

ATU NOMINATIVE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose (ciclosporine)

Décembre 2020 – Version 1

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>ATU</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>mail : atu@ansm.sante.fr</p>	<p>Coordonnées du laboratoire exploitant :</p> <p>Laboratoires KÔL</p> <p>22, Allée Alan Turing 63000 Clermont-Ferrand</p> <p>Tél : 33 (0)4 63 46 78 18</p> <p>Mail : contact@laboratoires-kol.com Site web : laboratoires-kol.com</p>
--	---

Table des matières

1	INTRODUCTION	3
1.1	Le médicament.....	3
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation.....	3
1.2.1	Généralités.....	3
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).....	3
1.3	Information des patients.....	4
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	4
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur.....	5
2.1.1	Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative.....	5
2.1.2	Suivi médical des patients.....	5
2.1.2.1	Visite d'initiation de traitement.....	5
2.1.2.2	Visites de suivi.....	6
2.1.3	Arrêt de traitement.....	6
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé.....	6
2.3	Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM).....	7
2.4	Rôle du laboratoire KÔL.....	7
3	PHARMACOVIGILANCE	8
3.1	Rôle des professionnels de santé.....	8
3.1.1	Qui déclare ?.....	8
3.1.2	Que déclarer ?.....	9
3.1.3	Quand déclarer ?.....	9
3.1.4	Comment déclarer ?.....	9
3.1.5	A qui déclarer ?.....	9
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients.....	9
3.3	Rôle des Laboratoires KÔL.....	9
3.3.1	Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables dont KÔL a connaissance.....	10
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse.....	10
3.4	Rôle de l'ANSM.....	10
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national.....	11
	ANNEXES.....	12

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose (B/30).

Jusqu'à présent différentes formulations de la ciclosporine en collyre, étaient mises à disposition dans le cadre de préparations hospitalières.

Une demande d'autorisation de mise sur le marché sera soumise prochainement pour CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose.

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

L'ATU dite "nominative" permet, avant l'obtention de l'AMM, une mise à disposition exceptionnelle de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères définis au 2° du I de l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- Ils sont destinés à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale ;
- Ils sont destinés à traiter des maladies graves ou rares ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel ;
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ATU nominative est autorisée, pour une durée limitée, par l'ANSM, à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament mais bien de traiter des patients.

L'ATU peut être suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

Ce médicament ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU nominative est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'ANSM en concertation avec les Laboratoires KÔL. Le protocole décrit :

1. Le suivi et la surveillance des patients traités : tous les patients recevant le traitement dans le cadre de cette ATU sont suivis et surveillés selon les modalités décrites par le protocole. L'ensemble des données de surveillance collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par les Laboratoires KÔL et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

KÔL a l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 6 mois un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- Les caractéristiques des patients traités ;
- Les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- Les données d'efficacité et de pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis par le laboratoire aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti-Poison (CAP) pour information et est publié sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2. Toute l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un bon usage, avec notamment la note d'information destinée aux prescripteurs et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU

3. Les modalités de dispensation du médicament et de surveillance des patients traités,

4. Le rôle de tous les acteurs du présent dispositif.

Un exemplaire de ce protocole est remis par le laboratoire à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique ATU) et sur le site Internet du laboratoire laboratoires-kol.com dans l'espace réservé aux professionnels de Santé.

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (Annexe B) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté.

2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

Dans le cadre de l'ATU, CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose est soumis à prescription hospitalière.

La prescription est réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

Seuls les prescripteurs ophtalmologistes et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative

1/ Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose dans le cadre d'une ATU doit au préalable :

- prendre connaissance du référentiel d'ATU nominatives et de ce PUT
- vérifier les conditions d'accès au traitement,

2/ Le médecin adresse la demande d'ATU nominative par télétransmission via l'application e-saturne (cf Bonnes pratiques de demande d'ATU avec e-saturne : www.ansm.sante.fr rubrique ATU). Cette demande d'ATU s'accompagne de la fiche de demande d'accès au traitement complétée (Annexe C1).

Ces fiches de demande d'accès au traitement (Annexe C1) sont à compléter sur le formulaire informatique disponible dans l'espace réservé aux professionnels de Santé sur le site laboratoires-kol.com et à transmettre aux laboratoires KÔL via cette plateforme.

Un guide d'utilisation pour les prescripteurs ainsi qu'un tutoriel sont disponibles sur le site de l'ANSM (<https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/e-saturne-demande-d-ATU-nominative>)

3/ Le pharmacien de l'établissement de santé est alors invité à se connecter à cette plateforme procède à la vérification et à la validation de la demande et adresse la demande à l'ANSM via la plateforme.

4/ Après évaluation par l'ANSM, un avis favorable est mis à disposition via la plateforme e-saturne du prescripteur et du pharmacien mentionnant notamment le numéro d'autorisation de l'ATU nominative, les initiales du patient et la durée de traitement ou, le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.

2.1.2 Suivi médical des patients

2.1.2.1 Visite d'initiation de traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable de l'ANSM, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite d'initiation de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite d'initiation de traitement, le médecin :

- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement,
- remet au patient ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée la note d'information destinée au patient (cf. Annexe B),
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- établit une ordonnance de CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose et informe, si possible, le médecin traitant du patient.

2.1.2.2 Visites de suivi

À échéance de l'ATU nominative, si le médecin prescripteur désire poursuivre le traitement, il devra adresser la demande de renouvellement d'ATU nominative par télétransmission via l'application e-saturne, selon les mêmes modalités que la demande initiale). Cette demande d'ATU s'accompagne de la fiche de demande de suivi de traitement complétée (Annexe C2).

Le prescripteur doit mettre en place une surveillance du patient :

- Toutes les semaines pendant le premier mois
- Puis tous les 15 jours pendant 1 mois
- Puis tous les mois pendant 3 mois
- Puis tous les 3 mois pendant 6 mois
- Puis 1 à 3 fois par an si CICLOGRAFT est utilisé pendant plus de 12 mois.

Au cours de chacune des visites de suivi, le prescripteur :

- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement
- recherche la survenue d'effets indésirables, remplit une fiche de déclaration d'effets indésirables (Annexe C4), le cas échéant,
- remplit la fiche de signalement de grossesse (Annexe C5), le cas échéant,
- remplit la fiche de suivi du traitement correspondante (Annexe C2),
- remplit la fiche d'arrêt de traitement (Annexe C3), le cas échéant.

Les fiches de suivi de traitement (Annexe C2) sont à compléter sur le formulaire informatique disponible dans l'espace réservé aux professionnels de Santé sur le site laboratoires-kol.com et à transmettre aux laboratoires KÔL via cette plateforme.

Le prescripteur doit compléter les fiches de suivi à 1 mois, à 3 mois, à 6 mois, puis tous les 6 mois, qu'il transmet à l'Ansm lors des demandes de renouvellement et aux Laboratoires KÔL

Un suivi 1 an après l'arrêt du traitement est également nécessaire pour évaluer la survenue éventuelle de néoplasie de la surface et de la région péri oculaire.

Après évaluation, comme pour la demande initiale, un nouvel avis favorable est mis à disposition, via l'application e-saturne, du prescripteur et du pharmacien ou, le cas échéant, un avis défavorable de renouvellement dûment motivé.

2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé aux Laboratoires KÔL à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes C – Fiche C3). Il y sera précisé la raison de l'arrêt. Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie (cf. Annexes C4 et C5).

Ces fiches (formulaires informatiques) sont disponibles dans l'espace réservé aux professionnels de santé du site laboratoires-kol.com et elles sont transmises sans délai aux Laboratoires KÔL via cette plateforme.

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier fait une demande de PUT de CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire. Les fiches de déclaration d'effets indésirables (annexe C4) doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

L'intégralité des éléments PUT et fiches de déclaration sont disponibles sur l'espace réservé aux professionnels de santé du site laboratoires-kol.com

Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une ATU nominative de l'ANSM valide avant toute dispensation de CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose.

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

Pour la commande initiale de traitement, le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de médicament à KÔL accompagnée d'une copie de l'ATU (validation de l'ANSM). La fiche de demande initiale d'accès au traitement (cf. Annexe C1) sera adressée directement par le médecin aux Laboratoires KÔL.

Pour tout renouvellement, le pharmacien hospitalier devra joindre à sa commande, la copie de l'ATU (renouvellement). La fiche de suivi de traitement (cf. Annexe C2) sera remplie et adressée aux Laboratoires KÔL par le médecin

L'expédition de CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose par KÔL sera conditionnée à la réception de ces documents.

Toutes les commandes devront être adressées à :

Laboratoires KÔL
Via le site web : laboratoires-kol.com
(espace réservé aux professionnels de santé)

2.3 Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)

L'ANSM a mis en place avec KÔL ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Le rôle de l'ANSM réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives de CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement.

L'ANSM évalue tous les 6 mois le rapport de synthèse de l'ATU réalisé par KÔL. Après validation par l'ANSM, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 6 mois par KÔL aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information et sera diffusé sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr). Il sera également disponible dans l'espace réservé aux professionnels de santé du site laboratoires-kol.com.

2.4 Rôle du laboratoire KÔL

KÔL fournit un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations aux médecins qui en font la demande et pharmaciens concernés exerçant dans un établissement de santé public ou privé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information. Il est également disponible dans la partie réservée aux professionnels de santé du site laboratoires-kol.com.

KÔL honore les commandes de CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose émanant des pharmaciens dans les conditions suivantes :

- 1- Pour une première commande pour tout nouveau patient, la commande est honorée sur la base de la transmission via le site laboratoires-kol.com des formulaires informatiques suivants :
 - a. Le bon de commande en ligne mentionnant le détail de la prescription,
 - b. La copie de l'ATU octroyée
 - c. La copie de la fiche de demande initiale d'accès au traitement complétée (cf. Annexe C1) envoyée par le médecin
- 2- Pour les éventuelles commandes intermédiaires dans le cas où la première commande est faite pour un mois de traitement alors que l'ATU est octroyée pour une durée supérieure, la commande est honorée sur la base de la transmission via le site laboratoires-kol.com des formulaires informatiques suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU octroyée
- 3- Pour une ATU renouvelée par l'ANSM, la commande est honorée sur la base de la transmission via le site laboratoire-kol.com des formulaires informatiques suivants :
 - a. Le bon de commande en ligne mentionnant le détail de la prescription,
 - b. La copie de l'ATU nouvellement octroyée
 - c. La copie de la dernière fiche de suivi de traitement médical complétée (cf. Annexe C2) envoyée par le médecin

KÔL:

- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance,
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Limoges chargé du suivi national de CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport, tous les 6 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- diffuse, tous les 6 mois, le résumé de ces rapports validé par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament en ATU, doit en faire la déclaration.
Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

3.1.2 Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, et d'exposition professionnelle.

Une exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement est aussi à signaler.

3.1.3 Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé en a connaissance.

3.1.4 Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effet indésirable (cf. Annexes C – fiche C4) ou directement sur le site de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable.

En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (cf. Annexes C – fiche C5).

En cas d'arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes C – fiche C3).

3.1.5 A qui déclarer ?

Déclarer aux:

Laboratoires KÔL
Via le site laboratoire-kol.com dans lequel ces fiches peuvent être remplies directement

3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer :

- les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables sur le site de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable ou au CRPV.

3.3 Rôle des Laboratoires KÔL

KÔL collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.

3.3.1 Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables dont KÔL a connaissance

Conformément à l'article R 5121-166 du code de la santé publique, l'entreprise exploitant le médicament en ATU doit déclarer via EudraVigilance :

- tout effet indésirable grave suspecté, survenu dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou un pays tiers, dont il a eu connaissance, sans délai et au plus tard dans les 15 jours qui suivent la réception de l'information ;
- tout effet indésirable non grave suspecté, survenu dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen, dont il a eu connaissance, et ce, dans les 90 jours suivant la réception de l'information.

Les modalités pratiques de transmission de ces cas au CRPV chargé du suivi national sont définies par le CRPV et transmises à KÔL.

Ces modalités ne concernent pas la transmission d'observations d'effets indésirables suspects, inattendus et graves (SUSARs), survenus dans le cadre d'essais cliniques interventionnels.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), KÔL contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

KÔL établit tous les 6 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose et une partie relative à la pharmacovigilance qui comprend l'ensemble des effets indésirables et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi de CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par KÔL tous les 6 mois à l'ANSM par courrier et par mail (atu@ansm.sante.fr) et au CRPV de Limoges en charge du suivi national.

Après validation par l'ANSM, KÔL met à disposition dans la partie réservée aux professionnels de santé du site laboratoires-kol.com tous les 6 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

Ce résumé sera également diffusé sur le site Internet de l'ANSM.

3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par KÔL ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prendra toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament.
- informe KÔL de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par KÔL avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet (www.ansm.sante.fr) le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de Limoges a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose.

Il est destinataire (via KÔL) des effets indésirables graves transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse et de leurs résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

Il peut demander à KÔL de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

ANNEXES

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexes C : Fiches de suivi médical :

C1 : Fiche de demande initiale d'accès au traitement

C2 : Fiche de suivi de traitement

C3 : Fiche d'arrêt de traitement

C4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu

C5 : Fiche de signalement de grossesse

Annexe A

Note d'information destinée au prescripteur

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL de solution contient 20 mg de ciclosporine (cyclosporin).
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. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet en association (simultanée ou non) avec les corticoïdes, dans les situations à risque suivantes :

- 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.

Excipient

CICLOGRAFT contient un triglycéride à chaîne moyenne.

Durée du traitement

Des examens réguliers du ou des yeux sont recommandés.

Les pratiques peuvent varier mais sont proches du calendrier suivant :

- Toutes les semaines pendant le premier mois
- Puis tous les 15 jours pendant 1 mois
- Puis tous les mois pendant 3 mois
- Puis tous les 3 mois pendant 6 mois
- Puis 1 à 3 fois par an en fonction des patients si CICLOGRAFT est utilisé pendant plus de 12 mois.

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
		Blépharite Chalazion Infiltrats cornéens Cicatrice cornéenne Prurit palpébral Iridocyclite Gêne oculaire
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 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 selon les modalités décrites dans le PUT.

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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments ophtalmologiques, Code ATC : S01XA18.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

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.

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 cliniques

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, phototoxicité et photoallergie, 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Triglycérides à chaîne moyenne

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 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 unidose ouvert immédiatement après utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Un sachet contient dix récipients unidoses.

Boîte de 30 récipients unidoses.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

ALEPT

9, chemin de Saint Germain

38700 CORENC

France

Annexe B

Note d'information destinée au patient

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

A remettre au patient avant toute prescription

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU)

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

Votre médecin vous a proposé un traitement par CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose.

Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- 1) une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- 2) une information sur le médicament (notice destinée au patient)
- 3) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

1) Informations générales sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative accordée par l'ANSM.

Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité de ce médicament dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà fortement présumées.

Ce médicament n'ayant pas encore d'AMM en France, son utilisation dans le cadre de l'ATU est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'ANSM portant notamment sur les effets indésirables qu'il peut provoquer.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM tous les 6 mois. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à KÔL et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Limoges en charge du suivi national.

En application de la loi N°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui. Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose (notice destinée au patient)

Vous trouverez ci-après le texte de la notice destinée au patient qui contient des informations importantes pour votre traitement. Vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Le patient ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement.

Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages font également l'objet d'une déclaration.

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible après la survenue du ou des effets indésirables sur le site internet de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire.

Notice destinée au patient
CICLOGRAFT®20 mg/mL
Collyre ensolutionen récipient unidose
Ciclosporine

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

- Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.
- Lisez attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament : elle contient des informations importantes sur votre traitement.
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou au pharmacien hospitalier qui vous a délivré le CICLOGRAFT® 20mg/mL.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que CICLOGRAFT® 20 mg/ml et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser CICLOGRAFT® 20 mg/mL ?
3. Comment utiliser CICLOGRAFT®20 mg/mL ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver CICLOGRAFT®20 mg/mL ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE CICLOGRAFT® 20 mg/ml ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique - S01XA : ciclosporine

CICLOGRAFT®20 mg/ml contient un ingrédient actif, la ciclosporine. La ciclosporine fait partie d'un groupe de médicaments appelés « immunosuppresseurs » utilisé pour prévenir le rejet par votre organisme de la cornée qui vous a été greffée.

CICLOGRAFT® 20 mg/ml est prescrit en même temps ou après d'autres médicaments comme les corticoïdes.

CICLOGRAFT® 20 mg/ml est utilisé dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet dans les situations à risque suivantes :

- Présence de vascularisation anormale de la cornée, adhérence de l'iris
- Antécédents d'échec ou de rejet d'une greffe préalable
- Large diamètre du greffon, greffe excentrée
- Chirurgies de la partie antérieure de l'oeil, et situation susceptible d'être génératrice d'inflammation prolongée
- Antécédents d'atteinte de la cornée dû à l'herpès
- Maladies de la surface oculaire, anomalie du système immunitaire, terrain atopique
- Jeune âge (<12 ans)

Vous devez consulter votre médecin selon la fréquence qu'il aura défini afin d'évaluer les effets de CICLOGRAFT® 20 mg/ml.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER CICLOGRAFT® 20 mg/mL ?

N'utilisez jamais CICLOGRAFT®20 mg/mL :

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

Si vous avez une infection oculaire.

Si vous avez ou suspectez une tumeur oculaire.

Avertissements et précautions

N'utilisez CICLOGRAFT®20 mg/mL que pour mettre des gouttes dans l'oeil.

Autres médicaments et CICLOGRAFT®20 mg/mL

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Le collyre CICLOGRAFT® 20 mg/mL doit être utilisé au moins 15 minutes après l'utilisation d'autres collyres.

Grossesse, allaitement et fertilité

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.

Le collyre CICLOGRAFT®20 mg/mL ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte.

Si vous êtes susceptible de tomber enceinte, vous devez utiliser une contraception pendant l'utilisation de ce médicament.

Le collyre CICLOGRAFT®20 mg/mL est susceptible d'être présent dans le lait maternel en très petites quantités.

Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser ce médicament. Votre médecin pourra choisir soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par CICLOGRAFT® 20 mg/mL.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre vision peut être floue immédiatement après l'utilisation de CICLOGRAFT®20 mg/mL. Si cela se produit, attendez que votre vision revienne à la normale avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

3. COMMENT UTILISER CICLOGRAFT®20 mg/mL ?

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.

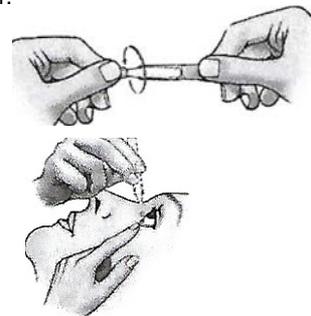
La dose sera définie par votre médecin. La dose recommandée est d'une goutte de CICLOGRAFT dans l'œil ou les yeux atteint(s), deux à trois fois par jour.

Il est recommandé de ne pas dépasser 6 gouttes par jour.

Une diminution progressive des doses peut être envisagée par votre médecin en fonction des signes cliniques.

Le flacon monodose de CICLOGRAFT®20 mg/mL ne contient pas de conservateur. **Il doit être jeté après son utilisation.**

1. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon puis placez-vous devant un miroir.
2. Ouvrez le sachet qui contient 10 unidoses
3. Sortez une unidose du sachet.
4. Ouvrez-la en tournant la partie supérieure.



5. Tirez doucement la paupière inférieure vers le bas et regardez vers le haut.
6. Instiller le (ou les) goutte(s) dans l'œil (selon la prescription du médecin).
7. Après utilisation, jetez le flacon monodose.

Si vous oubliez d'utiliser CICLOGRAFT® 20mg/mL

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

Si vous arrêtez d'utiliser CICLOGRAFT®20 mg/mL, sans en parler à votre médecin, le processus de greffe de cornée pourrait être mis en péril.

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 INDESIRABLES EVENTUELS ?

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Les effets indésirables les plus fréquents sont situés dans et autour de l'œil :

Très fréquent (affecte plus de 1 utilisateur sur 10) :

- Douleur oculaire, irritation oculaire

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 sur 10 utilisateurs) :

- Rougeur de la paupière, augmentation du larmoiement, vision trouble, œdème de la paupière, rougeur de la conjonctive (fine membrane recouvrant la partie avant de l'œil), démangeaison de l'œil, sensation de brûlure oculaire, picotements oculaires.

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 sur 100 utilisateurs) :

- Œdème de la conjonctive (fine membrane recouvrant la partie avant de l'œil), allergie oculaire, sécrétion oculaire anormale, irritation conjonctivale, sensation de corps étranger dans l'œil, dépôt oculaire, infection bactérienne ou inflammation de la cornée (partie avant transparente de l'œil), inflammation de la paupière, kyste de la paupière, érosion de la couche superficielle de la cornée, tache blanchâtre sur la cornée, démangeaison de la paupière, inflammation de l'iris (partie colorée de l'œil), gêne oculaire, éruption douloureuse autour de l'œil causé par le virus du zona.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable parlez-en à votre médecin, 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER CICLOGRAFT® 20mg/mL ?

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.

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Après ouverture du sachet, conserver les récipients unidoses dans le sachet d'origine, à l'abri de la lumière.

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 CICLOGRAFT® 20 mg/mL

- La substance active est Ciclosporine : 20 mg pour un millilitre de collyre
- L'autre composant est un triglycéride à chaîne moyenne

Qu'est-ce que CICLOGRAFT®20mg/ml et contenu de l'emballage extérieur

CICLOGRAFT®20 mg/ml est un collyre en solution.

Il est conditionné en dose unique en polyéthylène à faible densité (LDPE).

Chaque dose contient 0.3 ml de solution.

Les doses sont conditionnées en sachet (10 unidoses par sachet).

Une boîte contient 30 unidoses

Titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation

ALEPT
9, chemin de Saint Germain
38700 CORENC
FRANCE

Exploitant de l'autorisation temporaire d'utilisation

LABORATOIRES KÔL
22, allée AlanTuring,
63000 CLERMONT-FERRAND
FRANCE

Fabricant

LABORATOIRE UNITHER
Z.I. La Guérie
50211 COUTANCES Cedex
FRANCE

ANNEXES C

C1 : Fiche de demande initiale d'accès au traitement

C2 : Fiche de suivi de traitement

C3 : Fiche d'arrêt de traitement

C4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu

C5 : Fiche de signalement de grossesse

C1 : Fiche de demande initiale d'accès au traitement

Merci de bien vouloir remplir cette fiche sur le site web laboratoires-kol.com
Et la soumettre selon la procédure indiquée

Merci de bien vouloir adresser cette fiche avec la demande d'ATU nominative via e-saturne

**CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative**

FICHE DE DEMANDE INITIALE D'ACCES AU TRAITEMENT

Page 1/1

Nom du médecin prescripteur :

Etablissement hospitalier :

PUI dispensatrice :

Date de la demande initiale d'accès au traitement : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Patient

Nom du patient (3 premières lettres) : |_|_|_|_|_| Prénom (2 premières lettres) : |_|_|_|_|

Date de naissance : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Sexe : Homme Femme

DIAGNOSTIC

Greffe de cornée : OD |_| OG |_|

Indication de la greffe :

Facteur(s) de risque identifié(s) :

- Présence de néovascularisation cornéenne
- Antécédents d'échec d'une greffe préalable : |_| 2^{ème} greffe |_| 3^{ème} greffe |_| Autre : ...
- Large diamètre du greffon, greffe excentrée
- Synéchies antérieures
- 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)
- Autre :

Date de la greffe de cornée : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Type de chirurgie : |_| Transfixiante |_| Lamellaire antérieure |_| Lamellaire postérieure

Autre diagnostic :

Pathologie :

Justification(s) de la demande dans cette pathologie :

- Pas d'autre traitement disponible sur le marché
- Echec des thérapies disponibles ou intolérance aux autres thérapies disponibles
- Référence à des publications scientifiques : lesquelles :
- Autre :

Posologie envisagée :

|_| 1 fois/j |_| 2 fois/j |_| 3 fois/j |_| 4 fois/j |_| 5 fois/j |_| 6 fois/j Autre :

C3 : Fiche d'arrêt de traitement

Merci de bien vouloir remplir cette fiche sur le site web laboratoires-kol.com
Et la soumettre selon la procédure indiquée

CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT

Page 1/1

Nom du médecin prescripteur :

Etablissement hospitalier :

PUI dispensatrice :

Patient

Nom du patient (3 premières lettres) : |_|_|_| | Prénom (2 premières lettres) : |_|_|

Date de naissance : |_|_| |_|_| |_|_|_|_| Sexe : Homme Femme

Traitement par CICLOGRAFT

Date d'instauration initiale du traitement : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Date d'arrêt de traitement : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Indication thérapeutique :

Posologie :

Durée de traitement prévue initialement :

Arrêt de CICLOGRAFT

Raisons de l'arrêt du traitement :

Patient guéri

Traitement insuffisamment efficace au regard de l'effet attendu

Survenue d'un effet indésirable : Non |_|_| Oui* |_|_| : Préciser :

** remplir la fiche de signalement d'effet indésirable*

Changement de stratégie thérapeutique

Autre :

A noter : Un an après l'arrêt du traitement, vous serez contactés par les Laboratoires KÔL afin d'évaluer la survenue éventuelle de néoplasie de la surface et de la région péri oculaire

C4: Fiche de déclaration d'effet indésirable

Merci de bien vouloir remplir cette fiche sur le site web laboratoires-kol.com
Et la soumettre selon la procédure indiquée

CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

FICHE DE SIGNALEMENT D'EFFET INDESIRABLE

(AVEC SUSPICION DE LIEN DE CAUSALITE AVEC L'ADMINISTRATION DE CICLOGRAFT)

Page 1/1

Nom du médecin prescripteur :

Etablissement hospitalier :

PUI dispensatrice :

Patient

Nom du patient (3 premières lettres) : |_|_|_| Prénom (2 premières lettres) : |_|_|

Date de naissance : |_|_| |_|_|_|_| Sexe : Homme Femme

Date du signalement de l'effet indésirable : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Antécédents pertinents du patient :
.....

Traitement par CICLOGRAFT

Date d'instauration initiale du traitement : |_|_| |_|_| |_|_|_|_| . N° de lot suspecté : |_|_|

Indication thérapeutique :

Posologie :

Durée de traitement prévue initialement :

Description de l'Effet Indésirable

Date de survenue : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

S'agit-il d'une situation spéciale :

Surdosage : |_| Mésusage : |_| Abus : |_| Erreur médicamenteuses : |_|

Avec effet indésirable associé : |_| Sans effet indésirable associé : |_|

Durée de l'effet Indésirable :

Nature et description de l'Effet Indésirable :

.....
.....
.....

Evolution :

Guérison :

sans séquelle avec séquelles, lesquelles : en cours

Sujet non encore rétabli

C5 : Fiche de signalement de grossesse

Merci de bien vouloir remplir cette fiche sur le site web laboratoires-kol.com
Et la soumettre selon la procédure indiquée

CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE

Page 1/1

Nom du médecin prescripteur :

Etablissement hospitalier :

PUI dispensatrice :

Date du signalement : |_|_| | |_|_| | |_|_|_|_|

Patiente

Nom de la patiente (3 premières lettres) : |_|_|_|_|_| Prénom (2 premières lettres) : |_|_|_|_|

Date de naissance : |_|_|_| |_|_|_| | |_|_|_|_|_|

Traitement par CICLOGRAFT

Date d'instauration initiale du traitement : |_|_|_| |_|_|_| | |_|_|_|_|_|

Indication thérapeutique :

Posologie :

Durée de traitement prévue initialement :

Poursuite du traitement : Oui |_|_| Non |_|_|

Grossesse

Date de début de grossesse : |_|_|_| |_|_|_| | |_|_|_|_|_|

Complications pendant la grossesse :

Non |_|_|

Oui |_|_| : Préciser* :

Grossesse encore en cours : Oui |_|_| Non |_|_|

Si non remplir les infos suivantes :

Date de l'accouchement : |_|_|_| |_|_|_| | |_|_|_|_|_|

Accouchement spontané : Oui |_|_| Non |_|_| : Préciser* :

Enfant en bonne santé : Oui |_|_| Non |_|_| : Préciser* :

*remplir une fiche de signalement d'effet indésirable