

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL de solution contient 20 mg de ciclosporine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution en récipient unidose

Solution huileuse limpide, incolore à légèrement jaune

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans, dans le traitement de la sécheresse oculaire dans les situations suivantes :

- Rosacée oculaire,
- Kératoconjonctivite phlycténulaire,
- Kératoconjonctivite adénovirale,
- Kératoconjonctivite vernale,
- Kératoconjonctivite atopique,
- Kératoconjonctivite herpétique,
- syndrome de Gougerot Sjögren,

Et lorsque les traitements par IKERVIS et/ou VERKAZIA (ciclosporine 0,1%) s'avèrent inefficaces ou non tolérés (dans les indications de leurs AMM respectives).

CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose est indiqué dans la Prévention du rejet de greffe de cornée transfixiante chez les patients à haut risque de rejet en association avec les corticoïdes, dans les situations à risque suivantes et dès lors que le prescripteur juge la monothérapie de corticoïdes par voie locale non suffisante :

- Présence de néovascularisation cornéenne et synéchies antérieures
- Antécédents d'échec ou de rejet d'une greffe préalable
- Large diamètre du greffon, greffe excentrée
- Chirurgies du segment antérieur, et situation susceptible d'être génératrice d'inflammation prolongée
- Antécédents de kératite herpétique
- Pathologies de la surface oculaire / terrain dysimmunitaire et atopie
- Jeune âge (<12 ans)

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par CICLOGRAFT doit être instauré et suivi par un ophtalmologiste.

Posologie

La dose recommandée est d'une goutte de CICLOGRAFT dans l'œil ou les yeux atteint(s), deux à trois fois par jour.

Une diminution progressive des doses peut être envisagée par l'ophtalmologiste en fonction de l'évolution clinique. Un traitement d'attaque peut être mis en place sans dépasser toutefois 6 instillations par jour.

En cas d'oubli d'une dose, le traitement doit être poursuivi normalement, à l'instillation suivante.

Mode d'administration

Voie ophtalmique.

Il doit être recommandé au patient :

- de se laver les mains soigneusement avant et après l'instillation,
- d'éviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du récipient unidose,
- de jeter le récipient unidose après utilisation, et de ne pas le conserver pour une utilisation ultérieure.

Indiquer aux patients de pratiquer une occlusion naso-lacrymale et de fermer les paupières pendant 2 minutes pour réduire le passage systémique. Cela peut contribuer à diminuer les possibles effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale du médicament.

En cas d'utilisation de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local, un intervalle d'au moins 15 minutes doit être respecté entre chaque administration. CICLOGRAFT doit être instillé en dernier.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la ciclosporine ou à l'excipient mentionnés à la rubrique 6.1.
- Tumeurs oculaires ou périoculaires malignes ou lésions précancéreuses.
- Infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

CICLOGRAFT n'a pas été étudié chez les patients présentant des antécédents d'herpès oculaire et doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients.

Effets sur le système immunitaire

Les médicaments qui peuvent affecter le système immunitaire, notamment la ciclosporine, peuvent affecter les défenses de l'hôte contre les infections et les tumeurs malignes.

L'administration concomitante de CICLOGRAFT avec un collyre contenant des corticoïdes peut potentialiser les effets de CICLOGRAFT sur le système immunitaire (voir 4.5).

Lentilles de contact

L'utilisation de CICLOGRAFT avec des lentilles de contact n'est pas recommandée.

Durée du traitement

Les fiches de suivi de traitement sont demandées à 6 mois et 12 mois pour les indications sécheresse oculaire et à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 9 mois pour l'indication prévention du rejet de greffe de cornée.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec CICLOGRAFT.

Association avec d'autres médicaments qui affectent le système immunitaire

L'administration concomitante de CICLOGRAFT avec un collyre contenant des corticoïdes peut potentialiser les effets de la ciclosporine sur le système immunitaire.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'existe aucune étude permettant d'évaluer l'impact de CICLOGRAFT sur la fertilité, la grossesse et l'allaitement.

Grossesse

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes :

CICLOGRAFT n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

Grossesse :

CICLOGRAFT n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec CICLOGRAFT en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe aucune étude permettant d'évaluer l'impact de CICLOGRAFT sur la fertilité humaine.

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

Ce médicament peut entraîner une vision trouble passagère ou autres troubles visuels pouvant affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de s'abstenir de conduire des véhicules et d'utiliser des machines jusqu'à ce que leur vision soit redevenue nette.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés dans le cadre d'études cliniques ou après la mise sur le marché de Ikervis (1mg/mL RCP – version en vigueur au 20-Nov-2020). Ils sont listés par système-organe et par fréquence, selon les catégories suivantes : 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 ($< 1/10\ 000$)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	Kératite bactérienne Zona ophtalmique
Affections oculaires	Très fréquent	Douleur oculaire Irritation oculaire
	Fréquent	Érythème palpébral Augmentation du larmoiement Vision trouble Œdème palpébral Hyperémie conjonctivale Prurit de l'œil Sensation de brûlure oculaire
	Peu fréquent	Œdème conjonctival Trouble lacrymal Sécrétion oculaire anormale Irritation conjonctivale Sensation de corps étranger dans l'œil Dépôt oculaire Kératite Blépharite Chalazion Infiltrats cornéens Cicatrice cornéenne Prurit palpébral Iridocyclite Gêne oculaire

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Réaction au site d'instillation
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalée

Les observations cliniques et les événements indésirables suivants ont été rapportés dans la littérature lors de l'utilisation de collyres de différents dosages (0,5 mg/mL, 5 mg/mL et 20 mg/mL de ciclosporine), dans diverses indications thérapeutiques : effets indésirables de type brûlure (58%), douleur (15%), démangeaisons (13%) et autres effets (15%) tels que rougeurs, picotements, inflammation des paupières, larmoiements, troubles de la vision (Kauss Hornecker et al, 2015).

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, y compris la ciclosporine, présentent un risque accru d'infections. Des infections locales peuvent survenir. Les infections préexistantes peuvent également être aggravées.

A titre de précaution, des mesures doivent être prises pour réduire l'absorption systémique (voir rubrique 4.2).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. Annexe 4 du PUT-SP).

4.9. Surdosage

Un surdosage topique suite à l'application oculaire est peu probable. En cas de surdosage avec CICLOGRAFT, le traitement devra être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments ophtalmologiques, Code ATC : S01XA18

Mécanisme d'action

La ciclosporine (également connue sous le nom de ciclosporine A) est un polypeptide cyclique à 11 acides aminés. Il s'agit d'un immunosuppresseur puissant.

Les études suggèrent que la ciclosporine inhibe les réactions immunitaires à médiation cellulaire, y compris l'immunité de l'allogreffe, l'hypersensibilité retardée cutanée, l'encéphalomyélite allergique expérimentale, l'arthrite à l'adjuvant de Freund, la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) et aussi la production d'anticorps dépendante des lymphocytes T. Au niveau cellulaire, elle inhibe la production et la libération de lymphokines, notamment l'interleukine 2 (facteur de croissance des lymphocytes T, TCGF). La ciclosporine semble bloquer les lymphocytes quiescents en phase G0 ou G1 du cycle cellulaire, et inhibe la libération de lymphokines par les lymphocytes T activés lors de la stimulation antigénique.

Les données disponibles suggèrent que l'action de la ciclosporine sur les lymphocytes est spécifique et réversible. Contrairement aux agents cytostatiques, elle ne diminue pas l'hématopoïèse et n'a pas d'effet sur les fonctions des cellules phagocytaires.

Effets pharmacodynamiques

La ciclosporine, après administration oculaire, est passivement absorbée par les lymphocytes T. En se liant à la cyclophiline A, elle inactive la calcineurine et empêche la translocation du NF-AT dans le noyau, ce qui bloque la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-2 et, ainsi, l'activation des lymphocytes T. Le blocage du NF-AT perturbe également le processus allergique. Il est également connu que la ciclosporine régule positivement la libération des cytokines anti-inflammatoires.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de la ciclosporine (CsA) collyre à 2% dans la prévention et le traitement du rejet de greffe de cornée ont été évaluées dans des études sur de petites séries, 3 études

comparatives non randomisées et de 2 études cliniques randomisées, en double insu, contrôlées contre placebo.

Efficacité

Essais non comparatifs chez des patients avec risque de rejet de greffe

Dans une première série, en ouvert, non contrôlée [Hoffmann et al, 1985 ; Allemagne], une préparation topique de CsA à 2 % diluée dans de l'huile de ricin, associée à la dexaméthasone topique à 0,1 %, a été administrée 5 fois par jour pendant 3 mois, puis diminuée en fonction de l'évolution clinique chez 25 patients ayant eu une greffe de cornée. Dix mois après l'intervention, 84 % des patients n'ont pas eu d'opacification de leur cornée. Le taux de rejet de greffe a été de 16%. L'auteur indique que 11 des 25 patients traités présentaient une néovascularisation, potentiel facteur de risque de rejet. Il détaille également le taux de rejet de greffe attendu à cette époque : de 15% jusqu'à 30% sur l'ensemble des greffes et de 40 à 65% en cas de facteurs de risque.

Dans une seconde série [Belin et al, 1989 ; Etats-Unis], 11 patients à haut risque de développer un rejet de greffe de cornée ont reçu de la CsA à 2% diluée dans de l'huile d'olive, administrée 24 à 48 heures avant la kératoplastie, puis toutes les 2 heures pendant 4 jours. La CsA était associée avec un collyre corticoïde toutes les 6 heures pendant 3 mois. Un seul patient (9%) a présenté un rejet de greffe après 16 mois de traitement.

Dans l'analyse rétrospective de Alalwani et al [Alalwani et al, 2010 ; France], 15 yeux de 15 patients consécutifs ayant bénéficié d'une troisième kératoplastie transfixiante (KT) ont été étudiés. Une 3^e kératoplastie transfixiante représente un risque très important de rejet de greffe de cornée. Tous les patients ont eu un traitement topique postopératoire associant une formulation de CsA collyre à 2 % comprenant de l'éthanol, de l'huile de maïs et de l'huile de ricin à raison de 4 instillations par jour pendant un mois puis 2 instillations tout au long du suivi, à un collyre de dexaméthasone à 0,1 % à raison de 4 instillations par jour, puis diminué en fonction de l'évolution clinique. Un taux de survie du greffon de 86,67 % a été rapporté à 20,5 ± 2 mois. Les 2 échecs (13 %) (opacification définitive) de greffes sont survenus à 3 et 6 mois de l'opération, secondaires à une décompensation endothéliale.

Essais comparatifs non randomisés

La première étude menée en France a porté sur 24 patients (25 yeux) présentant un risque de rejet cornéen élevé [Goichot-Bonnat et al, 1987 ; France]. Ces patients ont été traités par une association de CsA à 2% diluée dans l'huile de ricin et de collyre de dexaméthasone 1%, 48 heures avant l'intervention et en postopératoire. Un groupe témoin de 25 patients présentant les mêmes risques élevés de rejet traités uniquement par corticostéroïdes topiques a été suivi en parallèle. Un an après l'intervention, le taux de rejet de greffe de cornée chez les patients traités par CsA à 2% était de 12 % contre 65 % chez des patients non traités.

Dans une étude rétrospective [Inoue et al, 2000 ; Japon], un total de 83 patients (86 yeux) a reçu de la CsA à 2% diluée dans de l'huile d'olive à raison de 4 fois par jour en traitement adjuvant aux corticostéroïdes locaux en postopératoire. Une cohorte historique de patients (n = 97) traités uniquement par des corticoïdes locaux a été utilisée comme groupe témoin. Dans le groupe CsA 2%, 36 sur 86 (41,9%) étaient des transplantations à haut risque. Dans le groupe témoin, 34 (35,1%) étaient à haut risque sur un total de 97 cas.

Soixante mois après la chirurgie, les taux de survie sans rejet étaient statistiquement plus élevés dans le groupe CsA 2% (80,2%) que dans le groupe témoin (68,0%) (p = 0,049). Dans le groupe à haut risque, les taux de survie des greffons sans rejet étaient de 69,7% pour le CsA 2% et de 45,4% pour le groupe témoin, un taux plus élevé statistiquement significatif (p = 0,030). Dans le groupe à faible risque, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes CsA et témoin.

Dans une étude pédiatrique [Cosar et al, 2003 ; Etats-Unis], la survie de 22 greffons chez 16 enfants de moins de 12 ans ayant bénéficié d'une KT a été évaluée rétrospectivement. Le jeune âge constitue un facteur de risque de rejet du greffon. Le groupe CsA (n = 9) avait initialement reçu de la CsA à 2%, diluée dans de l'huile d'olive, en post-opératoire à raison de 4 fois par jour puis diminution progressive à une fois par jour sur 3 mois en complément du traitement corticostéroïde local administré à raison de 4 à 6 fois par jour avec diminution progressive en fonction de l'état clinique. Le groupe témoin (n = 13) a reçu le schéma thérapeutique postopératoire avec traitement corticostéroïde local seul. Le taux de survie du greffon sans rejet était de 88,9% dans le groupe CsA 2% et de 38,5% dans le groupe témoin. Cette différence entre les groupes était statistiquement significative (p = 0,0465).

Essais comparatifs randomisés

Un essai clinique randomisé, contrôlé contre placebo a été réalisé en Inde pour étudier l'effet d'une formulation « aqueuse » de ciclosporine à 2% dans la prévention des risques de rejets [Sinha, 2010 ; Inde]. Soixante-dix-huit (78) patients à haut risque de développer un rejet de greffe de cornée ont reçu de façon randomisée une goutte de CsA 2% diluée dans de l'alcool polyvinylique à 1,4% (n = 39) ou le véhicule (n = 39) 4 fois par jour pendant un an après la kératoplastie en complément d'un traitement par corticostéroïdes. Un an après l'intervention, le taux de rejet de greffe était identique dans les 2 groupes (17,9%). Cependant, la réversibilité complète des épisodes de rejet était significativement plus fréquente dans le groupe CsA 2% (86 %) que dans le groupe témoin (57%) (p = 0,03%).

Une autre étude, réalisée en Iran, a étudié l'effet d'une formulation huileuse dans le traitement curatif du rejet de greffe. Quarante-trois (43) patients à haut risque présentant un rejet soit sous-épithélial, soit endothélial ont reçu de façon randomisée une goutte 4 fois par jour pendant 6 mois après le rejet, soit de CsA à 2% diluée dans l'huile d'olive (n=22), soit du véhicule (n=21). Vingt mois après l'intervention, 34,8% des patients n'ont pas développé de rejet de greffe dans le groupe CsA à 2% par rapport à 31,7% dans le groupe véhicule [Javadi et al, 2010].

Sécurité clinique

Un total de 235 patients a été traité par la CsA collyre à 2% dans les études publiées.

Dans ces publications, ont été rapportées une kératopathie ponctuée et une légère conjonctivite, retrouvées chez les 25 patients traités par Hoffmann et al [Hoffmann et al, 1985].

Une large étude de cohorte, menée en France, a recueilli des données d'utilisation clinique et de tolérance de préparations hospitalières de collyres de CsA à 0,05%, 0,5% et 2%, diluée dans l'huile de ricin, sur une période de 4 ans [Kauss Hornecker et al, 2015]. S'agissant de la CsA à 2%, 3616 patients ont été traités en 2013 – ils étaient 2198 en 2009. 33% (n = 730) des patients qui recevaient de la CsA à 2% en 2009 en recevaient toujours quatre ans plus tard. Sur un échantillon de 275 patients, 119 (61%) ont été traités par le collyre de CsA à 2% dans la prévention du risque de rejet de greffe de cornée pour les patients à haut risque.

Parmi la revue des différents essais cliniques publiés sur les préparations topiques de 0,05 % à 2 % administrées jusqu'à un an, les effets indésirables relevés incluent : sensation de brûlure oculaire, picotement, sécrétion oculaire, hyperhémie conjonctivale, vision trouble. Le traitement prolongé de préparation à 2 % a été associé à l'apparition de kératite épithéliale.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique conventionnelle n'a été menée chez l'homme avec CICLOGRAFT.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des effets ont été observés chez l'animal uniquement après une administration systémique ou à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Triglycérides à chaîne moyenne.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver les récipients unidoses dans le sachet d'origine, à l'abri de la lumière

Jeter tout récipient unidoses ouvert immédiatement après utilisation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Unidoses de 0,3 mL en polyéthylène basse densité (PEBD), conditionnée dans un sachet

Un sachet contient 10 récipients unidoses.

Boîte de 30 récipients unidoses.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES COMPASSIONNEL

ALEPT

9, CHEMIN DE SAINT GERMAIN

38700 CORENC

FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION

Un numéro par demande d'Accès Compassionnel

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : Décembre 2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Février 2024

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Indications sécheresse oculaire :

Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

Indication prévention du rejet de greffe de cornée :

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement