

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

^{Pr}**CYSTADROPS^{MD}**
Solution ophtalmique de cystéamine

0,37 % p/p de cystéamine (sous forme de chlorhydrate de cystéamine*)

*également appelé chlorhydrate de mercaptamine

Agent de déplétion de la cystine (code ATC : S01XA21)

Recordati Rare Diseases Canada Inc.
3080 Yonge Street, Suite 6060
Toronto, ON, M4N 3N1

Distribué par :

Recordati Rare Diseases Canada Inc.
Milton, ON, L9T 9L1

Date d'approbation initiale :
6 février 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 211635

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
3.1 Considérations posologiques.....	4
3.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	4
3.3 Administration.....	5
3.4 Dose manquée	5
4 SURDOSAGE	5
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	6
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
6.1 Populations particulières.....	7
6.1.1 Femmes enceintes	7
6.1.2 Allaitement	7
6.1.3 Enfants	7
6.1.4 Personnes âgées	8
7 EFFETS INDÉSIRABLES	8
7.1 Aperçu des effets indésirables.....	8
7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	8
7.3 Effets indésirables observés lors des essais cliniques (enfants)	9
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
8.1 Sommaire	9
8.2 Interactions médicament-médicament.....	9
8.3 Interactions médicament-aliment.....	9
8.4 Interactions médicament-plante médicinale.....	9
8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	9
9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	9
9.1 Mode d'action	9
9.2 Pharmacocinétique	9
10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	10
11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	11
12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	12
13 ESSAIS CLINIQUES.....	12
13.1 Conception des essais et aspects démographiques des études.....	12

13.2	Résultats des études.....	13
14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	15
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	17

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CYSTADROPS (solution ophtalmique de cystéamine) est indiqué pour :

- le traitement de dépôts cornéens de cristaux de cystine chez les adultes et les enfants âgés de deux ans ou plus atteints de cystinose.

1.1 Enfants

Enfants (âgés de ≥ 2 ans) :D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de CYSTADROPS dans la population pédiatrique ont été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients est autorisée par Santé Canada (voir la section Essais cliniques).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (âgées de > 65 ans) Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les populations gériatriques n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

CYSTADROPS est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

Le traitement par CYSTADROPS doit être initié sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la cystinose.

3.2 Posologie recommandée et modification posologique

La posologie recommandée est d'une goutte dans chaque œil, quatre fois par jour pendant les heures d'éveil. Le délai recommandé entre chaque instillation est de quatre heures. La dose peut être diminuée progressivement (jusqu'à une dose quotidienne totale minimale d'une goutte par jour dans chaque œil) en fonction des résultats d'examen ophtalmologiques (par exemple, dépôts cornéens de cristaux de cystine, photophobie).

La dose ne doit pas dépasser quatre gouttes par jour par œil.

L'accumulation de cristaux de cystine dans la cornée augmente si le traitement par CYSTADROPS est interrompu.

Population pédiatrique

CYSTADROPS peut être utilisé chez des patients pédiatriques âgés de deux ans ou plus selon la même posologie que les adultes (voir la section Essais cliniques).

L'innocuité et l'efficacité de CYSTADROPS chez les enfants âgés de moins de deux ans n'ont pas été déterminées. Il n'existe aucune donnée à cet effet.

3.3 Administration

Pour usage ophtalmique.

Il faut indiquer au patient de conserver CYSTADROPS au réfrigérateur (2 °C - 8 °C) avant son ouverture

Avant la première administration, il faut aviser le patient de laisser CYSTADROPS atteindre la température ambiante pour faciliter l'administration. Il faut aviser le patient de conserver la bouteille compte-gouttes à la température ambiante après l'ouverture initiale.

Pour éviter d'avoir les yeux collés le matin, il faut conseiller au patient d'instiller la dernière goutte de la journée au moins 30 minutes avant d'aller au lit.

Pour éviter de contaminer le bout du compte-gouttes et la solution, il convient de ne pas toucher les paupières, la région environnante ou toute autre surface avec le bout de la bouteille compte-gouttes.

Il faut aviser le patient de jeter la bouteille compte-gouttes après sept jours d'utilisation.

En cas de traitement concomitant à d'autres produits médicinaux oculaires topiques, il convient de patienter dix minutes entre les applications successives. Les pommades ophtalmiques doivent être appliquées en dernier.

3.4 Dose manquée

Si le patient manque une instillation, il faut l'aviser de poursuivre le traitement à la prochaine instillation.

4 SURDOSAGE

Si le patient instille trop de CYSTADROPS, il faut lui donner l'instruction de rincer son œil ou ses yeux, de préférence avec une solution saline (ou, si le patient n'a pas de solution saline à sa disposition, il peut utiliser de l'eau chaude). Le patient ne doit pas instiller d'autres gouttes de CYSTADROPS jusqu'au moment de la prochaine dose habituelle.

Un surdosage systémique est improbable dans le cas d'une administration ophtalmique.

En cas d'ingestion accidentelle, il convient de surveiller le patient et de prendre en charge les symptômes.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non médicinaux
Ophthalmique	Gouttes ophtalmiques en solution visqueuse contenant 3,8 mg/ml de cystéamine (0,37 % p/p), équivalents à 0,55 % (p/p) de chlorhydrate de cystéamine*	Chlorure de benzalkonium (comme agent de conservation) Carmellose sodique Acide citrique monohydraté Édétate disodique Acide chlorhydrique (pour équilibrer le pH) Hydroxyde de sodium (pour équilibrer le pH) Eau pour injection

*aussi appelé chlorhydrate de mercaptamine

CYSTADROPS se présente sous la forme d'un flacon de verre ambré de 10 ml contenant 5 ml de solution stérile, fermé par un bouchon de bromobutyl et scellé par une capsule déchirable en aluminium. Un compte-gouttes en PVC muni d'un capuchon en PEHD est emballé séparément et inclus dans chaque boîte de carton.

Chaque boîte de carton contient un flacon et un compte-gouttes emballés individuellement.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Conduite de véhicules et utilisation de machines

CYSTADROPS peut avoir un effet mineur sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

Une vision trouble temporaire (durant moins d'une minute en moyenne) ou d'autres perturbations visuelles peuvent nuire à l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

Si la vision du patient devient trouble lors de l'instillation, celui-ci doit patienter jusqu'à ce que sa vision redevienne nette avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Yeux

CYSTADROPS contient du chlorure de benzalkonium, une substance pouvant causer une irritation de l'œil.

Il a été signalé que le chlorure de benzalkonium, communément utilisé comme agent de conservation dans les produits ophtalmiques, provoque une kératopathie ponctuée ou une kératopathie ulcéraire toxique. La surveillance de ces phénomènes est requise.

Lentilles de contact

Il est connu que le chlorure de benzalkonium altère la couleur des lentilles de contact souples. Il faut éviter le contact avec les lentilles de contact souples. On doit aviser les patients de retirer leurs lentilles de contact avant l'instillation des gouttes ophtalmiques et d'attendre au moins 15 minutes avant de remettre leurs lentilles.

Santé sexuelle

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de la cystéamine sur la fertilité des humains. Les études menées sur des animaux avec de la cystéamine administrée par voie générale ont montré une réduction de la fertilité chez ces derniers (voir la section Toxicologie non clinique).

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

La dose quotidienne totale de cystéamine ophtalmique recommandée n'est pas plus d'environ 0,4 % de la dose maximale de cystéamine orale recommandée pour tous les groupes d'âge. L'exposition générale à la cystéamine est ainsi plus faible après une administration ophtalmique qu'après une administration orale.

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'usage de la cystéamine chez les femmes enceintes. Les études menées sur les animaux avec de la cystéamine orale ont montré une toxicité pour la reproduction, notamment la tératogenèse (voir la section Toxicologie non clinique). Le risque potentiel pour les humains est inconnu.

En cas de grossesse confirmée ou prévue, il faut reconsidérer judicieusement le traitement par CYSTADROPS et informer la patiente du risque tératogène possible de la cystéamine.

6.1.2 Allaitement

La dose quotidienne totale de cystéamine ophtalmique recommandée n'est pas plus d'environ 0,4 % de la dose maximale de cystéamine orale recommandée pour tous les groupes d'âge. L'exposition générale à la cystéamine est ainsi plus faible après une administration ophtalmique qu'après une administration orale.

Le risque d'excrétion de la cystéamine dans le lait maternel humain est inconnu. Compte tenu des résultats des études menées sur les animaux, notamment sur les mères allaitantes et les nouveau-nés avec de la cystéamine orale (voir la section Toxicologie non clinique), CYSTADROPS ne doit être utilisé chez des femmes allaitantes que si les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques pour l'enfant.

6.1.3 Enfants

CYSTADROPS peut être utilisé chez des patients pédiatriques âgés de deux ans ou plus selon la même posologie que les adultes (voir la section Essais cliniques).

L'innocuité et l'efficacité de CYSTADROPS chez les enfants âgés de moins de deux ans n'ont pas été déterminées. Il n'existe aucune donnée à cet effet.

6.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (âgées de > 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les populations gériatriques n'est pas autorisée par Santé Canada.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont la douleur oculaire, l'hyperémie oculaire, le prurit oculaire, le larmolement accru, la vision trouble ou l'irritation des yeux. La majorité de ces effets indésirables sont transitoires et la plupart sont de gravité légère ou modérée.

7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation de leurs taux.

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors d'essais cliniques et dans le cadre du programme d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) français concernant CYSTADROPS. Les effets indésirables signalés figurent ci-dessous, par classe de système ou d'organe et par fréquence (par patient).

La fréquence d'un effet est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare, ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), inconnue (ne peut être calculée à partir des données disponibles).

Classification par système et organe	Effets indésirables
Affections oculaires	<u>Très fréquents</u> : douleur oculaire, vision trouble, irritation de l'œil, hyperémie oculaire, prurit oculaire, larmolement accru, dépôt dans l'œil <u>Fréquents</u> : sensation anormale dans l'œil, sécheresse oculaire, sensation d'avoir un corps étranger dans l'œil, œdème de la paupière, irritation de la paupière, déficience visuelle, orgelet <u>Peu fréquents</u> : kératite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Très fréquents</u> : gêne au site d'instillation (principalement les yeux collants et les cils collants) <u>Fréquents</u> : douleur au site d'instillation

7.3 Effets indésirables observés lors des essais cliniques (enfants)

La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables survenus chez les enfants sont les mêmes que ceux observés chez les adultes.

Soixante-dix-huit patients pédiatriques traités par CYSTADROPS ont fait l'objet d'un suivi dans le cadre d'essais cliniques et du programme français d'ATU. Vingt-cinq patients étaient âgés de moins de six ans, 22 étaient âgés de six à douze ans et 31 étaient âgés de douze à dix-huit ans.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Sommaire

Aucune étude clinique sur les interactions médicamenteuses avec CYSTADROPS n'a été réalisée.

Dans la mesure où la dose totale quotidienne de cystéamine recommandée n'est pas plus d'environ 0,4 % de la dose maximale de cystéamine orale recommandée pour tous les groupes d'âge, aucune interaction avec des produits médicaux administrés oralement n'est anticipée.

8.2 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

8.3 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

8.4 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes n'a été établie.

8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoire n'a été établie.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

La cystéamine diminue l'accumulation de cristaux de cystine dans la cornée en agissant comme agent de déplétion de la cystine, transformant la cystine en cystéine et en un mélange de disulfures de cystéine et de cystéamine.

9.2 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique chez l'humain après l'administration ophtalmique de CYSTADROPS n'a pas été évaluée.

Comme il en est pour les autres produits ophtalmiques topiques, une absorption systémique est probable. Il faut toutefois tenir compte du fait que la dose quotidienne recommandée de cystéamine administrée sous forme de gouttes ophtalmiques n'est pas plus d'environ 0,4 % de

la dose maximale de cystéamine orale recommandée pour tous les groupes d'âge.

Après l'administration d'une dose orale unique de bitartrate de cystéamine équivalant à 1,05 g de cystéamine base libre à des volontaires en santé, les valeurs moyennes (\pm écart-type) du T_{max}, de la C_{max} et de l'ASC_{0-∞} de la cystéamine plasmatique étaient de 1,4 (\pm 0,5) heure, 4,0 (\pm 1,0) µg/ml et 12,25 (\pm 3,21) µg/ml*h respectivement. Chez des patients atteints de cystinose néphropatique à l'état d'équilibre, les valeurs du T_{max}, de la C_{max} et de l'ASC_{0-∞} de la cystéamine plasmatique étaient de 1,63 (\pm 0,5) heure, 2,24 (\pm 1,25) µg/mL et 6,98 (\pm 2,85) µg/ml*h, respectivement, après une dose allant de 225 à 550 mg.

Distribution : *In vitro*, la liaison de la cystéamine aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine, est indépendante de la concentration plasmatique du médicament sur l'ensemble de la marge thérapeutique avec une valeur moyenne (\pm écart-type) de 54,1 % (\pm 1,5). Chez les patients à l'état d'équilibre, la liaison aux protéines plasmatiques est similaire : 53,1 % (\pm 3,6) et 51,1 % (\pm 4,5) à 1,5 et à 6 heures suivant la dose, respectivement.

Métabolisme et élimination : L'élimination de la cystéamine non transformée dans l'urine variait de 0,3 % à 1,7 % de la dose quotidienne totale chez quatre patients; la majeure partie de la cystéamine est excrétée sous forme de sulfate.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance rénale : L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la cystéamine après l'administration de CYSTADROPS n'a pas été évalué dans le cadre d'une étude menée spécialement chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

Lors d'une étude clinique connexe où la fonction rénale était déterminée principalement à l'aide de la clairance estimée de la créatinine, la clairance de la créatinine était plus élevée dans le groupe traité par cystéamine à la fin de l'étude que dans le groupe témoin (38,5 comparativement à 29,7 ml par minute par 1,73 m²), et ce, malgré le fait que les patients du groupe traité par cystéamine étaient en moyenne plus âgés que ceux du groupe témoin de 1,4 ans.

La dose quotidienne recommandée de cystéamine administrée sous forme de gouttes ophtalmiques ne représente pas plus d'environ 0,4 % de la dose maximale de cystéamine orale recommandée pour tous les groupes d'âge. Ainsi, l'exposition ophtalmique devrait être minime par rapport à l'exposition générale.

Il n'existe aucune donnée sur les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Avant l'ouverture initiale

Conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C). Gardez le flacon dans sa boîte pour le protéger de la lumière.

Après l'ouverture initiale

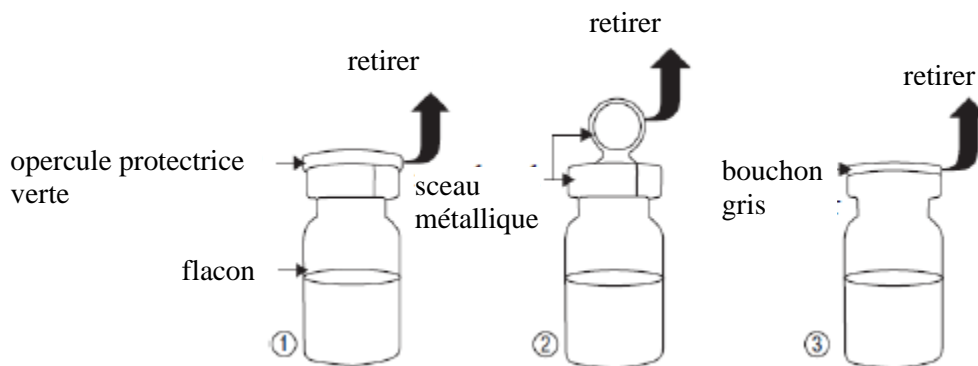
Conserver à température ambiante (jusqu'à 25 °C). Ne pas réfrigérer. Gardez le flacon compte-gouttes hermétiquement fermé et dans sa boîte pour le protéger de la lumière.

Jeter sept jours après l'ouverture initiale.

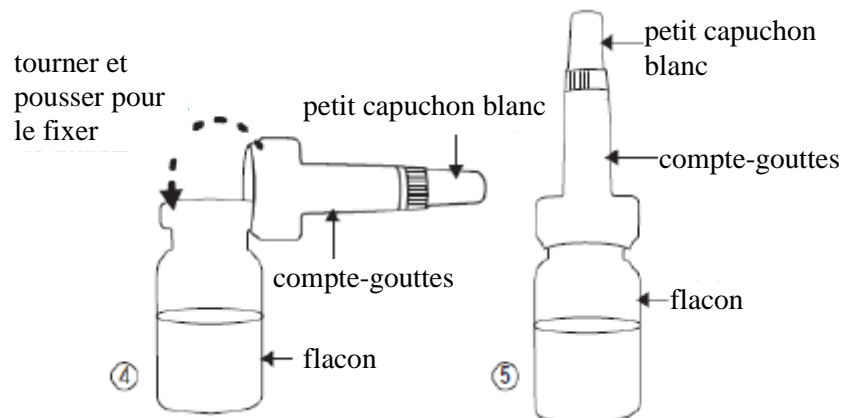
11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aviser le patient de suivre les directives suivantes pour l'ouverture du flacon et la fixation de l'embout compte-gouttes :

- Lavez-vous bien les mains afin d'éviter une contamination microbologique du contenu du flacon.
- Retirez l'opercule protectrice verte (image 1).
- Retirez le sceau métallique (image 2).
- Retirez le bouchon gris (image 3) du flacon.
- Ne touchez pas l'ouverture du flacon une fois que le bouchon gris est retiré.



- Retirer le compte-gouttes de son sachet sans toucher le bout devant se fixer au flacon, puis le fixer (image 4) au flacon; ne pas le retirer du flacon.



- Assurez-vous de ne pas perdre le petit capuchon blanc (image 5) situé sur la partie supérieure du compte-gouttes.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

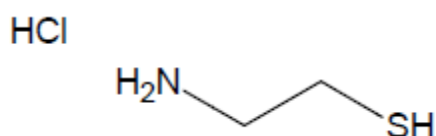
Substance pharmaceutique

Nom commun : chlorhydrate de cystéamine (USAN)
également appelé chlorhydrate de mercaptamine (DCI)

Nom chimique : chlorhydrate de 2-aminoéthane-thiol

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂H₇NS, HCl; 113,6

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

État physique : Poudre blanche et cristalline caractérisée par une odeur sulfurée.

Solubilité (à 20 °C) : Soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans le chlorure de méthylène.

pKa : 8,27

Polymorphisme : Il n'existe aucune donnée démontrant différentes formes polymorphiques du chlorhydrate de cystéamine dans la documentation.

13 ESSAIS CLINIQUES

13.1 Conception des essais et aspects démographiques des études

Tableau 2 – Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux essais cliniques sur les dépôts cornéens de cristaux de cystine

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
OCT-1	Essai de phase I/IIa en ouvert à groupe unique	3 - 6 instillations par œil par jour pendant 5 ans	8 patients	12,1 ± 4,6 (7,0 - 21,0) ans	2 (25 %) des patients étaient de sexe masculin

CHOC	Essai de phase III comparatif et ouvert à répartition aléatoire	4 instillations par œil par jour pendant 90 jours de CYSTADROPS ou de chlorhydrate de cystéamine à 0,10 %	32 patients	17,1 ± 13,0 (2,87 - 62,6) ans	15 (48,4 %) des patients étaient de sexe masculin
------	---	---	-------------	-------------------------------	---

13.2 Résultats des études

Étude OCT-1

Cette étude visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité de CYSTADROPS sur cinq ans. Une adaptation de la posologie a été effectuée suite aux examens ophtalmologiques. Aucun des patients n'a cessé le traitement au cours de la période de suivi de cinq ans.

Le score total de microscopie confocale in vivo (score MCIV) a servi à évaluer l'efficacité en quantifiant les cristaux de cystine dans les sept couches de la cornée. Le score total MCIV était obtenu en additionnant le score de densité des cristaux (évaluation semi-quantitative dont les grades allaient de 0 à 4) dans les 7 couches de la cornée et variait entre 0 et 28. Un score plus élevé correspondait à une quantité plus importante de dépôts de cristaux. Ainsi, une diminution du score total MCIV indiquait une réduction des dépôts cornéens de cristaux dans au moins 1 couche de la cornée.

Après 30 jours de traitement et une fréquence moyenne de quatre instillations par jour, une diminution moyenne de 30 % du score total MCIV a été observée. Une diminution moyenne des dépôts cornéens de cristaux de cystine de 30 % comparativement aux valeurs de référence a été maintenue dans le temps (c.-à-d. jusqu'au mois 60) chez sept des huit patients, en suivant un régime posologique médian de trois gouttes par œil par jour (variation d'une à trois gouttes). La photophobie avait tendance à s'améliorer avec le temps.

Étude CHOC

Cette étude comparative avec traitement de référence et à répartition aléatoire visait à évaluer le profil d'efficacité et d'innocuité de CYSTADROPS après une période de traitement de 90 jours d'un régime posologique de quatre gouttes par œil par jour. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le score total MCIV. La photophobie était un critère d'évaluation secondaire. La photophobie a été évaluée dans chaque œil par le chercheur sur une échelle allant de 0 (absente) à 5 (extrême) aux jours 1 (initiale), 30 et 90. Une diminution du score au fil du temps indiquait une amélioration en ce qui a trait à ce paramètre.

Quinze patients ont été exposés à CYSTADROPS et seize ont été exposés au chlorhydrate de cystéamine à 0,10 % (groupe témoin). Un patient a été perdu de vue après la répartition aléatoire. Le score total MCIV moyen a été calculé pour onze patients traités par CYSTADROPS.

Une tendance du score total MCIV à la baisse a été observée dans le groupe CYSTADROPS au jour 30. Une diminution moyenne de 40 % dans le groupe CYSTADROPS a été confirmée au jour 90.

Tableau 3 - Critère d'évaluation principal de l'efficacité : variation du score total MCIV au jour 90 par rapport au début de l'étude – population d'yeux de l'ensemble de l'analyse de l'innocuité/ensemble d'analyse intégral soumis au test MCIV au début de l'étude (n = 42)

Statistiques descriptives	CYSTADROPS (n = 22)	Chlorhydrate de cystéamine à 0,10 % (n = 20)	Valeur p
Variation absolue du score MCIV par rapport au début de l'étude			
n ^a	20	17	
Moyenne ± É.-T.	-4,60 ± 3,12	-0,455 ± 3,38	< 0,0001 ^b
Min ; Max	-11,0 ; -0,600	-7,60 ; 6,50	
Médiane (Q1 ; Q3)	-4,13 (-5,47 ; -2,45)	-1,20 (-2,20 ; 1,35)	
Variation relative du score MCIV par rapport au début de l'étude (%)			
n ^a	20	17	
Moyenne ± É.-T.	-40,4 ± 16,0	-0,679 ± 33,0	
Min ; Max	-64,7 ; -8,33	-46,9 ; 63,1	
Médiane (Q1 ; Q3)	-43,6 (-52,9 ; -34,1)	-10,6 (-24,7 ; 16,7)	

^a n = yeux pour lesquels on disposait de résultats appariés pour le jour 1 (début de l'étude) et le jour 90. On ne disposait pas de données appariées pour 5 yeux dans la population d'yeux de l'ensemble de l'analyse de l'innocuité/ensemble d'analyse intégral.

^b Modèle d'équation d'estimation généralisée (EEG)

La supériorité de CYSTADROPS a été démontrée par rapport au groupe témoin. La différence de la variation absolue du score total MCIV entre les deux groupes de traitement (témoin moins CYSTADROPS) au jour 90 a été estimée, à l'aide d'un modèle EEG, à 3,84 (IC à 95 % : 2,11 ; 5,58).

La supériorité de CYSTADROPS quant à la photophobie a également été démontrée comparativement au groupe témoin suite à l'évaluation par le chercheur. La variation moyenne du score de photophobie (écart-type) était de -0,63 (0,77) dans le groupe traité par CYSTADROPS et de 0,07 (0,44) dans le groupe traité par chlorhydrate de cystéamine à 0,10 %. Les valeurs allaient de -2,00 à 0 et de -1,00 à 1,00, respectivement. La différence entre les deux groupes de traitement était significative sur le plan statistique (p = 0,0048 selon l'ANCOVA).

Population pédiatrique

Des données cliniques sur l'innocuité et l'efficacité ont été collectées durant les deux essais cliniques (les études OCT-1 et CHOC). Au total, quinze patients pédiatriques ont été exposés à CYSTADROPS. Trois sujets (notamment un âgé de deux ans et un de trois ans) étaient âgés de moins de six ans. Les résultats d'efficacité et d'innocuité sont semblables dans les populations pédiatriques et adultes.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

L'exposition systémique anticipée à la suite d'une administration ophtalmique est faible. En cas d'usage concomitant d'un traitement oral et ophtalmique de la cystéamine, la contribution de l'administration ophtalmique au risque systémique est considérée comme étant minime.

Données non cliniques sur la cystéamine orale

Des études de génotoxicité ont été réalisées : l'induction d'aberrations chromosomiques dans les lignées cellulaires eucaryotes a été signalée et des études spécifiques réalisées sur la cystéamine n'ont pas démontré d'effets mutagènes lors du test d'Ames ni d'effet clastogène lors du test des micronoyaux chez la souris.

Les études de reproduction ont montré une toxicité embryo-fœtale (résorptions et pertes après l'implantation) chez les rats à une dose de 100 mg/kg/jour et chez les lapins recevant 50 mg/kg/jour de cystéamine. Des effets tératogènes ont été décrits chez les rats lorsque la cystéamine est administrée durant la période d'organogenèse à une dose de 100 mg/kg/jour.

Cette dose équivaut à 0,6 g/m²/jour chez les rats, ce qui est moins de la moitié de la dose de maintien clinique recommandée de cystéamine, soit de 1,3 g/m²/jour. Une diminution de la fertilité a été observée chez les rats à 375 mg/kg/jour, dose à laquelle la prise de poids était retardée. À cette dose, la prise de poids et la survie de la progéniture durant l'allaitement étaient également réduites. De fortes doses de cystéamine diminuent la capacité des mères allaitantes à nourrir leurs bébés. Des doses uniques du médicament empêchent la sécrétion de la prolactine chez les animaux.

L'administration de cystéamine chez des rats nouveau-nés a provoqué des cataractes.

De fortes doses de cystéamine, par voie orale ou parentérale, ont provoqué des ulcères duodénaux chez les rats et les souris, mais pas chez les singes. L'administration expérimentale du médicament entraîne la déplétion de somatostatine chez plusieurs espèces animales. La conséquence de ce phénomène sur l'usage clinique de ce médicament est inconnue.

Études de toxicité oculaire aiguë : Le but de l'étude de toxicité aiguë/à dose unique non conforme aux BPL était d'évaluer le potentiel d'irritation oculaire de deux formules de chlorhydrate de cystéamine à 0,55 %. Cinq instillations de 50 µl de chlorhydrate de cystéamine à 0,55 % en 20 minutes dans les yeux de lapins ont causé une rougeur légère à modérée de la conjonctive et un chémosis léger, observés principalement 5 minutes à 4 heures après l'administration de la dernière dose, et ont été jugées comme très légèrement irritantes. Vingt-quatre heures après les dernières instillations, plus aucun effet n'était visible. Ainsi, la rougeur et le chémosis ont été jugés réversibles.

Études de toxicité oculaire à des doses répétées : Une étude pilote de toxicité aiguë et deux études de toxicité oculaire à des doses répétées de trois mois ont été menées sur des lapins. Ces études ont évalué les changements oculaires potentiels à la suite de l'administration de différentes préparations de CYSTADROPS, y compris la préparation commercialisée. L'administration, 4 fois par jour pendant 3 mois, de CYSTADROPS dans une préparation de CMC à 5,2 % a eu des effets sur la conjonctive (rougeur, congestion, enflure, écoulement et chémosis), parfois accompagnés d'effets sur la cornée, comme une opacification, une vascularisation et une coloration ou un iritis. En général, les effets étaient légers et les

préparations de CMC à 5,2 % ont été bien tolérées. Les effets oculaires macroscopiques et microscopiques observés avec la préparation de CMC à 5,2 % se sont atténués de façon significative au cours du deuxième et du troisième mois de traitement.

Cancérogénicité : Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée sur la cystéamine.

Aucune autre étude de toxicité oculaire n'a été effectuée. Les données des études de toxicité orale sur la cystéamine sont fournies à titre de renseignement pertinent afin de décrire ses toxicités générales à des doses répétées, son potentiel de toxicité génétique et ses effets toxiques sur la reproduction et le développement, lorsqu'administrée sous forme de sels de chlorhydrate ou de bitartrate de cystéamine.