyltransférases (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.

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.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Classe thérapeutique	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments utilisés pour traiter les convulsions et la douleur neuropathique (p. ex., carbamazépine, phénytoïne)	T	Les inducteurs puissants du CYP3A4 ou du PXR réduisent la concentration plasmatique de vamorolone, résultant en une inefficacité thérapeutique.	D'autres traitements qui ne sont pas des inducteurs puissants de l'activité du CYP3A4 doivent être envisagés.
Triazoles antifongiques (p. ex., itraconazole, voriconazole)	EC	Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent augmenter la concentration plasmatique de vamorolone.	En cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose recommandée de vamorolone est de 4 mg/kg/jour.
Antibiotiques macrolides ou « kétolides » (p. ex., clarithromycine, télithromycine)	T	Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent augmenter la concentration plasmatique de vamorolone.	En cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose recommandée de vamorolone est de 4 mg/kg/jour.
Antibiotiques de la classe des rifamycines (p. ex., rifampicine)	T	Les inducteurs puissants du CYP3A4 ou du PXR réduisent la concentration plasmatique de vamorolone, résultant en une inefficacité thérapeutique.	D'autres traitements qui ne sont pas des inducteurs puissants de l'activité du CYP3A4 doivent être envisagés.
Antagonistes des minéralocorticoïdes (p. ex., spironolactone et éplérénone)	T	Risque accru d'hyperkaliémie.	Il est recommandé de surveiller les taux de potassium un mois après le début du traitement concomitant par le vamorolone et un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes. En cas d'hyperkaliémie, une réduction de la dose de l'antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes doit être envisagée.

Légende : EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

La consommation de pamplemousse et de jus de pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par AGAMREE, car elle peut modifier l'effet du médicament. Ce médicament peut être pris avec ou sans nourriture.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), un médicament à base de plantes médicinales utilisé pour traiter la dépression et les troubles émotionnels, peut modifier l'effet du médicament et son utilisation doit donc être évitée.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les glucocorticoïdes peuvent inhiber les réactions aux tests cutanés.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Le vamorolone est un corticostéroïde qui se lie de façon sélective au récepteur des glucocorticoïdes, déclenchant ainsi des effets anti-inflammatoires par la transrépression médiée par NF- κ B. De plus, le vamorolone inhibe l'activation du récepteur des minéralocorticoïdes par l'aldostérone. En raison de sa structure particulière, le vamorolone n'est probablement pas un substrat pour les 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénases. On ignore le mécanisme précis par lequel le vamorolone exerce ses effets thérapeutiques chez les patients atteints de DMD.

10.2 Pharmacodynamie

Dans le cadre des études cliniques, le vamorolone a entraîné une diminution dépendante de la dose du taux de cortisol matinal.

Électrophysiologie cardiaque

Chez les adultes en bonne santé, le vamorolone n'entraîne pas d'augmentation moyenne de l'intervalle QTc > 20 millisecondes (ms) à 1,6 fois la dose recommandée approuvée.

10.3 Pharmacocinétique

Le vamorolone est bien absorbé et rapidement distribué dans les tissus. La principale voie d'élimination est le métabolisme, suivi de l'excrétion subséquente de métabolites dans l'urine et les matières fécales. Les propriétés pharmacocinétiques sont linéaires et l'exposition au vamorolone augmente proportionnellement avec des doses uniques (de 0,1 à 20 mg/kg) ou multiples (de 0,25 à 20 mg/kg). Le vamorolone ne s'accumule pas en cas d'administration répétée après une dose quotidienne unique.

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du vamorolone chez des adultes de sexe masculin en bonne santé

Dose unique moyenne	Paramètres ¹					
	C _{max} ng/mL	T _{max} h	t _½ h	ASC _{0-∞} ng·h/mL	CL/F mL/h/kg	V _d mL/kg
6 mg/kg	1476	1,25	2,23	5125	1171	3768

¹ Moyenne géométrique, sauf pour le T_{max} pour lequel la médiane est indiquée.

Tableau 5 – Paramètres pharmacocinétiques estimés par modèle chez un patient type atteint de DMD dont le poids corporel est de 20 kg et qui a été nourri

Dose unique moyenne	C _{max} ng/mL	T _{max} h	t _½ h	ASC _{éé} ng·h/mL	CL L/h	V _d L
2 mg/kg	185	2,4	1,945	981	57,89	162,4
6 mg/kg	555	2,4	1,945	2944	57,89	162,4

Absorption

Effet des aliments

L'administration concomitante de vamorolone (2 mg/kg) et d'un repas riche en matières grasses et en calories a réduit la C_{max} de 18 %, augmenté l'aire sous la courbe (ASC) de 13 % et retardé le T_{max} d'une heure. L'administration concomitante de vamorolone (2 mg/kg) et d'un repas faible en matières grasses et en calories a réduit la C_{max} de 4 %, augmenté l'ASC de 14 % et retardé le T_{max} d'une heure. Après l'administration orale avec des aliments, le T_{max} médian est d'environ 2 heures (intervalle de 0,5 à 5 heures) [voir [4 Posologie et administration](#)].

Distribution

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, le volume apparent de distribution du vamorolone chez un patient atteint de DMD pesant 20 kg et prenant AGAMREE avec un repas est de 162 L. La fixation protéique est de 88,1 % *in vitro*. Le rapport sang/plasma est d'environ 0,87.

Métabolisme

Le vamorolone est métabolisé par plusieurs voies métaboliques de phases I et II, comme la glucuroconjugaison, l'hydroxylation et la réduction. Les principaux métabolites plasmatiques et urinaires se forment par glucuroconjugaison directe, ainsi que par hydrogénation avec glucuroconjugaison subséquente. Le métabolisme du vamorolone est médié par les enzymes CYP3A4/5, CYP2C8, UGT1A3, UGT2B7 et UGT2B17.

Élimination

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, la clairance du vamorolone chez un patient atteint de DMD pesant 20 kg et prenant AGAMREE avec un repas est de 58 L/h. La demi-vie d'élimination terminale du vamorolone est d'environ 2 heures.

Environ 30 % de la dose de vamorolone sont excrétés dans les matières fécales (15,4 % sous forme inchangée) et 48 % de la dose de vamorolone sont excrétés dans l'urine sous forme de métabolites (< 1 % sous forme inchangée). Les principaux métabolites présents dans l'urine sont les glucuronides.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents** : Chez les enfants âgés de 4 ans à moins de 7 ans ayant reçu 6 mg/kg d'AGAMREE par jour pendant 14 jours, la C_{max} du vamorolone était de 970 ng/mL et l' ASC_{24} de 3606 ng•h/mL. D'autre part, la pharmacocinétique du vamorolone a été décrite chez des patients atteints de DMD âgés de 7 ans à moins de 18 ans aux doses de 2 mg/kg/jour et de 6 mg/kg/jour, et des paramètres pharmacocinétiques comparables ont été observés dans les deux groupes d'âge.
- **Personnes âgées** : L'utilisation d'AGAMREE chez les personnes âgées n'a pas été étudiée.
- **Sexe** : Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du vamorolone en fonction du sexe.
- **Grossesse ou allaitement** : On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation du vamorolone chez la femme enceinte. On ne dispose d'aucune donnée sur l'excrétion du vamorolone ou de ses métabolites dans le lait maternel.

- **Origine ethnique** : Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du vamorolone en fonction de la race ou de l'origine ethnique.
- **Insuffisance hépatique** : L'effet de l'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) sur le vamorolone a été étudié chez l'être humain. Les valeurs de la C_{max} et de l' ASC_{0-inf} du vamorolone étaient environ 1,7 et 2,6 fois plus élevées chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée que chez les adultes sains appariés selon l'âge, le poids et le sexe. La dose recommandée d'AGAMREE chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) à modérée (classe B de Child-Pugh) est de 2 mg/kg par voie orale une fois par jour avec ou sans repas, sans dépasser la dose quotidienne maximale de 80 mg pour les patients pesant plus de 40 kg.

L'utilisation du vamorolone chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) n'a pas été étudiée.

- **Insuffisance rénale** : On ne dispose d'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.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Les flacons doivent être conservés en position verticale à température ambiante (de 15 °C à 30 °C) dans l'emballage d'origine.

Après l'ouverture, conserver le flacon en position verticale au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C. Ne pas congeler. Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

Jeter la suspension orale AGAMREE non utilisée 3 mois après l'ouverture du flacon.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

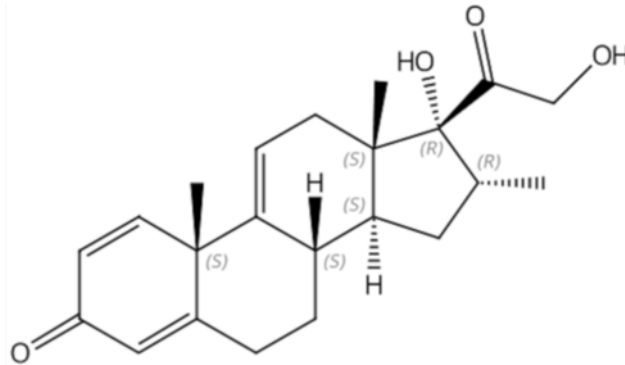
Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : Vamorolone

Nom chimique : (16 α)-17,21-Dihydroxy-16-méthylprégna-1,4,9(11)-triène-3,20-dione

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₂H₂₈O₄ et 356,46 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : poudre blanche à blanc cassé. Le vamorolone est librement soluble dans le méthanol et le dioxane, et peu soluble dans l'éthanol et l'acétone.

14. Études cliniques

Tableau 6 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
VBP15-004	Étude à répartition aléatoire, à double insu, avec groupes parallèles,	<u>Période 1 : semaines 1 à 24, par voie orale</u> PBO PRED à 0,75 mg/kg/jour VAM à 2 mg/kg/jour VAM à 6 mg/kg/jour	121	5,4 ans (de 4 à < 7)	Masculin

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
	contrôlée par placebo et comparateur actif	<u>Période 2 : semaines 24 à 48, par voie orale</u> VAM vs PBO (rapport 1:1) (2 mg/kg/jour ou 6 mg/kg/jour) PRED vs VAM (rapport 1:1) (2 mg/kg/jour ou 6 mg/kg/jour) Poursuite du VAM à 2 mg/kg/jour Poursuite du VAM à 6 mg/kg/jour	114		
VBP15-006	Étude ouverte de phase II à doses multiples visant à évaluer l'innocuité, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'efficacité exploratoire du vamorolone	Doses quotidiennes de 2 mg/kg ou de 6 mg/kg chez des garçons âgés de 2 ans à < 4 ans n'ayant jamais reçu de corticostéroïdes, et chez des garçons âgés de 7 ans à < 18 ans atteints de DMD ayant déjà reçu un traitement par des glucocorticoïdes ou n'en ayant jamais reçu	20 34	De 2 à < 4 ans De 7 à < 18 ans	Masculin

PBO : placebo; VAM : vamorolone

14.1 Études cliniques par indication

L'efficacité d'AGAMREE pour le traitement de la DMD a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, avec groupes parallèles, contrôlée par placebo et comparateur actif d'une durée de 24 semaines (période 1) suivie d'une phase de prolongation à double insu (période 2). La population était constituée de 121 enfants de sexe masculin âgés de 4 ans à < 7 ans au moment de l'inscription à l'étude. Ces enfants avaient reçu un diagnostic confirmé de DMD, n'avaient jamais pris de corticostéroïdes et étaient capables de marcher.

Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir l'un des traitements suivants : vamorolone à 6 mg/kg/jour (n = 30), vamorolone à 2 mg/kg/jour (n = 30), prednisone à 0,75 mg/kg/jour (n = 31) ou placebo (n = 30). Après 24 semaines (période 1; analyse principale de l'efficacité), les patients qui recevaient de la prednisone ou un placebo ont été de nouveau répartis de façon aléatoire selon un schéma de répartition aléatoire initial défini, pour recevoir le vamorolone à 6 mg/kg/jour ou le

vamorolone à 2 mg/kg/jour pendant 20 semaines supplémentaires de traitement (après la période de diminution progressive de la dose de 3 semaines; période 2).

L'efficacité a été évaluée en mesurant l'évolution de la vitesse de mise en position debout (TTSTAND) entre le début de l'étude et la 24^e semaine chez les patients du groupe vomorolone à 6 mg/kg/jour par rapport aux patients du groupe placebo. Une analyse hiérarchique prédéfinie des critères d'évaluation secondaires pertinents a consisté en l'évolution par rapport aux valeurs initiales de la vitesse TTSTAND chez les patients du groupe vomorolone à 2 mg/kg/jour par rapport aux patients du groupe placebo et de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TM6M) chez les patients du groupe vomorolone à 6 mg/kg/jour, puis chez les patients du groupe vomorolone à 2 mg/kg/jour par rapport aux patients du groupe placebo, et de la vitesse au test du temps nécessaire pour courir/marcher sur 10 mètres (TTRW) chez les patients du groupe vomorolone à 6 mg/kg/jour puis chez les patients du groupe vomorolone à 2 mg/kg/jour.

Résultats de l'étude

Le traitement par le vomorolone à 6 mg/kg/jour et à 2 mg/kg/jour a entraîné une amélioration statistiquement significative de la vitesse TTSTAND et de la distance parcourue au TM6M entre le début de l'étude et la 24^e semaine par rapport au placebo (voir le Tableau 7).

Aucune différence cliniquement pertinente de l'efficacité du vomorolone n'a été observée à la semaine 24 entre la dose de 2 mg/kg/jour et la dose de 6 mg/kg/jour.

Tableau 7 – Résultats des paramètres clés à la 24^e semaine chez les sujets atteints de dystrophie musculaire de Duchenne dans l'étude VBP15-004

	VBP15-004			Valeur <i>p</i>
	Vamorolone (mg/kg)	Placebo	Différence entre les traitements corrigée ^a (IC à 95 %)	
Paramètre principal				
Vitesse TTSTAND (mètres/seconde) avec le vomorolone à 6 mg/kg Variation de la MMC (ET) par rapport aux valeurs initiales	0,0483 (0,0136) N = 27	-0,0120 (0,0135) N = 28	0,0603 ^b (0,0230; 0,0976) ^b	0,0018
Paramètres secondaires clés				
Vitesse TTSTAND (mètres/seconde) avec le vomorolone à 2 mg/kg Variation de la MMC (ET) par rapport aux valeurs initiales	0,0328 (0,0131) N = 29	-0,0120 (0,0135) N = 28	0,0449 ^b (0,0082; 0,0816)	0,0171
Distance parcourue au TM6M (mètres) avec le vomorolone à 6 mg/kg Variation de la MMC (ET) par rapport aux valeurs initiales	28,3408 (9,5565) N = 20	-13,2450 (10,0384) N = 19	41,5858 ^b (14,2320; 68,9396)	0,0033

	VBP15-004			Valeur <i>p</i>
	Vamorolone (mg/kg)	Placebo	Différence entre les traitements corrigée ^a (IC à 95 %)	
Distance parcourue au TM6M (mètres) avec le vamorolone à 2 mg/kg Variation de la MMC (ET) par rapport aux valeurs initiales	23,8792 (9,6944) N = 20	-13,2450 (10,0384) N = 19	37,1243 ^b (9,5528; 64,6957)	0,0089
Vitesse TTRW (mètres/seconde) avec le vamorolone à 6 mg/kg Variation de la MMC (ET) par rapport aux valeurs initiales	0,2578 (0,0542) N = 25	0,0140 (0,0556) N = 24	0,2439 ^b (0,0932; 0,3945)	0,0018
Vitesse TTRW (mètres/seconde) avec le vamorolone à 2 mg/kg Variation de la MMC (ET) par rapport aux valeurs initiales	0,1413 (0,0554) N = 24	0,0140 (0,0556) N = 24	0,1273 (-0,0262; 0,2809)	0,1031

Vitesse TTSTAND = 1/TTSTAND; elle est exprimée en élévations/seconde.

a. Selon un modèle mixte à mesures répétées basé sur le maximum de vraisemblance restreint (REML) et ajusté en fonction des facteurs de stratification de la répartition aléatoire

b. Statistiquement significatif après correction pour la multiplicité pour la comparaison entre le vamorolone et le placebo ($p < 0,05$)

IC : intervalle de confiance; TM6M : test de marche de 6 minutes; TTRW : temps nécessaire pour courir/marcher (*Time To Run/Walk*); TTSTAND : temps de mise en position debout (*Time To Stand*).

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

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. L'inflammation/la nécrose hépatique focale observée chez les deux espèces pourrait être secondaire à l'hypertrophie hépatocellulaire et à la vacuolisation contenant des accumulations de glycogène et de lipides qui reflètent probablement la stimulation de la gluconéogenèse. L'administration à long terme de vamorolone a également provoqué une atrophie de la corticosurrénale chez les souris et les chiens, attribuable à la suppression connue de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien par les glucocorticoïdes. L'activité anti-inflammatoire primaire du vamorolone a également contribué à une déplétion légère à modérée 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, ainsi que les modifications lymphoïdes chez les souris et les chiens, sont apparus sans marge de sécurité par rapport à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) d'après l'ASC.

Génotoxicité

Le vamorolone n'a exercé aucun potentiel génotoxique dans la batterie de tests standard.

Cancérogénicité

Le vamorolone n'a pas fait l'objet d'études de cancérogénicité, mais l'absence de lésions prénéoplasiques dans les études de toxicité à long terme et l'expérience acquise avec d'autres glucocorticoïdes n'indiquent pas de risque cancérogène particulier.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Aucune étude standard de toxicité pour la reproduction et le développement n'a été réalisée. Dans le cadre de l'étude de toxicité chronique menée chez les souris, le vamorolone n'a pas eu d'effet négatif sur le développement des spermatozoïdes et des tissus reproducteurs. Après une administration chronique chez les chiens, des dégénérescences incomplètement réversibles des spermatocytes/spermatides ont été observées dans les testicules, entraînant une oligospermie et des débris de cellules germinales dans les épидидymes. De plus, la prostate était réduite et contenait moins de produit sécrétoire. Chez les chiens, l'administration répétée à long terme chez les femelles a également entraîné une absence bilatérale partiellement réversible de corps jaunes dans les ovaires. L'inhibition de la fertilité des mâles et des femelles est attribuable à l'interférence connue du traitement à long terme par les glucocorticoïdes avec l'axe hypothalamo-pituitaire-gonadique et est survenue sans marge de sécurité selon l'ASC pour l'être humain par rapport à la DMRH.

Toxicité juvénile

Les principaux organes affectés par le vamorolone chez les jeunes souris mâles et femelles étaient les mêmes que chez les adultes, avec notamment l'atrophie corticosurrénalienne et la dégénérescence/nécrose hépatocellulaire indésirable liée au vamorolone. Les effets liés au vamorolone exclusivement observés chez les jeunes souris étaient des réductions non indésirables de la longueur du tibia et du corps chez les mâles et les femelles; elles ont été attribuées à l'induction d'une croissance plus lente. Une hypertrophie des cellules acineuses des glandes salivaires mandibulaires a également été détectée chez les femelles. Tandis que le retard de croissance est un effet bien connu associé au traitement des enfants par les glucocorticoïdes, la pertinence des observations relatives aux glandes salivaires pour les enfants n'est pas connue. À la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour la toxicité générale chez les jeunes souris mâles et femelles, il n'existe aucune marge de sécurité en ce qui concerne l'exposition humaine à la DHMR.

L'administration orale de vamorolone (aux doses de 0, 15, de 30 ou de 100 mg/kg/jour) à de jeunes souris des jours 21 à 81 après la naissance n'a entraîné aucun effet indésirable sur la fonction neurocomportementale, la maturation sexuelle ou la fonction reproductive. Une atrophie de la corticosurrénale, une dégénérescence/nécrose du foie et une diminution des lymphocytes dans les tissus lymphatiques ont été observées à toutes les doses. Aucune dose sans effet n'a été identifiée pour la toxicité générale. Les expositions plasmatiques (ASC) à la plus faible dose testée (15 mg/kg/jour) étaient inférieures à celles observées chez l'être humain à la dose maximale recommandée (240 mg/jour).

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **AGAMREE**^{MC}

suspension orale de vamorolone

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **AGAMREE**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'**AGAMREE**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert **AGAMREE** :

AGAMREE est utilisé pour traiter la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez les patients de 4 ans et plus.

Comment fonctionne **AGAMREE** :

La DMD est une maladie génétique causée par des anomalies dans un gène spécifique qui produit normalement une protéine qui maintient les muscles en bonne santé et forts. Chez les patients atteints de DMD, cette protéine n'est pas générée, et l'organisme est incapable de produire de nouvelles cellules musculaires ou de remplacer le muscle endommagé. Les muscles du corps s'affaiblissent donc au fil du temps. **AGAMREE** est utilisé pour stabiliser la force musculaire chez les patients atteints de DMD.

La structure d'**AGAMREE** est semblable à celle d'un groupe de médicaments appelés glucocorticoïdes et corticostéroïdes. Il diminue la réaction de l'organisme à certaines maladies, réduit l'inflammation et modifie le fonctionnement du système immunitaire.

Les ingrédients d'**AGAMREE** sont :

Ingrédient médicamenteux : vamorolone

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), acide citrique (monohydraté), benzoate de sodium, eau purifiée, glycérine/glycérol, gomme de xanthane, huile d'orange, octanal, phosphate disodique (anhydre), sucralose et terpènes d'orange.

AGAMREE se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Suspension orale de 40 mg/mL

N'utilisez pas **AGAMREE** dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au vamorolone ou à tout autre corticostéroïde, ou à l'un des ingrédients non médicinaux d'**AGAMREE** (voir **Les ingrédients d'AGAMREE sont :**);
- vous avez de graves problèmes au foie;
- vous avez reçu un type de vaccin appelé vaccin vivant ou vaccin vivant atténué au cours des 6 dernières semaines. Vous ne devez pas recevoir ce type de vaccin pendant le traitement par **AGAMREE**.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser AGAMREE, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez déjà eu ou avez actuellement une infection, comme l'herpès, la varicelle, la tuberculose, une infection par un parasite (nématode) ou des infections fongiques. **Si vous ou votre enfant êtes exposé à la rougeole ou à la varicelle pendant le traitement par AGAMREE, consultez immédiatement votre professionnel de la santé. Des effets secondaires graves, voire mortels, peuvent survenir si vous ou votre enfant n'avez pas déjà eu ces infections;**
- avez reçu un vaccin récemment ou êtes sur le point d'en recevoir un;
- avez un problème de coagulation du sang ou avez déjà eu un caillot sanguin;
- avez un problème cardiaque, comme une insuffisance cardiaque;
- faites de la rétention d'eau (œdème);
- souffrez d'hypertension artérielle;
- avez les os fragiles (ostéoporose);
- avez des problèmes au foie ou aux reins;
- êtes atteint d'un trouble de la thyroïde (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie);
- présentez de faibles taux de potassium ou de calcium dans le sang;
- souffrez de diabète;
- avez une myasthénie grave, une maladie qui entraîne graduellement une douleur et une faiblesse musculaires;
- avez des problèmes aux yeux, comme un glaucome, une cataracte, une infection par le virus de l'herpès ou tout problème touchant la rétine;
- êtes atteint de la maladie de Cushing;
- êtes atteint de problèmes de santé mentale, comme l'irritabilité;
- êtes atteint d'un cancer de la peau (sarcome de Kaposi);
- avez une tumeur des glandes surrénales (phéochromocytome);
- avez des problèmes d'estomac ou d'intestins, comme des ulcères ou une colite ulcéreuse;
- avez un système immunitaire affaibli. Consultez votre professionnel de la santé si vous pensez avoir une infection, car AGAMREE peut augmenter votre risque d'infection ou masquer les signes d'une infection;
- êtes porteur de l'hépatite B (maladie du foie);
- souffrez de convulsions (crises d'épilepsie) ou d'autres problèmes neurologiques.

Autres mises en garde :

- **Insuffisance surrénale :** AGAMREE peut empêcher le corps de répondre correctement au stress et aux maladies. L'insuffisance surrénale survient lorsque le corps ne produit pas assez de cortisol, une hormone du stress importante pour de nombreuses fonctions corporelles. Cela peut se manifester par des symptômes tels que fatigue, faiblesse, agitation, nausées, vomissements, maux de tête, étourdissements, faiblesse musculaire ou douleurs articulaires, et peut entraîner le décès. Consultez votre professionnel de la santé si vous présentez un ou plusieurs de ces symptômes pendant le traitement par AGAMREE.
 - Ne diminuez pas la dose d'AGAMREE et n'arrêtez pas de prendre AGAMREE sans en parler à votre professionnel de la santé. Si vous réduisez rapidement la dose ou arrêtez

soudainement le traitement pendant quelques jours, vous pourriez présenter une insuffisance surrénale qui pourrait mettre votre vie en danger.

- En cas de stress inhabituel (par exemple, infection aiguë, lésions traumatiques ou intervention chirurgicale majeure), vous devrez peut-être prendre un corticostéroïde supplémentaire pour éviter une insuffisance surrénale. Adressez-vous à votre professionnel de la santé pour savoir ce que vous devez faire en cas de stress inhabituel ou si vous devez subir une intervention chirurgicale (dentaire ou autre).
- Parlez avec votre professionnel de la santé de la carte d'alerte du patient pour AGAMREE, qui contient des informations importantes relatives à la sécurité d'emploi, notamment sur la reconnaissance précoce des signes et des symptômes d'une crise surrénalienne et son traitement. Ayez cette carte sur vous en tout temps. Vous pouvez également obtenir cette carte par télécopieur (+1-888-789-9596), par téléphone (+1-833-294-7033) ou par courriel (agamree@programsupport.ca).

- **Immunosuppression** : AGAMREE peut :

- masquer les symptômes d'une infection;
- réactiver des infections latentes;
- aggraver les infections existantes;
- causer des infections en diminuant la résistance de l'organisme.

Contactez votre professionnel de la santé si vous pensez avoir une infection pendant le traitement par AGAMREE.

- **Gain de poids** : AGAMREE peut entraîner une augmentation de l'appétit et un gain de poids.

Discutez avec votre professionnel de la santé des recommandations diététiques et de la gestion de l'alimentation chez les patients atteints de DMD avant et pendant votre traitement par AGAMREE.

- **Ostéoporose** : La prise à long terme de médicaments comme AGAMREE peut vous exposer à un risque de :

- fracture osseuse;
- fragilisation des os (ostéoporose, augmentation du risque de fracture).

Vous devez faire très attention de ne pas vous blesser, et en particulier de ne pas tomber.

- **Grossesse et allaitement** :

- Vous ne devez pas devenir enceinte pendant que vous prenez AGAMREE.
- Les femmes qui peuvent devenir enceintes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par AGAMREE.
- Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez AGAMREE, car le médicament pourrait passer dans le lait maternel et faire du tort à votre bébé. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant le traitement.

- **Analyses sanguines et surveillance** : AGAMREE peut entraîner des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre professionnel de la santé déterminera quand se feront les analyses de sang et en interprétera les résultats. Si vous devez subir un test cutané pour détecter des allergies, parlez-en à votre professionnel de la santé, car AGAMREE pourrait changer les résultats de votre test.

- **Enfants (moins de 18 ans)** : AGAMREE peut ralentir la croissance chez les enfants. Votre professionnel de la santé prescrira la plus faible dose afin de réduire ce risque. Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement la croissance et le développement de votre enfant, s'il est en pleine croissance.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec AGAMREE :

- médicaments utilisés pour traiter les convulsions et la douleur neuropathique, tels que la carbamazépine et la phénytoïne.
- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, tels que le voriconazole et l'itraconazole.
- médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, tels que la clarithromycine et la télithromycine.
- rifampicine, utilisée pour traiter la tuberculose.
- médicaments utilisés pour traiter une hypertension artérielle ou une insuffisance cardiaque, tels que la spironolactone et l'éplérénone.
- millepertuis (*Hypericum perforatum*), un médicament à base de plantes médicinales utilisé pour traiter la dépression.
- pamplemousse et jus de pamplemousse.

Comment utiliser AGAMREE :

- Prenez AGAMREE en suivant exactement les instructions de votre professionnel de la santé. Consultez votre professionnel de la santé en cas de doute. Votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose ou arrêter le traitement si vous présentez certains effets secondaires. Ne modifiez pas votre dose et n'arrêtez pas de prendre AGAMREE sans en parler à votre professionnel de la santé.
- Agitez bien AGAMREE pendant environ 30 secondes avant l'administration.
- Utilisez AGAMREE uniquement avec la seringue pour administration orale fournie.
- Après avoir prélevé la dose appropriée dans la seringue pour administration orale, administrez AGAMREE directement dans la bouche.
- AGAMREE doit être pris une fois par jour, et peut être pris avec ou sans repas (de préférence avec un repas).
- Jetez toute portion d'AGAMREE non utilisée 3 mois après l'ouverture du flacon.
- Consultez la section Instructions d'utilisation pour obtenir des informations complètes sur la prise d'AGAMREE.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient, à vous ou à votre enfant, en fonction de vos âges et de vos poids respectifs.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AGAMREE, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Cependant, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine

dose prévue. Revenez ensuite à la posologie habituelle. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'AGAMREE :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez AGAMREE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- vomissements
- diarrhée
- constipation
- douleurs abdominales
- augmentation de l'appétit
- gain de poids
- irritabilité
- maux de tête

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Insuffisance surrénale : étourdissements, fatigue, maux de tête, douleurs articulaires, faiblesse musculaire, nausées, agitation, vomissements, faiblesse		✓	
Syndrome de Cushing : visage rond en forme de lune, cicatrisation lente des coupures, peau fragile et tendance aux ecchymoses (bleus), fatigue extrême, faiblesse musculaire, maux de tête, perte osseuse entraînant des fractures, gain de poids, ralentissement de la croissance chez les enfants	✓		
Problèmes de santé mentale : Chez les enfants : symptômes d'hyperactivité (irritabilité, comportement agressif, crises de colère plus fréquentes, sautes d'humeur), troubles du sommeil		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Chez les adultes : sentiment de dépression, y compris pensées suicidaires, anxiété, insomnie, confusion, hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas réellement), euphorie (sentiments intenses de bien-être, d'exaltation, de bonheur, d'excitation et de joie), sautes d'humeur, changements de personnalité, problèmes de mémoire			
Fréquence indéterminée			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, douleur ou sensation de serrement à la poitrine			✓
Insuffisance cardiaque congestive (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention d'eau, manque d'appétit, nausées, battements cardiaques rapides ou irréguliers, diminution de la capacité à faire de l'exercice			✓
Troubles oculaires : vision floue, perte de la vision, sensibilité à la lumière, irritation, douleur ou rougeur de l'œil ou des paupières, augmentation de la pression oculaire, opacification du cristallin, gonflement de l'œil		✓	
Infections : fièvre, frissons, malaise, mal de gorge, toux, douleurs corporelles, fatigue			✓
Problèmes au foie (y compris hépatite) : coloration jaune de la		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
peau et des yeux (jaunisse), douleur dans la partie supérieure droite de l'estomac (abdomen), nausées ou vomissements, urine foncée, fatigue inhabituelle, perte d'appétit inexplicite			
Rhabdomyolyse (dégradation des muscles endommagés) : sensibilité musculaire, faiblesse, coloration brun-rouge des urines (de la couleur du thé)			✓
Tuberculose (réactivation d'une maladie pulmonaire) : toux qui persiste, fièvre, perte de poids			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Les flacons doivent être conservés en position verticale à température ambiante (de 15 °C à 30 °C) dans l'emballage d'origine.

Après l'ouverture, conserver le flacon en position verticale au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C. Ne pas congeler.

Jeter toute portion d'AGAMREE non utilisée 3 mois après l'ouverture du flacon.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur AGAMREE :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web du fabricant www.kyepharma.com ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-822-7126.

Le présent feuillet a été rédigé par Kye Pharmaceuticals Inc.

Date d'approbation : 2025-09-29

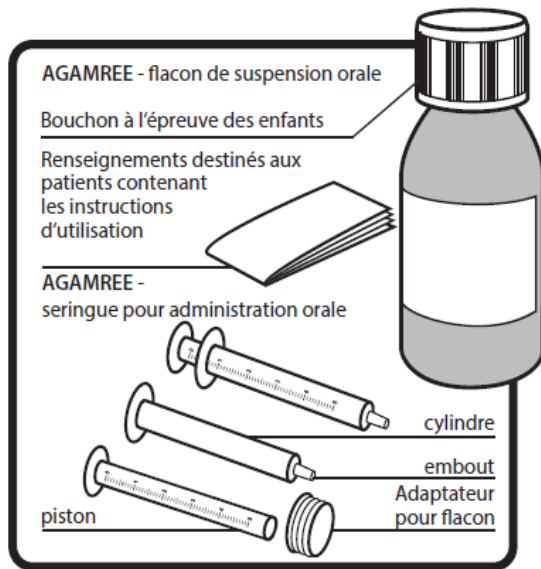
INSTRUCTIONS D'UTILISATION

Comment utiliser AGAMREE :

Lisez ces instructions d'utilisation avant de commencer à utiliser AGAMREE et chaque fois que vous utiliserez un nouveau flacon. Ces renseignements ne vous dispensent pas de parler de votre état de santé ou de votre traitement avec votre professionnel de la santé.

Fournitures incluses dans la boîte d'AGAMREE :

- 1 flacon contenant 100 mL d'AGAMREE, doté d'un bouchon à l'épreuve des enfants.
- 1 adaptateur pour flacon.
- Deux seringues pour administration orale de 5 mL.
- Renseignements destinés aux patients contenant les instructions d'utilisation.




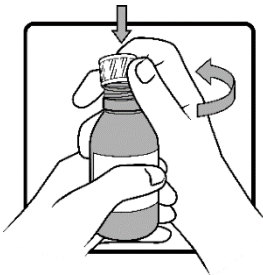
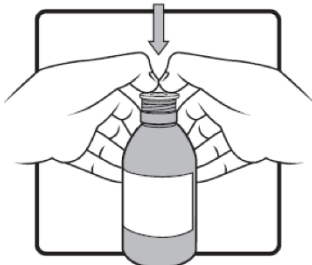
Renseignements importants que vous devez connaître avant de prendre AGAMREE

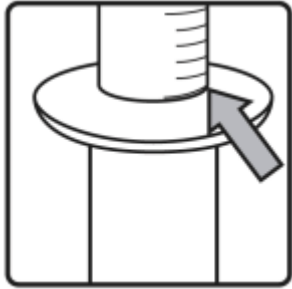
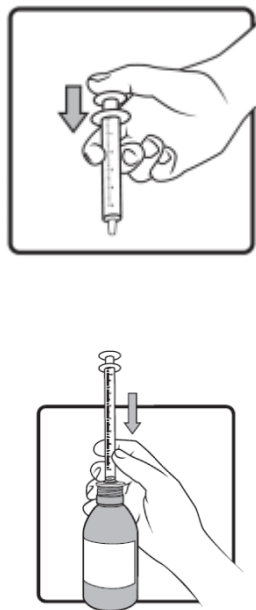

- Utilisation par voie orale seulement (à prendre par la bouche).
- **Utilisez toujours les seringues pour administration orale fournies avec AGAMREE pour vous assurer de mesurer la bonne quantité.**
- Prenez AGAMREE en suivant exactement les instructions de votre professionnel de la santé. N'arrêtez pas soudainement votre traitement par AGAMREE sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé.
- AGAMREE doit être pris 1 fois par jour, avec ou sans repas (de préférence avec un repas).
- Ne mélangez pas AGAMREE avec un liquide quelconque avant de prendre ou d'administrer la dose quotidienne prescrite.
- Pour prélever le médicament, utilisez l'une des seringues pour administration orale incluses dans la boîte. Utilisez uniquement ces seringues pour administration orale pour mesurer votre dose. Votre professionnel de la santé vous indiquera la quantité à prélever avec la seringue pour votre dose quotidienne. L'aidant doit assister le patient lors de l'administration d'AGAMREE, en particulier lorsqu'il s'agit d'utiliser la seringue pour administration orale pour

mesurer et administrer de la dose prescrite.


- Agitez bien le flacon avant de prélever le médicament au moyen de la seringue.
- Prélevez votre dose dans la seringue pour administration orale, puis videz immédiatement et lentement la seringue directement dans la bouche. Veuillez lire les instructions ci-dessous pour en savoir plus sur la façon de mesurer et de prendre la dose correctement.
- Consultez votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûr de savoir comment utiliser la seringue pour administration orale. Après avoir pris la dose prescrite, démontez la seringue pour administration orale, rincez la seringue et le piston sous l'eau froide du robinet et laissez sécher à l'air libre.
- Conservez la seringue pour administration orale propre dans la boîte jusqu'à la prochaine utilisation. Une seringue pour administration orale ne doit pas être utilisée pendant plus de 45 jours. Inscrivez la date de première ouverture sur votre flacon d'AGAMREE lorsque vous l'ouvrez pour la première fois. Après 45 jours, jetez la première seringue pour administration orale et utilisez la deuxième seringue pour administration orale fournie dans la boîte. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Comment préparer votre dose d'AGAMREE

Préparation du flacon d'AGAMREE		
Étape 1	Placez le bouchon à l'épreuve des enfants sur le flacon. Assurez-vous qu'il est bien en place et agitez bien le flacon pendant environ 30 secondes.	
Étape 2	Ouvrez le flacon en appuyant fermement sur le bouchon à l'épreuve des enfants et en le tournant vers la gauche (dans le sens inverse des aiguilles d'une montre). Ne jetez pas le bouchon.	
Étape 3	Placez le flacon ouvert sur une surface plane. Insérez fermement l'adaptateur pour flacon dans le flacon en le poussant fortement sur le dessus. Le bord supérieur de l'adaptateur doit être au même niveau que le haut du flacon. Ne retirez pas l'adaptateur après l'avoir inséré dans le flacon. Inscrivez la date de première ouverture sur votre flacon d'AGAMREE lorsque vous l'ouvrez pour	

	la première fois.	
Préparation et prélèvement de la dose d'AGAMREE		
Étape 4	Vérifiez la dose en millilitres (mL) qui vous a été prescrite par votre professionnel de la santé. Chaque marque sur la seringue pour administration orale correspond à 0,1 mL. Ne prenez pas une dose supérieure à la dose quotidienne prescrite.	
Étape 5	Placez le flacon sur une surface plane. Avant d'insérer l'embout de la seringue pour administration orale dans l'adaptateur pour flacon, poussez le piston complètement vers le bas, en direction de l'embout de la seringue. Tenez le flacon à la verticale d'une main. Insérez fermement l'embout de la seringue pour préparation orale dans l'ouverture de l'adaptateur pour flacon.	
Étape 6	Maintenez la seringue pour administration orale en place et tournez soigneusement le flacon à l'envers. Tirez lentement sur le piston jusqu'à ce que le liquide atteigne la marque mL correspondant à la dose prescrite. Ne tirez pas sur le piston pour le retirer du flacon.	

Étape 7	S'il y a de grosses bulles dans la seringue pour administration orale ou si vous prélevez la mauvaise dose d'AGAMREE, poussez le piston jusqu'au fond pour remettre le médicament dans le flacon. Tirez lentement sur le piston jusqu'à ce que le liquide atteigne la marque mL correspondant à votre dose prescrite. En présence de grandes bulles d'air ou si vous prélevez la mauvaise dose d'AGAMREE, répétez l'étape 7.	
Étape 8	Laissez l'embout de la seringue pour administration orale dans le flacon et retournez-le en position verticale. Retirez lentement l'embout de la seringue pour administration orale en tirant la seringue vers le haut. Ne tenez pas la seringue par le piston, car celui-ci pourrait se détacher. Prenez ou donnez AGAMREE immédiatement après qu'il a été prélevé dans la seringue pour administration orale. Ne rangez pas la seringue si elle est remplie.	
Prise d'AGAMREE		
Étape 9	Pour prendre sa dose d'AGAMREE, l'enfant ou l'adulte doit être assis et se tenir droit. Placez l'embout de la seringue pour administration orale dans la bouche vers la joue et poussez lentement le piston vers le bas jusqu'à ce que la seringue soit vide. Ne forcez pas sur le piston. N'administrez pas AGAMREE trop rapidement dans le fond de la bouche ou de la gorge. Cela pourrait provoquer un étouffement.	
Étape 10	Si la dose prescrite est supérieure à 5 mL, répétez les étapes 4 à 9.	
Après avoir pris ou donné AGAMREE		

<p>Étape 11</p>	<p>Remplacez le bouchon à l'épreuve des enfants sur le flacon et tournez-le vers la droite (dans le sens des aiguilles d'une montre) pour fermer le flacon. Conservez le flacon bien fermé après chaque utilisation.</p>	
<p>Nettoyage des seringues pour administration orale</p>		
<p>Étape 12</p>	<p>Démontez la seringue pour administration orale, rincez-la sous l'eau froide du robinet 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 un maximum de 45 jours.</p>	