

MONOGRAPHIE
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE
MÉDICAMENT

PrPROCYSBI^{MD}

Capsules de cystéamine à libération retardée

25 mg et 75 mg de cystéamine (sous forme de bitartrate de cystéamine,
aussi appelé bitartrate de mercaptamine)

Code ATC : A16AA04
Acides aminés et dérivés

Horizon Therapeutics Ireland DAC
Connaught House, 1^{er} étage
1 Burlington Road
Dublin 4, D04 C5Y6
Irlande

Date de révision :
22 juillet 2021

Importé et distribué par :
Horizon Therapeutics Canada
9131 rue Keele, unite 4A
Vaughan, Ontario L4K 0G7
Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 240671

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	19
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
ESSAIS CLINIQUES	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	32
TOXICOLOGIE	33
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	35

PROCYSBI^{MD}

Capsules de cystéamine à libération retardée
(sous forme de bitartrate de cystéamine, aussi appelé bitartrate de mercaptamine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentrations	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Capsules à libération retardée, 25 mg et 75 mg de cystéamine (sous forme de bitartrate de cystéamine)	Copolymère d'acide méthacrylique <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

PROCYSBI (capsules de cystéamine à libération retardée) est indiqué pour le traitement de la cystinose néphropathique.

Le traitement par PROCYSBI doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement de la cystinose.

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de PROCYSBI chez les enfants de moins de 1 an n'ont pas été établies. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et ESSAIS CLINIQUES.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de PROCYSBI chez les patients âgés de 65 ans ou plus atteints de cystinose n'ont pas été établies. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et ESSAIS CLINIQUES.

CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de PROCYSBI est contre-indiquée chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité au bitartrate de cystéamine, à toute forme de cystéamine, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à tout autre composant du contenant (pour obtenir la liste complète des

- ingrédients, voir Formes posologiques, Composition et conditionnement);
- qui présentent une hypersensibilité à la pénicillamine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Syndrome de type Ehlers-Danlos : Des lésions cutanées et osseuses évoquant les caractéristiques cliniques du syndrome d'Ehlers-Danlos ont été rapportées chez des patients ayant reçu des doses élevées de bitartrate de cystéamine à libération immédiate ou d'autres sels de cystéamine. Ces lésions comprenaient : lésions hémorragiques violacées (décrites comme des pseudotumeurs molluscoïdes), vergetures, lésions osseuses (incluant ostéopénie, fractures par compression, scoliose et *genu valgum*), douleurs aux jambes et hyperextension articulaire. Un patient traité par le bitartrate de cystéamine à libération immédiate et ayant présenté des lésions cutanées graves est décédé à la suite d'une ischémie cérébrale aiguë associée à une vasculopathie prononcée. Il convient de surveiller l'apparition de lésions cutanées ou osseuses et d'interrompre le traitement par PROCYSBI si de telles lésions surviennent. Le traitement par PROCYSBI peut être repris à une dose plus faible sous étroite surveillance, et la dose pourra lentement être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique adéquate.

Appareil digestif

Des ulcères et des saignements gastro-intestinaux ont été signalés chez des patients recevant du bitartrate de cystéamine à libération immédiate. Des symptômes gastro-intestinaux, tels que nausées, vomissements, anorexie et douleurs abdominales, parfois graves, ont été associés à PROCYSBI.

Les médecins doivent demeurer à l'affût de tout signe d'ulcère et de saignement et informer les patients et/ou les aidants des signes et des symptômes d'un effet toxique gastro-intestinal grave et des mesures à prendre advenant un tel effet. En cas d'apparition d'un symptôme gastro-intestinal grave, la réduction de la dose de PROCYSBI doit être envisagée.

Des rétrécissements de la région iléo-cæcale et du côlon (colopathie fibrosante) ont d'abord été décrits chez des patients atteints de fibrose kystique qui avaient reçu des doses élevées d'enzymes pancréatiques sous la forme de comprimés recouverts d'un enrobage entérosoluble fait de copolymère d'acrylate d'éthyle et d'acide méthacrylique, l'un des ingrédients de PROCYSBI. Par mesure de précautions, tout symptôme abdominal inhabituel ou toute modification des symptômes abdominaux doit faire l'objet d'une évaluation médicale afin d'exclure toute possibilité de colopathie fibrosante.

Fonction hépatique

PROCYSBI n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Une surveillance plus étroite des taux de cystine intraleucocytaire est recommandée chez ces patients.

Surveillance et analyses de laboratoire

Taux de cystine intraleucocytaire

Le taux de cystine intraleucocytaire doit être mesuré régulièrement afin d'évaluer l'effet du traitement par PROCYSBI sur la baisse de la concentration intracellulaire de cystine.

Se reporter aux valeurs thérapeutiques cibles propres à la méthode de dosage pour évaluer la baisse de la concentration de cystine et fournies par chacun des laboratoires effectuant les analyses. Le taux de cystine intraleucocytaire cible mesuré à l'aide de la méthode de dosage classique mixte des leucocytes est de moins de 1,0 nmol d'hémicystine/mg de protéine. Les méthodes de dosage qui mesurent des sous-ensembles leucocytaires particuliers (par exemple, la méthode de dosage des granulocytes) comportent différentes valeurs thérapeutiques cibles.

Les échantillons sanguins utilisés pour évaluer la concentration intraleucocytaire de cystine doivent être prélevés à la concentration la plus faible du médicament (aussi près de 30 minutes après la prise de la dose que possible). Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION. De plus, il est important de noter avec exactitude l'heure de la dernière dose, la dose réelle qui a été prise ainsi que l'heure où l'échantillon de sang a été prélevé.

La mesure du taux de cystine intraleucocytaire est recommandée à la fréquence suivante :

- Chez les patients de 1 an à moins de 6 ans n'ayant pas été traités par la cystéamine : mesurer le taux deux semaines après le début du traitement par PROCYSBI et continuer la surveillance pendant l'ajustement de la dose jusqu'à ce que le taux cible de cystine intraleucocytaire soit atteint. Une fois la cible thérapeutique atteinte, continuer la surveillance chaque mois pendant trois mois, puis sur une base trimestrielle pendant un an, puis au moins deux fois par an.
- Chez les patients de plus de 6 ans n'ayant pas été traités par la cystéamine : mesurer le taux toutes les 2 à 4 semaines pendant l'ajustement de la dose de PROCYSBI jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien par PROCYSBI (voir le [tableau 5](#), POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour obtenir plus d'information sur les doses d'entretien), puis tous les mois pendant 3 mois, tous les 3 mois pendant 1 an, et au moins 2 fois par année par la suite.
- Chez les patients qui passent d'une préparation de cystéamine à libération immédiate à PROCYSBI : mesurer le taux toutes les 2 semaines pendant l'ajustement de la dose de PROCYSBI, puis tous les 3 mois pendant 6 mois, et au moins 2 fois par année par la suite.

Des mesures plus fréquentes du taux de cystine intraleucocytaire sont recommandées lorsque des médicaments qui augmentent le pH gastrique sont ajoutés au traitement et lors d'une modification de la dose. Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Comme le taux de cystine intraleucocytaire mesuré dépend des méthodes utilisées pour évaluer les concentrations de cystine et de protéines totales, les résultats provenant de différents dosages et laboratoires ne sont pas nécessairement interchangeables. Il faut tenir compte des méthodes de

dosage utilisées au moment d'évaluer les résultats. Par conséquent, la communication avec le laboratoire ayant réalisé le dosage doit être maintenue.

Leucopénie

La cystéamine, dans sa présentation à libération immédiate, a été associée à une leucopénie réversible. Il convient de surveiller les taux de leucocytes. Si les taux de leucocytes demeurent anormalement faibles, la réduction de la dose de PROCYSBI ou l'interruption du traitement doivent être envisagées jusqu'au retour à la normale des résultats.

Phosphatase alcaline

La cystéamine, dans sa présentation à libération immédiate, a été associée à une élévation du phosphatase alcaline. Il convient de surveiller les taux de phosphatase alcaline. Si les taux demeurent élevés, la réduction de la dose de PROCYSBI ou l'interruption du traitement doivent être envisagées jusqu'au retour à la normale des résultats.

Système nerveux

Des symptômes liés au système nerveux central (SNC), tels que convulsions, léthargie, somnolence, dépression et encéphalopathie, ont été associés au bitartrate de cystéamine à libération immédiate. Il convient d'évaluer et de surveiller attentivement les patients qui présentent des symptômes touchant le SNC. Il faut interrompre le traitement ou ajuster la dose du médicament au besoin chez les patients qui présentent des symptômes graves, persistants ou évolutifs.

Une hypertension intracrânienne bénigne (méningite séreuse) et/ou un œdème papillaire ont été rapportés chez des patients traités par le bitartrate de cystéamine à libération immédiate. Les médecins doivent surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'une méningite séreuse, incluant maux de tête, acouphènes, étourdissements, nausées, diplopie, vision trouble, perte de vision, douleur à l'arrière des yeux ou douleur accompagnant les mouvements oculaires. Si ces signes ou ces symptômes persistent, il convient d'interrompre le traitement ou de diminuer la dose du médicament, et de diriger le patient vers un ophtalmologiste. Le traitement par PROCYSBI doit être interrompu définitivement en cas de confirmation du diagnostic.

Yeux

Il n'a pas été démontré que l'administration de cystéamine par voie orale prévenait les dépôts de cristaux de cystine dans l'œil. Par conséquent, lorsqu'une solution ophtalmique de cystéamine est utilisée à cette fin, ce traitement ne doit pas être abandonné.

Reins

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique au stade ultime (IRSU), l'exposition à PROCYSBI est affectée par une posologie relative au moment de l'hémodialyse, les taux d'exposition étant plus élevés lorsque PROCYSBI est pris trois heures avant l'hémodialyse, par rapport à une heure après l'hémodialyse. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et situations particulières, Insuffisance rénale.

Peau

Des éruptions cutanées graves, telles qu'un érythème polymorphe bulleux, un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportées chez des patients traités par le bitartrate de cystéamine à libération immédiate. En cas d'éruption cutanée grave, le traitement par PROCYSBI doit être interrompu définitivement.

Populations particulières

Femmes enceintes :

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de PROCYSBI chez les femmes enceintes. La cystéamine (sous forme de bitartrate de cystéamine) s'est avérée tératogène et fœtotoxique chez le rat à des doses inférieures à la dose d'entretien recommandée chez l'humain. Voir TOXICOLOGIE.

Avant d'entreprendre le traitement par PROCYSBI chez une femme en mesure de procréer, l'absence de grossesse doit être confirmée.

Les patientes doivent être avisées du risque pour le fœtus et de l'importance d'utiliser une méthode contraceptive adéquate pendant leur traitement par PROCYSBI. Les femmes qui deviennent enceintes ou qui ont l'intention de le devenir doivent être averties de communiquer immédiatement avec leur médecin. En cas de grossesse, l'arrêt du traitement par PROCYSBI doit être envisagé ou des soins médicaux appropriés doivent être administrés.

Femmes qui allaitent :

On ne dispose d'aucune information sur la présence de cystéamine dans le lait maternel chez l'humain ni sur ses effets chez les nourrissons allaités. La cystéamine est présente dans le lait des rates en lactation. Un retard de croissance et une diminution de la survie ont été observés chez les rats nouveau-nés nourris du lait de mères recevant la cystéamine. Voir TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction.

En raison du risque d'effets indésirables graves associés à la cystéamine pour les nourrissons allaités, l'allaitement n'est pas recommandé.

Enfants (< 18 ans) :

On ne dispose d'aucune donnée concernant les enfants de moins de 1 an résultant des études cliniques sur PROCYSBI. Voir ESSAIS CLINIQUES.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de PROCYSBI chez les patients âgés de 65 ans et plus n'ont pas été établies.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables du médicament rapportés le plus fréquemment (dans 5 % des cas ou plus) avec PROCYSBI dans une étude de courte durée (étude 03) incluaient les nausées et les vomissements (11,6 % dans chaque cas), ainsi que les douleurs abdominales (7,0 %).

Les effets indésirables du médicament rapportés le plus fréquemment (dans plus de 5 % des cas) lors d'un traitement à long terme par PROCYSBI (étude 04) incluaient les vomissements (33,9 %), les nausées (16,9 %), les douleurs abdominales (13,6 %), la mauvaise haleine (11,9 %), la diarrhée (8,5 %), une odeur anormale de la peau (8,5 %) et une diminution de l'appétit (5,1 %).

Dans l'étude 03, un effet indésirable grave (une gêne abdominale chez un patient traité par PROCYSBI) a été considéré comme lié au médicament. Dans l'étude 04, six effets indésirables graves ont été considérés comme liés au médicament : vomissements (deux effets indésirables graves), insuffisance rénale, constipation, diarrhée et gastro-entérite aiguë.

Les effets indésirables du médicament rapportés chez les patients de 1 an à moins de 6 ans n'ayant jamais été traités par la cystéamine auparavant (étude 08) étaient les vomissements (20 %), la mauvaise haleine (20 %) et la diarrhée (6,7 %).

Effets indésirables du médicament signalés au cours des études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées 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 études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés aux médicaments et leurs taux approximatifs.

Soixante-deux patients atteints de cystinose (38 hommes et 24 femmes) ont reçu PROCYSBI dans deux études cliniques (études 03 et 04), à des doses allant de 0,29 gramme/m² par jour à 2,19 grammes/m² par jour. Tous les patients sont passés du bitartrate de cystéamine à libération immédiate à PROCYSBI. Quarante-trois patients âgés de 7 à 24 ans ont reçu PROCYSBI dans le cadre d'une étude séquentielle ouverte avec répartition aléatoire et permutation de neuf semaines ayant comparé un traitement d'une durée de trois semaines par PROCYSBI à un traitement d'une durée de trois semaines par le bitartrate de cystéamine à libération immédiate (étude 03).

Quarante des 43 patients ont poursuivi le traitement par PROCYSBI (36 patients pendant plus de deux ans, dont 20 patients pendant plus de cinq ans) dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte et non contrôlée (étude 04). Dix-neuf autres patients (six patients ayant subi une transplantation rénale et 13 patients âgés de 2 à 6 ans) ont été inscrits directement à cette étude pour recevoir un traitement par PROCYSBI (12 patients ont été traités pendant plus de deux ans, dont 9 patients pendant plus de 5 ans).

Dans l'ensemble, 14 patients (32,6 %) ayant participé à l'étude 03 ont présenté au moins un effet indésirable survenu pendant le traitement qui a été considéré comme lié à celui-ci. Le [tableau 1](#) présente les effets indésirables du médicament rapportés à une fréquence supérieure ou égale à 1 %.

Dans l'essai de prolongation à long terme de l'étude 04, 37 patients (63 %) ont présenté au moins un effet indésirable pendant le traitement, qui a été considéré comme lié au médicament. Le [tableau 2](#) présente les effets indésirables du médicament rapportés à une fréquence supérieure ou égale à 1 %. Les effets indésirables du médicament observés dans cette étude étaient comparables à ceux signalés dans l'étude 03 et à ceux décrits précédemment avec le bitartrate de cystéamine à libération immédiate. Les effets indésirables du médicament observés dans la sous-population de patients âgés de 6 ans ou moins (n = 13) et chez les sujets ayant subi une transplantation rénale (n = 6) suggèrent un profil d'innocuité comparable à celui observé dans l'étude 03 (n = 40).

Au cours de l'étude 08, 17 patients n'ayant jamais reçu de cystéamine (15 de 1 à 5 ans, 1 de 9 ans et 1 de 22 ans) ont reçu PROCYSBI dans le cadre d'un essai clinique ouvert. Les effets indésirables survenus chez au moins deux patients (plus de 10 %) étaient : la mauvaise haleine (n = 4) et les vomissements (n = 4). Les effets indésirables survenus chez plus de 10 % des patients sont présentés au tableau 3.

Anomalies des résultats d'analyses hématologiques et biochimiques

Aucune modification des résultats aux analyses de laboratoire n'a été observée durant les essais cliniques sur PROCYSBI, outre celles couramment associées à la cystinose néphropathique.

Tableau 1 : Effets indésirables^a survenus chez au moins 1 patient dans l'étude clinique avec répartition aléatoire et permutation (étude 03)

Système organique selon la terminologie MedDRA Terme privilégié	PROCYSBI N = 43 n (%)	Bitartrate de cystéamine à libération immédiate N = 41 n (%)
Troubles cardiaques		
Bloc auriculo-ventriculaire	0 (0)	1 (2,4)
Troubles gastro-intestinaux^b		
Vomissements	5 (11,6)	3 (7,3)
Nausées	5 (11,6)	2 (4,9)
Douleur abdominale	3 (7,0)	0 (0)
Gêne abdominale	1 (2,3)	0 (0)
Diarrhée	1 (2,3)	1 (2,4)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Malaise	1 (2,3)	0 (0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	1 (2,3)	1 (2,4)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	1 (2,3)	0 (0)
Céphalées	1 (2,3)	0 (0)
Troubles rénaux et urinaires		
Insuffisance rénale	2 (4,7)	0 (0)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Sueurs froides	1 (2,3)	0 (0)
Troubles vasculaires		
Bouffées vasomotrices	1 (2,3)	0 (0)

Remarques : Un patient ayant présenté un ou plusieurs événements ne compte que pour un seul cas. Les pourcentages sont fondés sur le nombre de patients de la population utilisée pour évaluer l'innocuité dans chacun des groupes de traitement. Effets indésirables codés selon la version 13.0 du MedDRA.

^a Définis comme les effets indésirables survenus pendant le traitement qui ont été considérés par le chercheur de l'étude comme possiblement ou probablement liés au traitement à l'étude.

^b L'utilisation de médicaments réduisant l'acidité gastrique, y compris des inhibiteurs de la pompe à protons, était autorisée pendant le traitement par le bitartrate de cystéamine à libération immédiate, mais restreinte aux malaises gastriques intolérables durant le traitement par PROCYSBI.

Tableau 2 : Effets indésirables^a survenus chez au moins 1 patient pendant le traitement par PROCYSBI, durant l'étude clinique à long terme (étude 04)

Système organique selon la terminologie MedDRA	Total (N = 59)
Terme privilégié	n (%)
Troubles du sang et du système lymphatique	
Neutropénie	1 (1,7 %)
Pancytopenie	1 (1,7 %)
Troubles gastro-intestinaux	
Vomissements	20 (33,9 %)
Nausées	10 (16,9 %)
Douleur abdominale	8 (13,6 %)
Mauvaise haleine	7 (11,9 %)
Diarrhée	5 (8,5 %)
Douleurs abdominales hautes	2 (3,4 %)
Constipation	1 (1,7 %)
Dyspepsie	1 (1,7 %)
Dysphagie	1 (1,7 %)
Flatulences	1 (1,7 %)
Reflux gastro-œsophagien	1 (1,7 %)
Ulcère gastroduodénal	1 (1,7 %)
Troubles hépatobiliaires	
Trouble hépatique	1 (1,7 %)
Troubles généraux et affections au point d'administration	
Obstruction du dispositif	2 (3,4 %)
Fatigue	2 (3,4 %)
Douleur	1 (1,7 %)
Infections et infestations	
Gastro-entérite	1 (1,7 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Diminution de l'appétit	3 (5,1 %)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Douleur dans les extrémités	1 (1,7 %)
Troubles du système nerveux	
Céphalées	2 (3,4 %)
Troubles rénaux et urinaires	
Insuffisance rénale	1 (1,7 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	
Odeur anormale de la peau	5 (8,5 %)
Pelade (<i>Alopecia areata</i>)	1 (1,7 %)
Hypopigmentation de la peau	1 (1,7 %)
Troubles vasculaires	
Bouffées vasomotrices	1 (1,7 %)

Remarques : Un patient ayant présenté un ou plusieurs événements ne compte que pour un seul cas. Effets indésirables codés selon la version 13.0 du MedDRA.

^a Définis comme les effets indésirables survenus pendant le traitement qui ont été considérés par le chercheur de l'étude comme possiblement, probablement ou définitivement liés au traitement par PROCYSBI.

Tableau 3 : Effets indésirables survenus chez au moins 10 % des patients atteints de cystinose néphropathique n’ayant jamais été traités par cystéamine dans le cadre d’un essai ouvert (RP103-08)

Effet indésirable	PROCYSBI N = 17 n (%)
Vomissements	13 (77)
Gastroentérite ou gastroentérite virale	9 (53)
Diarrhée	6 (35)
Mauvaise haleine	4 (24)
Nausée	3 (18)
Déséquilibre électrolytique	2 (12)
Maux de tête	2 (12)

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Comme il s’agit d’effets indésirables signalés volontairement et survenus dans une population dont on ignore la taille et les caractéristiques démographiques, il est impossible d’en estimer avec précision la fréquence ni d’établir un lien de causalité avec l’exposition au médicament.

Expérience cumulée depuis la commercialisation de PROCYSBI

Selon les données sur PROCYSBI cumulées depuis la commercialisation du produit aux États-Unis et dans les pays de l’Union européenne, les effets indésirables graves rapportés le plus fréquemment comprennent les troubles rénaux (tels que néphrite interstitielle, transplantation rénale, rejet de la greffe rénale, insuffisance rénale et dialyse) et la déshydratation.

Expérience cumulée depuis la commercialisation de la cystéamine à libération immédiate

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de l’utilisation de la cystéamine à libération immédiate à la suite de son approbation : troubles musculosquelettiques (hyperextension articulaire, douleurs aux jambes, ostéopénie, fractures par compression, scoliose et genou cagneux); troubles de la peau (érythème polymorphe bulleux, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de type Ehlers-Danlos, pseudotumeurs molluscoïdes, vergetures, fragilité cutanée); troubles du système nerveux central (convulsions, léthargie, somnolence, dépression, encéphalopathie, hypertension intracrânienne bénigne et/ou œdème papillaire) et troubles rénaux (syndrome néphrotique, attribuable à une glomérulonéphrite extra-membraneuse consécutive à une allogreffe rénale dans un cas, et à une néphrite interstitielle par hypersensibilité dans un autre cas). Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Selon des données *in vitro*, une interaction reposant sur l'induction des isoenzymes CYP1A2 et CYP3A4 (et peut-être CYP2B6) par le bitartrate de cystéamine est possible.

Lorsque des médicaments qui augmentent le pH gastrique sont ajoutés au traitement, des mesures plus fréquentes du taux de cystine intraleucocytaire sont recommandées. Un ajustement de la dose peut être nécessaire si PROCYSBI est pris conjointement avec ces médicaments.

Le bicarbonate ou le carbonate doit être administré au moins une heure avant ou une heure après la prise de PROCYSBI.

À l'exception du bicarbonate/carbonate (voir ci-dessus), PROCYSBI peut être administré en concomitance avec des électrolytes et des minéraux de substitution nécessaires au traitement du syndrome de Fanconi, ainsi qu'avec de la vitamine D et une hormone thyroïdienne. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration.

La consommation d'alcool doit être évitée durant le traitement PROCYSBI.

Interactions médicament-médicament

Médicaments qui augmentent le pH gastrique

Les médicaments qui augmentent le pH gastrique (par exemple, médicaments renfermant du bicarbonate ou du carbonate) peuvent entraîner la libération prématurée de la cystéamine contenue dans PROCYSBI et ainsi augmenter le taux de cystine intraleucocytaire. Par conséquent, des mesures plus fréquentes du taux de cystine intraleucocytaire sont recommandées lorsque des médicaments qui augmentent le pH gastrique sont ajoutés au traitement. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire. Un ajustement de la dose peut être nécessaire si PROCYSBI est pris conjointement avec ces médicaments.

Le bicarbonate ou le carbonate doit être administré au moins une heure avant ou une heure après la prise de PROCYSBI afin d'éviter la libération prématurée potentielle de la cystéamine. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

L'administration concomitante de doses multiples de 20 mg d'oméprazole n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la cystéamine lorsque PROCYSBI a été administré avec 240 mL de jus d'orange ou d'eau.

Voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Études *in vitro* sur les interactions médicamenteuses, pour obtenir plus de renseignements sur les autres études.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

Interactions médicament-mode de vie

Il faut éviter de boire de l'alcool pendant le traitement par PROCYSBI. La consommation d'alcool pendant le traitement par PROCYSBI peut augmenter la vitesse de libération de la cystéamine ou nuire à l'efficacité et à l'innocuité de PROCYSBI.

Les patients doivent faire preuve de prudence s'ils conduisent ou s'ils pratiquent d'autres activités potentiellement dangereuses pendant le traitement par la cystéamine. La cystéamine peut provoquer de la somnolence. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le traitement par PROCYSBI doit être amorcé immédiatement après le diagnostic de cystinose néphropathique.

Le schéma posologique de PROCYSBI n'est pas le même chez les patients qui n'ont jamais été traités par la cystéamine et chez les patients traités par la cystéamine à libération immédiate antérieurement.

La dose de PROCYSBI est ajustée en fonction du taux de cystine intraleucocytaire et de la tolérabilité au médicament. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire.

Ne pas dépasser la dose maximale de 1,95 gramme/m² par jour, en raison d'une incidence accrue des effets indésirables. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Si PROCYSBI est pris conjointement avec des médicaments qui augmentent le pH gastrique, comme les médicaments contenant du bicarbonate ou du carbonate, des mesures plus fréquentes du taux de cystine intraleucocytaire sont recommandées, et un ajustement de la dose de

PROCYSBI peut être nécessaire. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Dose recommandée et ajustement posologique

PROCYSBI est offert en capsules dosées à 25 mg et à 75 mg. Les directives concernant les doses initiales et d'entretien ainsi que le mode d'administration sont présentées ci-après.

Remplacement d'un traitement par la cystéamine à libération immédiate

Chez un patient qui passe de la cystéamine à libération immédiate à PROCYSBI, la dose quotidienne initiale totale recommandée de PROCYSBI correspond à l'équivalent de la dose quotidienne totale de cystéamine à libération immédiate utilisée avant la substitution.

Lorsque la tolérabilité gastro-intestinale est une préoccupation avérée chez un patient, l'instauration du traitement par PROCYSBI à une dose équivalant à 75 % de la dose de cystéamine à libération immédiate peut être envisagée. L'efficacité du traitement par PROCYSBI pourrait toutefois être réduite. Par conséquent, le taux de cystine intraleucocytaire doit être surveillé de plus près. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire, et ESSAIS CLINIQUES.

Le taux de cystine intraleucocytaire doit être mesuré toutes les 2 semaines pendant l'ajustement de la dose de PROCYSBI, puis tous les 3 mois pendant 1 an, et au moins 2 fois par année par la suite. La dose de PROCYSBI doit être augmentée au besoin pour atteindre le taux cible de cystine intraleucocytaire.

Ne pas dépasser la dose maximale de 1,95 gramme/m² par jour. Voir Ajustement de la dose.

Dose initiale chez les patients n'ayant jamais été traités auparavant par la cystéamine

La dose initiale de PROCYSBI recommandée chez les patients n'ayant jamais reçu de cystéamine est de 0,2 à 0,3 gramme/m² par jour, divisée en deux doses administrées à 12 heures d'intervalle.

Patients de moins de 6 ans : Augmenter la posologie par paliers de 10 % de la dose d'entretien tout en surveillant les taux de cystine intraleucocytaire. Prévoir au moins deux semaines entre les ajustements de dose. Si un patient atteint le taux cible de cystine intraleucocytaire à une dose inférieure à la dose d'entretien recommandée en fonction du poids, cesser d'augmenter la dose et utiliser la dose comme dose d'entretien du patient.

Patients de 6 ans et plus : Augmenter graduellement la posologie sur de quatre à six semaines jusqu'à ce que la dose d'entretien soit atteinte.

Le [tableau 4](#) présente la dose initiale recommandée en fonction du poids et le nombre de capsules nécessaires pour obtenir chaque dose. Afin de réduire le risque d'effets indésirables, la dose doit

être augmentée graduellement sur une période de 4 à 6 semaines jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien.

Dose d'entretien chez les patients n'ayant jamais été traités auparavant par la cystéamine

La dose d'entretien habituelle de PROCYSBI recommandée chez les patients n'ayant jamais été traités auparavant par la cystéamine est de 1,30 gramme/m² par jour, divisée en deux doses égales administrées à 12 heures d'intervalle.

Le [tableau 5](#) présente la dose d'entretien de PROCYSBI recommandée en fonction du poids et le nombre de capsules nécessaires pour obtenir chaque dose. Lorsque la dose d'entretien cible est atteinte, le taux de cystine intraleucocytaire doit être mesuré tous les mois pendant 3 mois, tous les 3 mois pendant 1 an, et au moins 2 fois par année par la suite. La dose de PROCYSBI doit être ajustée au besoin pour maintenir le taux cible de cystine intraleucocytaire. Voir Ajustement de la dose. Ne pas dépasser la dose maximale de 1,95 gramme/m² par jour.

Posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale :

Chez les patients souffrant d'IRSU, il est recommandé de prendre PROCYSBI une heure après l'hémodialyse, car l'exposition est supérieure lorsque PROCYSBI est pris trois heures avant l'hémodialyse, par rapport à une heure après l'hémodialyse. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et situations particulières, Insuffisance rénale.

Tableau 4 : Dose initiale recommandée en fonction du poids (de 1/6 à 1/4 de la dose d'entretien)

Poids en kilogrammes	Dose d'entretien cible Dose de PROCYSBI en mg toutes les 12 heures	Dose initiale en tant que fraction de la dose d'entretien cible			
		1/6 de la dose cible		1/4 de la dose cible	
		75 mg	25 mg	75 mg	25 mg
0-5	200	0	1	0	2
6-10	300	0	2	1	0
11-15	400	1	0	1	1
16-20	500	1	1	1	2
21-25	600	1	1	2	0
26-30	700	1	2	2	1
31-40	800	1	2	2	2
41-50	900	2	0	3	0
51 et plus	1000	2	1	3	1
	> 1000 ^a	Calculer le nombre de capsules nécessaires pour obtenir la dose prescrite			

^a Ne pas dépasser 1,95 gramme/m² par jour.

Tableau 5 : Dose d'entretien cible en fonction du poids

Poids en kilogrammes	Dose d'entretien de PROCYSBI en mg toutes les 12 heures	Nombre de capsules toutes les 12 heures	
		75 mg	25 mg
0-5	200	2	2
6-10	300	4	0
11-15	400	5	1
16-20	500	6	2
21-25	600	8	0
26-30	700	9	1
31-40	800	10	2
41-50	900	12	0
51 et plus	1000	13	1
	> 1000 ^a	Calculer le nombre de capsules nécessaires pour obtenir la dose prescrite	

^a Ne pas dépasser 1,95 gramme/m² par jour.

Ajustement de la dose

- Ajuster la dose de PROCYSBI pour obtenir le taux de cystine intraleucocytaire cible. Si le taux de cystine intraleucocytaire est supérieur au taux cible (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire, Taux de cystine intraleucocytaire), il faut vérifier les aspects suivants avant d'ajuster la dose : observance du traitement et intervalle entre les doses, délai entre la dernière dose et le prélèvement de sang en vue de l'analyse de laboratoire, délai entre l'administration de PROCYSBI et la prise de nourriture, et autres directives concernant l'administration.
- Intervalle entre les mesures : Le taux de cystine intraleucocytaire doit être mesuré 12,5 heures après la dose du soir, par conséquent, 30 minutes après la dose du lendemain matin (c'est-à-dire à la concentration la plus faible du médicament). Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire, Taux de cystine intraleucocytaire. Si un ajustement de la dose est nécessaire, augmenter la dose de 10 %. Chez les patients de moins de 6 ans, prévoir au moins deux semaines entre les augmentations de la dose.
- **Ne pas dépasser la dose maximale de 1,95 gramme/m² par jour, en raison du risque accru d'effets indésirables.**
- En cas d'effets indésirables, diminuer la dose de PROCYSBI. Chez les patients qui ne tolèrent pas la dose initiale, interrompre temporairement la prise de PROCYSBI, puis reprendre le traitement à une dose plus faible, et augmenter graduellement la dose jusqu'à la dose cible.
- Certains patients pourraient ne pas atteindre les valeurs thérapeutiques cibles en raison d'une mauvaise tolérance à PROCYSBI. Les patients ayant une mauvaise tolérance obtiennent tout de même des bienfaits même si le taux de cystine intraleucocytaire est inférieur au taux cible de 2 nmol d'hémicystine/mg de protéine.

Dose oubliée

Le patient doit être informé qu'en cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible, jusqu'à 8 heures après l'heure d'administration prévue. Toutefois, s'il reste moins de

4 heures avant la prochaine dose prévue, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Il doit prendre la prochaine dose à l'heure prévue. Il faut avertir le patient de ne pas prendre deux doses en même temps pour compenser une dose oubliée.

Administration

Il ne faut pas consommer d'aliments pendant au moins 2 heures avant ou pendant au moins 30 minutes après la prise de PROCYSBI, afin de maximiser l'absorption du médicament. Si le patient ne peut pas prendre PROCYSBI sans manger, il est possible de le prendre avec de la nourriture, en limitant la quantité de nourriture à une demi-tasse (4 onces) dans l'heure précédant la prise de PROCYSBI jusqu'à 30 minutes après la prise de PROCYSBI. Il convient de toujours prendre PROCYSBI de la même façon quant à la nourriture. Les aliments à teneur élevée en matières grasses ou en protéines (par exemple, les produits laitiers) doivent être évités peu de temps avant ou après la prise de PROCYSBI.

Les capsules de PROCYSBI doivent être avalées entières, avec du jus de fruits (mais pas du jus de pamplemousse) ou de l'eau. Le patient ne doit pas croquer ou mâcher les capsules PROCYSBI ou leur contenu.

La consommation d'alcool pendant le traitement par PROCYSBI doit être évitée (voir Interactions médicament-mode de vie).

PROCYSBI doit être administré au moins 1 heure avant, ou 1 heure après, la prise de médicaments contenant du bicarbonate ou du carbonate (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Chez les enfants qui risquent de s'étouffer en avalant le médicament, jusqu'à l'âge de 6 ans environ, il convient d'ouvrir l'enveloppe rigide de la capsule et d'en saupoudrer le contenu sur de la compote de pommes.

Les patients qui ont de la difficulté à avaler les capsules peuvent prendre le médicament avec de la compote de pommes, en respectant les directives suivantes.

Administration avec de la compote de pommes :

1. Déposer environ 4 onces (1/2 tasse) de compote de pommes dans un récipient propre.
2. Ouvrir la ou les capsule(s) PROCYSBI.
3. Saupoudrer les granules intacts sur la compote de pommes.
4. Mélanger les granules avec la compote de pommes. Ne pas écraser les granules.
5. Avaler tout le mélange dans les 30 minutes qui suivent sa préparation. Ne pas mâcher les granules. Ne pas réserver ce mélange pour une utilisation ultérieure.

Administration avec de la compote de pommes par sonde de gastrostomie (sonde G) de calibre 14 Fr ou plus :

L'utilisation d'une sonde d'alimentation par bolus est recommandée.

1. Rincer le bouton de la sonde de gastrostomie avec 5 mL d'eau.

2. Ouvrir la ou les capsules et vider les granules dans un récipient propre contenant environ 4 onces (1/2 tasse) de compote de pommes. N'utiliser que de la compote de pommes réduite en purée et sans morceaux. Utiliser au moins 1 once (1/8 tasse) de compote de pommes pour les enfants de 25 kg ou moins qui commencent un traitement par PROCYSBI à une dose de 1 ou 2 capsules.
3. Mélanger les granules intacts avec la compote de pommes. Ne pas écraser les granules.
4. Prélever le mélange avec une seringue. Maintenir la sonde d'alimentation à l'horizontale durant l'administration, et utiliser une vitesse rapide et constante de 10 mL/10 secondes pour administrer le contenu de la seringue dans les 30 minutes qui suivent la préparation du mélange.
5. Répéter l'étape 4 jusqu'à ce que tout le mélange de granules et de compote de pommes ait été administré. Ne pas réserver ce mélange pour une utilisation ultérieure.
6. Prélever au moins 10 mL de jus de fruits (mais pas de jus de pamplemousse) à l'aide d'une autre seringue, agiter doucement celle-ci dans un mouvement circulaire, puis rincer la sonde.

L'administration de PROCYSBI avec des aliments ou des liquides autres que ceux mentionnés précédemment ou selon une autre méthode n'a pas fait l'objet d'études cliniques.

SURDOSAGE

Des nausées, des vomissements, une gêne abdominale et une déshydratation ont été signalés à la suite d'un surdosage, ces effets s'étant résorbés avec des soins de soutien.

Une surdose de cystéamine peut entraîner une léthargie progressive.

En cas de surdosage, une assistance cardiovasculaire et respiratoire adéquate doit être assurée. Il n'existe aucun antidote connu à la cystéamine. L'hémodialyse peut être envisagée, puisque la cystéamine se lie faiblement aux protéines plasmatiques.

En cas de surdosage médicamenteux soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La cystéamine est un aminothiols qui participe à une réaction d'échange thiol-disulfure dans les lysosomes, transformant la cystine en cystéine et en un complexe de disulfures de cystéine-cystéamine, tous deux pouvant sortir des lysosomes chez les patients atteints de cystinose.

Pharmacodynamie

Lorsque la méthode de dosage mixte des leucocytes est utilisée, les sujets sains et les personnes hétérozygotes pour le gène de la cystinose ont un taux de cystine intraleucocytaire inférieur à 0,2 et généralement inférieur à 1 nmol d'hémicystine/mg de protéine, respectivement. Les patients atteints de cystinose néphropathique qui ne sont pas traités présentent un taux de cystine intraleucocytaire plus élevé, supérieur à 2 nmol d'hémicystine/mg de protéine.

Des concentrations maximales de cystine intraleucocytaire ont été observées 3 heures après la prise d'une dose unique de PROCYSBI. Le nadir de cystine intraleucocytaire a suivi de près les concentrations maximales, soit 3,5 heures après la prise du médicament, et les concentrations sont revenues aux valeurs initiales 12 heures après la dose.

Dans l'étude ouverte menée avec répartition aléatoire et permutation, PROCYSBI administré toutes les 12 heures a permis de maintenir un taux de cystine intraleucocytaire < 1 nmol d'hémicystine/mg de protéine chez les patients auparavant traités par le bitartrate de cystéamine à libération immédiate toutes les six heures. Dans la phase de prolongation à long terme de l'étude, 40 des 41 patients ont poursuivi le traitement par PROCYSBI pendant environ 36 mois, et le taux de cystine intraleucocytaire est demeuré inférieur à 1 nmol d'hémicystine/mg de protéine pendant toute la durée de l'étude. Voir ESSAIS CLINIQUES.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la cystéamine par l'administration de PROCYSBI a été étudiée chez 43 patients atteints de cystinose dont le taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) était > 30 mL/minute/1,73 m² (étude 03).

Le [tableau 6](#) présente les paramètres pharmacocinétiques moyens (\pm écart-type) à l'état d'équilibre avec PROCYSBI et le bitartrate de cystéamine à libération immédiate. La dose moyenne (\pm É.T.) était de 656 ± 144 mg/m² (aux 12 heures) pour PROCYSBI et de 404 ± 88 mg/m² (aux 6 heures) pour le bitartrate de cystéamine à libération immédiate.

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques de la cystéamine administrée à l'état d'équilibre de PROCYSBI ou de bitartrate de cystéamine à libération immédiate à l'état d'équilibre (étude 03)

	Bitartrate de cystéamine à libération immédiate administré aux 6 heures Moyenne ± É.T.	PROCYSBI administré aux 12 heures Moyenne ± É.T.
C _{max} (mg/L)	2,7 ± 1,4	3,6 ± 1,8
ASC _{0-6 h} (min*mg/L)	351 ± 153	non disponible
ASC _{0-12 h} (min*mg/L)	non disponible	726 ± 339
ASC _{inf} (min*mg/L)	380 ± 157	785 ± 358
T _{max} (min)	73 ± 31	188 ± 88
t _{1/2} (min)	90 ± 24	253 ± 403
Cl/F (L/min)	1,4 ± 0,8	1,2 ± 0,8
Vd/F (L)	198 ± 159	382 ± 404

Absorption

Les propriétés pharmacocinétiques de la cystéamine avec l'administration de PROCYSBI sont conformes à celles d'une préparation à libération retardée; le T_{max} moyen pour la cystéamine est de 188 minutes avec PROCYSBI, comparativement à 73 minutes pour le bitartrate de cystéamine à libération immédiate. La concentration plasmatique maximale moyenne de cystéamine et l'AUC étaient semblables lorsqu'une dose unique de 600 mg de PROCYSBI était administrée avec 240 mL de jus d'orange ou d'eau. L'exposition générale à la cystéamine a été comparable lorsque PROCYSBI a été administré sous forme de capsule intacte à avaler avec du jus d'orange et sous forme de granules saupoudrés sur de la compote de pommes, chez des sujets à jeun. Dans une étude menée auprès de sujets en bonne santé (n = 20) et visant à évaluer les effets de la nourriture, la prise d'un repas 30 minutes après l'administration de PROCYSBI (capsules intactes) a réduit la C_{max} de 34 % et l'ASC_{0-t} de 32 %, comparativement à la prise d'un repas deux heures après la dose (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La consommation d'aliments deux heures après l'administration de PROCYSBI n'a pas modifié l'absorption du médicament.

Distribution

La cystéamine se lie modérément aux protéines plasmatiques chez l'humain, principalement à l'albumine, la liaison moyenne aux protéines étant d'environ 52 %. La liaison aux protéines plasmatiques est indépendante de la concentration du médicament atteinte en pratique clinique avec l'ensemble des doses recommandées. Le volume de distribution (Vd/F) est de 382 L pour PROCYSBI, comparativement à 198 L pour le bitartrate de cystéamine à libération immédiate.

Métabolisme

D'après les données d'études in vitro, le bitartrate de cystéamine pourrait être métabolisé par de nombreuses enzymes du CYP, dont CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP2E1. Sous des conditions expérimentales, la CYP2A6 et la CYP3A4 ne sont pas intervenues dans le métabolisme du bitartrate de cystéamine.

Élimination

Après chaque dose de PROCYSBI, la concentration de cystéamine dans le sang diminue de façon continue pendant environ 30 minutes, et le taux de cystine intraleucocytaire augmente en conséquence.

La clairance plasmatique apparente (Cl/F) est comparable avec PROCYSBI (1,2 L/min) et avec le bitartrate de cystéamine à libération immédiate (1,4 L/min). La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) est de 253 minutes pour PROCYSBI et de 90 minutes pour le bitartrate de cystéamine à libération immédiate.

La quantité de cystéamine éliminée dans l'urine sous forme inchangée variait de 0,3 % à 1,7 % de la dose quotidienne totale chez quatre patients; et la majeure partie de cystéamine est excrétée sous forme de sulfate.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de PROCYSBI chez les patients de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et ESSAIS CLINIQUES.

La pharmacocinétique de PROCYSBI à l'état d'équilibre a été évaluée chez 11 patients de 1 à 5 ans atteints de cystinose néphropathique n'ayant jamais reçu de cystéamine. Une C_{max} moyenne (\pm É.T.) de $1,26 \pm 0,86$ mg/L a été atteinte à un T_{max} moyen de 199 ± 138 minutes, et la dose moyenne (\pm É.T.) était de 242 ± 93 mg/m². L'exposition moyenne calculée était de 206 ± 113 minutes*mg/L (AUC_{last}) et de 231 ± 123 minutes*mg/L (AUC_{inf}). La CL_{ss}/F moyenne a été estimée à $0,69 \pm 0,37$ L/minute, avec une demi-vie moyenne ($t_{1/2}$) de 270 ± 56 minutes. Dans l'ensemble, la pharmacocinétique chez les patients de 1 à 5 ans est comparable à celle des enfants plus âgés et des adultes.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de PROCYSBI chez les patients de 65 ans et plus atteints de cystinose n'ont pas été établies. Voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et ESSAIS CLINIQUES.

Sexe :

L'influence du sexe sur les caractéristiques pharmacocinétiques de PROCYSBI n'a pas fait l'objet d'études.

Origine ethnique :

L'influence de l'origine ethnique sur les caractéristiques pharmacocinétiques de PROCYSBI n'a pas fait l'objet d'études.

Insuffisance hépatique :

PROCYSBI n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale :

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique au stade ultime (IRSU), l'exposition à PROCYSBI est affectée par une posologie relative au moment de l'hémodialyse, les taux d'exposition étant plus élevés lorsque PROCYSBI est pris trois heures avant l'hémodialyse, par rapport à une heure après l'hémodialyse. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE. La pharmacocinétique de la cystéamine avec l'administration d'une dose unique de 600 mg de PROCYSBI par voie orale a été évaluée chez des sujets ne présentant pas de cystinose (sujets en santé) avec une insuffisance rénale et une fonction rénale normale (DFGe > 90 mL/min/1,73 m²) correspondant pour l'âge, l'indice de masse corporelle et le sexe (étude 16-001).

L'AUC_{inf} moyenne et la C_{max} moyenne pour la cystéamine étaient de 8 %, et inférieure de 3 %, respectivement, chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (DFGe de 60 à 89 mL/min/1,73 m²) par rapport à celles des sujets en santé. Chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à 59 mL/min/1,73 m²) et une insuffisance rénale sévère (≤ 29 mL/min/1,73 m²), l'AUC_{inf} moyenne était de 40 % et supérieure de 37 %, et la C_{max} moyenne était de 28 % et supérieure de 11 %, respectivement, par rapport à celles des sujets en santé. La t_{1/2} moyenne était de 7 heures, de 8,3 heures et de 8,8 heures chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère, respectivement, et variait entre 6,6 et 7,5 heures chez les sujets en santé. La CL/F moyenne était de 1,57, de 1,08 et de 1,09 L/min chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport à de 1,40 à 1,60 L/min chez les sujets en santé.

Chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, la moyenne géométrique de l'AUC_{inf} de la cystéamine était supérieure de 61 % lorsque PROCYSBI était administré trois heures avant l'hémodialyse et 23 % supérieure lorsque PROCYSBI était administré une heure après la fin de l'hémodialyse par rapport aux sujets en santé. Environ 4,3 % (25,6 mg) de la dose de 600 mg de PROCYSBI était retirée du corps par l'hémodialyse. La clairance apparente de la cystéamine chez les sujets qui ont reçu PROCYSBI avant l'hémodialyse était d'environ 65 mL/min.

Polymorphisme génétique :

L'influence du polymorphisme génétique sur les caractéristiques pharmacocinétiques de PROCYSBI n'a pas fait l'objet d'études.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

PHARMACIEN : Avant de remettre le médicament, conserver celui-ci au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F).

PATIENT : Conserver à la température ambiante, entre 20 °C et 25 °C (68 °F et 77 °F).

Ne pas retirer la boîte de déshydratant et la boîte de désoxydant du flacon. Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DIRECTIVES DE MANIPULATION PARTICULIÈRES À L'INTENTION DU PHARMACIEN

Veiller à remettre un flacon de PROCYSBI ayant une durée de conservation d'au moins 3 mois. Apposer une étiquette précisant de conserver le médicament à la température ambiante, entre 20 °C et 25 °C (68 °F et 77 °F).

Remettre le produit au patient dans le contenant d'origine seulement. Ne pas subdiviser ni remballer.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

PROCYSBI (cystéamine à libération retardée) est offert en capsules dosées à 25 mg et à 75 mg.

Capsules à libération retardée à 25 mg

Chaque capsule à libération retardée à 25 mg, de taille 3, contient 73,7 mg de bitartrate de cystéamine, équivalant à 25 mg de cystéamine. Les capsules ont une coiffe opaque bleu pâle portant l'inscription « PRO » à l'encre blanche et un corps opaque bleu pâle portant l'inscription « 25 mg » à l'encre blanche.

Les capsules PROCYSBI à libération retardée à 25 mg sont offertes dans un flacon de polyéthylène de haute densité (PEHD) blanc à l'épreuve des enfants. Chaque flacon contient 60 capsules, une boîte de déshydratant et une boîte de désoxydant.

Capsules à libération retardée à 75 mg

Chaque capsule à libération retardée à 75 mg, de taille 0, contient 221,1 mg de bitartrate de cystéamine, équivalant à 75 mg de cystéamine. Les capsules ont une coiffe opaque bleu foncé portant l'inscription « PRO » à l'encre blanche et un corps opaque bleu pâle portant l'inscription « 75 mg » à l'encre blanche.

Les capsules PROCYSBI à libération retardée à 75 mg sont offertes dans un flacon de polyéthylène de haute densité (PEHD) blanc à l'épreuve des enfants. Chaque flacon contient 250 capsules, une boîte de déshydratant et deux boîtes de désoxydant.

Les capsules PROCYSBI à libération retardée à 25 mg et à 75 mg contiennent les ingrédients inactifs suivants :

Contenu de la capsule : cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique, eau purifiée, hypromellose, laurylsulfate de sodium et talc.

Ingrédients composant l'enveloppe de la capsule : dioxyde de titane, FD&C bleu n° 2 et gélatine.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : bitartrate de cystéamine (aussi appelé bitartrate de mercaptamine)

Nom chimique : [R-(R*,R*)]-2,3-dihydroxybutanedioate, sel de 2-aminoéthanthiol (1:1), ou bitartrate de mercamine (DCI), ou bitartrate de 2-aminoéthanthiol

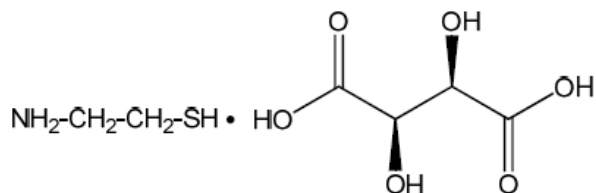
Formule moléculaire :

Cystéamine (base libre) : C_2H_7NS
Bitartrate de cystéamine : $C_2H_7NS \cdot C_4H_6O_6$

Masse moléculaire :

Cystéamine (base libre) : 77,15 Da
Bitartrate de cystéamine : 227,24 Da

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : poudre cristalline blanche
Polymorphisme : forme A (forme monohydratée); forme B (forme anhydre)
Solubilité : Le bitartrate de cystéamine est aisément soluble dans l'eau (> 100 mg/mL) et en milieux aqueux à un pH allant de 1,2 à 7,2.
Point de fusion : 118 à 121 °C
pKa acide : 8,19
pKa basique : 10,61

Tableau 7 : Solubilité du bitartrate de cystéamine

Condition du pH	Concentration de bitartrate de cystéamine (mg/mL), moyenne \pm É.T., n = 3
1,2 (solution tampon d'acide chlorhydrique/chlorure de potassium, 50 mM)	158,9 \pm 8,9
3,0 (solution tampon de phosphate de potassium, 50 mM)	109,1 \pm 0,6
4,5 (solution tampon d'acétate de sodium, 50 mM)	166,6 \pm 13,2
6,8 (solution tampon de phosphate de potassium, 50 mM)	216,6 \pm 3,3
7,2 (solution tampon de phosphate de potassium, 50 mM)	222,4 \pm 1,3

ESSAIS CLINIQUES

Le [tableau 8](#) présente trois études cliniques appuyant l'efficacité et l'innocuité de PROCYSBI dans le traitement de la cystinose néphropathique. L'étude 03 est une étude ouverte avec permutation, répartition aléatoire et comparateur actif de 9 semaines ayant comparé l'efficacité, l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de PROCYSBI administré toutes les 12 heures (Q12H) à celles du bitartrate de cystéamine à libération immédiate administré toutes les 6 heures (Q6H) chez des patients atteints de cystinose. L'étude 04 était une étude de prolongation ouverte à long terme portant sur le traitement par le RP103 chez des patients atteints de cystinose. La durée maximale du traitement par PROCYSBI dans l'étude 04 était d'environ 6,7 ans.

L'étude 08 était une étude ouverte visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme de doses répétées de PROCYSBI sur les taux de cystine intraleucocytaire chez des patients atteints de cystinose n'ayant jamais été traités par cystéamine.

Tableau 8 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients des études 03, 04 et 08 sur PROCYSBI dans le traitement de la cystinose néphropathique

Numéro d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N ^{bre} de patients inscrits	Âge moyen (plage)	Sexe (%)
Étude 03	Ouverte, multicentrique, avec répartition aléatoire et permutation	Capsules de PROCYSBI à 25 mg et à 75 mg Q12H vs capsules de bitartrate de cystéamine à libération immédiate à 50 mg et à 150 mg Q6H; voie orale; 9 semaines	43	12 ans (de 6 à 26 ans)	Hommes : 56 Femmes : 44
Étude 04	Ouverte, multicentrique, ouverte et à long terme	PROCYSBI Q12H; voie orale; nombre de jours d'exposition moyen (É.T.) : 1089 (394,4); min., max : 35, 1677	60	10,9 ans (de 2 à 32 ans)	Hommes : 63 Femmes : 37
Étude 08	Ouverte, multicentrique et à long terme	PROCYSBI Q12H; voie orale par sonde gastrique; nombre de jours d'exposition moyen (É.T.) : 493,5 (156,6)	17	3,8 ans (de 1 à 22 ans)	Hommes : 59 Femmes : 41

L'innocuité et l'efficacité de PROCYSBI ont été établies chez les enfants (6 ans ou plus) qui ont participé à l'étude 03, chez les patients âgés de 2 ans ou plus qui ont participé à l'étude 04 et chez les patients de 1 an ou plus qui ont participé à l'étude 08. En tout, 71 des 79 patients (90 %) traités par PROCYSBI durant ces études cliniques étaient âgés de 1 an à moins de 18 ans. Aucun des patients ayant participé à ces essais cliniques n'était âgé de 65 ans ou plus.

Étude 03 : Étude clinique ouverte, multicentrique, avec répartition aléatoire

Données démographiques et plan de l'étude

Cette étude clinique comparant le bitartrate de cystéamine à libération immédiate et PROCYSBI regroupait 43 patients (40 enfants et 3 adultes) atteints de cystinose néphropathique. Tous les patients, sauf un, étaient de race blanche (population selon le protocole).

Le taux de cystine intraleucocytaire a été mesuré à l'aide de la méthode de dosage mixte des leucocytes. Les patients dont le taux de cystine intraleucocytaire était supérieur à 2 nmol d'hémicystine/mg de protéine et dont le taux de filtration glomérulaire estimé était inférieur à 30 mL/minute/1,73 m² au moment de la sélection ont été exclus de l'étude. Avant la répartition aléatoire, les patients devaient recevoir une dose stable de bitartrate de cystéamine à libération immédiate toutes les six heures. Selon les critères de l'étude, la dose de PROCYSBI pouvait être ajustée de façon à correspondre à jusqu'à environ 100 % de la dose quotidienne totale de bitartrate de cystéamine à libération immédiate. La dose quotidienne totale moyenne de PROCYSBI chez les patients qui ont participé à l'étude jusqu'à la fin correspondait à environ 82 % de la dose quotidienne totale moyenne de bitartrate de cystéamine à libération immédiate reçue au moment de l'admission à l'étude. Chez 24 des 43 patients (56 %), la dose de

PROCYSBI a été ajustée à la hausse entre le début et la fin de la période de traitement de 3 semaines.

Le principal paramètre d'évaluation de l'étude était la non-infériorité de PROCYSBI par rapport au bitartrate de cystéamine à libération immédiate pour ce qui est de la réduction du taux de cystine intraleucocytaire.

Résultats de l'étude

Cette étude a démontré qu'à l'état d'équilibre, PROCYSBI administré toutes les 12 heures (sur une période de 3 semaines) était non inférieur au bitartrate de cystéamine à libération immédiate administré toutes les 6 heures (sur une période de 3 semaines) pour ce qui est de la baisse du taux de cystine intraleucocytaire (tableau 9).

Tableau 9 : Analyse primaire^a du taux de cystine intraleucocytaire dans l'étude 03 (population selon le protocole)

	Bitartrate de cystéamine à libération immédiate	PROCYSBI
Taux de cystine intraleucocytaire en nmol d'hémicystine/mg de protéine ^b (moyenne des MC ± E.-T.)	0,44 ± 0,06	0,52 ± 0,06
Différence entre les traitements (moyenne des MC ± E.T.) [IC à 95,8 %]	0,08 ± 0,03 [de 0,01 à 0,15] ^c	

^a Analyse statistique réalisée à l'aide d'un modèle non linéaire à effets mixtes.

^b Mesures réalisées à l'aide de la méthode de dosage mixte des leucocytes.

^c La marge de non-infériorité était de 0,03 nmol d'hémicystine/mg de protéine.

IC = intervalle de confiance; MC = moindres carrés ; E.T. = erreur-type.

Étude 04 : Étude clinique multicentrique de prolongation à long terme, menée en mode ouvert, avec un seul groupe

Données démographiques et plan de l'étude

L'étude 04 est une étude ouverte et à long terme ayant évalué l'innocuité, la tolérabilité ainsi que la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de PROCYSBI à l'état d'équilibre chez des enfants et des adultes atteints de cystinose. L'inscription à l'étude 04 a ensuite été ouverte à d'autres patients, y compris des sujets âgés de 6 ans ou moins et des patients ayant subi une transplantation rénale. La durée moyenne estimée de l'exposition chez les sujets qui sont passés à l'étude 04 après avoir complété l'étude 03, chez les sujets inscrits directement à l'étude 04 et âgés de 6 ans ou moins, et chez ceux ayant subi une transplantation rénale, était approximativement de 4,4 ans (1591 jours), de 3,5 ans (1275 jours) et de 3,3 ans (1203 jours), respectivement.

Tableau 10 : Taux moyen de cystine intraleucocytaire (en nmol d'hémicystine/mg de protéine) au fil du temps (population PC/PD de l'étude 04)

Visite	N ^{bre} approximatif d'années depuis le début de l'étude 04 sur le RP103	Statistique	Sous-groupe		
			Participants à l'étude 03 sur le RP103 (N = 40)	Patients âgés de 6 ans ou moins (N = 13)	Patients ayant subi une transplantation (N=6)
			Taux de cystine intraleucocytaire (en nmol d'hémicystine/mg de protéine) ^a 0,5 h après la dose de RP103		
Visite initiale (M1 ou J1) ^b	0-0,1 an	Moyenne (É.T.) [n]	0,43 (0,513) [n = 39]	1,41 (1,030) [n = 13]	2,40 (1,687) [n = 5]
M6	0,5 an	Moyenne (É.T.) [n]	0,46 (0,431) [n = 38]	2,00 (1,729) [n = 13]	1,75 (1,242) [n = 5]
T2	1,0 an	Moyenne (É.T.) [n]	0,43 (0,358) [n = 38]	1,10 (0,578) [n = 12]	1,28 (0,830) [n = 5]
T4	1,5 an	Moyenne (É.T.) [n]	0,49 (0,346) [n = 37]	1,31 (1,397) [n = 11]	1,57 (0,944) [n = 4]
T6	2,0 ans	Moyenne (É.T.) [n]	0,53 (0,300) [n = 35]	1,40 (2,188) [n = 6]	0,62 (0,368) [n = 3]
T10	3,0 ans	Moyenne (É.T.) [n]	0,39 (0,290) [n = 20]	1,13 (0,418) [n = 5]	1,69 (0,682) [n = 3]
T14	4,0 ans	Moyenne (É.T.) [n]	1,49 (1,899) [n = 20]	1,19 (1,232) [n = 5]	1,03 (0,172) [n = 3]
T18	5,0 ans	Moyenne (É.T.) [n]	1,20 (2,364) [n = 19]	0,40 (0,306) [n = 2]	1,48 (0,673) [n = 3]

^a Mesures réalisées à l'aide de la méthode de dosage mixte des leucocytes.

^b Première visite dans le cadre de l'étude 04 sur le RP103 : mois 1 pour les sujets ayant participé à l'étude 03 sur le RP103, et jour 1 chez les sujets des deux autres sous-groupes. Les visites pour lesquelles les résultats sont présentés sont la visite initiale et les visites à intervalles d'environ six mois jusqu'à 5 ans après le début de l'étude.

É.T. = écart-type; J = jour; M = mois; PC, PD = pharmacocinétique, pharmacodynamique; S.O. = sans objet; T : trimestre.

Dans le cadre de cette étude, tous les patients sauf un étaient de race blanche. Les sujets du sous-groupe ayant subi une transplantation rénale étaient généralement plus âgés que ceux des deux autres sous-groupes (âge médian au départ dans le sous-groupe ayant subi une transplantation rénale de 20,5 ans, comparativement à 5,0 ans dans le sous-groupe de patients âgés de 6 ans ou moins et à 11,0 ans dans le sous-groupe ayant participé à l'étude 03 sur le RP103).

Résultats de l'étude

Le taux de cystine intraleucocytaire a été mesuré à l'aide de la méthode de dosage mixte des leucocytes. Le taux moyen de cystine intraleucocytaire au moment de la première visite dans le cadre de l'étude 04 chez les patients ayant participé à l'étude 03 était inférieur à 1,0 nmol d'hémicystine/mg de protéine (moyenne de 0,43), ce qui correspondait à la maîtrise du taux de

cystine intraleucocytaire obtenue dans l'étude 03, comme l'indique le tableau 9. Le taux moyen de cystine intraleucocytaire est demeuré inférieur à 1,0 pendant toute la durée de l'étude (moyenne de 0,54 après environ 3,75 ans), comme le montre le [tableau 10](#).

Étude 08 : Essai clinique ouvert, multicentrique

Données démographiques et plan de l'étude

L'étude 08 est une étude ouverte ayant évalué l'innocuité et l'efficacité de PROCYSBI chez 17 patients ayant reçu un diagnostic documenté de cystinose neuropathique et n'ayant jamais été traités par cystéamine (15 patients de 1 à 5 ans, 1 patient de 9 ans et 1 patient de 22 ans). La dose initiale de PROCYSBI était équivalente au quart de la dose d'entretien de 1 g/m²/jour (dose réelle basée sur le poids à l'aide des capsules disponibles, comme le montrent le [tableau 4](#) et le [tableau 5](#)), et la dose a progressivement été augmentée de 10 % aux deux semaines. L'ajustement de la posologie était permis tout au long de l'étude, en fonction de facteurs propres aux sujets (par exemple, le poids, la tolérabilité) et des concentrations de cystine intraleucocytaire. Les concentrations de cystine intraleucocytaire ont été obtenues 30 minutes après la dose matinale, deux fois par mois, jusqu'à ce que la concentration de cystine intraleucocytaire du patient (à l'aide de la méthode de dosage mixte des leucocytes) soit inférieure à 1 nmol ½ cystine/mg de protéine. La durée du traitement était d'au moins 12 mois.

Quatorze des 15 patients de 1 an à moins de 6 ans ont terminé 12 mois de traitement, et 10 patients ont terminé 18 mois de traitement. Treize des 14 patients ont reçu leur dose quotidienne totale de PROCYSBI la plus élevée après la visite de 9 mois (visite de 9 mois pour 8 sujets, visite de 12 mois pour 4 sujets, et visite de 18 mois pour 1 sujet).

Chez les patients de 1 an à moins de 6 ans, la concentration moyenne (\pm É.T.) de cystine intraleucocytaire le 1^{er} jour, 30 minutes après la première dose, était de $3,17 \pm 2,95$ nmol ½ cystine/mg de protéine (n = 15 patients). À 12 mois (n = 13), la concentration moyenne de cystine intraleucocytaire était de $0,80 \pm 0,60$ nmol ½ cystine/mg de protéine 30 minutes après la dose. À 18 mois (n = 9), le taux moyen de cystine intraleucocytaire était de $0,74 \pm 0,64$ nmol ½ cystine/mg de protéine 30 minutes après la dose. Les taux de cystine intraleucocytaire n'ont pas été mesurés pour tous les patients à chaque visite, ou certains résultats n'ont pas pu être utilisés en raison d'erreurs de laboratoire.

Chez les patients de 1 an à moins de 6 ans, les percentiles du poids moyen (\pm É.T.) le 1^{er} jour (n = 14), après 12 mois (n = 13) et après 18 mois (n = 10) étaient de $3,5 \pm 11,1$, de $11,9 \pm 18,3$ et de $30,1 \pm 28,2$, respectivement, et les écarts réduits des patients étaient de $-4,0 \pm 2,1$, de $-2,2 \pm 1,7$ et de $-1,3 \pm 2,0$, respectivement. Chez les mêmes patients, les percentiles de hauteur de la moyenne (\pm É.T.) au 1^{er} jour, à 12 mois et à 18 mois étaient de $2,6 \pm 4,0$, de $32,7 \pm 37,7$ et de $55,4 \pm 43,9$, respectivement, et les écarts réduits de la hauteur des patients étaient de $-3,2 \pm 1,6$, $-1,1 \pm 1,9$ et de $0,05 \pm 2,1$.

Résultats de l'étude

Cette étude a démontré que PROCYSBI administré à des patients atteints de cystinose néphropatique n'ayant jamais reçu le traitement faisait baisser les concentrations de cystine intraleucocytaire et améliorait les paramètres de croissance chez les sujets de moins de 6 ans tout au long de la période de traitement de 12 mois.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études in vitro sur les interactions médicamenteuses

Les données in vitro indiquent que le bitartrate de cystéamine est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de l'OCT2, mais qu'il n'est pas un substrat de la BCRP, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3, de l'OAT1, de l'OAT3, ni de l'OCT1.

Les données in vitro indiquent que le bitartrate de cystéamine n'est pas un inhibiteur des enzymes du cytochrome CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4). Il est peu probable que la cystéamine influe sur la pharmacocinétique d'autres médicaments sous l'effet de ces enzymes.

Les données in vitro indiquent que le bitartrate de cystéamine n'inhibe pas les transporteurs d'influx OATP1B1, 1B3, OAT1, OAT3, OCT1 et OCT2 ni les transporteurs d'efflux P-gp et BCRP.

Pharmacodynamie et pharmacocinétique

La cystéamine est un aminothiols qui participe à une réaction d'échange thiol-disulfure dans les lysosomes transformant la cystine en cystéine et en un complexe de disulfures de cystéine-cystéamine, tous deux pouvant sortir des lysosomes par le transporteur de la lysine chez les patients atteints de cystinose.

Les résultats des études in vitro et in vivo confirment la capacité de la cystéamine à abaisser les taux de cystine. La cystéamine a aussi un effet de déplétion proportionnel à la dose sur la somatostatine, la noradrénaline et la prolactine sérique/hypophysaire au cerveau.

La pharmacocinétique de PROCYSBI a été étudiée chez 43 patients atteints de cystinose dont le taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) était supérieur à 30 mL/min/1,73 m² (étude 03). Les valeurs moyennes de la C_{max}, de l'ASC_{inf} et du T_{max} étaient respectivement de 3,6 mg/L, de 726 min*mg/L et de 188 minutes.

TOXICOLOGIE

Étude sur l'administration de doses répétées

Espèce	Voie	Durée	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
Rat Sprague-Dawley	Orale (gavage)	14 jours (une fois par jour)	0, 75, 150, 300 ^a	Un ulcère gastro-duodéal (avec perforation) a été observé chez une femelle ayant reçu une dose de 300 mg/kg/jour. Une gastrite sous-muqueuse avec œdème et/ou érosion/ulcérations a aussi été observée à une dose supérieure ou égale à 150 mg/kg/jour. La DSEIO est de 75 mg/kg/jour; toutefois, un mâle a présenté une dépression à la muqueuse de l'estomac avec inflammation du tissu sous-muqueux, mais sans ulcération.
Singe rhesus	Tube gastrique	4 semaines	150 ^b	D'après les changements observés quant à la sédation et la tachycardie, le système nerveux central et l'appareil cardiovasculaire pourraient être des organes ciblés par les effets toxiques, et une dose de 150 mg/kg/jour s'est avérée toxique. L'utilisation de la cystéamine pendant une période allant jusqu'à 4 semaines n'a pas amélioré la tolérabilité.
Singe rhesus	Tube gastrique	58 semaines	Groupe 1 : 0 Groupe 2 : 20 ^b Groupe 3 : de 20 à 150 ^b	Un des cinq singes du groupe d'ajustement de la dose est mort à une dose de 35 mg/kg au cours de la semaine 6 de l'étude. Cet animal présentait des ulcères à l'œsophage et manifestait des signes de toxicité hépatique. Les organes ciblés par les effets toxiques étaient les voies digestives et le foie. Une dose orale de 20 mg/kg/jour (soit 0,2 fois la dose d'entretien recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) n'a produit que des effets minimes. Cette dose pourrait être considérée comme la DSEIO dans cette étude.
Rat Wistar	Orale (eau d'abreuvement)	6 mois	Groupe 1 : 0 mg/jour Groupe 2 : 3 mg/jour	Une toxicité affectant la structure osseuse et l'appareil cardiovasculaire a été démontrée dans le groupe 2. Les corps vertébraux étaient affaissés au niveau de la jonction thoracolombaire et dans la région médiane du thorax, produisant une cyphose. Une dissection longitudinale de l'aorte a fait l'objet d'un examen histologique qui a permis d'observer qu'une dégénérescence des fibres élastiques avait provoqué un anévrisme et une rupture de l'aorte.
Rat Long Evans nouveau-né	Sous-cutanée	De 8 à 11 jours	Groupe 1 : 0 Groupe 2 : de 100 à 250 Groupe 3 : 200	Une mortalité élevée, un retard de croissance, d'ouverture des yeux et de développement des organes sexuels ainsi que des cataractes permanentes aux deux yeux ont été observés chez les rats traités.
Rat Sprague-Dawley nouveau-né	Sous-cutanée	6 jours	Groupe 1 : 0 Groupe 2 : 200 (jours 1 à 6) Groupe 3 : 0 (jours 10 à 16) Groupe 4 : 200 (jours 10 à 16)	La formation de cataractes a été observée chez les rats nouveau-nés ayant reçu une dose de chlorhydrate de cystéamine pendant les six premiers jours de vie. Toutefois, une exposition plus tardive à la cystéamine chez les rats nouveau-nés (jours 10 à 16 du traitement) n'a pas entraîné la formation de cataractes.

ASC_{0-fin} = aire sous la courbe du départ jusqu'à la dernière mesure; C_{max} = concentration maximale; DSEIO = dose sans effet indésirable observé.

^a Représente la base libre, avec un facteur de correction de 3,3445. ^b Représente la base libre.

Toxicité pour la reproduction

Des études sur la reproduction portant sur la cystéamine ont été réalisées chez des rates gravides recevant des doses orales de 37,5, de 75, de 100 et de 150 mg/kg/jour. Les doses de 100 et de 150 mg/kg/jour ont produit des effets indésirables pendant l'organogenèse qui se sont manifestés par un retard de croissance intra-utérin, la mort du fœtus ou des malformations. Les effets tératogènes observés comprenaient la fente palatine, la cyphose, des anomalies de la communication interventriculaire et la microcéphalie. L'administration de cystéamine à des doses supérieures ou égales à 100 mg/kg/jour (environ 0,5 fois la dose d'entretien recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) s'est avérée tératogène et fœtotoxique. La DSEIO a été estimée à 75 mg/kg/jour (environ 0,4 fois la dose d'entretien recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle).

Dans une étude sur la fertilité et le développement fœtal menée chez le rat, l'administration par voie orale de cystéamine à la dose de 150 mg/kg/jour (900 mg/m² par jour, soit 0,7 fois la dose d'entretien recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) n'a pas eu d'effet significatif sur la durée du cycle œstral, le nombre de rates gravides, le nombre de corps jaunes, le nombre de sites d'implantation ou le nombre d'échecs de fécondation. Dans une autre étude, une dose orale de 375 mg/kg par jour (2250 mg/m² par jour, soit 1,7 fois la dose d'entretien recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) a réduit le taux de fécondation chez les rates adultes et le nombre de rats vivants à la naissance à chaque portée.

Dans les études portant sur le développement prénatal ou postnatal chez le rat, l'administration par voie orale de cystéamine à la dose de 375 mg/kg/jour (2250 mg/m² par jour, soit 1,7 fois la dose d'entretien recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) a permis de démontrer la toxicité postnatale. Les rats allaités par des femelles qui recevaient ces doses présentaient des retards de croissance et un taux de survie moins élevé au moment du sevrage. Aucun effet sur le développement prénatal ou postnatal n'a été observé à la dose de 75 mg/kg/jour (450 mg/m² par jour, soit 0,4 fois la dose d'entretien recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle).

Génotoxicité

La cystéamine n'a entraîné aucun effet mutagène lors des tests de mutation bactérienne inverse (tests d'Ames). Dans des essais *in vitro* sur la clastogénèse, la cystéamine a produit des aberrations chromosomiques (dans les cellules du foie chez le rat et dans les lymphocytes chez l'humain) et des échanges de chromatides sœurs (dans les cellules chez le hamster chinois, mais pas dans les lymphocytes chez l'humain). Lors d'un test du micronoyau effectué *in vivo* chez la souris, la cystéamine s'est révélée négative.

Carcinogénèse

Le pouvoir carcinogène de la cystéamine n'a pas fait l'objet d'études à long terme chez l'animal.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr**PROCYSBI**^{MD}

Cystéamine en capsules à libération retardée

Veillez lire attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **PROCYSBI** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour discuter de votre problème de santé et de votre traitement et pour savoir s'il existe de nouveaux renseignements sur **PROCYSBI**.

Pourquoi PROCYSBI est-il utilisé?

PROCYSBI est utilisé pour le traitement de la cystinose néphropathique.

Comment PROCYSBI agit-il?

La cystinose néphropathique est une maladie rare caractérisée par l'accumulation d'un acide aminé, la cystine, dans des organes et des tissus, ce qui provoque des dommages. **PROCYSBI** transforme la cystine de manière à ce qu'elle ne s'accumule pas dans les organes et les tissus.

Quels sont les ingrédients de PROCYSBI?

Ingrédient médicamenteux : bitartrate de cystéamine (aussi appelé bitartrate de mercaptamine)

Ingrédients non médicamenteux :

Contenu de la capsule : cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique, eau purifiée, hypromellose, laurylsulfate de sodium et talc

Ingrédients composant l'enveloppe de la capsule : dioxyde de titane, FD&C bleu n° 2 et gélatine

PROCYSBI est offert sous la forme posologique suivante :

Capsules à libération retardée, 25 mg et 75 mg.

Ne pas utiliser PROCYSBI si vous :

- êtes allergique au bitartrate de cystéamine ou à l'un des ingrédients de **PROCYSBI**;
- êtes allergique à la pénicillamine.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PROCYSBI, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toutes vos maladies et tous vos problèmes de santé, y compris :

- des problèmes touchant la peau ou les os, incluant des éruptions cutanées, des vergetures, des fractures et des articulations douloureuses;
- toute éruption cutanée grave, incluant une desquamation grave (peau qui pèle), surtout autour de la bouche ou des yeux, une éruption cutanée rouge ou pourpre et des symptômes pseudo-grippaux;

- des problèmes actuels ou passés au niveau de l'estomac ou de l'intestin, incluant des ulcères et des saignements, ou tout changement relativement à ces problèmes au niveau de l'estomac ou de l'intestin;
- des antécédents de convulsions, de manque d'énergie, de somnolence inhabituelle, de dépression, de bourdonnements dans les oreilles, de vision double, de perte de vision, de douleur à l'arrière des yeux ou de douleur accompagnant les mouvements oculaires, ou tout changement quant à votre capacité de réfléchir clairement;
- des problèmes au niveau du foie ou des reins, y compris une insuffisance rénale, ou si vous êtes sous hémodialyse;
- des troubles sanguins;
- tout autre trouble médical;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir (PROCYSBI pourrait être nocif pour le bébé à naître; avertissez immédiatement votre professionnel de la santé si vous croyez être enceinte; discutez avec lui des risques et des bienfaits de poursuivre le traitement par PROCYSBI durant la grossesse; vous devez également discuter de l'importance d'utiliser une méthode contraceptive pendant votre traitement par PROCYSBI; votre professionnel de la santé peut vous indiquer les méthodes contraceptives les plus appropriées dans votre cas);
- si vous allaitez ou prévoyez le faire (vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par PROCYSBI; discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé si vous prenez PROCYSBI).

Autres mises en garde :

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Vous ne devrez pas conduire de véhicule ni faire fonctionner de machine avant de connaître les effets que PROCYSBI a sur vous. PROCYSBI peut causer de la somnolence et vous rendre moins alerte.

Si vous prenez actuellement des gouttes ophtalmiques contenant de la cystéamine, n'arrêtez pas de les prendre avant d'en avoir parlé à votre professionnel de la santé, puisque PROCYSBI ne prévient pas les dépôts de cristaux de cystine dans l'œil.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec PROCYSBI :

- Bicarbonates et carbonate utilisés pour réduire l'acidité gastrique.
- Alcool; ne prenez pas PROCYSBI avec de l'alcool.

Comment dois-je prendre PROCYSBI?

- PROCYSBI doit être pris exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
 - Demandez à votre professionnel de la santé quand prendre PROCYSBI si vous êtes sous hémodialyse.

- Votre professionnel de la santé procédera à des analyses de sang avant de commencer votre traitement par PROCYSBI pour déterminer la dose la plus appropriée dans votre cas. Vous devrez aussi vous soumettre régulièrement à des analyses de sang pendant votre traitement par PROCYSBI.
- Votre professionnel de la santé pourrait commencer votre traitement par une faible dose de PROCYSBI, et augmenter graduellement votre dose afin d'éviter la survenue d'effets secondaires, surtout si vous n'avez jamais reçu auparavant de médicaments renfermant du bitartrate de cystéamine.
- Ne modifiez pas votre dose de PROCYSBI à moins que votre professionnel de la santé vous dise de le faire.
- PROCYSBI ne doit pas être pris avec de la nourriture.
 - Ne mangez pas dans les 2 heures qui précèdent la prise de PROCYSBI ni au moins 30 minutes après afin de maximiser l'absorption.
- Si vous n'arrivez pas à prendre PROCYSBI sans manger :
 - prenez jusqu'à une demi-tasse (4 onces) de nourriture dans l'heure précédant la prise de PROCYSBI et jusqu'à 30 minutes après la prise de PROCYSBI.
- Évitez les aliments à teneur élevée en matières grasses ou en protéines (par exemple, produits laitiers) peu de temps avant ou après la prise de PROCYSBI.
- Avalez les capsules PROCYSBI entières avec du jus de fruits (mais pas du jus de pamplemousse) ou de l'eau. Vous ne devez pas écraser ni mâcher les capsules PROCYSBI ou leur contenu.
- Si un enfant risque de s'étouffer en avalant les capsules (jusqu'à l'âge de 6 ans environ) ou qu'un adulte n'arrive pas à avaler les capsules entières, les capsules peuvent être ouvertes et leur contenu peut être pris avec de la compote de pommes (voir les directives qui suivent). PROCYSBI peut aussi être administré par une sonde de gastrostomie de calibre 14 Fr ou plus (voir les directives qui suivent).

Prise de PROCYSBI avec de la compote de pommes :

Ne prenez pas PROCYSBI avec d'autres aliments que de la compote de pommes.

Étape 1 : Déposez environ 1/2 tasse (4 onces) de compote de pommes dans un récipient propre. N'utilisez aucun autre aliment.

Étape 2 : Ouvrez la capsule PROCYSBI. Vous pourriez devoir utiliser plus d'une capsule PROCYSBI pour obtenir la dose prescrite par votre professionnel de la santé.

Étape 3 : Saupoudrez les granules contenus dans la capsule ou les capsules sur la compote de pommes.

Étape 4 : Mélangez les granules avec la compote de pommes. N'écrasez pas les granules

Étape 5 : Avalez le mélange de granules et de compote de pommes dans les 30 minutes qui suivent sa préparation. Ne mâchez pas les granules. Ne réservez pas ce mélange de compote de pommes et de granules pour une utilisation ultérieure.

Prise de PROCYSBI par sonde de gastrostomie (sonde G) de calibre 14 Fr ou plus :

- Il est préférable d'utiliser une sonde d'alimentation par bolus.

N'administrez PROCYSBI qu'avec de la compote de pommes réduite en purée et sans morceaux lorsqu'une sonde de gastrostomie (sonde G) est utilisée.

- Étape 1 : Rincez le bouton de la sonde de gastrostomie avec 5 mL d'eau.
- Étape 2 : Déposez environ 1/2 tasse (4 onces) de compote de pommes dans un récipient propre. Utilisez au moins 1/8 tasse (1 once) de compote de pommes pour les enfants de 25 kg ou moins qui commencent un traitement par PROCYSBI à une dose de 1 ou 2 capsules.
- Étape 3 : Ouvrez la capsule PROCYSBI. Vous pourriez devoir utiliser plus d'une capsule PROCYSBI pour obtenir la dose prescrite par votre professionnel de la santé.
- Étape 4 : Saupoudrez les granules contenues dans la ou les capsules sur la compote de pommes. Mélangez doucement. N'écrasez pas les granules.
- Étape 5 : Placez l'extrémité d'une seringue à embout cathéter au fond du récipient contenant le mélange de granules et de compote de pommes. Pour l'administration à un adulte, prélevez environ 40 mL du mélange. Pour l'administration à un enfant, prélevez au moins 10 mL du mélange pour les doses de 1 ou 2 capsules.
- Étape 6 : Placez l'extrémité de la seringue à embout cathéter dans la sonde d'alimentation qui sera reliée à la sonde de gastrostomie. Remplissez la sonde d'alimentation avec le mélange de granules et de compote de pommes.
- Étape 7 : Maintenez la sonde d'alimentation bien droite, à l'horizontale. Administrez le mélange par la sonde de gastrostomie à une vitesse rapide et constante de 10 mL/10 secondes.
- Étape 8 : Répétez les étapes 5 à 7 jusqu'à ce que tout le mélange de granules et de compote de pommes ait été administré. **Administrez la totalité du mélange par la sonde de gastrostomie dans les 30 minutes qui suivent sa préparation.** Ne réservez pas ce mélange pour une utilisation ultérieure.
- Étape 9 : Prélevez au moins 10 mL de jus de fruits (mais pas de jus de pamplemousse) à l'aide d'une autre seringue à embout cathéter. Agitez doucement la seringue dans un mouvement circulaire. Rincez la sonde de gastrostomie avec le jus de fruits (mais pas de jus de pamplemousse) ou de l'eau. Utilisez suffisamment de jus de fruits (mais pas de jus de pamplemousse) pour évacuer tout le mélange de granules et de compote de pommes de la sonde de gastrostomie.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé vous dira combien de capsules de PROCYSBI vous devez prendre. PROCYSBI doit être pris deux fois par jour, toutes les 12 heures.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de PROCYSBI, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service d'urgence de votre hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que possible. S'il reste moins de 4 heures avant la prochaine prise, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la prochaine dose à l'heure prévue. Ne doublez pas la dose suivante pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles de PROCYSBI?

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez présenter après l'administration de PROCYSBI. Si vous présentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, contactez votre professionnel de la santé.

- vomissements
- nausées
- douleur et gêne à l'estomac (au ventre)
- perte d'appétit
- mauvaise haleine
- diarrhée
- déshydratation
- odeur anormale de la peau
- fatigue
- éruption cutanée
- maux de tête
- étourdissements
- bouffées de chaleur
- douleur aux jambes
- douleur aux genoux, désalignement des genoux
- mouvement excessif des articulations (hyperextension des articulations)
- perte de densité osseuse (ostéopénie)
- vision floue ou double

PROCYSBI peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre professionnel de la santé décidera du moment d'effectuer ces tests et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes/effets	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est grave uniquement	Dans tous les cas	
FRÉQUENTS Problèmes d'estomac et d'intestin : symptômes pseudo-grippaux, tels que fièvre, vomissements et diarrhée		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes/effets	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est grave uniquement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENTS Symptômes touchant le système nerveux central : convulsions, dépression, somnolence importante, maux de tête, nausées, vomissements, bourdonnements dans les oreilles, étourdissements, vision double, perte de vision, confusion, perte de mémoire, changements de personnalité, douleur à l'arrière des yeux ou douleur accompagnant les mouvements oculaires		✓	
Syndrome de type Ehlers-Danlos : marques violacées sur la peau, traînées sur la peau, problèmes osseux (incluant amincissement osseux, fractures de la colonne, déviation de la colonne et genoux cagneux), douleurs aux jambes et hyperextension des articulations		✓	
Réactions d'hypersensibilité : urticaire, difficulté à respirer, enflure du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge			✓
Troubles ou problèmes de reins : enflure des mains ou des jambes, ou gain de poids inhabituel (en raison d'une rétention des liquides), envies d'uriner plus ou moins fréquentes, nausées, vomissements, fièvre, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, sang dans les urines, érythème, gain de poids, perte d'appétit, résultats d'analyses sanguines anormaux, changements de l'état mental (somnolence, confusion, coma)		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes/effets	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est grave uniquement	Dans tous les cas	
Problèmes d'estomac et d'intestin : vomissement de sang ou présence de sang dans les selles (ulcères)			✓
TRÈS RARES Réactions cutanées graves (érythème polymorphe), syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, syndrome d'hypersensibilité, syndrome semblable au syndrome de Ehlers-Danlos, pseudotumeurs molluscoïdes) : éruption cutanée rouge ou mauve qui démange ou brûle avec cloques et desquamation (peau qui pèle) touchant la peau et/ou les lèvres, les yeux, la bouche, les voies nasales ou les organes génitaux, peau douce, peau tuméfiée, cicatrices, vergetures, bosses au niveau de points de pression, comme les coudes et les genoux, peau fragile ou élastique, fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou douleurs articulaires, urines foncées, peau ou blanc des yeux jaunâtre			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- 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 savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- 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.

Conservation :

- Conservez PROCYSBI à la température ambiante, entre 20 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.
- Utilisez les capsules avant la date que le pharmacien a indiquée sur le flacon (« Utiliser avant le »).
- Jetez les capsules périmées conformément aux règlements en vigueur dans votre localité ou province.
- Conservez les capsules PROCYSBI dans le contenant d'origine bien fermé.

Le flacon de capsules PROCYSBI dosées à 25 mg contient une boîte de déshydratant et une boîte de désoxydant.

Le flacon de capsules PROCYSBI dosées à 75 mg contient une boîte de déshydratant et deux boîtes de désoxydant.

Ne pas ingérer ni jeter ces boîtes de déshydratant ou de désoxydant.

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

Pour en savoir davantage au sujet de PROCYSBI, vous pouvez :

- communiquer avec votre professionnel de la santé;
- lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada au <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>, sur le site Web du fabricant au <http://www.horizontherapeutics.ca>, ou par téléphone au 1 844 380-7850.

Le présent dépliant a été rédigé par Horizon Therapeutics Ireland DAC.

Dernière révision : 22 juillet 2021.