

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IKERVIS 1 mg/ml oogdruppels, emulsie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén ml emulsie bevat 1 mg ciclosporine (ciclosporin).

Hulpstof met bekend effect:

Eén ml emulsie bevat 0,05 mg cetalkoniumchloride (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oogdruppels, emulsie.

Melkwhite emulsie.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicatie**

Behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge ogensyndroom die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling moet worden ingesteld door een oogarts of een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die gekwalificeerd is in oogheelkunde.

#### Dosering

De aanbevolen dosis is één druppel die eenmaal daags tegen bedtijd op het/de aangedane oog/ogen wordt aangebracht.

De respons op de behandeling dient ten minste om de 6 maanden opnieuw te worden beoordeeld.

Als een dosis wordt overgeslagen, moet de behandeling de volgende dag zoals gebruikelijk worden voortgezet. Patiënten moeten het advies krijgen om niet meer dan één druppel in het/de aangedane oog/ogen te druppelen.

#### Speciale populaties

##### *Oudere patiënten*

Oudere patiënten zijn onderzocht in klinische onderzoeken. Er is geen dosisaanpassing vereist.

##### *Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie*

Het effect van ciclosporine is niet onderzocht bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. Er zijn echter geen bijzondere maatregelen vereist voor deze patiënten.

##### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van ciclosporine bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar voor de behandeling van ernstige keratitis bij patiënten met het droge ogensyndroom die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen.

## Wijze van toediening

Oculair gebruik.

*Te nemen voorzorgen voorafgaand aan toediening van het geneesmiddel*

Patiënten moet worden opgedragen om eerst hun handen te wassen.

Schud de fles voorzichtig vóór toediening.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Elke verpakking voor eenmalig gebruik is voldoende voor de behandeling van beide ogen. Alle ongebruikte emulsie moet onmiddellijk worden weggegooid.

Patiënten moet worden opgedragen om nasolacrimale occlusie toe te passen en de oogleden na instillatie 2 minuten te sluiten om de systemische absorptie te verminderen. Dit kan zorgen voor een afname van de systemische bijwerkingen en een toename van de lokale activiteit.

Als er meer dan één topisch oogheelkundig geneesmiddel wordt gebruikt, moeten de geneesmiddelen met een tussenperiode van minimaal 15 minuten worden toegediend. IKERVIS moet als laatste worden toegediend (zie rubriek 4.4).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Oculaire of perioculaire maligniteiten of premaligne aandoeningen.

Actieve of vermoede oculaire of perioculaire infectie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

IKERVIS is niet onderzocht bij patiënten met een voorgeschiedenis van oculaire herpes en moet derhalve voorzichtig bij dergelijke patiënten worden gebruikt.

#### Contactlenzen

Patiënten die contactlenzen dragen, zijn niet onderzocht. Een zorgvuldige controle van patiënten met ernstige keratitis wordt aanbevolen. Contactlenzen moeten vóór instillatie van de oogdruppels tegen bedtijd worden verwijderd en kunnen na het wakker worden weer worden ingedaan.

#### Gelijktijdige therapie

Er is weinig ervaring met ciclosporine bij de behandeling van patiënten met glaucoom. Regelmatige klinische controle is geboden wanneer deze patiënten gelijktijdig worden behandeld met IKERVIS, vooral met bètablokkers, waarvan bekend is dat ze de traansecretie verminderen.

#### Effecten op het immuunsysteem

Oogheelkundige geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden, waaronder ciclosporine, kunnen de afweer van de gastheer tegen lokale infecties en maligniteiten aantasten. Daarom wordt een regelmatig oogonderzoek, bijvoorbeeld ten minste om de 6 maanden, aanbevolen wanneer IKERVIS gedurende jaren wordt gebruikt.

#### Aanwezigheid van cetalkoniumchloride

IKERVIS bevat cetalkoniumchloride. Verwijder contactlenzen vóór gebruik; ze mogen na het wakker worden weer worden ingedaan. Cetalkoniumchloride kan oogirritatie veroorzaken. In geval van langdurig gebruik moeten patiënten worden gecontroleerd.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met IKERVIS.

#### Combinatie met andere geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden

Gelijktijdige toediening van IKERVIS met oogdruppels die corticosteroïden bevatten, zouden de effecten van ciclosporine op het immuunsysteem kunnen versterken (zie rubriek 4.4).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

IKERVIS wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen.

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van IKERVIS bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken na systemische toediening van ciclosporine bij blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze bevinding weinig relevant is voor de klinische doeleinden van IKERVIS.

IKERVIS wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

##### Borstvoeding

Na orale toediening wordt ciclosporine uitgescheiden in de moedermelk. Er is onvoldoende informatie over de effecten van ciclosporine op pasgeborenen/zuigelingen. Bij therapeutische doses ciclosporine in oogdruppels is het echter onwaarschijnlijk dat voldoende hoeveelheden in de moedermelk aanwezig zouden zijn. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met IKERVIS moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van IKERVIS op de vruchtbaarheid bij de mens.

Er is geen verminderde vruchtbaarheid gemeld bij dieren die intraveneuze ciclosporine kregen (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

IKERVIS heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Dit geneesmiddel kan tijdelijk wazig zien of andere visuele stoornissen veroorzaken die van invloed kunnen zijn op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8). Patiënten moet geadviseerd worden om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen tot hun gezichtsvermogen is hersteld.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn oogpijn (19,0%), oogirritatie (17,5%), oculaire hyperemie (5,5%), traanproductie verhoogd (4,9%) en erytheem van het ooglid (1,7%), die meestal tijdelijk van aard zijn en optreden tijdens instillatie. Deze bijwerkingen komen overeen met de bijwerkingen die zijn gemeld in de ervaring na het in de handel brengen.

### Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De volgende hieronder genoemde bijwerkingen werden waargenomen in klinisch onderzoek of in de periode na het in de handel brengen. Ze zijn gerangschikt op systeem/orgaanklasse en ingedeeld op basis van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeem/orgaanklasse                                  | Frequentie | Bijwerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen                 | Soms       | Keratitis bacterieel,<br>Oftalmische herpes zoster.                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Oogaandoeningen                                       | Zeer vaak  | Oogpijn,<br>Oogirritatie                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                       | Vaak       | Erytheem van het ooglid,<br>Traanproductie verhoogd,<br>Oculaire hyperemie,<br>Gezichtsvermogen wazig,<br>Ooglidooedeem,<br>Conjunctivale hyperemie,<br>Pruritus van het oog                                                                                                                               |
|                                                       | Soms       | Conjunctivaal oedeem,<br>Traanaandoening,<br>Oogafscheiding,<br>Conjunctiva-irritatie,<br>Conjunctivitis,<br>Vreemd-lichaamgevoel in ogen,<br>Afzetting in oog,<br>Keratitis,<br>Blefaritis,<br>Chalazion,<br>Cornea-infiltraten,<br>Cornealitteken,<br>Oogledenjeuk,<br>Iridocyclitis,<br>Oculair ongemak |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Soms       | Reactie op indruppelingsplaats                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Zenuwstelselaandoeningen                              | Soms       | Hoofdpijn                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Oogpijn

Een frequent gemelde lokale bijwerking die tijdens klinisch onderzoek gepaard ging met het gebruik van IKERVIS. Deze is waarschijnlijk toe te schrijven aan ciclosporine.

#### Gegeneraliseerde en gelokaliseerde infecties

Patiënten die immunosuppressiva krijgen, waaronder ciclosporine, hebben een groter risico op infecties. Zowel gegeneraliseerde als gelokaliseerde infecties kunnen optreden. Bestaande infecties kunnen ook verergeren (zie rubriek 4.3). Gevallen van infecties zijn soms gemeld in verband met het gebruik van IKERVIS.

Als voorzorgsmaatregel dient actie te worden ondernomen om de systemische absorptie te verminderen (zie rubriek 4.2).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Het is niet waarschijnlijk dat een topische overdosering na oculaire toediening optreedt. Indien overdosering met IKERVIS optreedt, moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen voor oogheelkundig gebruik, overige middelen voor oogheelkundig gebruik, ATC-code: S01XA18.

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Ciclosporine (ook wel bekend als ciclosporine A) is een cyclisch polypeptide immuunmodulator met immunosuppressieve eigenschappen. Gebleken is dat ciclosporine de overleving van allogene transplantaten bij dieren verlengt en de overleving van implantaten bij alle typen solide orgaantransplantaties bij de mens significant verbetert.

Van ciclosporine is ook bekend dat het een anti-inflammatoire werking heeft. Dieronderzoek wijst erop dat ciclosporine de ontwikkeling van celgemedieerde reacties remt. Het is gebleken dat ciclosporine de aanmaak en/of afgifte remt van pro-inflammatoire cytokinen, waaronder interleukine 2 (IL-2) of T-celgroeifactor (TCGF). Van ciclosporine is ook bekend dat het de afgifte van anti-inflammatoire cytokinen opreguleert. Ciclosporine lijkt de rustende lymfocyten in de G0- of G1-fase van de celcyclus te blokkeren. Al het beschikbare bewijs duidt erop dat ciclosporine een specifiek en omkeerbaar effect op lymfocyten heeft en de hematopoëse niet onderdrukt en geen effect heeft op de werking van fagocyten.

Bij patiënten met het droge-ogensyndroom, een aandoening waarbij uitgegaan kan worden van een inflammatoir immunologisch mechanisme, wordt ciclosporine, na oculaire toediening, passief opgenomen in T-lymfocyt-infiltraten in de cornea en conjunctiva en maakt de calcineurinefosfatase inactief. Ciclosporine-geïnduceerde inactivatie van calcineurine remt de defosforylering van transcriptiefactor NFAT en voorkomt de translocatie van NFAT in de nucleus, waardoor de afgifte van pro-inflammatoire cytokinen zoals IL-2 wordt geblokkeerd.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van IKERVIS werden beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbel gemaskeerde, vehiculumgecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom (keratoconjunctivitis sicca) die voldeden aan de criteria van de International Dry Eye Workshop (DEWS).

In het 12 maanden durende, dubbel gemaskeerde, vehiculumgecontroleerde, centrale klinische onderzoek (SANSIKA-studie) werden 246 patiënten met het droge-ogensyndroom en **ernstige** keratitis (gedefinieerd als een score van fluoresceïnekleuring van de cornea (CFS) van 4 op de gemodificeerde Oxford-schaal) gerandomiseerd naar één druppel IKERVIS of een vehiculum dagelijks bij bedtijd gedurende 6 maanden. Patiënten die naar de vehiculumgroep waren gerandomiseerd, werden na 6 maanden op IKERVIS overgeschakeld. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat op maand 6 ten minste een verbetering van twee punten in keratitis (CFS) en een verbetering van 30% in symptomen bereikte, zoals gemeten aan de hand van de Ocular Surface Disease Index (OSDI). Het percentage responders in de IKERVIS-groep was 28,6%, vergeleken met 23,1% in de vehiculumgroep. Het verschil was niet statistisch significant ( $p=0,326$ ).

De ernst van de keratitis, beoordeeld aan de hand van CFS, verbeterde significant ten opzichte van baseline op maand 6 met IKERVIS in vergelijking met het vehiculum (gemiddelde verandering ten opzichte van baseline was -1,764 met IKERVIS tegenover -1,418 met het vehiculum,  $p=0,037$ ). Het percentage met

IKERVIS behandelde patiënten met een verbetering van drie punten in de CFS-score op maand 6 (van 4 naar 1) was 28,8%, vergeleken met 9,6% van de met het vehiculum behandelde proefpersonen, maar dit was een post-hoc-analyse, wat de robuustheid van dit resultaat beperkt. Het gunstige effect op keratitis bleef in de open fase van het onderzoek, van maand 6 tot maand 12, gehandhaafd.

De gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in de OSDI-score van 100 punten was -13,6 met IKERVIS en -14,1 met het vehiculum op maand 6 ( $p=0,858$ ). Daarnaast werd op maand 6 voor IKERVIS vergeleken met het vehiculum geen verbetering waargenomen voor andere secundaire eindpunten, waaronder de oculaire-ongemakscore, Schirmer-test, gelijktijdig gebruik van kunstmatige tranen, globale evaluatie van de werkzaamheid door de onderzoeker, uiteenvaltijd van tranen, kleuring met lissamine-groen, kwaliteit van leven en de osmolariteit van de tranen.

Er werd een vermindering in de ontsteking van het oogoppervlak, beoordeeld aan de hand van de expressie van humaan leukocyt-antigeen-DR (HLA-DR) (een verkennend eindpunt), ten gunste van IKERVIS waargenomen op maand 6 ( $p=0,021$ ).

In het 6 maanden durende, dubbel gemaskeerde, vehiculumgecontroleerde, ondersteunende klinische onderzoek (SICCANOVE-studie) werden 492 patiënten met droge ogen en **matig ernstige tot ernstige** keratitis (gedefinieerd als een CFS-score van 2 tot 4) ook gerandomiseerd naar IKERVIS of een vehiculum dagelijks bij bedtijd gedurende 6 maanden. De co-primaire eindpunten waren de verandering in CFS-score en de verandering in globale score van oculair ongemak dat niet gerelateerd was aan de instillatie van het onderzoeksgeneesmiddel, beide gemeten op maand 6. Op maand 6 werd ten gunste van IKERVIS een klein maar statistisch significant verschil in fluoresceïnekleuring van de cornea tussen de behandelgroepen waargenomen (gemiddelde verandering in CFS ten opzichte van baseline -1,05 met IKERVIS en -0,82 met het vehiculum,  $p=0,009$ ). De gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in oculaire-ongemaksscore (beoordeeld aan de hand van een Visual Analogic Scale) was -12,82 met IKERVIS en -11,21 met het vehiculum ( $p=0,808$ ).

In beide onderzoeken werd geen significante verbetering van de symptomen waargenomen na een behandeling van 6 maanden met IKERVIS in vergelijking met het vehiculum, noch aan de hand van een visuele analoge schaal noch de OSDI.

In beide onderzoeken had gemiddeld een derde van de patiënten het syndroom van Sjögren. Voor de totale populatie werd een statistisch significante verbetering in fluoresceïnekleuring van de cornea ten gunste van IKERVIS bij deze subgroep van patiënten waargenomen.

Na voltooiing van de SANSIKA-studie (een 12 maanden durende studie) werden patiënten gevraagd om deel te nemen aan de post-SANSIKA-studie. Deze studie was een *open-label*, niet-gerandomiseerde, 24 maanden durende studieverlenging, met één groep, van de Sansika-studie. In de post-SANSIKA-studie kregen patiënten ofwel een behandeling met IKERVIS of geen behandeling, afhankelijk van de CFS-score (patiënten kregen IKERVIS wanneer er een verergering van keratitis was). Deze studie was bedoeld voor opvolging van de werkzaamheid en percentages van recidief op lange termijn bij patiënten die eerder IKERVIS hadden gekregen.

De primaire doelstelling van de studie was het beoordelen van de duur van de verbetering na stopzetting van de behandeling met IKERVIS wanneer de patiënt verbetering ondervond ten opzichte van baseline in de SANSIKA-studie (d.w.z. een verbetering met ten minste 2 punten op de gemodificeerde Oxford-schaal).

67 patiënten werden ingeschreven (37,9% van de 177 patiënten die SANSIKA hadden beëindigd).

Gebaseerd op de CFS-scores had 61,3% van de 62 patiënten die in de populatie voor primaire werkzaamheid waren opgenomen na de 24 maanden durende periode geen recidief. Het percentage patiënten dat recidief van ernstige keratitis had, bedroeg 35% en 48% bij de patiënten die respectievelijk 12 maanden en 6 maanden werden behandeld met IKERVIS in de SANSIKA-studie.

Op basis van het eerste kwartiel (de mediaan kon niet worden geschat vanwege het kleine aantal gevallen van recidief) bedroeg de tijd tot recidief (opnieuw naar CFS graad 4)  $\leq 224$  dagen en  $\leq 175$  dagen bij patiënten die eerder respectievelijk 12 maanden en 6 maanden werden behandeld met IKERVIS.

Patiënten hadden een langere tijd CFS graad 2 (mediaan 12,7 weken/jaar) en 1 (mediaan 6,6 weken/jaar) dan CFS graad 3 (mediaan 2,4 weken/jaar) en CFS graad 4 en 5 (mediane tijd 0 weken/jaar).

Uit de beoordeling van symptomen van droge ogen volgens de visuele analoge schaal (VAS) bleek een verergering van het ongemak van de patiënt vanaf het moment waarop de behandeling voor het eerst werd gestaakt tot het moment waarop die werd hervat, met uitzondering van pijn die relatief gering en

stabiel bleef. De mediane globale VAS-score steeg vanaf het moment waarop de behandeling voor het eerst werd gestaakt (23,3%) tot het moment waarop de behandeling werd hervat (45,1%). In de loop van de studieverlenging zijn er geen significante veranderingen waargenomen in de overige secundaire eindpunten (uiteenvaltijd van tranen, kleuring met lissamine-groen en Schirmer-test, NEI-VFQ en EQ-5D).

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met IKERVIS in alle subgroepen van pediatrische patiënten met droge-ogensyndroom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Er zijn geen officiële farmacokinetische onderzoeken met IKERVIS bij mensen uitgevoerd.

De concentraties van IKERVIS in het bloed werden gemeten met behulp van een specifieke hogedruk-vloeistofchromatografie-massaspectrometrietest. Bij 374 patiënten uit de twee werkzaamheidsonderzoeken werden vóór toediening en na een behandeling van 6 maanden (SICCANOVE-studie en SANSIKA-studie) en 12 maanden (SANSIKA-studie) de plasmaconcentraties van ciclosporine gemeten. Na eenmaaldaagse oculaire instillatie van IKERVIS gedurende 6 maanden hadden 327 patiënten waarden die beneden de onderste detectielimiet lagen (0,050 ng/ml) en hadden 35 patiënten waarden beneden de onderste kwantificatielimiet (0,100 ng/ml). Meetbare waarden van niet meer dan 0,206 ng/ml werden gemeten bij acht patiënten en deze werden als verwaarloosbaar gezien. Drie patiënten hadden waarden boven de bovenste kwantificatielimiet (5 ng/ml), maar zij namen reeds orale ciclosporine in een stabiele dosis, hetgeen was toegestaan in de onderzoeksprotocollen. Na een behandeling van 12 maanden lagen de waarden bij 56 patiënten beneden de onderste detectielimiet en bij 19 patiënten beneden de onderste kwantificatielimiet. Zeven patiënten hadden meetbare waarden (van 0,105 tot 1,27 ng/ml) die alle als verwaarloosbare waarden werden gezien. Twee patiënten hadden waarden boven de bovenste kwantificatielimiet, maar zij gebruikten sinds hun opname in het onderzoek ook een stabiele dosis orale ciclosporine.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, fototoxiciteit en fotoallergie, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen bij systemische toediening of bij blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Middellangeketentriglyceriden  
Cetalkoniumchloride  
Glycerol  
Tyloxapol  
Poloxameer 188  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Water voor injecties

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren beneden 25 °C.

Na het openen van de aluminium zakjes moeten de verpakkingen voor eenmalig gebruik ter bescherming tegen licht en ter voorkoming van verdamping in de zakjes worden bewaard. Geopende losse verpakkingen voor eenmalig gebruik die een emulsierestant bevatten, moeten onmiddellijk na gebruik worden weggegooid.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

IKERVIS wordt geleverd in een verpakking voor eenmalig gebruik van 0,3 ml van polyethyleen met een lage dichtheid (LDPE), gepresenteerd in een gesloten, met aluminium gelamineerd zakje. Eén zakje bevat vijf verpakkingen voor eenmalig gebruik.

Verpakkingsgrootten: 30 en 90 verpakkingen voor eenmalig gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

SANTEN Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Finland

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/990/001

EU/1/15/990/002

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 maart 2015

Datum van laatste verlenging: 09 maart 2020

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IKERVIS 1 mg/ml oogdruppels, emulsie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén ml emulsie bevat 1 mg ciclosporine (ciclosporin).

Hulpstof met bekend effect:

Eén ml emulsie bevat 0,05 mg cetalkoniumchloride (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oogdruppels, emulsie.

Melkwhite emulsie.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van ernstige keratitis bij volwassen patiënten met het droge-ogensyndroom die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling moet worden ingesteld door een oogarts of een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die gekwalificeerd is in oogheelkunde.

#### Dosering

De aanbevolen dosis is één druppel die eenmaal daags met bedtijd op het/de aangedane oog/ogen wordt aangebracht.

De respons op de behandeling dient ten minste om de 6 maanden opnieuw te worden beoordeeld.

Als een dosis wordt overgeslagen, moet de behandeling de volgende dag zoals gebruikelijk worden voortgezet. Patiënten moeten het advies krijgen om niet meer dan één druppel in het/de aangedane oog/ogen te druppelen.

#### Speciale populaties

##### *Oudere patiënten*

Oudere patiënten zijn onderzocht in klinische onderzoeken. Er is geen dosisaanpassing vereist.

##### *Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie*

Het effect van ciclosporine is niet onderzocht bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. Er zijn echter geen bijzondere maatregelen vereist voor deze patiënten.

##### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van ciclosporine bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar voor de behandeling van ernstige keratitis bij patiënten met het droge-ogensyndroom die niet is verbeterd ondanks behandeling met traanvervangende middelen.

## Wijze van toediening

Oculair gebruik.

*Te nemen voorzorgen voorafgaand aan toediening van het geneesmiddel*

Patiënten moet worden opgedragen om eerst hun handen te wassen.

Schud de fles voorzichtig vóór toediening.

Patiënten moet worden opgedragen om nasolacrimale occlusie toe te passen en de oogleden na instillatie 2 minuten te sluiten om de systemische absorptie te verminderen. Dit kan zorgen voor een afname van de systemische bijwerkingen en een toename van de lokale activiteit.

Als er meer dan één topisch oogheelkundig geneesmiddel wordt gebruikt, moeten de geneesmiddelen met een tussenperiode van minimaal 15 minuten worden toegediend. IKERVIS moet als laatste worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Patiënten moeten uitleg krijgen over de juiste hantering van een fles met meerdere doses. Zie rubriek 6.6 voor instructies.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Oculaire of perioculaire maligniteiten of premaligne aandoeningen.

Actieve of vermoede oculaire of perioculaire infectie.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

IKERVIS is niet onderzocht bij patiënten met een voorgeschiedenis van oculaire herpes en moet derhalve voorzichtig bij dergelijke patiënten worden gebruikt.

### Contactlenzen

Patiënten die contactlenzen dragen, zijn niet onderzocht. Een zorgvuldige controle van patiënten met ernstige keratitis wordt aanbevolen. Contactlenzen moeten vóór instillatie van de oogdruppels tegen bedtijd worden verwijderd en kunnen na het wakker worden weer worden ingedaan.

### Gelijktijdige therapie

Er is weinig ervaring met ciclosporine bij de behandeling van patiënten met glaucoom. Regelmatige klinische controle is geboden wanneer deze patiënten gelijktijdig worden behandeld met IKERVIS, vooral met bètablokkers, waarvan bekend is dat ze de traansecretie verminderen.

### Effecten op het immuunsysteem

Oogheelkundige geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden, waaronder ciclosporine, kunnen de afweer van de gastheer tegen lokale infecties en maligniteiten aantasten. Daarom wordt een regelmatig oogonderzoek, bijvoorbeeld ten minste om de 6 maanden, aanbevolen wanneer IKERVIS gedurende jaren wordt gebruikt.

### Aanwezigheid van cetalkoniumchloride

IKERVIS bevat cetalkoniumchloride. Verwijder contactlenzen vóór gebruik; ze mogen na het wakker worden weer worden ingedaan. Cetalkoniumchloride kan oogirritatie veroorzaken. In geval van langdurig gebruik moeten patiënten worden gecontroleerd.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met IKERVIS.

#### Combinatie met andere geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden

Gelijktijdige toediening van IKERVIS met oogdruppels die corticosteroïden bevatten, zouden de effecten van ciclosporine op het immuunsysteem kunnen versterken (zie rubriek 4.4).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

IKERVIS wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen.

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van IKERVIS bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken na systemische toediening van ciclosporine bij blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze bevinding weinig relevant is voor de klinische doeleinden van IKERVIS.

IKERVIS wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

##### Borstvoeding

Na orale toediening wordt ciclosporine uitgescheiden in de moedermelk. Er is onvoldoende informatie over de effecten van ciclosporine op pasgeborenen/zuigelingen. Bij therapeutische doses ciclosporine in oogdruppels is het echter onwaarschijnlijk dat voldoende hoeveelheden in de moedermelk aanwezig zouden zijn. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met IKERVIS moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van IKERVIS op de vruchtbaarheid bij de mens.

Er is geen verminderde vruchtbaarheid gemeld bij dieren die intraveneuze ciclosporine kregen (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

IKERVIS heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Dit geneesmiddel kan tijdelijk wazig zien of andere visuele stoornissen veroorzaken die van invloed kunnen zijn op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8). Patiënten moet geadviseerd worden om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen tot hun gezichtsvermogen is hersteld.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn oogpijn (19,0%), oogirritatie (17,5%), oculaire hyperemie (5,5%), traanproductie verhoogd (4,9%) en erytheem van het ooglid (1,7%), die meestal tijdelijk van aard zijn en optreden tijdens instillatie. Deze bijwerkingen komen overeen met de bijwerkingen die zijn gemeld in de ervaring na het in de handel brengen.

### Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De volgende hieronder genoemde bijwerkingen werden waargenomen in klinisch onderzoek of in de periode na het in de handel brengen. Ze zijn gerangschikt op systeem/orgaanklasse en ingedeeld op basis van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeem/orgaanklasse                                  | Frequentie | Bijwerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen                 | Soms       | Keratitis bacterieel,<br>Oftalmische herpes zoster.                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Oogaandoeningen                                       | Zeer vaak  | Oogpijn,<br>Oogirritatie                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                       | Vaak       | Erytheem van het ooglid,<br>Traanproductie verhoogd,<br>Oculaire hyperemie,<br>Gezichtsvermogen wazig,<br>Ooglidoedeem,<br>Conjunctivale hyperemie,<br>Pruritus van het oog                                                                                                                                |
|                                                       | Soms       | Conjunctivaal oedeem,<br>Traanaandoening,<br>Oogafscheiding,<br>Conjunctiva-irritatie,<br>Conjunctivitis,<br>Vreemd-lichaamgevoel in ogen,<br>Afzetting in oog,<br>Keratitis,<br>Blefaritis,<br>Chalazion,<br>Cornea-infiltraten,<br>Cornealitteken,<br>Oogledenjeuk,<br>Iridocyclitis,<br>Oculair ongemak |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Soms       | Reactie op instillatieplaats                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Zenuwstelselaandoeningen                              | Soms       | Hoofdpijn                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Oogpijn

Een frequent gemelde lokale bijwerking die tijdens klinisch onderzoek gepaard ging met het gebruik van IKERVIS. Deze is waarschijnlijk toe te schrijven aan ciclosporine.

#### Gegeneraliseerde en gelokaliseerde infecties

Patiënten die immunosuppressiva krijgen, waaronder ciclosporine, hebben een groter risico op infecties. Zowel gegeneraliseerde als gelokaliseerde infecties kunnen optreden. Bestaande infecties kunnen ook verergeren (zie rubriek 4.3). Gevallen van infecties zijn soms gemeld in verband met het gebruik van IKERVIS.

Als voorzorgsmaatregel dient actie te worden ondernomen om de systemische absorptie te verminderen (zie rubriek 4.2).

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Het is niet waarschijnlijk dat een topische overdosering na oculaire toediening optreedt. Indien overdosering met IKERVIS optreedt, moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: middelen voor oogheelkundig gebruik, overige middelen voor oogheelkundig gebruik, ATC-code: S01XA18.

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Ciclosporine (ook wel bekend als ciclosporine A) is een cyclisch polypeptide immuunmodulator met immunosuppressieve eigenschappen. Gebleken is dat ciclosporine de overleving van allogene transplantaten bij dieren verlengt en de overleving van implantaten bij alle typen solide orgaantransplantaties bij de mens significant verbetert.

Van ciclosporine is ook bekend dat het een anti-inflammatoire werking heeft. Dieronderzoek wijst erop dat ciclosporine de ontwikkeling van celgemedieerde reacties remt. Het is gebleken dat ciclosporine de aanmaak en/of afgifte remt van pro-inflammatoire cytokinen, waaronder interleukine 2 (IL-2) of T-celgroeifactor (TCGF). Van ciclosporine is ook bekend dat het de afgifte van anti-inflammatoire cytokinen opreguleert. Ciclosporine lijkt de rustende lymfocyten in de G0- of G1-fase van de celcyclus te blokkeren. Al het beschikbare bewijs duidt erop dat ciclosporine een specifiek en omkeerbaar effect op lymfocyten heeft en de hematopoëse niet onderdrukt en geen effect heeft op de werking van fagocyten.

Bij patiënten met het droge-ogensyndroom, een aandoening waarbij uitgegaan kan worden van een inflammatoir immunologisch mechanisme, wordt ciclosporine, na oculaire toediening, passief opgenomen in T-lymfocyt-infiltraten in de cornea en conjunctiva en maakt de calcineurinefosfatase inactief. Ciclosporine-geïnduceerde inactivatie van calcineurine remt de defosforylering van transcriptiefactor NFAT en voorkomt de translocatie van NFAT in de nucleus, waardoor de afgifte van pro-inflammatoire cytokinen zoals IL-2 wordt geblokkeerd.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van IKERVIS werden beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbel gemaskeerde, vehiculumgecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassen patiënten met het droge ogen syndroom (keratoconjunctivitis sicca) die voldeden aan de criteria van de International Dry Eye Workshop (DEWS).

In het 12 maanden durende, dubbel gemaskeerde, vehiculumgecontroleerde, centrale klinische onderzoek (SANSIKA-onderzoek) werden 246 patiënten met het droge-ogensyndroom en **ernstige** keratitis (gedefinieerd als een score van fluoresceïnekleuring van de cornea (CFS) van 4 op de gemodificeerde Oxford-schaal) gerandomiseerd naar één druppel IKERVIS of een vehiculum dagelijks met bedtijd gedurende 6 maanden. Patiënten die naar de vehiculumgroep waren gerandomiseerd, werden na 6 maanden op IKERVIS overgeschakeld. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat op maand 6 ten minste een verbetering van twee punten in keratitis (CFS) en een verbetering van 30% in symptomen bereikte, zoals gemeten aan de hand van de Ocular Surface

Disease Index (OSDI). Het percentage responders in de IKERVIS-groep was 28,6%, vergeleken met 23,1% in de vehiculumgroep. Het verschil was niet statistisch significant ( $p=0,326$ ).

De ernst van de keratitis, beoordeeld aan de hand van CFS, verbeterde significant ten opzichte van baseline op maand 6 met IKERVIS in vergelijking met het vehiculum (gemiddelde verandering ten opzichte van baseline was -1,764 met IKERVIS tegenover -1,418 met het vehiculum,  $p=0,037$ ). Het percentage met IKERVIS behandelde patiënten met een verbetering van drie punten in de CFS-score op maand 6 (van 4 naar 1) was 28,8%, vergeleken met 9,6% van de met het vehiculum behandelde proefpersonen, maar dit was een post-hoc-analyse, wat de robuustheid van dit resultaat beperkt. Het gunstige effect op keratitis bleef in de open fase van het onderzoek, van maand 6 tot maand 12, gehandhaafd.

De gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in de OSDI-score van 100 punten was -13,6 met IKERVIS en -14,1 met het vehiculum op maand 6 ( $p=0,858$ ). Daarnaast werd op maand 6 voor IKERVIS vergeleken met het vehiculum geen verbetering waargenomen voor andere secundaire eindpunten, waaronder de oculaire-ongemakscore, Schirmer-test, gelijktijdig gebruik van kunstmatige tranen, globale evaluatie van de werkzaamheid door de onderzoeker, uiteenvaltijd van tranen, kleuring met lissamine-groen, kwaliteit van leven en de osmolariteit van de tranen.

Er werd een vermindering in de ontsteking van het oogoppervlak, beoordeeld aan de hand van de expressie van humaan leukocyt-antigeen-DR (HLA-DR) (een verkennend eindpunt), ten gunste van IKERVIS waargenomen op maand 6 ( $p=0,021$ ).

In het 6 maanden durende, dubbel gemaskeerde, vehiculumgecontroleerde, ondersteunende klinische onderzoek (SICCANOVE-studie) werden 492 patiënten met droge ogen en **matig ernstige tot ernstige** keratitis (gedefinieerd als een CFS-score van 2 tot 4) ook gerandomiseerd naar IKERVIS of een vehiculum dagelijks bij bedtijd gedurende 6 maanden. De co-primaire eindpunten waren de verandering in CFS-score en de verandering in globale score van oculair ongemak dat niet gerelateerd was aan de instillatie van het onderzoeksgeneesmiddel, beide gemeten op maand 6. Op maand 6 werd ten gunste van IKERVIS een klein maar statistisch significant verschil in fluoresceïnekleuring van de cornea tussen de behandelgroepen waargenomen (gemiddelde verandering in CFS ten opzichte van baseline -1,05 met IKERVIS en -0,82 met het vehiculum,  $p=0,009$ ). De gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in oculaire-ongemaksscore (beoordeeld aan de hand van een Visual Analogic Scale) was -12,82 met IKERVIS en -11,21 met het vehiculum ( $p=0,808$ ).

In beide onderzoeken werd geen significante verbetering van de symptomen waargenomen na een behandeling van 6 maanden met IKERVIS in vergelijking met het vehiculum, noch aan de hand van een visuele analoge schaal noch de OSDI.

In beide onderzoeken had gemiddeld een derde van de patiënten het syndroom van Sjögren. Voor de totale populatie werd een statistisch significante verbetering in fluoresceïnekleuring van de cornea ten gunste van IKERVIS bij deze subgroep van patiënten waargenomen.

Na voltooiing van het SANSIKA-onderzoek (een 12 maanden durend onderzoek) werden patiënten gevraagd om deel te nemen aan het post-SANSIKA-onderzoek. Dit onderzoek was een *open-label*, niet-gerandomiseerde, 24 maanden durende onderzoeksverlenging, met één groep, van het Sansika-onderzoek. In het post-SANSIKA-onderzoek kregen patiënten ofwel een behandeling met IKERVIS of geen behandeling, afhankelijk van de CFS-score (patiënten kregen IKERVIS wanneer er een verergering van keratitis was).

Dit onderzoek was bedoeld voor opvolging van de werkzaamheid en percentages van recidief op lange termijn bij patiënten die eerder IKERVIS hadden gekregen.

De primaire doelstelling van het onderzoek was het beoordelen van de duur van de verbetering na stopzetting van de behandeling met IKERVIS wanneer de patiënt verbetering ondervond ten opzichte van baseline in het SANSIKA-onderzoek (d.w.z. een verbetering met ten minste 2 punten op de gemodificeerde Oxford-schaal).

67 patiënten werden ingeschreven (37,9% van de 177 patiënten die SANSIKA hadden beëindigd). Gebaseerd op de CFS-scores had 61,3% van de 62 patiënten die in de populatie voor primaire werkzaamheid waren opgenomen na de 24 maanden durende periode geen recidief. Het percentage patiënten dat recidief van ernstige keratitis had, bedroeg 35% en 48% bij de patiënten die respectievelijk 12 maanden en 6 maanden werden behandeld met IKERVIS in het SANSIKA-onderzoek.

Op basis van het eerste kwartiel (de mediaan kon niet worden geschat vanwege het kleine aantal gevallen van recidief) bedroeg de tijd tot recidief (opnieuw naar CFS graad 4)  $\leq 224$  dagen en  $\leq 175$  dagen bij patiënten die eerder respectievelijk 12 maanden en 6 maanden werden behandeld met IKERVIS. Patiënten hadden een langere tijd CFS graad 2 (mediaan 12,7 weken/jaar) en 1 (mediaan 6,6 weken/jaar) dan CFS graad 3 (mediaan 2,4 weken/jaar) en CFS graad 4 en 5 (mediane tijd 0 weken/jaar). Uit de beoordeling van symptomen van droge ogen volgens de visuele analoge schaal (VAS) bleek een verergering van het ongemak van de patiënt vanaf het moment waarop de behandeling voor het eerst werd gestaakt tot het moment waarop die werd hervat, met uitzondering van pijn die relatief gering en stabiel bleef. De mediane globale VAS-score steeg vanaf het moment waarop de behandeling voor het eerst werd gestaakt (23,3%) tot het moment waarop de behandeling werd hervat (45,1%). In de loop van de onderzoeksverlenging zijn er geen significante veranderingen waargenomen in de overige secundaire eindpunten (uiteenvaltijd van tranen, kleuring met lissamine-groen en Schirmer-test, NEI-VFQ en EQ-5D).

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met IKERVIS in alle subgroepen van pediatrische patiënten met droge-ogensyndroom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Er zijn geen officiële farmacokinetische onderzoeken met IKERVIS bij mensen uitgevoerd.

De concentraties van IKERVIS in het bloed werden gemeten met behulp van een specifieke hogedruk-vloeistofchromatografie-massaspectrometrietest. Bij 374 patiënten uit de twee werkzaamheidsonderzoeken werden vóór toediening en na een behandeling van 6 maanden (SICCANOVE-onderzoek en SANSIKA-onderzoek) en 12 maanden (SANSIKA-onderzoek) de plasmaconcentraties van ciclosporine gemeten. Na eenmaaldaagse oculaire instillatie van IKERVIS gedurende 6 maanden hadden 327 patiënten waarden die beneden de onderste detectielimiet lagen (0,050 ng/ml) en hadden 35 patiënten waarden beneden de onderste kwantificatielimiet (0,100 ng/ml). Meetbare waarden van niet meer dan 0,206 ng/ml werden gemeten bij acht patiënten en deze werden als verwaarloosbaar gezien. Drie patiënten hadden waarden boven de bovenste kwantificatielimiet (5 ng/ml), maar zij namen reeds orale ciclosporine in een stabiele dosis, hetgeen was toegestaan in de onderzoeksprotocollen. Na een behandeling van 12 maanden lagen de waarden bij 56 patiënten beneden de onderste detectielimiet en bij 19 patiënten beneden de onderste kwantificatielimiet. Zeven patiënten hadden meetbare waarden (van 0,105 tot 1,27 ng/ml) die alle als verwaarloosbare waarden werden gezien. Twee patiënten hadden waarden boven de bovenste kwantificatielimiet, maar zij gebruikten sinds hun opname in het onderzoek ook een stabiele dosis orale ciclosporine.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, fototoxiciteit en fotoallergie, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen bij systemische toediening of bij blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Middellangeketentriglyceriden  
Cetalkoniumchloride  
Glycerol  
Tyloxapol  
Poloxameer 188  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Nadat de fles de eerste keer is geopend, is de gebruiksduur 3 maanden.  
Bewaren beneden 25°C.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren beneden 25°C.  
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

IKERVIS wordt steriel geleverd in een witte fles van polyethyleen met een lage dichtheid en een manipulatiebestendige tuit.  
De volgende verpakkingsgrootten zijn beschikbaar: doos met 1 fles van 5 ml met 2,5 ml gevuld, doos met 1 fles van 11 ml met 4,5 ml gevuld of een doos met 1 fles van 11 ml met 7 ml gevuld.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **Gebruiksaanwijzing**

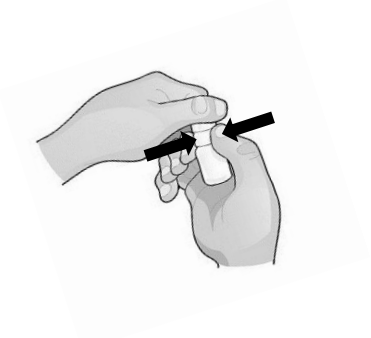
#### **Vóór toediening van de oogdruppels:**

- Was de handen voordat u de fles opent.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u ziet dat de manipulatiebestendige sluiting aan de hals van de fles verbroken is vóór uw eerste gebruik.
- Bij het allereerste gebruik van de fles, voordat u een druppel in het oog toedient, moet u het gebruik van de fles oefenen door langzaam te knijpen om één druppel weg van het oog te druppelen.

- Als u denkt dat u één druppel tegelijk kunt toedienen, kies dan de positie die u het gemakkelijkst vindt om te druppels toe te dienen (u kunt zitten, op uw rug liggen of voor een spiegel staan).
- Telkens als u een nieuwe fles opent, moet u één druppel verspillen, om de fles te activeren.

### Toediening:

1. Schud de fles voorzichtig. Houd de fles vast direct onder de dop en draai de dop om de fles te openen. Raak niets aan met de top van de fles om besmetting van de emulsie te voorkomen.



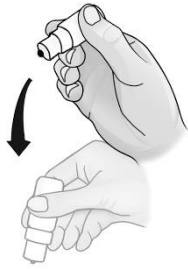
2. Buig het hoofd naar achter en houd de fles boven uw oog.
3. Trek het onderste ooglid naar beneden en kijk naar boven. Knijp voorzichtig in het midden van de fles en laat een druppel in uw oog vallen. Het kan enkele seconden duren nadat u in de fles hebt geknepen, voordat een druppel uit de fles komt. Knijp niet te hard.



4. Sluit uw oog en druk ongeveer twee minuten met uw vinger op de binnenhoek van het oog. Zo wordt voorkomen dat het geneesmiddel zich naar de rest van het lichaam verspreidt.



5. Herhaal stap 2 tot 4 om een druppel in het andere oog te druppelen, als uw arts u heeft opgedragen om dit te doen. Soms hoeft slechts één oog te worden behandeld. Uw arts zal het u vertellen als dit het geval is voor u, en welk oog dan moet worden behandeld.
6. Na elk gebruik, voordat u de dop op de fles schroeft, moet u de fles eenmaal schudden in neerwaartse richting, zonder de top van de druppelaar aan te raken, om eventuele resterende emulsie uit de top te verwijderen. Dit is noodzakelijk voor de volgende toediening van druppels.



7. Veeg overtollige emulsie van de huid rond het oog af.

Aan het einde van de gebruiksduur van het geneesmiddel, moet er nog wat emulsie in de fles overblijven. Gebruik het in de fles overgebleven geneesmiddel niet na voltooiing van de behandelingskuur.

#### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

SANTEN Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Finland

#### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/990/003  
EU/1/15/990/004  
EU/1/15/990/005

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 maart 2015  
Datum van laatste verlenging: 09 maart 2020

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

SANTEN Oy  
Kelloportinkatu 1  
33100 Tampere  
Finland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS MET VERPAKKINGEN VOOR EENMALIG GEBRUIK**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IKERVIS 1 mg/ml oogdruppels, emulsie  
ciclosporine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

1 ml emulsie bevat 1 mg ciclosporine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: middellangeketentriglyceriden, cetalkoniumchloride, glycerol, tyloxapol, poloxameer 188, natriumhydroxide en water voor injecties.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oogdruppels, emulsie.  
30 verpakkingen voor eenmalig gebruik  
90 verpakkingen voor eenmalig gebruik

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oculair gebruik.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Vóór gebruik contactlenzen verwijderen.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Gooi geopende losse verpakkingen voor eenmalig gebruik die een emulsierestant bevatten na gebruik onmiddellijk weg.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren beneden 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

SANTEN Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Finland

**12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/990/001 30 verpakkingen voor eenmalig gebruik  
EU/1/15/990/002 90 verpakkingen voor eenmalig gebruik

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

ikervis

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****OMDOOS MET ÉÉN FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IKERVIS 1 mg/ml oogdruppels, emulsie  
ciclosporine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

1 ml emulsie bevat 1 mg ciclosporine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: middellangeketentriglyceriden, cetalkoniumchloride, glycerol, tyloxapol, poloxameer 188, natriumhydroxide en water voor injecties.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oogdruppels, emulsie.

1 x 2,5 ml

1 x 4,5 ml

1 x 7 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oculair gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Vóór gebruik contactlenzen verwijderen.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Weggoeien 3 maanden na eerste opening.

Datum van opening:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren beneden 25°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

SANTEN Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Finland

**12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/990/003  
EU/1/15/990/004  
EU/1/15/990/005

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

ikervis

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET ZAK VOOR VERPAKKINGEN VOOR EENMALIG GEBRUIK**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IKERVIS 1 mg/ml oogdruppels, emulsie  
ciclosporine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

SANTEN Oy

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Oculair gebruik.

5 verpakkingen voor eenmalig gebruik.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Niet in de vriezer bewaren.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

Na het openen van de aluminium zakjes moeten de verpakkingen voor eenmalig gebruik ter bescherming tegen licht en ter voorkoming van verdamping in de zakjes worden bewaard.

Gooi geopende losse verpakkingen voor eenmalig gebruik die een emulsierestant bevatten na gebruik onmiddellijk weg.

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VERPAKKING VOOR EENMALIG GEBRUIK**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

IKERVIS 1 mg/ml oogdruppels, emulsie  
ciclosporine  
Oculair gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,3 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VAN FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

IKERVIS 1 mg/ml oogdruppels, emulsie  
ciclosporine  
Oculair gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 x 2,5 ml  
1 x 4,5 ml  
1 x 7 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **IKERVIS 1 mg/ml oogdruppels, emulsie** ciclosporine (ciclosporin)

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is IKERVIS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is IKERVIS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

IKERVIS bevat de werkzame stof ciclosporine. Ciclosporine behoort tot een groep geneesmiddelen die bekendstaan als immunosuppressiva (middelen die het immuunsysteem onderdrukken) die worden gebruikt om ontstekingen te verminderen.

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met ernstige keratitis (ontsteking van het hoornvlies, het doorzichtige voorste deel van het oog). Het wordt gebruikt bij patiënten met het droge-ogensyndroom dat niet verbeterd is ondanks de behandeling met traanvervangende middelen (kunstmatige tranen).

Wordt uw klacht niet minder, of wordt hij zelfs erger? Neem dan contact op met uw arts.

Bezoek uw arts minstens om de 6 maanden om de werking van dit middel te beoordelen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel NIET gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U had of heeft kanker in of rond uw oog.
- U heeft een ooginfectie.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Gebruik dit middel uitsluitend om in uw oog/ogen te druppelen.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u eerder een ooginfectie met het herpesvirus heeft gehad dat wellicht het doorzichtige voorste deel van uw oog (hoornvlies) heeft beschadigd;
- als u geneesmiddelen met steroïden gebruikt;
- als u geneesmiddelen voor de behandeling van glaucoom gebruikt.

Contactlenzen kunnen het doorzichtige voorste deel van het oog (hoornvlies) verder beschadigen. Daarom dient u voordat u gaat slapen en dit middel gebruikt uw contactlenzen uit te doen. U kunt ze weer indoen als u weer wakker bent.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit middel mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast IKERVIS nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Neem contact op met uw arts als u naast dit middel oogdruppels met steroïden gebruikt, want deze kunnen de kans op bijwerkingen vergroten.

IKERVIS oogdruppels moeten **minimaal 15 minuten** na eventuele andere oogdruppels worden gebruikt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit middel **mag niet gebruikt worden** als u zwanger bent.

Als u zwanger kunt worden, dient u tijdens het gebruik van dit geneesmiddel anticonceptie te gebruiken.

Dit middel is waarschijnlijk in zeer kleine hoeveelheden in de moedermelk aanwezig. Neem contact op met uw arts als u borstvoeding geeft, voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Onmiddellijk na het gebruik van dit middel kan uw zicht wazig worden. Wacht in dergelijke gevallen met het besturen van voertuigen of het gebruiken van machines tot u weer helder ziet.

### **IKERVIS bevat cetalkoniumchloride**

Dit geneesmiddel bevat 0,05 mg cetalkoniumchloride in 1 ml. U moet uw contactlenzen uitdoen voordat u dit geneesmiddel gebruikt en kunt ze na het wakker worden weer indoen.

Cetalkoniumchloride kan oogirritatie veroorzaken. Als u last krijgt van een abnormaal gevoel, steken of pijn in het oog na gebruik van dit geneesmiddel, neem dan contact op met uw arts.

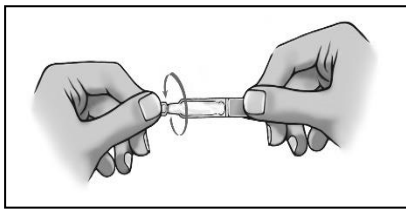
## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**De aanbevolen dosering** is één druppel in elk aangedane oog, eenmaal daags voordat u gaat slapen.

### **Instructies voor gebruik**

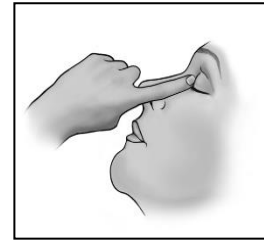
Volg deze instructies zorgvuldig op en stel vragen aan uw arts of apotheker als er iets niet duidelijk is.



1



2



3

- Was uw handen.
- Wanneer u contactlenzen draagt, dient u deze uit te doen voordat u gaat slapen en de druppels gebruikt. U kunt ze weer indoen als u weer wakker bent.
- Open het aluminium zakje dat 5 verpakkingen voor eenmalig gebruik bevat.
- Neem één verpakking voor eenmalig gebruik uit het aluminium zakje.
- Schud de verpakking voor eenmalig gebruik vóór gebruik voorzichtig.
- Draai de dop eraf (**afbeelding 1**).
- Trek uw onderste ooglid naar beneden (**afbeelding 2**).
- Kantel uw hoofd naar achteren en kijk omhoog naar het plafond.
- Knijp voorzichtig één druppel van het geneesmiddel op uw oog. Zorg dat de punt van de verpakking voor eenmalig gebruik uw oog niet raakt.
- Knipper een paar keer zodat het geneesmiddel uw oog bedekt.
- Druk, na het gebruik van IKERVIS, een vinger in de hoek van uw oog, naast de neus, sluit de oogleden zachtjes en houd deze gedurende 2 minuten gesloten (**afbeelding 3**). Dit voorkomt dat IKERVIS in de rest van uw lichaam terechtkomt.
- Als u de druppels voor beide ogen gebruikt, herhaalt u de stappen voor uw andere oog.
- Gooi na gebruik de verpakking voor eenmalig gebruik weg, zelfs als deze nog wat geneesmiddel bevat.
- De resterende verpakkingen voor eenmalig gebruik moeten in het aluminium zakje worden bewaard.

Als de druppel naast uw oog valt, probeer het dan opnieuw.

**Heeft u te veel van dit middel gebruikt?** Spoel uw oog dan met water. Breng geen druppels meer in uw oog tot het tijd is voor uw volgende gebruikelijke dosis.

**Bent u vergeten dit middel te gebruiken?** Ga dan volgens schema verder met de volgende dosis. Gebruik geen dubbele dosis om de vergeten dosis in te halen. Gebruik per dag niet meer dan één druppel in het/de aangedane oog/ogen.

**Als u stopt met het gebruik van dit middel** zonder uw arts te raadplegen, is de ontsteking van het doorzichtige voorste deel van uw oog (bekend als keratitis) niet onder controle en zou het gezichtsvermogen kunnen verminderen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**De volgende bijwerkingen zijn gemeld:**

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn in en rond de ogen.

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Oogpijn,
- Oogirritatie

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Roodheid van het ooglid,
- Waterige ogen,
- Rode ogen,
- Wazig zien,
- Zwelling van het ooglid,
- Roodheid van het bindvlies (conjunctiva, een dun vlies dat het voorste deel van het oog bedekt),
- Jeuk aan het oog

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Ongemak in of rond het oog wanneer de druppels in het oog worden gedaan, met inbegrip van het gevoel alsof er iets in het oog zit,
- Irritatie of zwelling van het bindvlies (conjunctiva, een dun vlies dat het voorste deel van het oog bedekt),
- Traanstoornis,
- Afscheiding uit het oog,
- Irritatie of ontsteking van het bindvlies (conjunctiva, een dun vlies dat het voorste deel van het oog bedekt),
- Ontsteking van de iris (gekleurde deel van het oog) of ooglid,
- Afzettingen in het oog,
- Abrasie (beschadiging) van de buitenste laag van het hoornvlies,
- Rode of gezwollen oogleden,
- Cyste in het ooglid,
- Immunosrespons of littekenvorming in het hoornvlies,
- Jeuk aan het ooglid,
- Bacteriële infectie of ontsteking van het hoornvlies (doorzichtige voorste deel van het oog),
- Pijnlijke uitslag rond het oog door herpes zoster (een virusinfectie),
- Hoofdpijn

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de buitenverpakking, het aluminium zakje en de verpakkingen voor eenmalig gebruik na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren beneden 25 °C.

Na het openen van de aluminium zakjes moeten de verpakkingen voor eenmalig gebruik ter bescherming tegen licht en ter voorkoming van verdamping in de zakjes worden bewaard. Gooi geopende losse verpakkingen voor eenmalig gebruik die een emulsierestant bevatten na gebruik onmiddellijk weg.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de

juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is ciclosporine. Eén milliliter IKERVIS bevat 1 mg ciclosporine.
- De andere stoffen in dit middel zijn middellangeketentriglyceriden, cetalkoniumchloride, glycerol, tyloxapol, poloxameer 188, natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) en water voor injecties.

### **Hoe ziet IKERVIS eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

IKERVIS is een melkwitte oogdruppelemulsie.

Het wordt verstrekt in verpakkingen voor eenmalig gebruik die gemaakt zijn van polyethyleen met een lage dichtheid (LDPE).

Elke verpakking voor eenmalig gebruik bevat 0,3 ml oogdruppels, emulsie.

De verpakkingen voor eenmalig gebruik zijn verpakt in een afgesloten aluminium zakje.

Verpakkingsgrootten: 30 en 90 verpakkingen voor eenmalig gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

SANTEN Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Finland

### **Fabrikanten**

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

SANTEN Oy  
Kelloportinkatu 1  
33100 Tampere  
Finland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Santen Oy  
Tél/Tel : +32 (0) 24019172

#### **Lietuva**

Santen Oy  
Tel: +370 37 366628

#### **България**

Santen Oy  
Тел.: +359 (0) 888 755 393

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Santen Oy  
Tél/Tel: +352 (0) 27862006

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

Santen Oy  
Tlf: +45 898 713 35

**Deutschland**

Santen GmbH  
Tel: +49 (0) 3030809610

**Eesti**

Santen Oy  
Tel: +372 5067559

**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 70 75 26 84

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Santen Oy  
Tel: +353 (0) 16950008

**Ísland**

Santen Oy  
Sími: +358 (0) 3 284 8111

**Italia**

Santen Italy S.r.l.  
Tel: +39 0236009983

**Κύπρος**

Santen Oy  
Τηλ: +358 (0) 3 284 8111

**Latvija**

Santen Oy  
Tel: +371 677 917 80

**Malta**

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

**Nederland**

Santen Oy  
Tel: +31 (0) 207139206

**Norge**

Santen Oy  
Tlf: +47 21939612

**Österreich**

Santen Oy  
Tel: +43 (0) 720116199

**Polska**

Santen Oy  
Tel.: +48(0) 221042096

**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) 974790211

**Sverige**

Santen Oy  
Tel: +46 (0) 850598833

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Santen Oy  
Tel: +353 (0) 169 500 08  
(UK Tel: +44 (0) 345 075 4863)

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **IKERVIS 1 mg/ml oogdruppels, emulsie** ciclosporine (ciclosporin)

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is IKERVIS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is IKERVIS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

IKERVIS bevat de werkzame stof ciclosporine. Ciclosporine behoort tot een groep geneesmiddelen die bekendstaan als immunosuppressiva (middelen die het immuunsysteem onderdrukken) die worden gebruikt om ontstekingen te verminderen.

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met ernstige keratitis (ontsteking van het hoornvlies, het doorzichtige voorste deel van het oog). Het wordt gebruikt bij patiënten met het droge-ogensyndroom dat niet verbeterd is ondanks de behandeling met traanvervangende middelen (kunstmatige tranen).

Wordt uw klacht niet minder, of wordt hij zelfs erger? Neem dan contact op met uw arts.

Bezoek uw arts minstens om de 6 maanden om de werking van dit middel te beoordelen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel NIET gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U had of heeft kanker in of rond uw oog.
- U heeft een ooginfectie.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Gebruik dit middel uitsluitend om in uw oog/ogen te druppelen.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u eerder een ooginfectie met het herpesvirus heeft gehad dat wellicht het doorzichtige voorste deel van uw oog (hoornvlies) heeft beschadigd;
- als u geneesmiddelen met steroïden gebruikt;
- als u geneesmiddelen voor de behandeling van glaucoom gebruikt.

Contactlenzen kunnen het doorzichtige voorste deel van het oog (hoornvlies) verder beschadigen. Daarom dient u voordat u gaat slapen en dit middel gebruikt uw contactlenzen uit te doen. U kunt ze weer indoen als u weer wakker bent.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit middel mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast IKERVIS nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Neem contact op met uw arts als u naast dit middel oogdruppels met steroïden gebruikt, want deze kunnen de kans op bijwerkingen vergroten.

IKERVIS oogdruppels moeten **minimaal 15 minuten** na eventuele andere oogdruppels worden gebruikt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit middel **mag niet gebruikt worden** als u zwanger bent.

Als u zwanger kunt worden, dient u tijdens het gebruik van dit geneesmiddel anticonceptie te gebruiken.

Dit middel is waarschijnlijk in zeer kleine hoeveelheden in de moedermelk aanwezig. Neem contact op met uw arts als u borstvoeding geeft, voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Onmiddellijk na het gebruik van dit middel kan uw zicht wazig worden. Wacht in dergelijke gevallen met het besturen van voertuigen of het gebruiken van machines tot u weer helder ziet.

### **IKERVIS bevat cetalkoniumchloride**

Dit geneesmiddel bevat 0,05 mg cetalkoniumchloride in 1 ml. U moet uw contactlenzen uitdoen voordat u dit geneesmiddel gebruikt en kunt ze na het wakker worden weer indoen.

Cetalkoniumchloride kan oogirritatie veroorzaken. Als u last krijgt van een abnormaal gevoel, steken of pijn in het oog na gebruik van dit geneesmiddel, neem dan contact op met uw arts.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**De aanbevolen dosering** is één druppel in elk aangedane oog, eenmaal daags voordat u gaat slapen.

### **Instructies voor gebruik**

Volg deze instructies zorgvuldig op en stel vragen aan uw arts of apotheker als er iets niet duidelijk is.

1

2

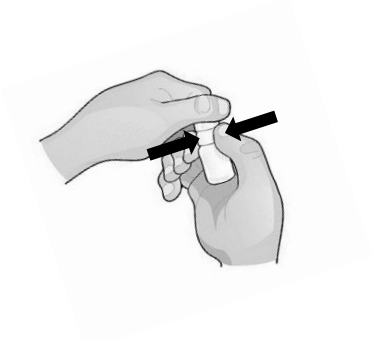
3

- Was de handen voordat u de fles opent.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u ziet dat de manipulatiebestendige sluiting aan de hals van de fles verbroken is vóór uw eerste gebruik.

- Bij het allereerste gebruik van de fles, voordat u een druppel in het oog toedient, moet u het gebruik van de fles oefenen door langzaam te knijpen om één druppel weg van het oog te druppelen.
- Als u denkt dat u één druppel tegelijk kunt toedienen, kies dan de positie die u het gemakkelijkst vindt om te druppels toe te dienen (u kunt zitten, op uw rug liggen of voor een spiegel staan).
- Telkens als u een nieuwe fles opent, moet u één druppel verspillen om de fles te activeren.

### Toediening:

1. Schud de fles voorzichtig. Houd de fles vast direct onder de dop en draai de dop om de fles te openen. Raak niets aan met de top van de fles om besmetting van de emulsie te voorkomen.



2. Buig het hoofd naar achter en houd de fles boven uw oog.
3. Trek het onderste ooglid naar beneden en kijk naar boven. Knijp voorzichtig in het midden van de fles en laat een druppel in uw oog vallen. Het kan enkele seconden duren nadat u in de fles hebt geknepen, voordat een druppel uit de fles komt. Knijp niet te hard.



4. Sluit uw oog en druk ongeveer twee minuten met uw vinger op **de binnenhoek van het oog**. Zo wordt **voorkomen dat het geneesmiddel zich naar de rest van het lichaam verspreidt**.



5. Herhaal stap 2 tot 4 om een druppel in het andere oog te druppelen, als uw arts u heeft opgedragen om dit te doen. Soms hoeft slechts één oog te worden behandeld. Uw arts zal het u vertellen als dit het geval is voor u, en welk oog dan moet worden behandeld.
6. Na elk gebruik, voordat u de dop op de fles schroeft, moet u de fles eenmaal schudden in neerwaartse richting, zonder de top van de druppelaar aan te raken, om eventuele resterende

emulsie uit de top te verwijderen. Dit is noodzakelijk voor de volgende toediening van druppels.



7. Veeg overtollige emulsie van de huid rond het oog af.
8. Aan het einde van de gebruiksduur van het geneesmiddel moet er nog wat emulsie in de fles overblijven. Gebruik het in de fles overgebleven geneesmiddel niet na voltooiing van de behandelingskuur.

Als de druppel naast uw oog valt, probeer het dan opnieuw.

**Heeft u te veel van dit middel gebruikt?** Spoel uw oog dan met water. Breng geen druppels meer in uw oog tot het tijd is voor uw volgende gebruikelijke dosis.

**Bent u vergeten dit middel te gebruiken?** Ga dan volgens schema verder met de volgende dosis. Gebruik geen dubbele dosis om de vergeten dosis in te halen. Gebruik per dag niet meer dan één druppel in het/de aangedane oog/ogen.

**Als u stopt met het gebruik van dit middel** zonder uw arts te raadplegen, is de ontsteking van het doorzichtige voorste deel van uw oog (bekend als keratitis) niet onder controle en zou het gezichtsvermogen kunnen verminderen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### **De volgende bijwerkingen zijn gemeld:**

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn in en rond de ogen.

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Oogpijn,
- Oogirritatie

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Roodheid van het ooglid,
- Waterige ogen,
- Rode ogen,
- Wazig zien,
- Zwelling van het ooglid,
- Roodheid van het bindvlies (conjunctiva, een dun vlies dat het voorste deel van het oog bedekt),

- Jeuk aan het oog

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Ongemak in of rond het oog wanneer de druppels in het oog worden gedaan, met inbegrip van het gevoel alsof er iets in het oog zit,
- Irritatie of zwelling van het bindvlies (conjunctiva, een dun vlies dat het voorste deel van het oog bedekt),
- Traanstoornis,
- Afscheiding uit het oog,
- Irritatie of ontsteking van het bindvlies (conjunctiva, een dun vlies dat het voorste deel van het oog bedekt),
- Ontsteking van de iris (gekleurde deel van het oog) of ooglid,
- Afzettingen in het oog,
- Abrasie (beschadiging) van de buitenste laag van het hoornvlies,
- Rode of gezwollen oogleden,
- Cyste in het ooglid,
- Immunrespons of littekenvorming in het hoornvlies,
- Jeuk aan het ooglid,
- Bacteriële infectie of ontsteking van het hoornvlies (doorzichtige voorste deel van het oog),
- Pijnlijke uitslag rond het oog door herpes zoster (een virusinfectie),
- Hoofdpijn

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de buitenverpakking en het etiket van de fles na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren beneden 25°C.

Nadat u de fles de eerste keer hebt geopend, moet u de fles ten laatste na 3 maanden weggooien, om infecties te voorkomen. De fles moet goed gesloten worden bewaard.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verzegeling is verbroken wanneer u de verpakking de eerste keer gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ciclosporine. Eén milliliter IKERVIS bevat 1 mg ciclosporine.
- De andere stoffen in dit middel zijn middellangeketentriglyceriden, cetalkoniumchloride, glycerol, tyloxapol, poloxameer 188, natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) en water voor injecties.

### Hoe ziet IKERVIS eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

IKERVIS is een melkwitte oogdruppelemulsie.

Het wordt verstrekt in een witte fles uit kunststof met een witte druppelaar en een witte schroefdop van kunststof. Elke fles bevat 2,5 ml, 4,5 ml of 7 ml van het medicijn en elke verpakking bevat één fles.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SANTEN Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Finland

### Fabrikanten

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

SANTEN Oy  
Kelloportinkatu 1  
33100 Tampere  
Finland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Santen Oy  
Tél/Tel : +32 (0) 24019172

#### **Lietuva**

Santen Oy  
Tel: +370 37 366628

#### **България**

Santen Oy  
Тел.: +359 (0) 888 755 393

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Santen Oy  
Tél/Tel: +352 (0) 27862006

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Santen Oy  
Tlf: +45 898 713 35

#### **Malta**

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

**Deutschland**

Santen GmbH

Tel: +49 (0) 3030809610

**Eesti**

Santen Oy

Tel: +372 5067559

**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 70 75 26 84

**Hrvatska**

Santen Oy

Tel: +358 (0) 3 284 8111

**Ireland**

Santen Oy

Tel: +353 (0) 16950008

**Ísland**

Santen Oy

Sími: +358 (0) 3 284 8111

**Italia**

Santen Italy S.r.l.

Tel: +39 0236009983

**Κύπρος**

Santen Oy

Τηλ: +358 (0) 3 284 8111

**Latvija**

Santen Oy

Tel: +371 677 917 80

**Nederland**

Santen Oy

Tel: +31 (0) 207139206

**Norge**

Santen Oy

Tlf: +47 21939612

**Österreich**

Santen Oy

Tel: +43 (0) 720116199

**Polska**

Santen Oy

Tel.: +48(0) 221042096

**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) 974790211

**Sverige**

Santen Oy

Tel: +46 (0) 850598833

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Santen Oy

Tel: +353 (0) 169 500 08

(UK Tel: +44 (0) 345 075 4863)

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.