

ANNEXE 1

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PROCYSBI 25 mg gélules gastrorésistantes
PROCYSBI 75 mg gélules gastrorésistantes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

PROCYSBI 25 mg gélule

Chaque gélule contient 25 mg de cystéamine (sous forme de bitartrate de mercaptamine).

PROCYSBI 75 mg gélule

Chaque gélule contient 75 mg de cystéamine (sous forme de bitartrate de mercaptamine).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastrorésistante.

PROCYSBI 25 mg gélule

Gélules de taille 3 avec un corps bleu clair portant l'inscription « 25 mg » en encre blanche et une coiffe bleu clair portant l'inscription « PRO » en encre blanche.

PROCYSBI 75 mg gélule

Gélules de taille 0 avec un corps bleu clair portant l'inscription « 75 mg » en encre blanche et une coiffe bleu foncé portant l'inscription « PRO » en encre blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

PROCYSBI est indiqué pour le traitement de la cystinose néphropathique confirmée. La cystéamine réduit l'accumulation de cystine dans certaines cellules (telles que leucocytes, myocytes et hépatocytes) des patients atteints de cystinose néphropathique et, si le traitement est commencé tôt, elle retarde l'apparition d'une insuffisance rénale.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Le traitement par la cystéamine doit être débuté rapidement après la confirmation du diagnostic (c'est-à-dire de l'augmentation du taux de cystine intra-leucocytaire), afin d'en obtenir un bénéfice maximal.

Posologie

Le taux de cystine intra-leucocytaire peut être mesuré au moyen d'un certain nombre de techniques différentes, telles qu'un dosage dans des sous-groupes de leucocytes spécifiques (dosage des granulocytes, par exemple) ou un dosage leucocytaire mixte, chaque dosage disposant de valeurs cibles différentes. Les professionnels de santé devront se référer aux cibles thérapeutiques spécifiques à chaque dosage fournies par le laboratoire réalisant l'analyse pour prendre des décisions en matière de diagnostic et de posologie de PROCYSBI chez les patients atteints de cystinose. Par exemple, l'objectif thérapeutique est de maintenir un taux de cystine intra-leucocytaire inférieur à 1 nmol d'hémicystine/mg de protéine (si la mesure est effectuée au moyen d'un dosage leucocytaire mixte), 30 mn après la prise du médicament. Chez les patients traités par une dose stable de PROCYSBI et qui

n'ont pas facilement accès à une structure appropriée pour doser la cystine intra-leucocytaire, l'objectif du traitement doit être de maintenir une concentration plasmatique de la cystéamine supérieure à 0,1 mg/L, 30 mn après la prise du médicament.

Horaire des dosages : PROCYSBI doit être administré toutes les 12 heures. La concentration de la cystine intra-leucocytaire et/ou de la cystéamine plasmatique doit être mesurée 12,5 heures après la dose de la veille au soir c'est-à-dire 30 minutes après l'administration de la dose suivante du matin.

Passage à PROCYSBI des patients prenant des gélules de bitartrate de cystéamine à libération immédiate

Les patients atteints de cystinose traités par du bitartrate de cystéamine à libération immédiate peuvent prendre la dose quotidienne totale de PROCYSBI égale à leur précédente dose quotidienne totale de bitartrate de cystéamine à libération immédiate. La dose quotidienne totale doit être divisée par deux et administrée toutes les 12 heures. La dose maximale recommandée de cystéamine est de 1,95 g/m²/jour. L'utilisation de doses supérieures à 1,95 g/m²/jour n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Chez les patients qui passent du bitartrate de cystéamine à libération immédiate à PROCYSBI, il convient de mesurer les taux de cystine intra-leucocytaires après 2 semaines, puis tous les 3 mois, pour déterminer la dose optimale décrite ci-dessus.

Patients adultes nouvellement diagnostiqués

Les patients adultes nouvellement diagnostiqués doivent commencer avec 1/6 à 1/4 de la dose d'entretien ciblée de PROCYSBI. La dose d'entretien ciblée est de 1,3 g/m²/jour, divisée en deux prises séparées de 12 heures. La dose sera augmentée si la tolérance est correcte et si le taux de cystine intra-leucocytaire est supérieur à 1 nmol d'hémicystine/mg de protéine (si la mesure est effectuée au moyen d'un dosage leucocytaire mixte). La dose maximale recommandée de cystéamine est de 1,95 g/m²/jour. L'utilisation de doses supérieures à 1,95 g/m²/jour n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Les valeurs cibles indiquées dans le RCP correspondent à l'utilisation d'un dosage leucocytaire mixte. Il convient de noter que les cibles thérapeutiques pour la déplétion en cystine sont propres à la méthode de dosage et que les différents dosages disposent de cibles thérapeutiques spécifiques. Par conséquent, les professionnels de santé devront se référer aux cibles thérapeutiques spécifiques à chaque dosage fournies par le laboratoire réalisant l'analyse.

Population pédiatrique nouvellement diagnostiquée

La dose d'entretien de 1,3 g/m²/jour peut être déterminée approximativement à l'aide du tableau suivant, qui tient compte de la surface corporelle ainsi que du poids du patient.

Poids en kilogrammes	Dose recommandée en mg toutes les 12 heures*
0 – 5	200
5 – 10	300
11 – 15	400
16 – 20	500
21 – 25	600
26 – 30	700
31 – 40	800
41 – 50	900
> 50	1000

* Une dose plus élevée peut être nécessaire pour parvenir au taux de cystine intra-leucocytaire ciblé. L'utilisation de doses supérieures à 1,95 g/m²/jour n'est pas recommandée.

Populations spéciales

Patients ayant une mauvaise tolérance à la cystéamine

Chez les patients ayant une mauvaise tolérance à la cystéamine, un bénéfice significatif du traitement est attendu si les taux de cystine intra-leucocytaires sont inférieurs à 2 nmol d'hémicystine/mg de protéine (si la mesure est effectuée au moyen d'un dosage leucocytaire mixte). La dose de cystéamine

peut être augmentée jusqu'à un maximum de 1,95 g/m²/jour pour atteindre ce taux. La dose de 1,95 g/m²/jour de bitartrate de cystéamine à libération immédiate a été associée à une augmentation du nombre d'arrêts du traitement, en raison d'une intolérance et d'une augmentation de l'incidence d'effets indésirables. Si la cystéamine est initialement faiblement tolérée en raison de symptômes gastro-intestinaux (GI) ou d'éruptions cutanées passagères, le traitement doit être temporairement arrêté, puis réinstauré à une dose plus faible et augmenté progressivement jusqu'à la dose appropriée (voir rubrique 4.4).

Patients sous dialyse ou après transplantation

L'expérience limitée montre que certaines formes de cystéamine sont moins bien tolérées (c'est-à-dire entraînent davantage d'effets secondaires) par les patients sous dialyse. Une surveillance plus étroite des taux de cystine intra-leucocytaires est recommandée chez ces patients.

Patients souffrant d'insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est généralement nécessaire ; il convient cependant de surveiller les taux de cystine intra-leucocytaire.

Patients souffrant d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est généralement nécessaire ; il convient cependant de surveiller les taux de cystine intra-leucocytaire.

Mode d'administration

Ce médicament peut être administré en avalant les gélules intactes, ou bien en saupoudrant le contenu des gélules (billes entérosolubles) sur des aliments, qui peuvent être ingérés tels quels ou passés par une sonde gastrique.

Les gélules et leur contenu ne doivent pas être écrasés ni mâchés.

En cas d'omission d'une dose

En cas d'omission d'une dose, il convient de la prendre aussitôt que possible. S'il reste moins de quatre heures avant la prochaine prise, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais reprendre l'horaire de prise habituel. Il ne doit pas prendre de double dose.

Administration avec des aliments

Le bitartrate de cystéamine peut être administré avec un jus de fruit acide ou de l'eau.

Le bitartrate de cystéamine ne doit pas être administré avec des aliments riches en graisses ou en protéines, ni avec des aliments très froids, tels que des crèmes glacées. Les patients doivent essayer d'éviter de prendre de la nourriture ou des laitages au moins 1 heure avant et 1 heure après la prise de PROCYSBI. S'il n'est pas possible de rester à jeun pendant cette période, il est possible de prendre une petite quantité (~ 100 grammes) de nourriture (de préférence des hydrates de carbone), dans l'heure qui précède ou qui suit l'administration de PROCYSBI. Il est important de prendre les doses de PROCYSBI de façon constante et reproductible par rapport à la prise d'aliments (voir rubrique 5.2).

Chez les patients pédiatriques jusqu'à l'âge d'environ 6 ans, chez qui il existe un risque de fausse route, les gélules doivent être ouvertes et leur contenu saupoudré sur les aliments ou dispersé dans les liquides énumérés ci-dessous.

Saupoudrage sur des aliments

Les gélules de la dose du matin, ou du soir, doivent être ouvertes et leurs contenus saupoudrés sur environ 100 grammes de compote de pomme ou de gelée de fruits rouges. Mélanger doucement les granules de cystéamine avec l'aliment. La quantité totale de mélange doit être avalée. Il est possible de boire ensuite 250 mL d'un liquide acide ou de jus fruit (par exemple, du jus d'orange ou tout autre jus de fruit acide) ou de l'eau. Le mélange doit être pris dans les 2 heures qui suivent sa préparation et doit être conservé au réfrigérateur entre le moment de sa préparation et celui de son administration.

Administration par sonde d'alimentation

Les gélules de la dose du matin, ou du soir, doivent être ouvertes et leurs contenus saupoudrés sur environ 100 grammes de compote de pomme ou de gelée de fruits rouge. Verser lentement les granules de cystéamine sur l'aliment et mélanger doucement. Le mélange doit ensuite être administré via une sonde de gastrostomie, une sonde nasogastrique ou une sonde de gastrostomie-jéjunostomie. Il doit être administré dans les 2 heures qui suivent sa préparation et doit être conservé au réfrigérateur entre le moment de sa préparation et celui de son administration.

Dispersion dans du jus d'orange ou tout autre jus de fruit acide ou de l'eau

Les gélules de la dose du matin, ou du soir, doivent être ouvertes et leurs contenus dispersés dans 100 à 150 mL de jus de fruit acide ou d'eau. La dose peut être administrée selon l'une des deux méthodes suivantes :

- Option 1 / Seringue : mélanger doucement pendant 5 minutes, puis aspirer le mélange de granules de cystéamine et de jus de fruit acide ou d'eau dans une seringue doseuse.
- Option 2 / Tasse : mélanger doucement pendant 5 minutes dans une tasse ou agiter doucement pendant 5 minutes dans une tasse à couvercle (par exemple, un gobelet avec couvercle à bec pour bébé). Boire le mélange de granules de cystéamine et de jus de fruit acide ou d'eau.

Le mélange doit être administré (bu) dans les 30 minutes qui suivent sa préparation et doit être conservé au réfrigérateur entre le moment de sa préparation et celui de son administration.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à toute forme de cystéamine (mercaptamine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité à la pénicillamine.
- Allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de doses supérieures à 1,95 g/m²/jour n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).

La cystéamine orale ne prévient pas les dépôts oculaires de cristaux de cystine ; il convient donc de poursuivre l'usage de toute solution ophtalmique de cystéamine prescrite dans cette indication.

Si une grossesse est diagnostiquée ou prévue, il faut prudemment reconsidérer le traitement et informer la patiente du risque tératogène potentiel de la cystéamine (voir rubrique 4.6).

Les gélules entières de PROCYSBI ne doivent pas être administrées telles quelles aux enfants âgés de moins de 6 ans environ, en raison du risque de fausse route (voir rubrique 4.2).

Risques dermatologiques

Chez des patients traités par de fortes doses de bitartrate de cystéamine à libération immédiate ou d'autres sels de cystéamine, des lésions cutanées graves ont été rapportées, qui ont répondu à la diminution de la dose de cystéamine. Les médecins doivent systématiquement surveiller la peau et les os des patients recevant de la cystéamine.

En cas d'apparition d'anomalies cutanées ou osseuses, la dose de cystéamine doit être réduite ou arrêtée. Le traitement peut être repris à une dose plus faible sous étroite surveillance, puis faire l'objet d'une titration croissante lente jusqu'à la dose thérapeutique appropriée (voir rubrique 4.2). En cas d'éruption cutanée grave, comme un érythème polymorphe bulleux ou une nécrolyse épidermique toxique, la cystéamine ne doit pas être administrée à nouveau (voir rubrique 4.8).

Risques gastro-intestinaux

Des ulcères et saignements gastro-intestinaux ont été signalés chez des patients recevant du bitartrate de cystéamine à libération immédiate. Les médecins doivent rester vigilants pour détecter tout signe

d'ulcère et de saignement et doivent informer les patients et/ou les gardes-malades des signes et symptômes d'une toxicité gastro-intestinale grave et des mesures à prendre en cas de survenue.

Des symptômes d'atteinte du tractus gastro-intestinal, tels que des nausées, des vomissements, une anorexie et des douleurs abdominales, ont été associés à la cystéamine.

Des sténoses iléo-cæcales et du colon (colopathie fibrosante) ont d'abord été décrites chez des patients atteints de mucoviscidose, qui recevaient de fortes doses d'enzymes pancréatiques sous forme de comprimés avec un enrobage entérique de copolymère acide méthacrylique - acrylate d'éthyle (1:1), un des excipients de PROCYSBI. Par mesure de précaution, les symptômes abdominaux inhabituels ou les modifications des symptômes abdominaux doivent être médicalement évalués, pour exclure la possibilité d'une colopathie fibrosante.

Risques pour le système nerveux central (SNC)

Des atteintes du SNC, telles que crises d'épilepsie, léthargie, somnolence, dépression et encéphalopathie, ont été associées à la cystéamine. Si des symptômes affectant le SNC se développent, le patient doit être minutieusement évalué et la dose ajustée si nécessaire. Les patients ne doivent pas participer à des activités potentiellement dangereuses, jusqu'à ce que les effets de la cystéamine sur leurs performances psychiques soient connus (voir rubrique 4.7).

Leucopénie et fonction hépatique anormale

La cystéamine a parfois été associée à une leucopénie réversible et une fonction hépatique anormale. Par conséquent, la numération de la formule sanguine et la fonction hépatique doivent être surveillées.

Hypertension intracrânienne bénigne

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne (ou de pseudotumeur cérébrale (PTC)) et/ou de papilloedème, associés au traitement par le bitartrate de cystéamine ont été rapportés ; ils se sont résorbés après adjonction d'un traitement diurétique (expérience acquise après commercialisation avec le bitartrate de cystéamine à libération immédiate). Les médecins doivent demander aux patients de signaler toute survenue de l'un des symptômes suivants : maux de tête, acouphènes, sensation vertigineuse, nausée, diplopie, vision trouble, perte de vision, douleur à l'arrière des yeux ou douleur lors des mouvements oculaires. Un examen régulier des yeux est nécessaire pour identifier précocement cette maladie et un traitement approprié doit être mis en place lorsqu'elle survient, pour prévenir une perte de vision.

Informations importantes concernant certains excipients de PROCYSBI

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Il ne peut être exclu que la cystéamine soit un inducteur cliniquement important des cytochromes P450 (CYP), un inhibiteur de la P-gp et du BCRP au niveau de l'intestin et un inhibiteur des transporteurs intervenant dans l'absorption hépatique (OATP1B1, OATP1B3 et OCT1).

Co-administration avec des électrolytes et des minéraux de remplacement

La cystéamine peut être administrée avec des électrolytes (à l'exception du bicarbonate) et des minéraux de substitution nécessaires au traitement du syndrome de Fanconi, ainsi qu'avec de la vitamine D et de l'hormone thyroïdienne. Le bicarbonate doit être administré au moins une heure avant ou une heure après PROCYSBI, pour éviter une possible libération anticipée de la cystéamine.

L'indométacine et la cystéamine ont été utilisées conjointement chez certains patients. Chez des patients ayant subi une transplantation rénale, des traitements immunosuppresseurs ont été utilisés en association avec la cystéamine.

La co-administration de l'inhibiteur de la pompe à protons oméprazole et de PROCYSBI *in vivo* n'a montré aucun effet sur l'exposition totale (AUC) au bitartrate de cystéamine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données pertinentes sur l'utilisation du bitartrate de cystéamine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, notamment une tératogénicité (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. L'effet d'une cystinose non traitée sur la grossesse est également inconnu. Par conséquent, le bitartrate de cystéamine ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre, à moins que cela ne soit absolument nécessaire (voir rubrique 4.4).

Si une grossesse est diagnostiquée ou envisagée, il est prudent de reconsidérer le traitement et informer la patiente du risque tératogène potentiel de la cystéamine.

Allaitement

L'excrétion de cystéamine dans le lait maternel n'a pas été étudiée. Cependant, au vu des résultats des études précliniques menées chez des femelles allaitantes et des nouveau-nés (voir rubrique 5.3), l'allaitement est contre-indiqué chez les femmes sous PROCYSBI (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Des effets sur la fertilité ont été observés dans des études animales (voir rubrique 5.3). Une azoospermie a été rapportée chez des hommes atteints de cystinose.

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

La cystéamine a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La cystéamine peut induire une somnolence. En début de traitement, les patients doivent donc éviter les activités potentiellement dangereuses jusqu'à ce que les effets de ce médicament sur chaque individu soient connus.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Avec la formulation à libération immédiate du bitartrate de cystéamine, environ 35 % des patients sont susceptibles de présenter des effets indésirables. Ceux-ci concernent essentiellement l'appareil digestif et le système nerveux central. Lorsque ces effets apparaissent au début du traitement par la cystéamine, il est possible d'améliorer la tolérance en interrompant transitoirement le traitement et en le réintroduisant très progressivement.

Dans des études cliniques menées chez des volontaires sains, les effets indésirables étaient le plus souvent de très fréquents troubles gastro-intestinaux (16 %) ; il s'agissait principalement d'épisodes isolés de gravité légère ou modérée. Le profil des effets indésirables gastro-intestinaux (diarrhées et douleurs abdominales) chez les sujets sains était similaire à celui des patients.

Effets indésirables sous forme de tableau

La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité :

Classe de système d'organes MedDRA	Fréquence : effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Peu fréquent</i> : leucopénie
Affections du système immunitaire	<i>Peu fréquent</i> : réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Très fréquent</i> : anorexie
Affections psychiatriques	<i>Peu fréquent</i> : nervosité, hallucinations
Affections du système nerveux	<i>Fréquent</i> : céphalées, encéphalopathie
	<i>Peu fréquent</i> : somnolence, convulsions
Affections gastro-intestinales	<i>Très fréquent</i> : vomissements, nausées, diarrhée
	<i>Fréquent</i> : douleurs abdominales, mauvaise haleine, dyspepsie, gastro-entérite
	<i>Peu fréquent</i> : ulcère gastro-intestinal
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquent</i> : odeur anormale de la peau, éruptions cutanées
	<i>Peu fréquent</i> : changement de coloration des cheveux, vergetures, fragilité cutanée (pseudotumeur molluscoïde au niveau des coudes)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	<i>Peu fréquent</i> : hyperlaxité articulaire, jambes douloureuses, <i>genu valgum</i> , ostéopénie, fracture par tassement, scoliose
Affections du rein et des voies urinaires	<i>Peu fréquent</i> : syndrome néphrotique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Très fréquent</i> : léthargie, pyrexie
	<i>Fréquent</i> : asthénie
Investigations	<i>Fréquent</i> : anomalies des tests de la fonction hépatique

Description de certains effets indésirables

Expérience acquise lors des études cliniques menées avec PROCYSBI

Au cours des études cliniques visant à comparer PROCYSBI au bitartrate de cystéamine à libération immédiate, un tiers des patients ont présenté des affections gastro-intestinales très fréquentes (nausées, vomissements, douleurs abdominales). De fréquentes affections du système nerveux (céphalées, somnolence et léthargie) et de fréquents troubles généraux (asthénie) ont également été observés.

Expérience acquise après commercialisation avec le bitartrate de cystéamine à libération immédiate

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le bitartrate de cystéamine à libération immédiate : hypertension intracrânienne bénigne (ou pseudotumeur cérébrale (PTC)) avec papillœdème, lésions cutanées, pseudotumeurs molluscoïdes, vergetures, fragilité cutanée, hyperlaxité articulaire, jambes douloureuses, *genu valgum*, ostéopénie, fracture par tassement et scoliose (voir rubrique 4.4).

Deux cas de syndrome néphrotique ont été rapportés dans les 6 mois qui ont suivi le début du traitement, avec récupération progressive à l'arrêt du traitement. L'examen histologique a conclu dans

un cas à une glomérulonéphrite membraneuse de l'allogreffe rénale et, dans l'autre cas, à une néphrite interstitielle d'origine immuno-allergique.

Des cas de syndrome de type Ehlers-Danlos au niveau des coudes ont été rapportés chez des enfants recevant un traitement chronique à fortes doses de différentes formulations de cystéamine (chlorhydrate de cystéamine ou cystamine ou bitartrate de cystéamine), le plus souvent supérieures à la dose maximale de 1,95 g/m²/jour. Dans certains cas, ces lésions cutanées étaient associées à des vergetures et des lésions osseuses découvertes lors d'un examen radiologique. Les affections osseuses rapportées étaient *genu valgum*, jambes douloureuses et hyperlaxité articulaire, ostéopénie, fractures par tassement et scoliose. Dans les quelques cas où un examen histopathologique de la peau a été réalisé, les résultats laissaient supposer l'existence d'une angioendothéliomatose. Un patient est décédé à la suite d'une ischémie cérébrale aiguë associée à une vasculopathie prononcée. Chez certains patients, les lésions cutanées sur les coudes ont régressé après une réduction de la dose de cystéamine à libération immédiate (voir rubrique 4.4).

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

Un surdosage en cystéamine peut provoquer une léthargie progressive.

En cas de surdosage, il convient d'assurer une assistance cardiovasculaire et respiratoire appropriée. On ne connaît pas d'antidote spécifique. On ignore si la cystéamine est éliminée par l'hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments des voies digestives et du métabolisme, Code ATC : A16AA04.

La cystéamine est l'aminothiols stable le plus simple et un produit de dégradation de l'acide aminé cystéine. La cystéamine participe dans les lysosomes à une réaction d'échange thiol-disulfure transformant la cystine en cystéine et en un complexe de disulfures de cystéine-cystéamine, tous deux pouvant sortir des lysosomes chez les patients souffrant de cystinose.

Les sujets sains et les personnes hétérozygotes pour le gène de la cystinose ont des taux de cystine intra-leucocytaires inférieurs à 0,2 et habituellement inférieurs à 1 nmol d'hémicystine/mg de protéine respectivement, si la mesure est effectuée au moyen d'un dosage leucocytaire mixte. Les sujets atteints de cystinose présentent une augmentation des taux de cystine intra-leucocytaires supérieurs à 2 nmol d'hémicystine/mg de protéine.

Le taux de cystine intra-leucocytaire est contrôlé chez ces patients afin de vérifier que la posologie est adaptée, les taux doivent être mesurés 30 minutes après la prise du médicament lorsqu'ils sont traités par PROCYSBI.

Une étude pivot de pharmacocinétique (PK) et de pharmacodynamie (PD) en cross-over, randomisée de phase 3 (qui était aussi la première étude randomisée réalisée avec le bitartrate de cystéamine à libération immédiate) a démontré qu'à l'état d'équilibre, chez les patients recevant PROCYSBI toutes les 12 heures (Q12H) les taux de cystine intra-leucocytaires étaient comparables à ceux obtenus avec le bitartrate de cystéamine à libération immédiate pris toutes les 6 heures (Q6H). Quarante-trois (43) patients ont été randomisés : vingt-sept (27) enfants (âgés de 6 à 12 ans), quinze (15) adolescents (âgés

de 12 à 21 ans) et un (1) adulte souffrant de cystinose et présentant une fonction rénale basée sur un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé (corrige pour la surface corporelle) supérieur à 30 mL/minute/1,73 m². Parmi ces quarante-trois (43) patients, deux (2) patients d'une même fratrie sont sortis de l'étude à la fin de la première période de l'étude en cross-over, en raison d'une intervention chirurgicale planifiée auparavant chez l'un (1) d'entre eux ; quarante-et-un (41) patients ont terminé le protocole. Deux (2) patients ont été exclus de l'analyse per protocole, car leur taux de cystine intra-leucocytaire avait dépassé 2 nmol d'hémicystine/mg de protéine pendant la période de traitement par la cystéamine à libération immédiate. Trente-neuf (39) patients ont été inclus dans l'analyse principale finale per protocole de l'efficacité.

Per protocole (PP) : Population (N = 39)		
	Bitartrate de cystéamine à libération immédiate	PROCYSBI
Taux de cystine intra-leucocytaire (moyenne MC ± ET) en nmol d'hémicystine/mg de protéine*	0,44 ± 0,05	0,51 ± 0,05
Effet du traitement (moyenne MC ± ET ; IC à 95,8 % ; valeur de p)	0,08 ± 0,03 ; 0,01 à 0,15 ; <0,0001	
Tous les patients évaluable en intention de traiter (ITT) : Population (N = 41)		
	Bitartrate de cystéamine à libération immédiate	PROCYSBI
Taux de cystine intra-leucocytaire (moyenne MC ± ET) en nmol d'hémicystine/mg de protéine*	0,74 ± 0,14	0,53 ± 0,14
Effet du traitement (moyenne MC ± ET ; IC à 95,8 % ; valeur de p)	-0,21 ± 0,14 ; -0,48 à 0,06 ; <0,001	

* mesure effectuée au moyen d'un dosage leucocytaire mixte

Quarante (40) sur quarante-et-un (41) patients ayant terminé l'étude pivot de phase 3 ont été inclus dans une étude prospective de PROCYSBI, qui est restée ouverte tant que PROCYSBI ne pouvait pas être prescrit par leur médecin. Dans cette étude, la cystine intra-leucocytaire mesurée au moyen d'un dosage leucocytaire mixte restait en moyenne toujours sous contrôle optimal, en dessous de 1 nmol d'hémicystine/mg de protéine. Le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) n'a pas changé pour la population au fil du temps.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité relative est de 125 % environ, par comparaison avec celle de la cystéamine à libération immédiate.

La prise de nourriture 30 minutes avant la prise de la dose réduit l'absorption de PROCYSBI (environ 35 % de diminution de l'exposition) de même que 30 minutes après la dose (environ 16 ou 45 % de diminution de l'exposition, respectivement pour les gélules intactes et ouvertes). La prise d'aliments deux heures après l'administration ne modifie pas l'absorption de PROCYSBI.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques *in vitro* de la cystéamine, essentiellement à l'albumine, est de 54 % environ et elle est indépendante de la concentration plasmatique du médicament sur l'ensemble de la plage thérapeutique.

Biotransformation

L'élimination de cystéamine inchangée dans les urines est comprise entre 0,3 % et 1,7 % de la dose quotidienne totale chez quatre patients ; la plus grande partie de la cystéamine est excrétée sous forme de sulfate.

Des données *in vitro* suggèrent que le bitartrate de cystéamine est probablement métabolisé par plusieurs enzymes CYP, notamment CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP2E1. CYP2A6 et CYP3A4 ne participe pas au métabolisme du bitartrate de cystéamine dans les conditions expérimentales utilisées.

Élimination

La demi-vie terminale du bitartrate de cystéamine est de 4 heures environ.

Le bitartrate de cystéamine n'est pas un inhibiteur des CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4 *in vitro*.

In vitro : Le bitartrate de cystéamine est un substrat de la P-gp et de l'OCT2, mais pas du BCRP, ni des OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 et OCT1. Le bitartrate de cystéamine n'est pas un inhibiteur des OAT1, OAT3 et OCT2.

Populations spéciales

Les propriétés pharmacocinétiques du bitartrate de cystéamine n'ont pas été étudiées dans des populations spéciales.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les publications des études de génotoxicité menées avec la cystéamine, il a été rapporté une induction d'aberrations chromosomiques dans des lignées de cellules eucaryotes en culture. Des études spécifiques réalisées avec la cystéamine n'ont mis en évidence aucun effet mutagène dans le test d'Ames, ni clastogène chez la souris dans le test du micronoyau. Un test bactérien de mutation inverse (« test d'Ames ») a été réalisé avec le bitartrate de cystéamine utilisé pour PROCYSBI, qui n'a montré aucun effet mutagène dans ce test.

Des études de la reproduction ont mis en évidence des effets embryo-fœtotoxiques (résorptions et pertes post-implantatoires) chez des rates recevant une dose quotidienne 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, ce qui est légèrement inférieur à la dose d'entretien de cystéamine recommandée en clinique, qui est de 1,3 g/m²/jour. Il a été observé une diminution de la fertilité chez des 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 l'animal.

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

Des doses élevées de cystéamine, administrées par voie orale ou parentérale, provoquent des ulcères duodénaux chez le rat et la souris, mais pas chez le singe. L'administration expérimentale de ce médicament entraîne une déplétion en somatostatine chez plusieurs espèces. Le retentissement de ce phénomène sur l'utilisation clinique du médicament est inconnu.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec les gélules gastrorésistantes de bitartrate de cystéamine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

cellulose microcristalline
copolymère acide méthacrylique - acrylate d'éthyle (1:1)
hypromellose
talc
citrate de triéthyle
laurilsulfate de sodium

Enveloppe de la gélule

gélatine
dioxyde de titane (E171)
carmin d'indigo (E132)

Encre d'impression

shellac
povidone K-17
dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois
Après première ouverture du flacon : 30 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler.
Après ouverture, à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

PROCYSBI 25 mg gélule

Flacon de 50 mL en polyéthylène de haute densité (PEHD) blanc contenant 60 gélules, avec un cylindre dessiccant 2-en-1 et cylindre absorbeur d'oxygène, muni d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène.

Le flacon contient deux cylindres en plastique utilisés pour une protection supplémentaire contre l'humidité et l'air.

Conserver les deux cylindres dans le flacon pendant la durée de son utilisation. Les cylindres peuvent être jetés avec le flacon après utilisation.

PROCYSBI 75 mg gélule

Flacon de 400 mL en polyéthylène de haute densité (PEHD) blanc contenant 250 gélules, avec un cylindre dessiccant 2-en-1 et deux cylindres absorbeur d'oxygène, muni d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène.

Le flacon contient trois cylindres en plastique utilisés pour une protection supplémentaire contre l'humidité et l'air.

Conserver les trois cylindres dans le flacon pendant la durée de son utilisation. Les cylindres peuvent être jetés avec le flacon après utilisation.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italie

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

PROCYSBI 25 mg gélule
EU/1/13/861/001

PROCYSBI 75 mg gélule
EU/1/13/861/002

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

Date de première autorisation : 06 Septembre 2013

Date du dernier renouvellement : 26 Juillet 2018

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 RESPONSABLE 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 RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Italie

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 (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité 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.

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.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira un kit de formation destiné à tous les médecins susceptibles de prescrire PROCYSBI, avant son lancement.

Le kit de formation a pour objectif de renforcer la sensibilisation aux risques importants identifiés et potentiels, ainsi qu'à la sélection appropriée des patients, à la nécessité d'ajuster la dose et de surveiller le patient.

Le kit de formation destiné aux médecins doit contenir la liste de vérification pour la sécurité, le résumé des caractéristiques du produit et la notice.

La liste de vérification pour la sécurité doit souligner l'importance des points ci-dessous.

- Risque de tératogénicité et conseils pertinents pour minimiser le risque :
 - les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque de tératogénicité ;

- chez les femmes en âge de procréer, un test de grossesse négatif doit être confirmé avant de commencer le traitement ;
- il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement ;
- il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'alerter le médecin traitant si elles sont enceintes en cours de traitement.
- Risque de colopathie fibrosante et conseils pertinents pour minimiser le risque :
 - les patients doivent être informés du risque potentiel de colopathie fibrosante ;
 - il convient d'avertir les patients des signes et symptômes de la colopathie fibrosante et de la nécessité d'alerter le médecin traitant s'ils développent l'un quelconque de ces signes.
- Note explicative relative à la sélection appropriée des patients et à l'ajustement de la dose.
- Nécessité de surveiller les taux de cystine intra-leucocytaire, la numération sanguine complète et la fonction hépatique.
- Nécessité de surveiller régulièrement la peau et d'envisager des examens radiologiques des os, si nécessaire.
- Nécessité d'avertir les patients concernant :
 - le mode d'administration et les horaires de prise du médicament ;
 - la nécessité de contacter le médecin traitant en cas de survenue des événements suivants :
 - ✓ problèmes ou changements au niveau de leur peau,
 - ✓ dérangement de leur transit intestinal habituel,
 - ✓ léthargie, somnolence, dépression, crises d'épilepsie,
 - ✓ toute suspicion de grossesse.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir du contenu et du format du matériel de formation, ainsi que d'un plan de communication, avec l'autorité nationale compétente avant la distribution du kit de formation.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PROCYSBI 25 mg gélules gastrorésistantes
cystéamine

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

Chaque gélule contient 25 mg de cystéamine (sous forme de bitartrate de mercaptamine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule gastrorésistante

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

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

À jeter 30 jours après ouverture du flacon scellé par un opercule en aluminium.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Après ouverture, à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italie

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

EU/1/13/861/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

PROCYSBI 25 mg

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 EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PROCYSBI 75 mg gélules gastrorésistantes
cystéamine

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

Chaque gélule contient 75 mg de cystéamine (sous forme de bitartrate de mercaptamine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule gastrorésistante

250 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

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

À jeter 30 jours après ouverture du flacon scellé par un opercule en aluminium.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Après ouverture, à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italie

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

EU/1/13/861/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

PROCYSBI 75 mg

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 LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PROCYSBI 25 mg gélules gastrorésistantes
cystéamine

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

Chaque gélule contient 25 mg de cystéamine (sous forme de bitartrate de mercaptamine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule gastrorésistante

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

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

À jeter 30 jours après ouverture du flacon scellé par un opercule en aluminium.

Date d'ouverture :

Utiliser avant le :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Après ouverture, à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italie

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

EU/1/13/861/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

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

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PROCYSBI 75 mg gélules gastrorésistantes
cystéamine

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

Chaque gélule contient 75 mg de cystéamine (sous forme de bitartrate de mercaptamine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule gastrorésistante

250 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

À jeter 30 jours après ouverture du flacon scellé par un opercule en aluminium.

Date d'ouverture :

Utiliser avant le :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Après ouverture, à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italie

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

EU/1/13/861/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

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

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

PROCYSBI 25 mg gélules gastrorésistantes PROCYSBI 75 mg gélules gastrorésistantes

Cystéamine (bitartrate de 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 PROCYSBI et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre PROCYSBI
3. Comment prendre PROCYSBI
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver PROCYSBI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que PROCYSBI et dans quels cas est-il utilisé

PROCYSBI contient comme principe actif la cystéamine (également appelée mercaptamine) et est destiné au traitement de la cystinose néphropathique chez l'enfant et l'adulte. La cystinose est une maladie caractérisée par une accumulation anormale d'un acide aminé la cystine dans divers organes du corps, comme les reins, les yeux, les muscles, le pancréas et le cerveau. L'accumulation de cystine provoque une altération des reins, ainsi qu'une excrétion excessive de glucose, de protéines et d'électrolytes. Différents organes sont atteints à des âges différents.

PROCYSBI est un médicament qui réagit avec la cystine pour abaisser sa concentration dans les cellules. Le traitement par la cystéamine doit être commencé rapidement après la confirmation du diagnostic de cystinose, afin d'en obtenir un bénéfice maximal.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre PROCYSBI

Ne prenez jamais PROCYSBI :

- si vous êtes allergique à la cystéamine (également appelée mercaptamine) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous êtes allergique à la pénicillamine ;
- si vous allaitez.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre PROCYSBI.

- Comme la cystéamine par voie orale n'a pas d'action sur les dépôts de cristaux de cystine dans les yeux, vous devez continuer à utiliser les gouttes de cystéamine pour les yeux prescrites par votre médecin.

- Les gélules entières de cystéamine ne doivent pas être données aux enfants âgés de moins de 6 ans, en raison du risque de fausse route (voir « Mode d'administration » dans la rubrique 3, « Comment prendre PROCYSBI »).
- De graves lésions de la peau peuvent survenir chez les patients traités par de fortes doses de cystéamine. Votre médecin surveillera systématiquement votre peau et vos os et diminuera ou arrêtera votre traitement si nécessaire (voir rubrique 4).
- Des ulcères et des saignements de l'estomac et de l'intestin peuvent se produire chez les patients recevant de la cystéamine (voir rubrique 4).
- D'autres symptômes intestinaux, notamment des nausées, des vomissements, de l'anorexie et des maux d'estomac, peuvent survenir avec la cystéamine. Votre médecin peut interrompre le traitement et modifier votre dose, si ces symptômes apparaissent.
- Adressez-vous à votre médecin si vous présentez un symptôme inhabituel ou si vous constatez un changement de vos symptômes gastro-intestinaux.
- Des symptômes tels que crises d'épilepsies, fatigue, somnolence, dépression et troubles cérébraux (encéphalopathie) peuvent survenir avec la cystéamine. Si de tels symptômes se développent, informez-en votre médecin, qui ajustera votre dose.
- Une anomalie de la fonction hépatique ou une diminution du nombre de globules blancs dans le sang (leucopénie) peuvent se produire lors de l'utilisation de la cystéamine. Votre médecin surveillera systématiquement votre numération sanguine et le fonctionnement de votre foie.
- Votre médecin vous surveillera pour détecter une hypertension intracrânienne bénigne (ou pseudotumeur cérébrale (PTC)) et/ou gonflement du nerf optique (papilloedème), associés au traitement par la cystéamine. Vous passerez régulièrement des examens visuels pour identifier cette maladie, car si elle est traitée très tôt, il est possible d'éviter une perte de vision.

Autres médicaments et PROCYSBI

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Si votre médecin vous prescrit du bicarbonate, ne le prenez pas en même temps que PROCYSBI ; prenez le bicarbonate au moins une heure avant ou au moins une heure après ce médicament.

PROCYSBI avec des aliments et boissons

Pendant au moins 1 heure avant et 1 heure après la prise de PROCYSBI, essayez d'éviter de consommer des aliments riches en graisses ou en protéines ainsi que des aliments ou boissons pouvant réduire l'acidité de votre estomac, comme le lait ou le yaourt. Si cela n'est pas possible, vous pouvez manger une petite quantité (environ 100 grammes) d'aliments (de préférence des glucides de type pain, pâtes, fruits) dans l'heure qui précède et qui suit la prise de PROCYSBI.

Prenez la gélule avec une boisson acide (telle que du jus d'orange ou tout autre jus acide) ou de l'eau. Pour les enfants et les patients ayant des difficultés à avaler, veuillez vous reporter au paragraphe « Mode d'administration » dans la rubrique 3, « Comment prendre PROCYSBI ».

Grossesse et allaitement

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.

Vous ne devez pas utiliser ce médicament si vous êtes enceinte, en particulier pendant le premier trimestre. Si vous prévoyez une grossesse ou si vous débutez une grossesse, demandez immédiatement conseil à votre médecin concernant l'arrêt de votre traitement par ce médicament, car sa poursuite peut être nocive pour le fœtus.

N'utilisez pas ce médicament si vous allaitez (voir rubrique 2, le paragraphe « Ne prenez jamais PROCYSBI »).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament peut provoquer une somnolence. Lorsque vous commencez le traitement, vous ne devez pas conduire, utiliser des machines ou pratiquer d'autres activités dangereuses, jusqu'à ce que vous sachiez comment le médicament agit sur vous.

PROCYSBI contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre PROCYSBI

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

La dose recommandée pour vous ou votre enfant dépendra de votre âge et de votre poids ou de ceux de votre enfant. La dose d'entretien visée est de 1,3 g/m²/jour.

Horaire des prises

Prenez ce médicament deux fois par jour, toutes les 12 heures. Pour obtenir le maximum de bénéfice de ce médicament, essayez d'éviter de prendre des repas et des produits laitiers pendant au moins 1 heure avant et 1 heure après la prise de la dose de PROCYSBI. Si cela n'est pas possible, vous pouvez manger une petite quantité (environ 100 grammes) d'aliments (de préférence des glucides de type pain, pâtes, fruits) dans l'heure qui précède et qui suit la prise de PROCYSBI.

Il est important de prendre PROCYSBI de façon constante dans le temps.

N'augmentez et ne diminuez pas la quantité de médicament sans l'accord de votre médecin.

La dose totale habituelle ne doit pas dépasser 1,95 g/m²/jour.

Durée du traitement

Le traitement par PROCYSBI doit être pris toute la vie, selon les instructions de votre médecin.

Mode d'administration

Vous ne devez prendre ce médicament que par la bouche.

Pour que ce médicament agisse correctement, vous devez respecter les conditions suivantes :

- Avalez la gélule entière avec une boisson acide (telle que du jus d'orange ou tout autre jus acide) ou de l'eau. Vous ne devez pas écraser ni mâcher les gélules ou leur contenu. Ne donnez pas les gélules à des enfants âgés de moins de 6 ans, car ils peuvent être incapables de les avaler et peuvent faire une fausse route. Pour les patients qui ne peuvent pas avaler la gélule gastrorésistante entière, il est possible de l'ouvrir et de disperser son contenu sur des aliments (comme de la compote de pomme ou de la gelée de fruits rouge) ou de le mélanger à une boisson acide (jus d'orange ou tout autre jus de fruit acide) ou à de l'eau. Consultez le médecin de votre enfant pour des instructions complètes.
- Votre traitement médical peut comprendre, en plus de la cystéamine, un ou plusieurs compléments pour remplacer des électrolytes importants perdus par élimination par les reins. Il est important de prendre ces compléments exactement comme indiqué. En cas d'omission de plusieurs doses de ces compléments ou en cas d'apparition d'une sensation de faiblesse ou d'une somnolence, demandez l'avis de votre médecin.
- Des analyses de sang régulières pour mesurer la quantité de cystine dans les globules blancs et/ou la concentration de cystéamine dans le sang sont nécessaires pour aider à déterminer la dose correcte de PROCYSBI. Vous-même ou votre médecin prendrez des rendez-vous pour faire pratiquer ces analyses de sang. Elles doivent être réalisées 12,5 heures après la dose de la veille au soir et donc 30 minutes après la prise de la dose suivante du matin. Des analyses de sang et d'urines pour déterminer les taux des électrolytes importants de l'organisme sont également nécessaires pour que votre médecin puisse ajuster correctement les doses de ces compléments.

Si vous avez pris plus de PROCYSBI que vous n'auriez dû

Vous devez contacter immédiatement votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital si vous avez pris plus de PROCYSBI que vous n'auriez dû. Vous pouvez ressentir une somnolence.

Si vous oubliez de prendre PROCYSBI

Si vous oubliez une dose de médicament, vous devez la prendre aussitôt que possible. Cependant, s'il reste moins de quatre heures avant la prochaine prise, ne prenez pas la dose oubliée et reprenez l'horaire de prise habituel.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

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.

Informez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement si vous constatez l'un des effets indésirables suivants, car vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent :

- Réaction allergique sévère (peu fréquente) : demandez d'urgence une aide médicale, si vous présentez l'un de ces signes de réaction allergique : urticaire, difficulté à respirer, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.

Si l'un des effets indésirables suivants apparaît, veuillez contacter immédiatement votre médecin. En raison de la gravité de certains de ces effets indésirables, demandez à votre médecin de vous en expliquer les signes annonciateurs.

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Éruption cutanée : informez votre médecin immédiatement en cas d'éruption cutanée. Il peut être nécessaire d'arrêter temporairement PROCYSBI, jusqu'à la disparition de l'éruption. Si elle est sévère, votre médecin peut interrompre le traitement par la cystéamine.
- Tests sanguins anormaux de la fonction hépatique. Votre médecin surveillera ce point.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- Lésions cutanées, lésions osseuses et problèmes articulaires : le traitement par de fortes doses de cystéamine peut induire le développement de lésions cutanées, notamment de vergetures (qui ressemblent à des marques d'étirement), des atteintes osseuses (telles que des fractures), des déformations osseuses et des problèmes articulaires. Examinez votre peau pendant que vous prenez ce médicament. Signalez tout changement à votre médecin, qui vous surveillera pour ces problèmes.
- Faible nombre de globules blancs. Votre médecin surveillera ce point.
- Symptômes touchant le système nerveux central : certains patients prenant de la cystéamine ont eu des crises d'épilepsie, une dépression et des endormissements (sommolence excessive). Informez votre médecin si vous présentez ces symptômes.
- Problèmes d'estomac et d'intestin (gastro-intestinaux) : des patients prenant de la cystéamine ont développé des ulcères et des saignements. Informez immédiatement votre médecin si vous avez mal à l'estomac, des nausées, des vomissements, une perte d'appétit ou si vous vomissez du sang.
- Une hypertension intracrânienne bénigne, également appelée pseudotumeur cérébrale, a été signalée lors de l'utilisation de la cystéamine. Il s'agit d'une affection dans laquelle le liquide qui entoure le cerveau présente une pression élevée. Informez immédiatement votre médecin si vous développez l'un des symptômes suivants pendant que vous prenez PROCYSBI : maux de tête, bourdonnements ou « sifflement » dans les oreilles, sensation vertigineuse, nausées, vision double, vision trouble, perte de vision, douleur à l'arrière des yeux ou lors des mouvements des

yeux. Votre médecin vous surveillera en vous faisant passer des examens des yeux et traitera rapidement ce problème. Cela aidera à diminuer le risque de perte de la vue.

Les autres effets indésirables énumérés ci-dessous sont indiqués avec une estimation de la fréquence à laquelle ils peuvent survenir avec PROCYSBI.

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus de 1 patient sur 10) :

- diarrhée
- fièvre
- sensation d'endormissement

Effets indésirables fréquents :

- haleine et/ou odeur corporelle désagréable
- brûlures d'estomac
- fatigue

Effets indésirables peu fréquents :

- douleurs dans les jambes
- scoliose (déviation de la colonne vertébrale)
- fragilité des os
- décoloration des cheveux
- crises d'épilepsie
- nervosité
- hallucinations
- effet sur les reins se manifestant par un gonflement des extrémités et une prise de poids

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 indésirables 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 PROCYSBI

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'emballage et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

N'utilisez pas ce médicament si l'opercule en aluminium qui scelle le flacon a été ouvert depuis plus de 30 jours. Jetez le flacon ouvert et utilisez un nouveau flacon.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler. Après ouverture, à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. 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 PROCYSBI

- La substance active est la cystéamine (sous forme de bitartrate de mercaptamine). Chaque gélule gastrorésistante contient 25 mg ou 75 mg de cystéamine.
- Les autres composants sont :
 - Contenu de la gélule : cellulose microcristalline, copolymère acide méthacrylique - acrylate d'éthyle (1:1), hypromellose, talc, citrate de triéthyle, laurilsulfate de sodium.
 - Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), carmin d'indigo (E132).
 - Encre d'impression : shellac, povidone (K-17), dioxyde de titane (E171).

Comment se présente PROCYSBI et contenu de l'emballage extérieur

- PROCYSBI 25 mg se présente sous forme de gélules avec un corps bleu clair portant l'inscription « 25 mg » en encre blanche et une coiffe bleu clair portant l'inscription PRO en encre blanche. Un flacon en plastique blanc contient 60 gélules. Il est fermé par une fermeture de sécurité enfant et scellé à l'aide d'un opercule en aluminium. Le flacon contient deux cylindres en plastique utilisés pour une protection supplémentaire contre l'humidité et l'air.
- PROCYSBI 75 mg se présente sous forme de gélules avec un corps bleu clair portant l'inscription « 75 mg » en encre blanche et une coiffe bleu foncé portant l'inscription PRO en encre blanche. Un flacon en plastique blanc contient 250 gélules. Il est fermé par une fermeture de sécurité enfant et scellé à l'aide d'un opercule en aluminium. Le flacon contient trois cylindres en plastique utilisés pour une protection supplémentaire contre l'humidité et l'air.
- Conserver les cylindres dans le flacon pendant la durée de son utilisation. Les cylindres peuvent être jetés avec le flacon après utilisation.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italie

Fabricant

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Italie

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

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.
Tel: + 420 261221745

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.
Tel.: + 36-1-429 1060

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 93 494 8000

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

Chiesi Italia S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Κύπρος

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Τηλ: + 39 0521 2791

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

Chiesi Poland Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 620 1421

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

România

Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Slovenija

Chiesi Slovenija d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom

Chiesi Ltd
Tel: + 44 (0)161 488 5555

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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