

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

Pr CYSKLAR^{MD}

Solution ophtalmique de cystéamine

Pour usage ophtalmique

0,44 % p/v de cystéamine (sous forme de chlorhydrate de cystéamine)

Agent de déplétion de la cystine

Leadiant Biosciences, Inc.
16-2000, rue Ellesmere
Scarborough (Ontario) M1H 2W4

Date de d'approbation initiale :
6 mars 2026

Numéro de contrôle de la présentation : 285212

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de l'approbation initiale.

TABLE DES MATIÈRES

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
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
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	4
4.4 Administration	4
4.5 Dose manquée	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	5
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
Généralités.....	5
Conduite de véhicules et utilisation de machines	6
Système nerveux.....	6
Yeux.....	6
Santé sexuelle	6
7.1 Populations particulières	6
7.1.1 Femmes enceintes.....	6
7.1.2 Allaitement.....	7
7.1.3 Enfants.....	7
7.1.4 Personnes âgées.....	7

8	EFFETS INDÉSIRABLES	7
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	7
8.2	Effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques.....	7
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	10
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	10
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives.....	10
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	10
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	10
9.3	Interactions médicament-comportement.....	10
9.4	Interactions médicament-médicament.....	11
9.5	Interactions médicament-aliment.....	11
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	11
9.7	Interactions médicament-épreuvesde laboratoire.....	11
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
10.1	Mode d'action.....	11
10.2	Pharmacodynamie.....	11
10.3	Pharmacocinétique.....	11
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	12
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		12
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	12
14	ESSAIS CLINIQUES	13
14.1	Essais cliniques par indication.....	13
15	MICROBIOLOGIE	16
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	16
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT		18

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CYSKLAR^{MD} (solution ophtalmique de cystéamine) est indiqué pour :

- le traitement des dépôts cornéens de cristaux de cystine chez les patients atteints de cystinose.

1.1 Enfants

Enfants (âgés de < 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de CYSKLAR dans la population pédiatrique ont été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients est autorisée par Santé Canada (voir la section [14 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 dans les populations gériatriques n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

CYSKLAR 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 [6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- La posologie recommandée est d'une goutte de CYSKLAR dans chaque œil à chaque heure d'éveil.
- CYSKLAR peut être utilisé chez des patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans selon la même posologie que les adultes (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

4.4 Administration

- Pour usage ophtalmique.
- Il faut indiquer au patient de conserver CYSKLAR au réfrigérateur dans son emballage d'origine avec la pochette d'aluminium et non ouvert.
- Il faut aviser le patient d'ouvrir la boîte et la pochette d'aluminium uniquement lorsqu'il commence un nouveau flacon. Après ouverture, conserver le flacon à la température ambiante. Le flacon n'a pas besoin d'être conservé au réfrigérateur entre les administrations (voir la section [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).
- Pour éviter de contaminer la solution, il faut aviser le patient de ne pas toucher les paupières ou les zones environnantes avec l'embout du compte-gouttes du flacon. Le bouchon doit rester sur le flacon lorsqu'il n'est pas utilisé.

- Il faut aviser les patients de retirer leurs lentilles de contact avant l'instillation des gouttes ophtalmiques et d'attendre 15 minutes après l'administration avant de remettre leurs lentilles.
- Il faut aviser le patient de jeter le flacon après une semaine d'utilisation.

4.5 Dose manquée

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

5 SURDOSAGE

Si le patient instille trop de CYSKLAR, cligner des yeux pendant quelques minutes. Si l'irritation ou la douleur persiste, il faut donner au patient l'instruction de rincer son œil ou ses yeux avec une solution ophtalmique saline ou tamponnée. Le patient ne doit pas instiller d'autres gouttes jusqu'au moment de la prochaine dose habituelle.

Un surdosage systémique est improbable dans le cas d'une instillation oculaire.

En cas d'ingestion accidentelle, le patient doit communiquer avec son médecin. Une surveillance clinique et une prise en charge des symptômes doivent être mises en place.

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 POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Ophthalmique	Solution contenant 6,5 mg/ml de chlorhydrate de cystéamine, équivalents à 4,4 mg/ml de cystéamine (0,44 % p/v)	Chlorure de benzalkonium Acide chlorhydrique Chlorure de sodium Hydroxyde de sodium De l'eau pour injection

Chaque flacon contient quinze (15) ml de CYSKLAR, une solution stérile, limpide et incolore, présentée dans un flacon multidose opaque blanc en polyéthylène basse densité (PEBD) de 23,24 ml et de 88,2 mm de hauteur, muni d'un embout compte-gouttes bleu à débit contrôlé en caoutchouc de silicone de 1,6 mm et fermé par un bouchon à vis blanc en polyéthylène haute densité (PEHD). Le flacon est emballé dans une pochette d'aluminium et placé dans une boîte.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Pour usage ophtalmique seulement.

Pour prévenir la contamination de l'embout du compte-gouttes et de la solution, il faut éviter que l'embout du compte-gouttes touche les paupières ou les zones environnantes. Garder le flacon bien fermé lorsqu'il n'est pas utilisé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Une vision trouble temporaire ou d'autres perturbations visuelles peuvent nuire à l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

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

Systeme nerveux

Hypertension intracrânienne bénigne

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne (ou méningite séreuse) ont été signalés en association avec un traitement oral par la cystéamine; ces cas se sont résolus avec l'ajout d'un traitement diurétique.

Des cas ont également été signalés lors de l'utilisation ophtalmique de la cystéamine; toutefois, tous ces patients recevaient également de la cystéamine par voie orale.

Yeux

CYSKLAR 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 ulcéralive toxique. La surveillance de ces phénomènes est requise.

Utilisation de lentilles de contact

CYSKLAR contient du chlorure de benzalkonium, une substance pouvant être absorbée par les lentilles de contact souples. 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. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation des gouttes ophtalmiques et il faut attendre 15 minutes avant de les remettre.

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 orale ont montré une réduction de la fertilité (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas d'études fiables et bien contrôlées sur l'usage de la cystéamine ophtalmique chez les femmes enceintes permettant d'évaluer les risques associés à ce médicament. CYSKLAR ne doit être utilisé chez les femmes enceintes que si les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus, après consultation avec le médecin traitant.

La dose ophtalmique quotidienne totale de CYSKLAR recommandée est inférieure à 2 % de la dose orale quotidienne recommandée de cystéamine. L'exposition générale à la cystéamine après une administration ophtalmique devrait être très faible.

Les études menées sur les animaux avec de la cystéamine orale ont montré une toxicité pour la reproduction, notamment la tératogenèse. Le risque pour les humains est inconnu (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Allaitement

Il n'existe pas de données sur la présence de cystéamine dans le lait humain ni sur ses effets chez les bébés allaités ni sur la lactation.

La cystéamine administrée par voie orale est présente dans le lait des rates allaitantes. Il n'est pas établi que l'instillation topique oculaire d'une solution ophtalmique de cystéamine se traduise par une présence détectable dans le lait maternel. L'administration de cystéamine par voie orale à des rates allaitantes a réduit la croissance et augmenté les taux de mortalité chez leurs nouveau-nés (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Le risque d'excrétion de CYSKLAR dans le lait maternel humain est inconnu. Des précautions doivent être prises, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel humain.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de CYSKLAR ont été déterminées chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans selon la même posologie que les adultes (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données sur l'innocuité ont été recueillies dans le cadre de trois études cliniques contrôlées menées chez des patients adultes et pédiatriques. La durée moyenne de l'étude 1 était d'environ 6 ans. Les études 2 et 3 ont duré respectivement 1 an et 6 mois.

Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés chez $\geq 10\%$ des patients, étaient les suivants : sensibilité à la lumière, rougeur oculaire, douleur ou irritation oculaire, rougeur/irritation/douleur au site d'instillation, maux de tête et déficiences du champ visuel.

8.2 Effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, 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.

L'étude 1 est une analyse combinée de trois petites études cliniques contrôlées ayant évalué plusieurs formulations de solutions ophtalmiques de cystéamine. Le [Tableau 2](#) présente l'incidence des effets

indésirables les plus fréquents ($\geq 1\%$) dans la population d'innocuité de l'étude 1. La population d'innocuité comprenait 247 patients, dont l'âge variait de moins de 1 an à 49,6 ans pour les patients adultes et pédiatriques. La durée du traitement a été en moyenne de 5,8 ans, avec un écart-type de $\pm 5,5$ ans.

Tableau 2 – Résumé de l'incidence des effets indésirables (EI) les plus fréquents ($\geq 1\%$) (n et %) pendant la période de traitement – population d'innocuité (étude 1)

Système organique^a	Total (n = 247)
Terme privilégié ^a	n (%)
Nombre de patients ayant signalé au moins un EI	169 (68,4)
Affections oculaires	166 (67,2)
Photophobie	157 (63,6)
Hyperhémie conjonctivale	69 (27,9)
Douleur oculaire	48 (19,4)
Hyperhémie oculaire	43 (17,4)
Irritation oculaire	42 (17,0)
Larmoiement accru	21 (8,5)
Kératite	19 (7,7)
Affection du disque optique	18 (7,3)
Vision trouble	17 (6,9)
Sécheresse oculaire	13 (5,3)
Œdème des paupières	12 (4,9)
Affection rétinienne	11 (4,5)
Conjonctivite	10 (4,0)
Prurit oculaire	10 (4,0)
Cécité	7 (2,8)
Trouble de l'épithélium cornéen	6 (2,4)
Blépharite	5 (2,0)
Érythème des paupières	5 (2,0)
Enflure oculaire	3 (1,2)
Troubles du système nerveux	(63) 25,5
Maux de tête	34 (13,8)
Défectuosités du champ visuel	32 (13,0)
Hypertension intracrânienne bénigne	8 (3,2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	45 (18,2)
Irritation au site d'instillation	30 (12,1)

Tableau 2 – Résumé de l'incidence des effets indésirables (EI) les plus fréquents ($\geq 1\%$) (n et %) pendant la période de traitement – population d'innocuité (étude 1)

Système organique^a	Total (n = 247)
Terme privilégié ^a	n (%)
Douleur au site d'instillation	17 (6,9)
Effet indésirable du médicament	7 (2,8)
Érythème au site d'instillation	5 (2,0)
Infections et infestations	11 (4,5)
Infection oculaire	5 (2,0)
Conjonctivite infectieuse	3 (1,2)
Orgelet	3 (1,2)
Troubles gastro-intestinaux	8 (3,2)
Vomissements	8 (3,2)

^aTous les termes d'EI ont été codés en utilisant la version 9.0 du dictionnaire MedDRA [version anglaise].

Remarque : lorsqu'un patient présente plusieurs épisodes d'un même EI, il n'est comptabilisé qu'une seule fois pour chaque classification par système organique ainsi que pour chaque terme privilégié.

L'étude 2 était un essai comparatif multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de deux formulations d'une solution ophtalmique de cystéamine sur une période de traitement de 12 mois. La population d'innocuité comprenait 16 patients pédiatriques.

L'étude 3 était un essai comparatif monocentrique, à répartition aléatoire, à double insu, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de deux formulations d'une solution ophtalmique de cystéamine sur une période de traitement de 6 mois. La population d'innocuité comprenait 20 patients adultes et pédiatriques.

Le profil d'innocuité de CYSKLAR dans les études complémentaires 2 et 3 est conforme à celui de l'étude 1.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Les patients pédiatriques sont inclus dans les essais cliniques mentionnés ci-dessus. Le [Tableau 3](#) présente la répartition par âge des patients pédiatriques dans les essais cliniques.

Tableau 3 Répartition par âge des patients pédiatriques dans les essais cliniques

Étude	Nombre de patients pédiatriques		
	Âgés de 0 à < 2 ans	Âgés de 2 à < 12 ans	Âgés de 12 à < 18 ans
Étude 1	23	93	60
Étude 2	0	15	1
Étude 3	0	9	9

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Cette liste présente les effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques chez des patients adultes et pédiatriques :

Affections oculaires : Œdème conjonctival, œdème oculaire, kyste de la paupière, irritation de la paupière, kératite ulcéreuse

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Médicament inefficace, larmoiement au site d'instillation, réaction au site d'instillation

Troubles du système immunitaire : Hypersensibilité au médicament

Examens diagnostiques : Potentiels évoqués visuels anormaux

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives

Résultats des essais cliniques

Aucun changement cliniquement pertinent dans les résultats de laboratoire n'a été observé.

Résultats après la commercialisation du produit

Aucun changement cliniquement pertinent dans les résultats de laboratoire n'a été observé.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Après la commercialisation, CYSKLAR présente un profil d'effets indésirables comparable à celui rapporté dans les essais cliniques.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.3 Interactions médicament-comportement

L'interaction de CYSKLAR 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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

Aucune étude pharmacodynamique conventionnelle n'a été réalisée pour la cystéamine administrée par voie topique.

10.3 Pharmacocinétique

Aucune étude pharmacocinétique chez l'humain n'a été réalisée avec la solution ophtalmique de cystéamine à 0,44 %.

La concentration plasmatique maximale de cystéamine après instillation oculaire de la solution ophtalmique de cystéamine chez l'humain est inconnue, mais elle devrait être nettement inférieure à celle observée après administration orale de bitartrate de cystéamine.

Les données sur la distribution, le métabolisme et l'excrétion de la cystéamine proviennent de voies d'administration autres que la voie ophtalmique. La cystéamine atteignant la circulation systémique après administration ophtalmique devrait être rapidement absorbée, distribuée, métabolisée et excrétée de manière comparable, mais les concentrations tissulaires devraient être basses en raison de la faible dose administrée.

Populations et états pathologiques particuliers

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

La majorité des participants aux études cliniques ophtalmiques sont présumés avoir présenté un certain degré d'insuffisance rénale en raison de leur maladie systémique sous-jacente.

La dose ophtalmique quotidienne totale représente moins de 2 % de la dose orale quotidienne recommandée de cystéamine; par conséquent, l'exposition systémique après administration

ophtalmique devrait être négligeable par rapport à l'administration orale.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Avant l'ouverture : conserver le flacon non ouvert au réfrigérateur (de 2 °C à 8 °C) dans son emballage d'origine, y compris la pochette d'aluminium non ouverte.

Ouvrir la boîte et la pochette d'aluminium qu'au moment de commencer un nouveau flacon.

Après l'ouverture : inscrire la date d'ouverture sur le flacon. Pendant la semaine d'utilisation, conserver le flacon à la température ambiante (de 20 °C à 25 °C). Jeter une semaine après l'ouverture de la pochette et du flacon, même s'il reste du médicament.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les patients doivent être avisés de ne pas toucher les paupières ou les zones environnantes avec l'embout du compte-gouttes du flacon. Le bouchon doit rester sur le flacon lorsqu'il n'est pas utilisé.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

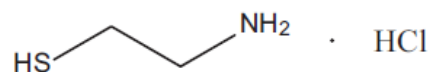
Substance pharmaceutique

Dénomination commune de la substance **pharmaceutique**: chlorhydrate de cystéamine

Nom chimique : chlorhydrate de 2-aminoéthanthiol/chlorhydrate de 2-mercaptoéthylamine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂H₇NS, HCl; 113,61

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Apparence : solide blanc à blanc cassé.

Solubilité : se dissout facilement dans l'eau et est soluble dans le 2-propanol à 20 °C.

pH : le pH d'une solution à 1 % de chlorhydrate de cystéamine dans l'eau est de 4,2 à 4,7.

Point de fusion : 71,8 °C.

Hygroscopicité : Le chlorhydrate de cystéamine est déliquescent dans des conditions normales de température et d'humidité.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Tableau 4 – Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques sur le traitement de dépôts cornéens de cristaux de cystine chez les patients atteints de cystinose

N ^o de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude 1	À répartition aléatoire, à double insu	Placebo (solution saline) Formulation 1 ^a Formulation 2 ^b Formulation 3 ^c (CYSKLAR) Formulation 4 ^d Une goutte de cystéamine était administrée dans un œil et une goutte de placebo dans l'autre œil à chaque heure d'éveil; l'administration a ensuite été modifiée pour appliquer le traitement actif aux deux yeux. Durée du traitement : jusqu'à 19 ans	247 patients	13,8 ans (< 1 à 49,6 ans)	130 (52,6 %) des patients étaient de sexe masculin
Étude 2	Essai comparatif multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu évaluant l'efficacité	Formulation 3 ^c (CYSKLAR) Formulation 5 ^e Une goutte de Formulation 3 était administrée dans un œil et une goutte de Formulation 5 dans l'autre œil, à chaque heure d'éveil. Durée du traitement : jusqu'à 1 an	16 patients	6,5 ans (2,7 à 12,0 ans) ^f	8 (50 %) des patients étaient de sexe masculin
Étude 3	Essai comparatif monocentrique, à répartition aléatoire, à double insu évaluant l'efficacité et l'innocuité	Formulation 3 ^c (CYSKLAR) Formulation 5 ^e Une goutte de Formulation 3 était administrée dans un œil et une goutte de Formulation 5 dans l'autre œil, à chaque heure d'éveil pendant 6 mois.	20 patients	13,4 ans (5,9 à 27,8 ans) ^f	13 (65,0 %) des patients étaient de sexe masculin

BAK = chlorure de benzalkonium

^a Formulation 1 : cystéamine à 0,07 % (équivalent à 1,1 mg/ml de chlorhydrate de cystéamine)

^b Formulation 2 : cystéamine à 0,44 % (équivalent à 6,5 mg/ml de chlorhydrate de cystéamine)

^c Formulation 3 : cystéamine à 0,44 % (équivalent à 6,5 mg/ml de chlorhydrate de cystéamine), BAK à 0,01 %

^d Formulation 4 : cystamine à 0,55 %, BAK à 0,01 %

^e Formulation 5 : cystéamine à 0,37 % (équivalent à 5,5 mg/ml de chlorhydrate de cystéamine), BAK, phosphate monosodique, EDTA

^f Tous les patients étaient d'origine blanche et non hispanique.

L'Étude 1 regroupait les données provenant de trois (3) protocoles et évaluait trois formulations de solution ophtalmique de cystéamine (Formulations 1, 2 et 3) ainsi qu'une formulation de solution ophtalmique de cystéamine (Formulation 4). Tous les patients qui ont poursuivi leur participation à l'étude ont ultimement reçu la Formulation 3 (CYSKLAR) dans les deux yeux jusqu'à la fin de l'étude. Parmi les 247 patients participants à l'étude, 161 (65,2 %) ont été inclus dans l'analyse d'efficacité. Les patients étaient âgés de moins de 1 an à 49 ans et la durée moyenne (\pm ET) d'exposition au traitement était de $5,8 \pm 5,5$ ans. La durée moyenne (\pm ET) de l'étude pour la population d'analyse était de $8,5 \pm 4,9$ ans. Les patients ont été répartis au hasard aux traitements et tous les participants ainsi que le personnel de l'étude étaient en insu quant au traitement reçu. Les patients recevaient une goutte de la solution ophtalmique assignée (Formulation 1, 2, 3, 4 ou placebo) dans l'œil approprié à chaque heure d'éveil. Le critère d'évaluation principal était la réduction du score *cystinosis corneal crystal score* (CCCS) dans les yeux présentant un score CCCS de référence élevé (≥ 1), et l'absence d'augmentation du score CCCS dans les yeux présentant un score CCCS de référence faible (< 1). Une réponse correspondait à une diminution d'au moins une unité du score CCCS par rapport à la valeur initiale à tout moment pendant l'étude lorsque le CCCS de référence était ≥ 1 , ou à l'absence d'augmentation d'au moins une unité lorsque le score CCCS de référence était < 1 .

Pour les yeux présentant un score CCCS de référence de ≥ 1 , le taux de réponse était de 32 % [IC 95 % : (27, 38)]. Pour les yeux présentant un score CCCS de référence de < 1 , le taux de réponse était de 13 % [IC 95 % : (4, 31)]. Pour les yeux présentant un score CCCS de référence de ≥ 1 , le score CCCS de référence moyen était de $2,7 \pm 0,5$ (moyenne \pm ET), avec une variation moyenne de $-0,2 \pm 0,8$ à l'an 1. Pour les yeux présentant un score CCCS de référence de < 1 , le score CCCS moyen à l'inclusion était de $0,3 \pm 0,2$ (moyenne \pm ET), avec une variation moyenne de $0,3 \pm 0,5$ à l'an 1.

L'Étude 2 était un essai clinique multicentrique à double insu. Au total, 16 patients ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir une goutte de la Formulation 3 (CYSKLAR) dans un œil et une goutte de la Formulation 5 (cystéamine à 0,37 % EDTA et BAK) dans l'autre œil à chaque heure d'éveil. Les chercheurs de l'étude et tout le personnel clinique étaient tenus à l'insu de l'attribution des traitements. Les patients inscrits étaient âgés de 2 à 12 ans inclusivement et n'avaient jamais utilisé de gouttes oculaires contenant de la cystéamine. La durée du traitement était de 1 an. Tous les yeux analysés dans l'étude avaient un score CCCS de référence de $\geq 1,00$. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité correspondait à la proportion estimée d'yeux présentant une diminution d'au moins 1,00 unité du score CCCS par rapport à la valeur initiale à tout moment durant la période de traitement (jusqu'au mois 12) et aux points d'évaluation prévus aux mois 3, 6, 9 et 12.

Le taux de réponse à CYSKLAR était de 67 % [IC 95 % : (38, 88)] à tout moment durant l'étude. Pour les yeux ayant reçu CYSKLAR, le score CCCS de référence moyen était de $2,7 \pm 0,4$ (moyenne \pm ET), et les variations moyennes observées étaient de $-0,6 \pm 0,7$; $-1,0 \pm 0,9$; $-1,2 \pm 1,0$ et $-0,9 \pm 0,9$ aux mois 3, 6, 9 et 12, respectivement.

L'étude 3 était une étude comparative monocentrique, à répartition aléatoire et à double insu visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité chez des patients pédiatriques (âgés de ≥ 1 an) et adultes atteints de cystinose. Au total, 20 patients ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir une goutte de la Formulation 3 (CYSKLAR) dans un œil et une goutte de la Formulation 5 dans l'autre œil à chaque heure d'éveil. L'innocuité et l'efficacité ont été évaluées à l'inclusion et après 6 mois de traitement. L'étude s'est déroulée sur une période de 6 mois et l'analyse de l'efficacité a été effectuée à 6 mois dans la population évaluable selon le protocole. L'analyse de l'efficacité incluait la proportion estimée d'yeux présentant une réduction d'au moins 1,00 unité du score CCCS par rapport à la valeur initiale (lorsque le score CCCS de référence était $\geq 1,00$) ou une absence d'augmentation d'au moins 1,00 unité (lorsque le score CCCS de référence était $< 1,00$).

Pour les yeux présentant un score CCCS ≥ 1 à l'inclusion, le taux de réponse était de 33 % [IC 95 % : (8, 70)]. Pour les yeux présentant un score CCCS < 1 à l'inclusion, le taux de réponse était de 89 % [IC 95 % : (52, 100)]. Pour les yeux présentant un score CCCS ≥ 1 à l'inclusion, le score CCCS moyen à l'inclusion était de $1,9 \pm 0,6$ (moyenne \pm écart-type), avec une variation moyenne de $-0,5 \pm 0,6$ à 6 mois. Pour les yeux présentant un score CCCS < 1 à l'inclusion, le score CCCS moyen à l'inclusion était de $0,2 \pm 0,1$ (moyenne \pm écart-type), avec une variation moyenne de $0,1 \pm 0,4$ à 6 mois.

Les données démographiques des patients pour les trois études cliniques figurent au [Tableau 4](#). Les résultats d'efficacité issus des trois études cliniques pour le traitement des dépôts cornéens de cristaux de cystine chez les patients atteints de cystinose sont synthétisés au [Tableau 5](#).

Tableau 5 : Résultats de la proportion d'yeux présentant une variation du score CCCS dans les Études 1 à 3						
	Étude 1		Étude 2		Étude 3	
DÉTAILS DE L'ÉTUDE						
Nombre de patients inscrits	247		16		20	
Durée du traitement	5,8 \pm 5,5 ans (moyenne \pm ET)		1 an		6 mois	
Âge moyen (tranche)	13,8 ans (0,2 – 49,6)		6,5 ans (2,7 – 12,0)		13,4 ans (5,9 – 27,8)	
PROPORTION D'YEUX PRÉSENTANT UNE VARIATION DU SCORE CCCS						
	Nombre d'yeux évalués	Nombre de répondants (%) [IC 95 %]	Nombre d'yeux évalués	Nombre de répondants (%) [IC 95 %]	Nombre d'yeux évalués	Nombre de répondants (%) [IC 95 %]
Yeux présentant un score CCCS de référence de $\geq 1,00$						
À tout moment pendant l'étude	291	94 (32 %) [27-38]	15	10 (67 %) [38-88]	-	NS*
Mois 3	-	NS*	14	4 (29 %) [8-58]	-	NS
Mois 6	-	NS*	14	7 (50 %) [23-77]	9	3 (33 %) [7-70]
Mois 9	-	NS*	14	8 (57 %) [29-82]	-	NS*
Mois 12	291	27 (9 %) [6, 13]	15	7 (47 %) [21-73]	-	NS*
Yeux présentant un score CCCS de référence de $< 1,00$						
À la fin de l'étude	30	4 (13 %) [IC 95 % : (4, 31)]	-	NS	9	8 (89 %) [52-100]

Tableau 5 : Résultats de la proportion d'yeux présentant une variation du score CCCS dans les Études 1 à 3
* NS = Non synthétisé

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

L'administration de CYSKLAR par voie ophtalmique topique devrait entraîner une exposition systémique limitée.

Toxicologie générale

Études de toxicité orale et intrapéritonéale

Des données sur la toxicité aiguë ont été obtenues après administration systémique de chlorhydrate de cystéamine chez des rongeurs. Chez le rat, des doses élevées ont été associées à des ulcères gastro-intestinaux et à une nécrose des glandes surrénales; une diminution des concentrations de somatostatine a également été observée, bien que la pertinence clinique de ces résultats ne soit pas établie.

Études de toxicité oculaire

Trois études chez le lapin, d'une durée comprise entre 3 semaines et 3 mois, ont évalué l'administration de solutions ophtalmiques de chlorhydrate de cystéamine à 0,55 % ou à 0,5 %, instillées toutes les heures pendant 8 heures par jour. Aucun effet indésirable n'a été observé à ces concentrations.

Pharmacologie de l'innocuité

Aucune étude standard de pharmacologie de l'innocuité n'a été effectuée; ces études n'ayant pas été considérées comme pertinentes après une administration topique.

Génotoxicité

L'activité génotoxique de la cystéamine a été étudiée dans des essais *in vitro*. La cystéamine n'a pas démontré d'effets mutagènes lors du test d'Ames. Elle a produit une réponse négative dans un essai *in vitro* d'échange de chromatides sœurs sur des lymphocytes humains, mais une réponse positive dans un essai comparable réalisé sur des cellules ovariennes de hamster.

Cancérogénicité

Le potentiel cancérogène de la cystéamine n'a pas été évalué dans des études animales à long terme.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Des études de reproduction sur plusieurs cycles ont été réalisées chez des rats mâles et femelles. La cystéamine n'a eu aucun effet sur la fertilité ni sur la performance reproductive à une dose orale de 75 mg/kg/jour. À une dose orale de 375 mg/kg/jour, elle a réduit la fertilité des rats adultes et la survie de leur progéniture.

Des études de reproduction chez l'animal avec administration orale de cystéamine ont été réalisées à des doses allant de 37,5 à 150 mg/kg/jour. À des doses \geq 100 mg/kg/jour, des effets tératogènes ont

été observés. Les effets tératogènes observés incluaient la mort intra-utérine, une fente palatine, une cyphose, des défauts du septum ventriculaire cardiaque, une microcéphalie, une exencéphalie et des déficits de croissance. Une réduction de la croissance et une augmentation de la mortalité ont été observées chez les rats nouveau-nés lorsque les mères recevaient 375 mg/kg/jour de cystéamine pendant la lactation.

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

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

Pr **CYSKLAR**^{MD}

Solution ophtalmique de cystéamine

Ces renseignements sont destinés à la personne qui prendra **CYSKLAR**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne à laquelle vous fournissez des soins. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les car vous devrez peut-être les relire.

L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Pour toute question au sujet de la maladie à laquelle ce médicament est destiné ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **CYSKLAR**, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Pourquoi **CYSKLAR** est-il utilisé?

CYSKLAR sert à réduire les cristaux de cystine à la surface de l'œil (cornée) chez les personnes atteintes de cystinose.

Comment **CYSKLAR** agit-il?

La cystinose est une maladie rare dans laquelle la cystine présente naturellement s'accumule dans les organes et tissus de l'organisme, y compris la surface de l'œil (cornée). **CYSKLAR** modifie la cystine, de telle sorte que les cristaux de cystine ne s'accumulent pas dans la cornée.

Quels sont les ingrédients de **CYSKLAR**?

Ingrédients médicinaux : cystéamine (sous forme de chlorhydrate de cystéamine)

Ingrédients non médicinaux : chlorure de benzalkonium, acide chlorhydrique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et de l'eau pour injection.

CYSKLAR est offert sous la forme posologique suivante :

Une solution à utiliser comme gouttes ophtalmiques : 0.44 % p/v

Ne prenez pas **CYSKLAR** si :

- Vous êtes allergique à la cystéamine ou à tout autre ingrédient du présent médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre **CYSKLAR afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser d'autres gouttes ophtalmiques;
- êtes enceinte, croyez être enceinte ou planifiez le devenir, ou si vous allaitez. Il reste à déterminer si **CYSKLAR** peut être nocif pour votre bébé à naître;
- portez des lentilles de contact souples.

Autres mises en garde à connaître :

- **Hypertension intracrânienne bénigne (hausse de la pression à l'intérieur du crâne)**
 - Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne associés à l'administration orale de la cystéamine ont été signalés, lesquels se sont résolus suivant l'administration d'un diurétique (médicament qui augmente la quantité d'urine).

- **Lentilles de contact souples :**
 - Vous devriez éviter tout contact entre les lentilles de contact souples et CYSKLAR.
 - Le chlorure de benzalkonium (agent de conservation dans CYSKLAR) peut être absorbé par des lentilles de contact souples et en altérer la couleur.
 - Si vous portez des lentilles de contact souples, retirez-les avant d'utiliser CYSKLAR. Attendez au moins 15 minutes après avoir utilisé CYSKLAR avant de remettre vos lentilles de contact.
- **Conduite et utilisation de machines :** Il est possible que votre vision soit trouble pendant quelques minutes après l'utilisation de CYSKLAR. Ne PAS conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce que votre vision soit redevenue claire.

Comment prendre CYSKLAR :

- Utilisez ce médicament selon les indications de votre professionnel de la santé. Consultez votre professionnel de la santé en cas de doute sur l'utilisation de CYSKLAR.
- Suivez les instructions ci-dessous pour utiliser les gouttes ophtalmiques.

Étape 1 : Conserver les flacons non ouverts et sortir CYSKLAR du réfrigérateur

- Conservez les flacons non ouverts au réfrigérateur dans leur emballage d'origine.
- Chaque semaine, sortez un nouveau flacon du réfrigérateur et ouvrez son emballage (boîte et pochette d'aluminium).

Étape 2 : Vous préparer à l'administration de CYSKLAR

- Immédiatement après la première ouverture, inscrivez la date dans l'espace prévu à cet effet sur le flacon.
- CYSKLAR peut être utilisé jusqu'à 7 jours après l'ouverture. Vérifiez la date d'ouverture avant chaque utilisation.
- Lavez-vous soigneusement les mains avec de l'eau et du savon.
- Si vous portez des lentilles de contact souples :
 - retirez-les avant d'utiliser CYSKLAR et ne PAS administrer les gouttes avec les lentilles en place;
 - attendez 15 minutes après avoir utilisé CYSKLAR avant de remettre vos lentilles de contact dans les yeux.

Étape 3 : Administrer CYSKLAR

- Utilisez les gouttes seulement dans les yeux.
- Instillez une goutte de CYSKLAR dans chaque œil à chaque heure d'éveil.
- Pour éviter de contaminer la solution, ne touchez PAS vos yeux ou les zones environnantes avec l'embout du compte-gouttes.
- Fermez soigneusement le flacon après usage.

Étape 4 : Stocker le flacon ouvert et mettre le médicament au rebut après usage

- Après ouverture, le flacon peut être conservé jusqu'à 7 jours à température ambiante (20-25 °C).
- Après 7 jours, le flacon doit être jeté, même s'il reste du médicament. Il ne peut être utilisé que pendant une semaine après l'ouverture du flacon et de la pochette d'aluminium.

Dose habituelle :

- Utilisez une goutte de CYSKLAR dans chaque œil à chaque heure d'éveil.

Surdosage :

Si vous mettez trop de gouttes dans les yeux, veuillez cligner des yeux pendant quelques minutes. Si l'irritation ou la douleur persiste, rincez l'œil ou les yeux avec une solution ophtalmique saline ou tamponnée. N'ajoutez pas d'autres gouttes avant l'heure de la prochaine dose normale. Veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé si la douleur, l'irritation ou la rougeur oculaire persiste.

Si vous pensez que vous ou une personne à laquelle vous fournissez des soins avez instillé trop de CYSKLAR ou l'avez avalé accidentellement, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, le centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, soit 1 844 POISON-X (1 844 764-7669), même en l'absence de signe ou symptôme.

Dose oubliée :

- Si vous avez oublié de prendre une dose de CYSKLAR, il n'est pas nécessaire de rattraper la dose oubliée. Sautez la dose manquée et attendez l'heure prévue de la prochaine dose.
- Ne prenez PAS deux doses en même temps.

Effets secondaires qui pourraient être associés à CYSKLAR :

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez CYSKLAR. Si vous ressentez des effets secondaires qui n'en font pas partie, avisez votre professionnel de la santé.

- Sensibilité à la lumière
- Rougeur oculaire
- Douleur oculaire
- Irritation oculaire
- Maux de tête
- Irritation oculaire à l'endroit où les gouttes sont administrées
- Trouble de la vue (champ visuel)

Effets secondaires graves et mesure à prendre

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Effets secondaires courants			
Kératite (inflammation de la cornée) : rougeur oculaire, douleur oculaire, larmoiement excessif, vision trouble, vision réduite, sensibilité accrue à la lumière, sensation d'avoir quelque chose dans l'œil; en présence de kératite, ces symptômes sont continus et ne surviennent pas uniquement au			√

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
moment de l'instillation de CYSKLAR.			

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- **Avant l'ouverture** : Conservez les flacons non ouverts au réfrigérateur entre 2°C et 8°C dans leur pochette d'aluminium intacte et le carton d'origine.
- Ouvrez la boîte et la pochette d'aluminium uniquement lorsque vous commencez un nouveau flacon.
- **Après l'ouverture** : Inscrivez la date d'ouverture sur l'étiquette du flacon. Pendant la semaine d'utilisation, conservez le flacon à la température ambiante, soit entre 20°C et 25°C, pendant une période maximale d'une semaine.
- À la fin d'une semaine (7 jours), jetez le flacon. Il pourrait rester du médicament dans le flacon, mais il faut jeter ce dernier car le médicament doit être administré dans la semaine après l'ouverture de la pochette d'aluminium et du flacon.

Pour en savoir davantage au sujet de CYSKLAR :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également ces renseignements destinés aux patients en visitant le site Web de

Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/basedonnees-produits-pharmaceutiques>); ou en composant le 1-800-447-0169.

Le présent dépliant a été préparé par Leadiant Biosciences, Inc.

Date de l'autorisation : 6 mars 2026