

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

IKERVIS 1 mg/ml øyedråper, emulsjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml emulsjon inneholder 1 mg ciklosporin (ciclosporin).

Hjelpestoff med kjent effekt

1 ml emulsjon inneholder 0,05 mg cetalkonklorid (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, emulsjon.

Melkehvit emulsjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av alvorlig keratitt hos voksne pasienter med tørt øye-sykdom som ikke er bedret til tross for behandling med tåreerstatninger (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

IKERVIS-behandling må initieres av en øyelege eller helsepersonell kvalifisert i oftalmologi.

Dosering

Voksne

Den anbefalte dosen er én dråpe IKERVIS én gang daglig som skal påføres det (de) berørte øyet (øynene) ved sengetid.

Respons på behandling bør revurderes minst hver 6. måned.

Hvis en dose blir glemt, skal behandlingen fortsette neste dag som normalt. Pasienter skal rådes til ikke å bruke mer enn én dråpe i det (de) berørte øyet (øynene).

Eldre pasienter

Den eldre populasjonen er blitt undersøkt i kliniske studier. Ingen dosejustering er nødvendig.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Virkingen av IKERVIS har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Det er imidlertid ikke nødvendig med spesielle hensyn for disse populasjonene.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke IKERVIS hos barn og ungdom under 18 år i behandlingen av alvorlig keratitt hos pasienter med tørt øye-sykdom som ikke er bedret til tross for behandling med tåreerstatninger.

Administrasjonsmåte

Okulær bruk.

Forholdsregler for administrering av dette legemidlet

Pasientene skal bli bedt om å først vaske hendene.

Før administrasjon skal endosebeholderen ristes forsiktig.

Kun til éngangsbruk. Hver endoseampulle er tilstrekkelig til å behandle begge øynene. Eventuell ubrukt emulsjon skal øyeblikkelig kastes.

Pasientene skal bli instruert i å bruke nasolakrimal okklusjon og å lukke øynene i 2 minutter etter inndrypping, for å redusere systemisk absorpsjon. Dette kan resultere i en reduksjon i systemiske bivirkninger og en økning i lokal aktivitet (se pkt. 4.4).

Hvis mer enn ett topisk oftalmisk legemiddel brukes, må legemidlene administreres med minst 15 minutters mellomrom. IKERVIS skal administreres sist (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv eller mistenkt okulær eller peri-okulær infeksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

IKERVIS har ikke blitt undersøkt hos pasienter med en sykdomshistorie med okulær herpes og skal derfor brukes med forsiktighet hos slike pasienter.

Kontaktlinser

Pasienter som bruker kontaktlinser er ikke blitt undersøkt. Nøye overvåkning av pasienter med alvorlig keratitt anbefales. Kontaktlinser skal fjernes før inndrypping av øyedråpene ved sengetid og kan settes inn igjen etter at pasienten våkner.

Samtidig behandling

Det er begrenset erfaring med IKERVIS i behandlingen av pasienter med glaukom. Det skal utvises forsiktighet når disse pasientene får annen behandling samtidig med IKERVIS, spesielt med betablokkere som er kjent for å minske tåreutskillelse.

Virkninger på immunsystemet

Legemidler som innvirker på immunsystemet, inkludert ciklosporin, kan innvirke på motstandskraften mot infeksjoner og maligniteter.

Administrasjon av IKERVIS sammen med øyedråper som inneholder kortikosteroider kan potensere virkningene av IKERVIS i immunsystemet (se pkt. 4.5).

Hjelpestoff

IKERVIS inneholder cetalkonklorid som kan forårsake øyeirritasjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med IKERVIS.

Kombinasjon med andre legemidler som innvirker på immunsystemet

Administrasjon av IKERVIS sammen med øyedråper som inneholder kortikosteroider kan potensere virkningene av ciklosporin på immunsystemet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og ammingFertile kvinner/prevensjonsmidler til kvinner

IKERVIS er ikke anbefalt hos fertile kvinner som ikke bruker effektive prevensjonsmidler.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av IKERVIS hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet etter systemisk administrasjon av ciklosporin ved eksponering betraktet som tilstrekkelig over maksimal menneskelig eksponering til å indikere liten relevans for den kliniske bruken av IKERVIS.

IKERVIS er ikke anbefalt under graviditet med mindre den potensielle fordelene for moren er større enn den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Etter oral administrasjon blir ciklosporin skilt ut i brystmelken. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av ciklosporin på nyfødte/spedbarn. Ved terapeutiske doser av ciklosporin i form av øyedråper, er det imidlertid usannsynlig at tilstrekkelige mengder ville være tilstede i brystmelk. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med IKERVIS skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen data om virkningene av IKERVIS på menneskers fertilitet.

Ingen svekking av fertilitet er blitt rapportert hos dyr som får intravenøs ciklosporin (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

IKERVIS har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Dette legemidlet kan indusere midlertidig uklart syn eller andre synsforstyrrelser som kan innvirke på evnen til å kjøre eller bruke maskiner (se pkt. 4.8). Pasientene skal bli rådet til ikke å kjøre eller bruke maskiner før synet er blitt klart igjen.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I fem kliniske studier som inkluderte 532 pasienter som fikk IKERVIS og 398 som fikk IKERVIS-bærer (kontroll), ble IKERVIS administrert minst én gang om dagen i begge øynene, i opptil ett år. De vanligste bivirkningene var øyesmerte (19,2 %), øyeirritasjon (17,8 %), tåreflod (6,4 %), okulær hyperemi (5,5 %) og øyelokkerytem (1,7 %) som vanligvis var forbigående og skjedde under inndrypping.

Majoriteten av bivirkninger rapportert i kliniske studier med bruken av IKERVIS var okulære og milde til moderate i alvorlighetsgrad.

Bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger oppført nedenfor ble observert i kliniske studier. De ble rangert i henhold til organklassesystem og klassifisert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Bakteriell keratitt, oftalmisk herpes zoster.
Øyesykdommer	Vanlige	Erytem i øyelokk, økt tåreflod, okulær hyperemi, uklart syn, øyelokkødem, konjunktival hyperemi, øyeirritasjon, øyesmerte.
	Mindre vanlige	Konjunktivalt ødem, tåreforstyrrelse, øyeutsondring, øyekløe, konjunktival irritasjon, konjunktivitt,

		følelse av fremmedlegeme i øynene, avleiringer i øyet, keratitt, blefaritt, korneal dekompensasjon, chalazion, hornhinneinfiltrater, hornhinnearr, øyelokkløe, iridosyklitt.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Smerte på inndryppingsstedet.
	Vanlige	Irritasjon på inndryppingsstedet, erytem på inndryppingsstedet, tåreflod på inndryppingsstedet.
	Mindre vanlige	Reaksjon på inndryppingsstedet, ubehag på inndryppingsstedet, kløe på inndryppingsstedet, følelse av et fremmedlegeme på inndryppingsstedet.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Smerte på inndryppingsstedet var en ofte rapportert lokal bivirkning forbundet med bruken av IKERVIS i løpet av kliniske studier. Det er sannsynligvis pga. ciklosporin.

Det er rapportert ett tilfelle av alvorlig epitelerosjon av hornhinnen identifisert som korneal dekompensasjon av utprøver. Dette forsvant uten sekvele.

Pasienter som får immunsuppresjonsbehandlinger, inkludert ciklosporin, har økt risiko for infeksjoner. Både generaliserte og lokaliserte infeksjoner kan forekomme. Allerede eksisterende infeksjoner kan også bli forverret (se pkt. 4.3). Tilfeller av infeksjoner har sjelden blitt rapportert i forbindelse med bruken av IKERVIS. For å redusere den systemiske absorpsjon, se pkt. 4.2.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.](#)

4.9 Overdosering

En topisk overdose vil sannsynligvis ikke skje etter okulær administrasjon. Hvis det forekommer overdose med IKERVIS, skal behandling være symptomatisk og støttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Øyemidler, andre øyemidler, ATC-kode: S01XA18.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Ciklosporin (også kjent som ciklosporin A) er et syklisk polypeptid og en immunmodulator med immunsuppressive egenskaper. Det er vist å forlenge overlevelse av allogene transplantater hos dyr og gir betydelig forbedret graftoverlevelse ved alle typer faste organtransplantasjoner hos mennesker. Det er også vist at ciklosporin har anti-inflammatorisk virkning. Dyrestudier tyder på at ciklosporin hemmer utviklingen av cellemedierte reaksjoner. Det er vist at ciklosporin hemmer produksjonen og/eller frisetting av pro-inflammatoriske cytokiner, inkludert interleukin 2 (IL-2) eller T-cellevekstfaktor (TCGF). Det er også kjent for å oppregulere frisetting av anti-inflammatoriske cytokiner. Ciklosporin ser ut til å blokkere de hvilende lymfocytter i G0- eller G1-fasen av celsesyklusen. All tilgjengelig evidens tyder på at ciklosporin virker spesifikt og reversibelt på lymfocytter og ikke hemmer hematopoese og heller ikke har innvirkning på funksjonen til fagocytceller.

Hos pasienter med tørt øye-sykdom, en tilstand som kan betraktes som en inflammatorisk immunologisk mekanisme, blir ciklosporin etter okulær administrasjon passivt absorbert inn i

T-lymfocytinfiltrater i kornea og konjunktiva og inaktiverer kalsineurinfosfatase. Ciklosporin-indusert inaktivering av kalsineurin hemmer defosforylering av transkripsjonsfaktoren NF-AT og forhindrer NF-AT-translokasjon inn i kjernen, og blokkerer derved frigjøringen av pro-inflammatoriske cytokiner slik som IL-2.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten av IKERVIS ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblinde, bærerkontrollerte kliniske studier med voksne pasienter med tørt øye-sykdom (keratoconjunctivitis sicca) som oppfylte kriteriene til International Dry Eye Workshop (DEWS).

I den 12 måneders, dobbelt-blinde, bærerkontrollerte, pivotale, kliniske studien (SANSIKA-studien) ble 246 pasienter med DED (Dry Eye Disease [Tørt øye-sykdom]) med **alvorlig** keratitt (definert som en CFS-skår (corneal fluorescein staining) på 4 på den modifiserte Oxford-skalaen) randomisert til én dråpe med IKERVIS eller bærer daglig ved sengetid i 6 måneder. Pasienter randomisert til bærergruppen byttet til IKERVIS etter 6 måneder. Det primære endepunktet var den andelen av pasienter som ved Måned 6 hadde oppnådd minst to graders forbedring av keratitt (CFS) og 30 % forbedring av symptomer, målt med OSDI (Ocular Surface Disease Index). Andelen av respondere i IKERVIS-gruppen var 28,6 %, sammenlignet med 23,1 % i kontrollgruppen. Forskjellen var ikke statistisk signifikant ($p=0,326$).

Alvorlighetsgraden av keratitt, vurdert ved bruk av CFS, forbedret seg betraktelig fra basislinjen til Måned 6 ved bruk av IKERVIS sammenlignet med bærer (gjennomsnittlig endring fra basislinje var -1,764 med IKERVIS versus -1,418 med bærer, $p=0,037$). Andelen av IKERVIS-behandlede pasienter med 3 graders forbedring i CFS-skår ved Måned 6 (fra 4 til 1) var 28,8 %, sammenlignet med 9,6 % av bærer-behandlede forsøkspersoner, men dette var en post-hoc-analyse som begrenser påliteligheten av dette resultatet. Den fordelaktige innvirkningen på keratitt ble opprettholdt i den åpne fasen av studien, fra Måned 6 og opptil Måned 12.

Den gjennomsnittlige endringen fra basislinje i den 100-punkts OSDI-skalaen var -13,6 med IKERVIS og -14,1 med bærer ved måned 6 ($p=0,858$). Det ble ikke observert noen forbedring med IKERVIS sammenlignet med bærer ved Måned 6 for andre sekundære endepunkter, inkludert skår for øyeubehag, Schirmer-test, samtidig bruk av kunstig tårevæske, utprøvers totalvurdering av effekt, TBUT (tear film break-up time), farging med lissamingrønt, skår for livskvalitets og tåreosmolaritet. En reduksjon i den okulære overflateinflammasjonen vurdert med Human Leukocyte Antigen-DR (HLA-DR) (et eksploratorisk endepunkt) ble observert ved Måned 6 i favør av IKERVIS ($p=0,021$).

I den 6-måneders, dobbelt-blinde, bærerkontrollerte, støttende kliniske studien (SICCANOVE-studien) ble 492 DED-pasienter med **moderat til alvorlig keratitt** (definert som en CFS-skår på 2 til 4) også randomisert til IKERVIS eller bærer daglig ved sengetid i 6 måneder. De ko-primære endepunktene var endring i CFS-skår og endring i totalskår for øyeubehag som ikke var relatert til inndrypping av studiemedisin, begge målt ved Måned 6. En liten, men statistisk signifikant forskjell i CFS-bedring ble observert mellom behandlingsgruppene ved Måned 6 i favør av IKERVIS (gjennomsnittlig endring fra basislinje i CFS -1,05 med IKERVIS og -0,82 med bærer, $p=0,009$). Den gjennomsnittlige endringen fra basislinje i skår for øyeubehag (vurdert ved bruk av Visual Analogic Scale [visuell analog skala]) var -12,82 med IKERVIS og -11,21 med bærer ($p=0,808$).

I disse studiene ble det ikke observert noen betydelig forbedring av symptomer ved bruk av IKERVIS sammenlignet med bærer etter 6 måneders behandling, uansett om det ble brukt en visuell analog skala eller OSDI.

I begge studiene hadde i gjennomsnitt en tredjedel av pasientene Sjögrens syndrom. For den samlede populasjonen ble det observert en statistisk signifikant forbedring i CFS i favør av IKERVIS i denne undergruppen av pasienter.

Etter å ha fullført SANSIKA-studien (12 måneders studie), ble pasientene oppfordret til å registrere seg for Post SANSIKA-studien. Denne studien var en åpen, ikke-randomisert, en-arm, 24-måneders forlengelse av Sansika-studien. I Post SANSIKA-studien fikk pasientene enten IKERVIS-behandling eller ingen behandling avhengig av CFS-skår (pasientene fikk IKERVIS når det var en forverring av

keratitt). Denne studien ble designet for å overvåke langtidseffekten og forekomsten av tilbakefall hos pasienter som tidligere har fått IKERVIS.

Det primære målet med studien var å vurdere varigheten av forbedringen etter seponering av IKERVIS-behandlingen når pasienten var forbedret i forhold til baseline for SANSIKA-studien (dvs. minst 2 graders forbedring på den modifiserte Oxford-skalaen).

67 pasienter ble innregistrert (37,9 % av de 177 pasientene som hadde fullført Sansika-studien). Etter perioden på 24-måneder, hadde 61,3 % av 62 pasienter inkludert i den primære effektpopulasjonen ikke opplever noe tilbakefall basert på CFS-skåren. Andelen av pasienter som opplevde alvorlig keratitt-tilbakefall var 35 % og 48 % hos pasienter som ble behandlet i henholdsvis 12 måneder og 6 måneder med IKERVIS i SANSIKA-studien.

Basert på den første kvartil (medianen kan ikke anslås på grunn av det lave antallet tilbakefall), var tiden før tilbakefall (tilbake til CFS grad 4) ≤ 224 dager og ≤ 175 dager hos pasienter som tidligere ble behandlet med IKERVIS i henholdsvis 12 måneder og 6 måneder. Pasientene var i en lengre tid på CFS grad 2 (median 12,7 uker/år) og grad 1 (median 6,6 uker/år) enn CFS grad 3 (median 2,4 uker/år), CFS grad 4 og 5 (median tid 0 uke/år).

Vurdering av DED symptomer ved VAS viste en forverring av pasientens ubehag fra den tiden behandlingen først ble seponert frem til den tiden den ble startet på nytt, bortsett fra smerte som forble relativt lav og stabil. Median global VAS-skår økte fra den tid behandlingen først ble seponert (23,3 %) og frem til den tiden behandlingen ble startet på nytt (45,1 %).

Ingen vesentlige endringer ble observert i de andre sekundære endepunkter (TBUT, lissamin grønne flekker og Schirmer-testen, NEI-VFQ og EQ-5D) i løpet av den forlengede studien.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med IKERVIS i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved tørt øye-sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Formelle farmakokinetiske studier av IKERVIS er ikke blitt utført med mennesker.

Blodkonsentrasjonen av IKERVIS ble målt ved bruk av en spesiell høytrykksvæskrokromatografi/massespektrometri-analyse. Hos 374 pasienter fra de to effektstudiene ble plasmakonsentrasjonen av ciklosporin målt før administrasjon og etter 6 måneder (SICCANOVE-studien og SANSIKA-studien) og 12 måneder med behandling (SANSIKA-studien). Etter 6 måneder med okulær inndrypping av IKERVIS én gang om dagen, hadde 327 pasienter verdier under den nedre deteksjonsgrensen (0,050 ng/ml) og 35 pasienter var under den nedre grensen for kvantifisering (0,100 ng/ml). Målbare verdier som ikke overskred 0,206 ng/ml ble målt hos åtte pasienter, med disse verdiene ble betraktet som ubetydelige. Tre pasienter hadde verdier over den øvre grensen for kvantifisering (5 ng/ml). De tok imidlertid allerede oral ciklosporin i en stabil dose som var tillatt i henhold til studieprotokollene. Etter 12 måneder med behandling var verdiene under den nedre grensen for deteksjon hos 56 pasienter og under den nedre grensen for kvantifisering hos 19 pasienter. Sju pasienter hadde målbare verdier (fra 0,105 til 1,27 ng/ml), som alle ble betraktet som ubetydelige. To pasienter hadde verdier over den øvre grensen for kvantifisering. De var imidlertid også på oral ciklosporin i en stabil dose siden innlemmingen i studien.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, fototoksitet og fotoallergi, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved systematisk administrasjon eller ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Middels lange triglyserider
Cetalkonklorid
Glyserol
Tyloksapol
Poloksamer 188
Natriumhydroksid (til å justere pH)
Vann til injeksjoner

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

Etter åpning av aluminiumsposene skal endosebeholderne oppbevares i posene for å beskytte mot lys og unngå fordampning. Enhver åpnet individuell endosebeholder med en emulsjonsrest skal kastes umiddelbart etter bruk.

6.5 Emballasje (type og innhold)

IKERVIS blir levert i 0,3 ml endosebeholder av lavtetthets-polyetylen (LDPE) i en forseglet, laminert aluminiumpose.

Én pose inneholder fem endosebeholdere.

Pakningsstørrelser: 30 og 90 endosebeholdere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SANTEN Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/15/990/001
EU/1/15/990/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. mars 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASENavn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

EXCELVISION
 27 RUE DE LA LOMBARDIERE, ZI LA LOMBARDIERE
 07100 ANNONAY
 Frankrike

SANTEN Oy
 Niittyhaankatu 20
 33720 Tampere
 Finland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Vilkår eller restriksjoner vedrørende sikker og effektive bruk av et legemiddel som skal implementeres av medlemstatene**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

IKERVIS 1 mg/ml øyedråper, emulsjon
ciklosporin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

1 ml emulsjon inneholder 1 mg ciklosporin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: middels lange triglyserider, cetalkonklorid, glyserol, tyloksapol, poloksamer 188, natriumhydroksid (til å justere pH) og vann for injeksjoner.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Øyedråper, emulsjon.
30 endosebeholdere
90 endosebeholdere

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til bruk i øynene.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Fjern kontaktlinser før bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP
Kast alle åpne individuelle endosebeholdere med emulsjonsrester umiddelbart etter bruk.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

SANTEN Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/15/990/001
EU/1/15/990/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ikervis

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)****POSEETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

IKERVIS 1 mg/ml øyedråper, emulsjon
ciklosporin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SANTEN Oy

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Til bruk i øynene.

5 endosebeholdere.

Til engangsbruk.

Må ikke fryses.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

Etter åpning av aluminiumsposene skal endosebeholderne oppbevares i posene for å beskytte mot lys og unngå fordampning.

Kast alle åpnete individuelle endosebeholdere med emulsjonsrester umiddelbart etter bruk.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER****ETIKETT PÅ ENDOSEBEHOLDER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

IKERVIS 1 mg/ml øyedråper, emulsjon
ciklosporin

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til bruk i øynene

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**6. ANNET**

0,3 ml

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

IKERVIS 1 mg/ml øyedråper, emulsjon ciklosporin (ciklosporin)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva IKERVIS er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker IKERVIS
3. Hvordan du bruker IKERVIS
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer IKERVIS
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva IKERVIS er og hva det brukes mot

IKERVIS inneholder virkestoffet ciklosporin. Ciklosporin tilhører en gruppe medisiner kjent som immunundertrykkende midler som brukes til å redusere inflammasjon.

IKERVIS brukes til å behandle voksne med alvorlig keratitt (betennelse i hornhinnen, det gjennomsiktige laget i den fremre delen av øyet). Det brukes hos pasienter som har tørt øye-sykdom som ikke er bedret til tross for behandling med tåreerstatninger (kunstig tårevæske).

Du må kontakte lege dersom du ikke føler deg bedre eller hvis du føler deg verre.

Du bør gå til legen minst hver 6. måned for å vurdere virkningen av IKERVIS.

2. Hva du må vite før du bruker IKERVIS

Bruk ikke IKERVIS

- dersom du er allergisk overfor ciklosporin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en øyeinfeksjon.

Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk IKERVIS kun for drypping i øyet (øynene).

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker IKERVIS

- hvis du tidligere har hatt en øyeinfeksjon med herpesvirus, som kan ha skadet den gjennomsiktige, fremre delen av øyet (hornhinnen).
- hvis du tar medisiner som inneholder steroider.
- hvis du tar medisiner for å behandle glaukom.

Kontaktlinser kan skade den gjennomsiktige, fremre delen av øyet (hornhinnen). Derfor skal du fjerne kontaktlinsene ved sengetid før du bruker IKERVIS. Du kan sette dem inn igjen når du våkner.

Barn og ungdom

IKERVIS skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og IKERVIS

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk med legen hvis du samtidig med IKERVIS bruker øyedråper som inneholder steroider, siden det kan øke risikoen for bivirkninger.

IKERVIS øyedråper skal brukes **minst 15 minutter** etter at andre øyedråper er brukt.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

IKERVIS **skal ikke brukes** hvis du er gravid.

Hvis du kan bli gravid, må du bruke prevensjonsmidler mens du bruker denne medisinen.

IKERVIS vil sannsynlig være tilstede i brystmelk i svært små mengder. Hvis du ammer, snakk med legen før du bruker denne medisinen.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan få uklart syn umiddelbart etter bruk av IKERVIS øyedråper. Hvis dette skjer, vent til synet blir klart igjen før du kjører eller bruker maskiner.

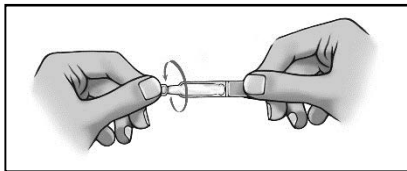
3. Hvordan du bruker IKERVIS

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

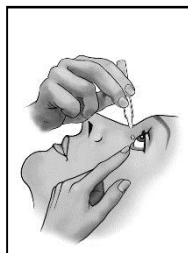
Den anbefalte dosen er én dråpe i hvert påvirket øye, én gang om dagen ved sengetid.

Bruksanvisning

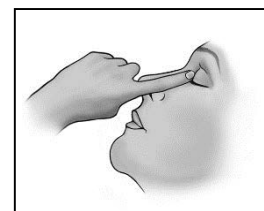
Følg disse anvisningene nøye, og spør legen eller apoteket hvis det er noe du ikke forstår.



1



2



3

- Vask hendene dine.
- Hvis du bruker kontaktlinser, ta dem ut ved sengetid før du bruker dråpene. Du kan sette dem inn igjen når du våkner.
- Åpne aluminiumsposen som inneholder 5 endosebeholdere.
- Ta en endosebeholder fra aluminiumsposen.
- Rist forsiktig endosebeholderen før bruk.
- Vri av tuppen (**bilde 1**).
- Trekk ned det nedre øyelokket (**bilde 2**).
- Bøy hodet bakover og se opp i taket.

- Klem forsiktig én dråpe av medisinen inn i øyet. Vær sikker på at du ikke berører øyet med spissen av endosebeholderen.
- Blunk noen få ganger slik at medisinen dekker øyet.
- Etter bruk av IKERVIS, trykk en finger inn i øyekroken ved nesen og lukk forsiktig øynene i 2 minutter (**bilde 3**). Dette bidrar til å hindre at IKERVIS spres til resten av kroppen.
- Hvis du bruker dråper i begge øynene, gjentar du trinnene for det andre øyet.
- Kast endosebeholderen så snart du har brukt den, selv om det fremdeles er litt væske igjen i den.
- Resten av endosebeholderne skal oppbevares i aluminiumsposen.

Hvis en dråpe ikke treffer øyet, prøv igjen.

Dersom du bruker for mye av IKERVIS, skyll øynene med vann. Ikke drypp inn flere dråper før det er tid for din neste vanlige dose.

Dersom du har glemt å bruke IKERVIS, fortsett med neste dose som planlagt. Du må ikke bruke en dobbelt dose som erstatning for den glemte dosen. Ikke bruk mer enn én dråpe hver dag i det (de) berørte øyet (øynene).

Dersom du avbryter behandling med IKERVIS uten å snakke med legen, vil ikke inflammasjonen (kalles keratitt) av den gjennomsiktige, fremre delen av øyet bli kontrollert, og det kan føre til nedsatt syn.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger har blitt rapportert:

De vanligste bivirkningene er i og rundt øynene.

Svært vanlige (kan innvirke på mer enn 1 av 10 personer)

Smerte når dråpene blir dryppet inn i øyet.

Vanlige (kan innvirke på mer enn 1 av 10 personer)

Irritasjon, rødhet og økt tåreflod når dråpene blir dryppet inn i øyet, rødhet i øyelokket, rennende øyne, rødhet i øyet, uklart syn. Opphovning av øyelokket, rødhet i konjunktiva (tynn membran som dekker den fremre delen av øyet), øyeirritasjon, øyesmerte.

Mindre vanlige (kan innvirke på opptil 1 av 100 personer)

Mindre vanlige bivirkninger i forbindelse med øyet:

Ubehag, kløe eller irritasjon i eller rundt øyet, inkludert en følelse av at det er noe i øyet.

Irritasjon eller opphovning av konjunktiva (tynn membran som dekker den fremre delen av øyet), øyeallergi, tåreforstyrrelse, utsondring i øyet, inflammasjon i iris (den fargede delen av øyet) eller øyelokk, avleiringer i øynene, bakterieinfeksjon eller inflammasjon i hornhinnen (gjennomsiktige, fremre del av øyet), avskalling av det ytre laget av hornhinnen, hvitaktige flekker på hornhinnen, cyste i øyelokket, kløe i øyelokket, smertefullt utslett rundt øyet forårsaket av herpes zoster-viruset.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer IKERVIS

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytteresken, aluminiumsposen og på endosebeholderne etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Må ikke fryses.

Etter åpning av aluminiumsposene skal endosebeholderne oppbevares i posene for å beskytte mot lys og unngå fordampning. Kast alle åpnete individuelle endosebeholdere med emulsjonsrester umiddelbart etter bruk.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av IKERVIS

- Virkestoffet er ciklosporin. 1 milliliter IKERVIS inneholder 1 mg ciklosporin.
- Andre innholdsstoffer er middels lange triglyserider, cetalkonklorid, glyserol, tyloksapol, poloksamer 188, natriumhydroksid (til å justere pH) og vann for injeksjoner.

Hvordan IKERVIS ser ut og innholdet i pakningen

IKERVIS er en melkehvit øyedråpe-emulsjon.

Den leveres i endosebeholdere laget av lavtetthets-polyetylen (LDPE).

Hver endosebeholder inneholder 0,3 ml øyedråper, emulsjon.

Endosebeholderne er innpakket i en forseglet aluminiumspose.

Pakningsstørrelser: 30 og 90 endosebeholdere.

Alle pakningsstørrelser blir muligens ikke markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

SANTEN Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

Tilvirker

EXCELVISION
Rue de la Lombardière
ZI la Lombardière
F-07100 Annonay
Frankrike

SANTEN Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Santen Oy
Tél/Tel : + 358 (0) 3 284 8111

България

Santen Oy
Тел.: + 358 (0) 3 284 8111

Česká republika

Santen Oy
Tel: + 358 (0) 3 284 8111

Danmark

SantenPharma AB
Tlf: + 46 (0) 8 444 75 60

Deutschland

Santen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 84 80 78-0

Eesti

Santen Oy
Tel: + 358 (0) 3 284 8111

Ελλάδα

Santen Oy
Τηλ: + 358 (0) 3 284 8111

España

Santen Pharmaceutical Spain S.L.
Tel: + 34 914 142 485

France

Santen S.A.S.
Tél: + 33 (0)1 69 87 40 20

Hrvatska

Santen Oy
Tel: + 358 (0) 3 284 8111

Ireland

Santen UK Limited
Tel: + 353 (0) 16950008

Ísland

Santen Oy
Sími: + 358 (0) 3 284 8111

Italia

Santen Italy S.r.l.
Tel: + 39 02 620019.1

Κύπρος

Santen Oy
Τηλ: + 358 (0) 3 284 8111

Latvija**Lietuva**

Santen Oy
Tel: + 358 (0) 3 284 8111

Luxembourg/Luxemburg

Santen Oy
Tél/Tel: + 358 (0) 3 284 8111

Magyarország

Santen Oy
Tel.: + 358 (0) 3 284 8111

Malta

Santen Oy
Tel: + 358 (0) 3 284 8111

Nederland

Santen Oy
Tel: + 358 (0) 3 284 8111

Norge

SantenPharma AB
Tlf: + 46 (0) 8 444 75 60

Österreich

Santen Oy
Tel: + 358 (0) 3 284 8111

Polska

Santen Oy
Tel.: + 358 (0) 3 284 8111

Portugal

Santen Oy
Tel: + 351 308 805 912

România

Santen Oy
Tel: + 358 (0) 3 284 8111

Slovenija

Santen Oy
Tel: + 358 (0) 3 284 8111

Slovenská republika

Santen Oy
Tel: + 358 (0) 3 284 8111

Suomi/Finland

Santen Oy
Puh/Tel: + 358 (0) 3 284 8111

Sverige

SantenPharma AB
Tel: + 46 (0) 8 444 75 60

United Kingdom

Santen Oy
Tel: + 358 (0) 3 284 8111

Santen UK Limited
Tel: + 44 (0) 845 075 4863

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.