

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cystadrops 3,8 mg/ml, collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL contient du chlorhydrate de mercaptamine équivalent à 3,8 mg de mercaptamine (cystéamine).

Excipient à effet notoire :

Chaque mL du collyre en solution contient 0,1 mg de chlorure de benzalkonium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution limpide visqueuse.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cystadrops est indiqué pour le traitement des dépôts cornéens de cystine chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans souffrant de cystinose.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La posologie recommandée est d'une goutte dans chaque œil, 4 fois par jour lorsque le patient est éveillé. L'intervalle recommandé entre chaque instillation est de 4 heures. Cette posologie pourra être diminuée progressivement (jusqu'à une posologie minimale totale de 1 goutte par jour dans chaque œil) en fonction des examens ophtalmiques (par exemple, dépôts cornéens de cystine, photophobie). Si le patient oublie une instillation, il doit lui être recommandé de poursuivre le traitement avec l'instillation suivante.

La posologie ne doit pas dépasser 4 gouttes par jour dans chaque œil.

L'accumulation de cristaux cornéens de cystine augmente en cas d'interruption du traitement par Cystadrops. Le traitement ne doit pas être arrêté.

Population pédiatrique

Cystadrops peut être administré aux enfants de plus de 2 ans à la même posologie que pour les adultes (voir la rubrique 5.1).

La sécurité et l'efficacité de Cystadrops chez les enfants âgés de 0 à 2 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Pour usage ophtalmique.

Avant la première administration et pour faciliter l'administration, il faut demander au patient de laisser Cystadrops revenir à la température ambiante. Après la première ouverture, il faut demander au patient de conserver le flacon compte-goutte à la température ambiante.

Pour éviter les yeux collants le matin, il doit être recommandé au patient d'appliquer la dernière goutte de la journée au moins 30 minutes avant d'aller au lit.

Pour éviter toute contamination de l'embout compte-gouttes et de la solution, il convient de ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon compte-goutte.

Le patient doit être informé qu'il doit jeter le flacon compte-goutte après 7 jours d'utilisation.

En cas de traitement concomitant avec d'autres médicaments ophtalmiques locaux, il convient de patienter dix minutes entre les applications successives. Les pommades ophtalmiques doivent être appliquées en dernier.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lentilles de contact

Le chlorure de benzalkonium est connu pour colorer les lentilles de contact souples. Il convient donc d'éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Les patients doivent retirer les lentilles de contact avant l'application du collyre et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

Excipients à effet notoire :

Cystadrops contient du chlorure de benzalkonium, qui peut provoquer des irritations oculaires. Il a été signalé que le chlorure de benzalkonium, qui est fréquemment utilisé comme agent conservateur dans de nombreux produits ophtalmiques, provoque une kératopathie ponctuée et/ou une kératopathie ulcéralive toxique. La surveillance du patient est requise.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Dans la mesure où la posologie quotidienne totale recommandée de cystéamine base ne dépasse pas approximativement 0,4 % de la posologie la plus élevée recommandée par voie orale de cystéamine base dans toute tranche d'âges, aucune interaction avec des médicaments administrés par voie orale n'est attendue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

La posologie ophtalmique quotidienne totale recommandée de cystéamine ne dépasse pas approximativement 0,4 % de la posologie la plus élevée recommandée de cystéamine administrée par voie orale dans toute tranche d'âges. En conséquence, l'exposition systémique à la cystéamine après une administration ophtalmique est inférieure à l'exposition après une administration par voie orale. Bien qu'aucun effet pendant la grossesse et l'allaitement ne soit attendu dans la mesure où l'exposition systémique à la cystéamine est négligeable, des mesures de précautions doivent être mises en œuvre en cas d'administration concomitante de cystéamine par voie orale.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la cystéamine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, notamment de la tératogénèse (voir la rubrique 5.3.). Les risques potentiels chez l'homme ne sont pas connus. Les effets de la cystinose non traitée sur la grossesse ne sont pas non plus connus.

C'est pourquoi la cystéamine ne doit pas être administrée par voie orale au cours de la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre, à moins d'une nécessité absolue.

Si une grossesse est diagnostiquée ou prévue, il faut prudemment reconsidérer le traitement et informer le patient du risque tératogène potentiel de la cystéamine.

Allaitement

L'excrétion de la cystéamine dans le lait maternel n'est pas connue. Toutefois, compte tenu des résultats des études menées chez l'animal sur des femelles qui allaitent et des nouveau-nés (voir la rubrique 5.3), les femmes qui prennent de la cystéamine par voie orale ne doivent pas allaiter.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de la cystéamine sur la fertilité humaine. Les études réalisées sur les animaux ont montré une réduction de la fertilité (voir la rubrique 5.3).

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

Cystadrops peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Une vision trouble transitoire (en moyenne moins de 1 minute) ou d'autres perturbations visuelles peuvent affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

En cas de vision trouble après l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité

Les effets indésirables les plus courants sont des douleurs oculaires, une hyperémie oculaire, un prurit oculaire, une augmentation des larmoiements, une vision trouble ou une irritation des yeux. La majorité de ces effets indésirables sont provisoires et essentiellement légers ou modérés.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été signalés pendant les essais cliniques et le programme d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) français concernant Cystadrops. Les effets indésirables signalés sont indiqués ci-dessous, par classe de système organique et par fréquence (par patient). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	Effets indésirables
Affections oculaires	<u>Très fréquent</u> : douleurs oculaires, vision trouble, irritation des yeux, hyperémie oculaire, prurit oculaire, augmentation des larmoiements, dépôts oculaires <u>Fréquent</u> : sensation anormale au niveau des yeux, yeux secs, sensation d'un corps étranger dans les yeux, œdème des paupières, irritation des paupières, déficience visuelle, orgelet
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Très fréquent</u> : gêne au niveau du site d'instillation (principalement yeux collants et cils collants) <u>Fréquent</u> : douleur au niveau du site d'instillation

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les enfants sont identiques à ceux observés chez les adultes.

69 enfants ont été suivis dans le cadre des essais cliniques et du programme d'ATU français. 19 patients avaient moins de 6 ans, 21 avaient entre 6 et 12 ans et 29 étaient âgés de 12 à 18 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

L'administration ophtalmique ne devrait impliquer aucun surdosage.

En cas d'ingestion accidentelle, il convient de mettre en œuvre la surveillance et la gestion symptomatique du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, autres médicaments ophtalmologiques, code ATC : S01XA21.

Mécanisme d'action

La cystéamine réduit l'accumulation des cristaux cornéens de cystine en favorisant la dissolution des cristaux de cystine par la conversion de la cystine en cystéine et en disulfures mixtes de cystéine-cystéamine.

Efficacité et sécurité cliniques

Cystadrops a fait l'objet de deux essais cliniques : un essai clinique portant sur un groupe unique comprenant 8 enfants et adultes (étude OCT-1), et un essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé, comparatif et ouvert (étude CHOC) portant sur 32 patients.

Étude OCT-1

Cette étude a évalué l'efficacité et l'innocuité de Cystadrops pendant 5 ans. Les posologies ont été adaptées après examen ophtalmique. Aucun des patients n'a arrêté le traitement pendant la période de suivi de 5 ans.

L'efficacité a été évaluée par le score total Microscopie confocale in-vivo (score IVCN, In-Vivo Confocal Microscopy) en quantifiant les cristaux de cystine dans les 7 couches de la cornée. Après 30 jours de traitement et une fréquence moyenne de 4 instillations par jour, une diminution moyenne de 30 % du score total IVCN a été observée. Une réduction moyenne de 30 % des dépôts de cristaux cornéens de cystine par rapport à la valeur de référence s'est maintenue au fil du temps avec une posologie moyenne de 3 gouttes/œil/jour (1 à 3 gouttes) chez 7 patients sur 8. Une tendance à l'amélioration de la photophobie au cours du temps a été observée.

Étude CHOC

Cette étude est un essai randomisé avec groupe témoin visant à évaluer le profil d'efficacité et d'innocuité de Cystadrops après 90 jours de traitement à raison de 4 gouttes/œil/jour. Le score total IVCN est le principal critère d'évaluation de l'efficacité. 15 patients ont été exposés au Cystadrops. Le score total IVCN moyen a été calculé pour 11 patients. Une tendance à la baisse du score total IVCN dans le groupe traité par Cystadrops a été observée au bout de 30 jours. La diminution moyenne de 40 % dans le groupe traité par Cystadrops a été confirmée au bout de 90 jours. La supériorité de

Cystadrops a été démontrée par rapport au groupe témoin (chlorhydrate de cystéamine 0,10 %) $p < 0,001$ IC 95 % (2,11 ; 5,58). La supériorité de Cystadrops a également été démontrée pour la photophobie évaluée par le chercheur par rapport au groupe témoin (chlorhydrate de cystéamine 0,10 %) $p < 0,048$ IC 95 % (0,23 ; 1,14).

Population pédiatrique

Les données cliniques sur l'innocuité et l'efficacité ont été recueillies pendant les 2 essais cliniques (études OCT-1 et CHOC). Au total, 15 enfants ont été exposés au Cystadrops, dont 3 sujets (un âgé de 2 ans et un de 3 ans) avaient moins de 6 ans. Les résultats en termes d'efficacité et d'innocuité sont similaires au sein des populations pédiatriques et adultes.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Cystadrops dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des dépôts de cristaux cornéens de cystine chez les patients souffrant de cystinose (voir la rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique chez l'homme après l'administration ophtalmique de Cystadrops n'a pas été évaluée.

Comme pour tout autre médicament ophtalmique administré localement, une absorption systémique est probable.

Toutefois, il doit être considéré que la posologie quotidienne recommandée de cystéamine administrée comme des gouttes oculaires ne dépasse pas approximativement 0,4 % de la posologie quotidienne recommandée par voie orale la plus élevée de cystéamine dans toute tranche d'âges.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il est attendu une exposition systémique faible après administration ophtalmique. En cas de traitement concomitant par voie orale et ophtalmique par cystéamine, la part de tout effet toxique systémique résultant de l'administration ophtalmique est considérée comme étant négligeable.

Données précliniques sur la cystéamine administrée par voie orale :

Des études de génotoxicité ont été effectuées : l'induction d'aberrations chromosomiques dans des lignées cellulaires eucaryotes cultivées a été signalée (CHO) ; des études conventionnelles portant sur la cystéamine n'ont montré aucun effet mutagène dans le test d'Ames ni aucun effet clastogène dans le test du micronoyau chez les souris.

Les études sur la reproduction ont mis en évidence des effets embryo-fœtotoxiques (résorptions et avortements) chez des rates recevant une dose de cystéamine de 100 mg/kg/jour et chez des lapines recevant 50 mg/kg/jour. Des effets tératogènes ont été décrits chez le rat lorsque la cystéamine est administrée durant la période d'organogenèse à la dose de 100 mg/kg/jour.

Cette dose équivaut chez le rat à 0,6 g/m²/jour, soit moins de la moitié de la dose d'entretien clinique recommandée de la cystéamine, qui est de 1,30 g/m²/jour. On a observé une diminution de la fertilité chez les rats à la dose de 375 mg/kg/jour, dose à laquelle la prise de poids a été retardée. À cette dose, un retard de la prise de poids et une diminution de la survie de la progéniture pendant la période d'allaitement ont également été notés. La cystéamine à fortes doses perturbe l'allaitement des nouveau-nés par leur mère. Des doses uniques du médicament inhibent la sécrétion de prolactine chez les animaux.

L'administration de cystéamine à des rats nouveau-nés a entraîné l'apparition de cataractes.

L'administration de cystéamine à fortes doses, par voie orale ou parentérale, provoque des ulcères duodénaux chez le rat et la souris, mais pas chez le singe. L'administration expérimentale du médicament entraîne la diminution de la somatostatine chez plusieurs espèces animales. Les conséquences de ce phénomène pour l'usage clinique du médicament sont inconnues.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec la cystéamine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium
Édétate disodique
Carboxyméthylcellulose sodique
Acide citrique monohydraté
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

6 mois

Après la première ouverture : 7 jours. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Conserver le flacon compte-goutte soigneusement fermé dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant la première ouverture :

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 mL de solution dans un flacon en verre brun de 10 mL avec bouchon en bromobutyle et scellé avec un capuchon à arracher en aluminium. Un embout compte-gouttes en PVC et un bouchon en PEHD sont emballés séparément et inclus dans chaque carton d'emballage.

Chaque carton d'emballage contient 1 flacon et 1 embout compte-gouttes.

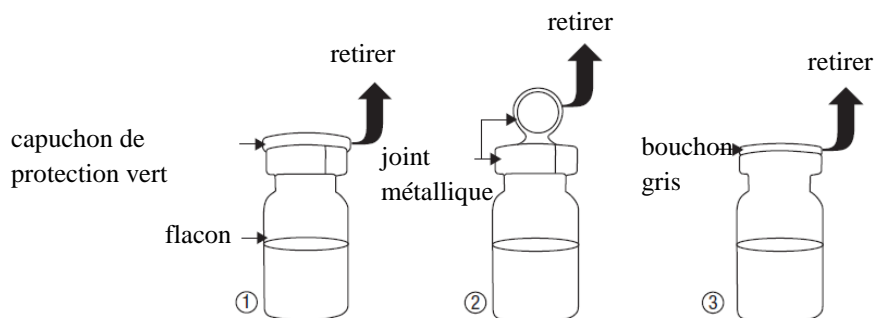
Conditionnement contenant 1 boîte en carton ou conditionnement multiple contenant 4 boîtes en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

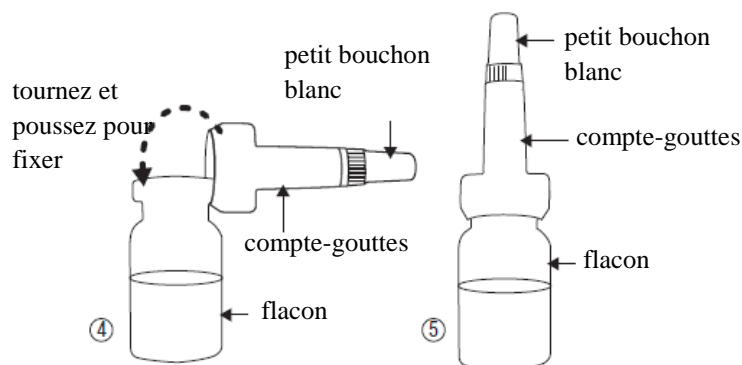
6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Il faut recommander au patient de suivre les instructions ci-dessous pour ouvrir le flacon et fixer l'embout compte-gouttes :

- Lavez-vous soigneusement les mains afin d'éviter la contamination microbologique du contenu du flacon.
- Retirez le capuchon de protection vert (illustration 1).
- Retirez le joint métallique (illustration 2).
- Retirez le bouchon gris (illustration 3) du flacon.
- Ne touchez pas l'ouverture du flacon après avoir retiré le bouchon gris.



- Sortez le compte-gouttes de son sachet, sans toucher l'extrémité qui doit être fixée au flacon, fixez-le (illustration 4) au flacon et ne le retirez pas.



- Veillez à ne pas perdre le petit bouchon blanc (illustration 5) qui se trouve au-dessus du compte-gouttes.

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

Recordati Rare Diseases
Immeuble « Le Wilson »
70, Avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

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

EU/1/15/1049/001

EU/1/15/1049/002

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

Date de première autorisation : 19 janvier 2017

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

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

Recordati Rare Diseases
Immeuble « Le Wilson »
70, avenue du Général de Gaulle
F - 92800 Puteaux
France

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30, rue des Peupliers
F-92000 Nanterre
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

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

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cystadrops 3,8 mg/mL, collyre en solution
cystéamine

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

Chaque ml contient 3,8 mg de cystéamine (mercaptamine) sous forme de chlorhydrate.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : chlorure de benzalkonium (voir la notice pour plus d'informations), EDTA disodique, carmellose sodique, acide citrique monohydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Collyre en solution

1 flacon de 5 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie ophtalmique.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Éliminer 7 jours après la première ouverture.
Date de l'ouverture :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant la première ouverture : À conserver au réfrigérateur. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après la première ouverture : Conserver le flacon compte-goutte soigneusement fermé dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Recordati Rare Diseases
Immeuble « Le Wilson »
70 Avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

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

EU/1/15/1049/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cystadrops

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cystadrops 3,8 mg/mL, collyre en solution
cystéamine

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

Chaque ml contient 3,8 mg de cystéamine (mercaptamine) sous forme de chlorhydrate.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : chlorure de benzalkonium (voir la notice pour plus d'informations), EDTA disodique, carmellose sodique, acide citrique monohydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Collyre en solution

Conditionnement multiple : 4 (4 boîtes de 1) flacons de 5 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie ophtalmique.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Éliminer 7 jours après la première ouverture.
Date de l'ouverture :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant la première ouverture : À conserver au réfrigérateur. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après la première ouverture : Conserver le flacon compte-goutte soigneusement fermé dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Recordati Rare Diseases
Immeuble « Le Wilson »
70 Avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

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

EU/1/15/1049/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cystadrops

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18 IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE INTERMÉDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cystadrops 3,8 mg/mL, collyre en solution
cystéamine

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

Chaque ml contient 3,8 mg de cystéamine (mercaptamine) sous forme de chlorhydrate.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : chlorure de benzalkonium (voir la notice pour plus d'informations), EDTA disodique, carmellose sodique, acide citrique monohydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Collyre en solution

1 flacon de 5 mL. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie ophtalmique.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Éliminer 7 jours après la première ouverture.
Date de l'ouverture :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant la première ouverture : À conserver au réfrigérateur. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après la première ouverture : Conserver le flacon compte-goutte soigneusement fermé dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Recordati Rare Diseases
Immeuble « Le Wilson »
70 Avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

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

EU/1/15/1049/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cystadrops

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Cystadrops 3,8 mg/mL, collyre en solution
cystéamine
Voie ophtalmique

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Éliminer 7 jours après la première ouverture.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Cystadrops 3,8 mg/ml, collyre en solution cystéamine (mercaptamine)

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que Cystadrops et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Cystadrops

Cystadrops est un collyre en solution qui contient comme substance active de la cystéamine (également appelée mercaptamine).

Dans quel cas est-il utilisé

Ce médicament est utilisé pour réduire la quantité des cristaux de cystine à la surface de l'œil (cornée) chez les patients adultes et enfants de plus de 2 ans atteints de cystinose.

Qu'est-ce que la cystinose

La cystinose est une maladie héréditaire rare qui fait que le corps est incapable d'éliminer l'excès de cystine (un acide aminé), entraînant l'accumulation de cristaux de cystine dans divers organes (tels que les reins et les yeux). Cette accumulation de cristaux dans l'œil peut provoquer une sensibilité accrue à la lumière (photophobie), la détérioration de la cornée (kératopathie) et la cécité.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Cystadrops

N'utilisez jamais Cystadrops

Si vous êtes allergique à la cystéamine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Cystadrops.

Autres médicaments et Cystadrops

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Même si le taux de Cystadrops dans le sang est négligeable, il convient d'observer des mesures de précautions.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Cystadrops peut entraîner un trouble de la vision pendant quelques minutes. Il est déconseillé de conduire ou de manipuler une machine tant que la vision n'est pas redevenue normale.

Cystadrops contient du chlorure de benzalkonium

Ce médicament contient 5 microgrammes de chlorure de benzalkonium dans chaque goutte, ce qui équivaut à 0,1 mg/ml.

Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé par les lentilles de contact souples et peut changer la couleur des lentilles de contact. Vous devez retirer vos lentilles de contact avant d'utiliser ce médicament et les remettre 15 minutes après.

Le chlorure de benzalkonium peut également provoquer une irritation des yeux, surtout si vous avez les yeux secs ou des troubles de la cornée (la couche transparente à l'avant de l'œil). Si vous ressentez une sensation oculaire anormale, des picotements ou une douleur dans les yeux après avoir utilisé ce médicament, parlez-en à votre médecin.

3. Comment utiliser Cystadrops

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

Dose recommandée

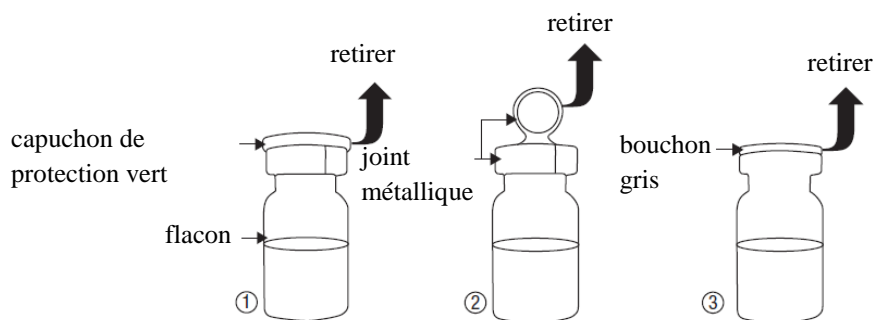
- La dose recommandée est de 1 goutte dans chaque œil, 4 fois par jour lorsque le patient est éveillé.
- L'intervalle recommandé entre chaque application est de 4 heures (par exemple, vous pouvez appliquer les gouttes à 8h00, 12h00, 16h00 et 20h00).
- Pour éviter les yeux collants le matin, il est recommandé d'appliquer la dernière goutte de la journée au moins 30 minutes avant d'aller au lit.
- La posologie pourra être diminuée progressivement (jusqu'à une dose totale minimale de 1 goutte par jour dans chaque œil) par votre médecin en fonction des examens ophtalmiques.

Les gouttes ne doivent être appliquées que dans les yeux (usage ophtalmique).

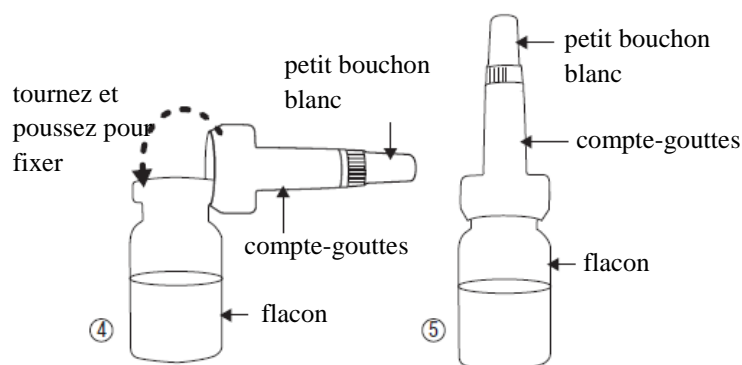
Pour appliquer les gouttes, suivez attentivement les instructions ci-dessous. Ces instructions sont également disponibles sous forme d'animation à l'adresse www.cystadrops.net (QR code à insérer)

Étape 1 : Avant d'utiliser un flacon pour la première fois

- Cystadrops doit être ramené à la température ambiante avant la première administration. Cela facilite l'utilisation des gouttes.
- Immédiatement avant d'utiliser un flacon pour la première fois, inscrivez la date d'ouverture de celui-ci dans l'espace prévu à cet effet sur le carton d'emballage.
- Lavez-vous soigneusement les mains afin d'éviter la contamination bactérienne du contenu du flacon.
- Retirez le capuchon de protection vert (illustration 1).
- Retirez le joint métallique (illustration 2).
- Retirez le bouchon gris (illustration 3) du flacon.
- Ne touchez pas l'ouverture du flacon après avoir retiré le bouchon gris.



- Sortez le compte-gouttes de son sachet, sans toucher l'extrémité qui doit être fixée au flacon, fixez-le (illustration 4) au flacon. Ne retirez pas le compte-gouttes du flacon.



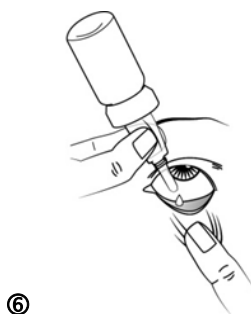
- Veillez à ne pas perdre le petit bouchon blanc (illustration 5) qui se trouve au-dessus du compte-gouttes.

Étape 2 : Avant d'administrer les gouttes

- Vérifiez la date d'ouverture notée sur le carton d'emballage. Cystadrops peut être utilisé pendant 7 jours au maximum après l'ouverture du flacon.
- Prenez le flacon compte-goutte et un miroir.
- Lavez-vous les mains

Étape 3 : Application des gouttes

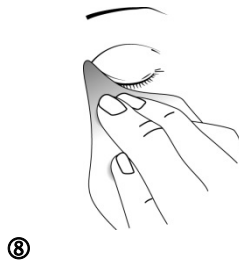
- Tenez le flacon compte-goutte tête en bas, entre le pouce et les autres doigts. Déplacez fermement le flacon compte-goutte de haut en bas afin de bien remplir le compte-gouttes.
- Dévissez le petit bouchon blanc du compte-gouttes.
- Inclinez la tête en arrière. Avec un doigt propre, tirez doucement la paupière vers le bas jusqu'à créer un « sillon » entre la paupière et l'œil. La goutte sera déposée dans ce sillon (illustration 6).



- Rapprochez l'embout du flacon compte-goutte de l'œil. Utilisez un miroir pour vous aider, le cas échéant.
- Ne touchez pas votre œil ou votre paupière, ni les zones ou d'autres surfaces avec le compte-gouttes. Cela pourrait contaminer le collyre.
- Appuyez légèrement sur le compte-gouttes pour libérer une goutte de Cystadrops à la fois. Faites particulièrement attention à ne pas toucher l'extrémité du compte-gouttes avec vos doigts.
- Après avoir appliqué Cystadrops, appuyez avec un doigt sur le coin de l'œil près du nez (illustration 7), puis massez légèrement la paupière supérieure pour étaler le collyre dans l'œil.



- Pour éviter une irritation potentielle, éliminez l'excès de médicament autour de l'œil avec un mouchoir humide (illustration 8).
- Répétez l'étape 3 pour l'autre œil.
- Remettez en place le petit bouchon blanc sur le compte-gouttes immédiatement après usage.



Étape 4 : Conservation du collyre après usage

- Placez le flacon compte-goutte dans le carton d'emballage.
- Conservez Cystadrops à température ambiante (cela facilitera l'utilisation du compte-gouttes).
- **Jetez le flacon 7 jours après son ouverture.**

Si une goutte tombe à côté de l'œil

Réessayez l'instillation.

Si vous appliquez Cystadrops avec un autre médicament ophtalmique

Veillez à patienter au moins 10 minutes entre l'application de Cystadrops et de l'autre médicament. Administrez les pommades ophtalmiques en dernier.

Si vous portez des lentilles de contact souples

N'appliquez pas le collyre pendant que vous portez les lentilles. Après l'instillation des gouttes, patientez 15 minutes avant de remettre les lentilles.

Si vous avez utilisé plus de Cystadrops que vous n'auriez dû

Si vous mettez trop de gouttes dans les yeux, rincez-les de préférence avec du sérum physiologique (ou sinon avec de l'eau tiède). Ne mettez pas d'autres gouttes sauf quand le moment est venu de prendre la dose normale suivante.

Si vous oubliez d'utiliser Cystadrops

Attendez l'heure de la prochaine instillation prévue et reprenez votre traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Cystadrops

Cystadrops doit être utilisé quotidiennement pour agir correctement. Si vous cessez d'appliquer Cystadrops, l'accumulation des cristaux de cystine dans l'œil (cornée) peut augmenter et entraîner une plus grande sensibilité à la lumière (photophobie), une détérioration de la cornée (kératopathie) et une cécité. En conséquence, adressez-vous à votre médecin avant d'arrêter ce traitement.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Vous pouvez généralement poursuivre l'application du collyre, sauf si les effets indésirables sont graves. En cas d'inquiétudes, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien. N'interrompez pas le traitement par Cystadrops sans en parler à votre médecin.

Les effets indésirables suivants ont été signalés :

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10)

- Douleurs oculaires
- Rougeurs, démangeaisons, irritations oculaires (brûlures)
- Larmolement
- Vision trouble
- Gêne lors de l'application des gouttes (principalement yeux et cils collants), dépôt du médicament sur les cils, autour des yeux

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Sensation anormale dans les yeux, sensation d'avoir un corps étranger dans les yeux
- Yeux secs
- Paupières enflées
- Irritation des paupières
- Altération de la vision
- Douleur lors de l'application des gouttes
- Orgelet

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

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

5. Comment conserver Cystadrops

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

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

Avant ouverture :

- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après la première ouverture :

- Inscrivez la date d'ouverture du flacon dans l'espace prévu à cet effet sur l'emballage.
- Cystadrops peut être utilisé pendant 7 jours au maximum après l'ouverture du flacon.
- Conserver le flacon compte-goutte soigneusement fermé dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C
- Ne pas mettre au réfrigérateur.
- **Vous devez jeter le flacon compte-goutte 7 jours après sa première ouverture, y compris s'il est encore plein.** Ouvrez un nouveau flacon.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Cystadrops

- La substance active est la cystéamine (mercaptamine), sous forme de chlorhydrate. Chaque ml du collyre en solution contient 3,8 mg de cystéamine.
- Les autres composants sont : chlorure de benzalkonium (voir la rubrique 2 sous « Cystadrops contient du chlorure de benzalkonium »), édétate disodique, carboxyméthylcellulose sodique, acide citrique monohydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Cystadrops et contenu de l'emballage extérieur

Cystadrops est un collyre limpide et visqueux.

Chaque boîte contient :

- 1 flacon en verre brun contenant 5 ml de collyre en solution,
- 1 embout compte-gouttes.

Cystadrops est disponible en conditionnement contenant 1 boîte ou en conditionnement multiple contenant 4 boîtes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Recordati Rare Diseases
Immeuble « Le Wilson »
70 Avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Fabricant

Recordati Rare Diseases
Immeuble « Le Wilson »
70 Avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

ou

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30, rue des Peupliers
F-92000 Nanterre
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Švedija

България

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Франция

Luxembourg/Luxemburg

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36
Belgique/Belgien

Česká republika

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francie

Magyarország

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Franciaország

Danmark

Recordati AB.
Tlf : +46 8 545 80 230
Sverige

Malta

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 1 47 73 64 58
Franza

Deutschland

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Eesti

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Rootsi

Norge

Recordati AB.
Tlf : +46 8 545 80 230
Sverige

Ελλάδα

Recordati Rare Diseases
Τηλ: +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

Österreich

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0
Deutschland

España

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.
Tel: + 34 91 659 28 90

France

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Hrvatska

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francuska

Ireland

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
France

Ísland

Recordati AB.
Sími: +46 8 545 80 230
Svíþjóð

Italia

Recordati Rare Diseases Italy Srl
Tel: +39 02 487 87 173

Κύπρος

Recordati Rare Diseases
Τηλ : +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

Latvija

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Zviedrija

Polska

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francja

Portugal

Jaba Recordati S.A.
Tel: +351 21 432 95 00

România

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Franța

Slovenija

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francija

Slovenská republika

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francúzsko

Suomi/Finland

Recordati AB.
Puh/Tel : +46 8 545 80 230
Sverige

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

United Kingdom (Northern Ireland)

Recordati Rare Diseases UK Ltd.
Tel: +44 (0)1491 414333

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.