

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IKERVIS 1 mg/ml Augentropfen, Emulsion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Emulsion enthält 1 mg Ciclosporin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Ein ml Emulsion enthält 0,05 mg Cetalkoniumchlorid (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Emulsion.

Milchig weiße Emulsion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiet

Behandlung schwerer Keratitis bei Erwachsenen mit trockenen Augen, bei denen trotz Behandlung mit Tränenersatzmitteln keine Besserung eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit IKERVIS muss von einem Augenarzt oder von einem in der Augenheilkunde qualifizierten Arzt eingeleitet werden.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt einen Tropfen IKERVIS in das betroffene Auge bzw. in die betroffenen Augen einmal täglich vor dem Schlafengehen.

Das Ansprechen auf die Behandlung sollte mindestens alle 6 Monate überprüft werden.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte die Behandlung am nächsten Tag planmäßig fortgesetzt werden. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie nicht mehr als einen Tropfen in das betroffene Auge bzw. in die betroffenen Augen einträufeln.

Ältere Patienten

Die ältere Bevölkerungsgruppe wurde in klinischen Studien untersucht. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz

Die Wirkung von IKERVIS wurde nicht in Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz untersucht. Es sind jedoch keine besonderen Vorkehrungen für diese Patientengruppe erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von IKERVIS für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren für das Anwendungsgebiet: Behandlung schwerer Keratitis bei Erwachsenen mit trockenen Augen, bei denen trotz Behandlung mit Tränenersatzmitteln keine Besserung eingetreten ist.

Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung des Arzneimittels

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, sich vor der Anwendung ihre Hände zu waschen.

Vor der Anwendung sollte das Einzeldosisbehältnis vorsichtig geschüttelt werden.

Nur zur einmaligen Anwendung. Jedes Einzeldosisbehältnis reicht zur Behandlung beider Augen. Nicht verwendete Emulsion ist unmittelbar zu entsorgen.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, nach dem Einträufeln einen nasolakrimalen Verschluss anzuwenden, und die Augenlider für 2 Minuten zu schließen, um die systemische Absorption zu reduzieren. Dies kann systemische Nebenwirkungen verringern und die lokale Aktivität erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn mehr als ein topisches Augenarzneimittel angewendet wird, muss zwischen der Anwendung der Arzneimittel ein Abstand von mindestens 15 Minuten liegen. IKERVIS sollte als letztes angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Akute oder vermutete okulare oder periokulare Infektion.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

IKERVIS wurde nicht in Patienten, die Augenherpes in ihrer Vorgeschichte hatten, untersucht und sollte deshalb bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Kontaktlinsen

Patienten die Kontaktlinsen tragen, wurden nicht untersucht. Es wird empfohlen, Patienten mit schwerer Keratitis sorgfältig zu überwachen. Kontaktlinsen sollten vor Anwendung der Augentropfen vor dem Schlafengehen entfernt werden. Sie können nach dem Aufwachen wieder eingesetzt werden.

Begleittherapie

Bei der Behandlung von Patienten mit Glaukom liegen nur begrenzte Erfahrungen mit IKERVIS vor. Bei der gleichzeitigen Behandlung dieser Patienten mit IKERVIS und anderen Mitteln, insbesondere mit Betablockern, von denen bekannt ist, dass sie die Tränensekretion verringern, ist Vorsicht geboten.

Wirkungen auf das Immunsystem

Arzneimittel, die einen Einfluss auf das Immunsystem haben, einschließlich Ciclosporin, können die Abwehr gegen Infektionen und Malignitäten beeinträchtigen.

Die gleichzeitige Anwendung von IKERVIS und Augentropfen, die Kortikosteroide enthalten, könnte die Wirkungen von IKERVIS auf das Immunsystem verstärken (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstiger Bestandteil

IKERVIS enthält Cetalkoniumchlorid, das Augenreizung verursachen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit IKERVIS durchgeführt.

Kombination mit anderen Arzneimitteln, die das Immunsystem beeinflussen

Die gleichzeitige Anwendung von IKERVIS und Augentropfen, die Kortikosteroide enthalten, könnte die Wirkungen von Ciclosporin auf das Immunsystem verstärken (siehe Abschnitt 4.4)

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Die Anwendung von IKERVIS bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht wirksam verhüten, wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von IKERVIS bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben nach systemischer Anwendung von Ciclosporin eine Reproduktionstoxizität gezeigt, allerdings nach Expositionen die deutlich über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen und deren Relevanz für die klinische Anwendung von IKERVIS als gering bewertet wird.

Die Anwendung von IKERVIS während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der potentielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potentielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Nach oraler Verabreichung wird Ciclosporin in die Muttermilch ausgeschieden. Es gibt nur ungenügende Informationen über die Effekte von Ciclosporin auf Neugeborene/Kinder. Bei therapeutischen Dosen von Ciclosporin in Augentropfen ist es aber unwahrscheinlich, dass in der Muttermilch ausreichende Mengen vorliegen würden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit IKERVIS verzichtet werden soll / die Behandlung mit IKERVIS zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Erfahrungen zu den Wirkungen von IKERVIS auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei Tieren, die intravenös mit Ciclosporin behandelt wurden, wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität berichtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

IKERVIS hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Dieses Arzneimittel kann vorübergehend zu verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen führen, die einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben können (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie erst wieder ein Fahrzeug lenken oder eine Maschine bedienen dürfen, wenn sie wieder klar sehen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In vier klinischen Studien an 532 Patienten, die mit IKERVIS behandelt wurden, und an 398 Patienten, die das Vehikel von IKERVIS erhielten (Kontrolle), wurde IKERVIS bis zu ein Jahr mindestens einmal täglich in beide Augen gegeben. Die häufigsten Nebenwirkungen waren

Augenschmerzen (19%), Augenreizung (17,8%), Tränenfluss (6,2%), Hyperämie der Augen (5,5%) und Erythem des Augenlids (1,7%), die in der Regel vorübergehend waren und während dem Einträufeln auftraten.

Die meisten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien bei Anwendung von IKERVIS berichtet wurden, betrafen die Augen und waren leicht bis mäßig ausgeprägt.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien beobachtet. Sie sind nach Systemorganklasse aufgeführt und nach der folgenden Konvention unterteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Bakterielle Keratitis, Herpes zoster am Auge.
Augenerkrankungen	Häufig	Erythem des Augenlids, verstärkte Produktion von Tränenflüssigkeit, okuläre Hyperämie, verschwommenes Sehen, Augenlidödem, konjunktivale Hyperämie, Augenreizung, Augenschmerzen.
	Gelegentlich	Bindehautödem, Tränenbildungsstörung, Augensekret, Pruritus am Auge, Bindehautreizung, Konjunktivitis, Fremdkörpergefühl in den Augen, Ablagerungen am Auge, Keratitis, Blepharitis, Hornhautdekomensation, Chalazion, Hornhautinfiltrate, Hornhautnarbe, Pruritus am Augenlid, Iridocyclitis.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schmerzen an der Verabreichungsstelle.
	Häufig	Reizung, Erythem und Tränenbildung an der Verabreichungsstelle.
	Gelegentlich	Reaktion, Beschwerden, Pruritus und Fremdkörpergefühl an der Verabreichungsstelle.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Schmerzen an der Verabreichungsstelle waren eine lokale Nebenwirkung im Zusammenhang mit der Anwendung von IKERVIS, die in klinischen Studien häufig berichtet wurde. Sie sind wahrscheinlich auf Ciclosporin zurückzuführen.

Es wurde von einem Fall schwerer Epithelerosion der Hornhaut berichtet, der vom Prüfarzt als Hornhautdekomensation erkannt wurde und ohne Folgen abklang.

Bei Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt werden, einschließlich Ciclosporin, besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko. Es können sowohl generalisierte als auch lokale Infektionen auftreten. Bereits bestehende Infektionen können ebenfalls verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.3). Fälle von Infektionen wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von IKERVIS gelegentlich berichtet. Zur Reduzierung der systemischen Absorption, siehe Abschnitt 4.2.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine topische Überdosierung nach Anwendung am Auge ist unwahrscheinlich. Im Fall einer Überdosierung mit IKERVIS sollte eine symptomatische und unterstützende Behandlung erfolgen.

5. PHARMACOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmologika, andere Ophthalmologika, ATC-Code: S01XA18.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Ciclosporin (auch als Ciclosporin A bezeichnet) ist ein zyklischer Polypeptid-Immunmodulator mit immunsuppressiven Eigenschaften. Es verlängert das Überleben von allogenen Transplantaten bei Tieren und verbessert signifikant das Überleben von allen Arten von Transplantaten nach soliden Organtransplantationen im Menschen.

Ciclosporin besitzt auch eine nachgewiesene entzündungshemmende Wirkung. Studien an Tieren weisen darauf hin, dass Ciclosporin die Entwicklung von zellvermittelten Reaktionen unterbindet. Es wurde nachgewiesen, dass Ciclosporin die Produktion und/oder Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, einschließlich Interleukin 2 (IL-2) oder T-Zell-Wachstumsfaktor (TCGF), unterdrückt. Es führt auch zu einer Erhöhung der Freisetzung von entzündungshemmenden Zytokinen. Ciclosporin scheint die ruhenden Lymphozyten in der G0- oder G1-Phase des Zellzyklus zu blockieren. Alle vorliegenden Daten lassen vermuten, dass Ciclosporin spezifisch und reversibel auf Lymphozyten wirkt und nicht die Hämatopoese unterdrückt, und keine Wirkung auf die Funktion von phagozytischen Zellen hat.

Bei Patienten mit trockenen Augen, d.h. einer Erkrankung mit einem möglichen entzündlich-immunologischen Mechanismus, wird Ciclosporin nach Anwendung am Auge passiv in T-Lymphozyten-Infiltrate in der Hornhaut und Bindehaut resorbiert und inaktiviert Calcineurinphosphatase. Die durch Ciclosporin ausgelöste Inaktivierung von Calcineurin unterbindet die Dephosphorylierung des Transkriptionsfaktors NF-AT und verhindert eine Translokation von NF-AT in den Zellkern, wodurch die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, wie IL-2, blockiert wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von IKERVIS wurden in zwei randomisierten klinischen Doppelblindstudien mit Vehikelkontrolle in erwachsenen Patienten mit trockenen Augen (Keratoconjunctivitis sicca), die die Kriterien des International Dry Eye Workshop (DEWS) erfüllten, untersucht.

In der 12-monatigen klinischen pivotalen Doppelblindstudie mit Vehikelkontrolle (SANSIKA-Studie) wurden 246 Patienten mit trockenem Auge und **schwerer** Keratitis (definiert als Score bei der Fluorescein-Anfärbung der Hornhaut (CFS) von 4 auf der modifizierten Oxford-Skala) für 6 Monate auf einmal täglich einen Tropfen IKERVIS oder Vehikel, vor dem Schlafengehen, randomisiert. Die auf die Vehikel-Gruppe randomisierten Patienten wurden nach 6 Monaten auf IKERVIS umgestellt. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die bis Monat 6 zumindest eine Verbesserung der Keratitis um zwei Grade (CFS) und eine 30%ige Besserung der Symptome, gemessen mit dem Ocular Surface Disease Index (OSDI) erreichten. Der Responder-Anteil betrug in der IKERVIS-Gruppe 28,6%, im Vergleich zu 23,1% in der Vehikel-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,326$).

Die Schwere der Keratitis, beurteilt mittels CFS, besserte sich unter IKERVIS im Vergleich zum Vehikel signifikant von Baseline bis Monat 6 (die mittlere Veränderung gegenüber Baseline betrug -1,81 unter IKERVIS im Vergleich zu -1,48 unter Vehikel, $p=0,037$). Der Anteil der mit IKERVIS behandelten Patienten, die in Monat 6 eine Verbesserung des CFS-Scores um 3 Grade zeigten (von 4 zu 1), betrug 28,8%, im Vergleich zu 9,6% bei den mit dem Vehikel behandelten Patienten. Da es sich

aber um eine Post-hoc-Analyse handelte, ist die Robustheit dieses Ergebnisses eingeschränkt. Die vorteilhafte Wirkung auf die Keratitis konnte in der offenen Phase der Studie von Monat 6 bis Monat 12 aufrechterhalten werden.

Die mittlere Veränderung des 100-Punkte-OSDI-Scores gegenüber Baseline betrug in Monat 6 -13,6 unter IKERVIS und -14,1 unter Vehikel ($p=0,858$). Darüber hinaus wurde für IKERVIS im Vergleich zum Vehikel in Monat 6 keine Verbesserung bei anderen sekundären Endpunkten beobachtet, einschließlich Augenbeschwerden-Score, Schirmer-Test, gleichzeitige Anwendung von künstlichen Tränen, Globalurteil des Prüfarztes zur Wirksamkeit, Tränenfilm-Aufrisszeit, Lissamingrün-Anfärbung, Score zur Lebensqualität und Osmolarität des Tränenfilms.

Eine Verringerung der Entzündung der Augenoberfläche, beurteilt mittels Expression des Humanen Leukozytenantigens-DR (HLA-DR) (ein exploratorischer Endpunkt), wurde in Monat 6 zugunsten von IKERVIS beobachtet ($p=0,021$).

In der 6-monatigen klinischen unterstützenden Doppelblindstudie mit Vehikelkontrolle (SICCANOVE-Studie) wurden 492 Patienten mit trockenem Auge und **mäßiger bis schwerer** Keratitis (definiert als CFS-Score von 2 bis 4) ebenfalls für 6 Monate auf einmal täglich IKERVIS oder Vehikel, vor dem Schlafengehen, randomisiert. Die weiteren primären Endpunkte waren die Veränderung des CFS-Scores sowie die Veränderung des globalen Scores für Augenbeschwerden ohne Zusammenhang mit der Anwendung der Prüfmedikation, beide gemessen in Monat 6. Ein kleiner, aber statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde bei der Verbesserung des CFS-Scores in Monat 6 zugunsten von IKERVIS beobachtet (mittlere CFS-Veränderung gegenüber Baseline -1,05 unter IKERVIS und -0,82 unter Vehikel, $p=0,009$). Die mittlere Veränderung des Scores für Augenbeschwerden (beurteilt auf einer visuellen Analogskala) gegenüber Baseline betrug -12,82 unter IKERVIS und -11,21 unter Vehikel ($p=0,808$).

In beiden Studien wurde nach 6 Behandlungsmonaten für IKERVIS weder auf einer visuellen Analogskala noch bei dem OSDI eine signifikante Besserung der Symptome im Vergleich zum Vehikel beobachtet.

In beiden Studien hatte durchschnittlich ein Drittel der Patienten Sjögren-Syndrom; wie auch für das Gesamtkollektiv, wurde eine statistisch signifikante Besserung bei der CFS zugunsten von IKERVIS in dieser Untergruppe der Patienten beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für IKERVIS eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für das trockene Auge gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakinetische Eigenschaften

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Studien mit IKERVIS am Menschen durchgeführt.

Die Blutkonzentrationen von IKERVIS wurden mit einem speziellen Hochdruckflüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie-Assay gemessen. Bei 374 Patienten aus den beiden Wirksamkeitsstudien wurden die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin vor Anwendung und nach 6 Monaten (SICCANOVE-Studie und SANSIKA-Studie), und 12 Monaten Behandlung (SANSIKA-Studie) gemessen. Nach 6-monatiger okularer Anwendung von IKERVIS einmal täglich hatten 327 Patienten Werte unter der Nachweisgrenze (0,050 ng/ml) und 35 Patienten lagen unter der unteren Quantifizierungsgrenze (0,100 ng/ml). Messbare Werte, die 0,206 ng/ml nicht überschritten, wurden bei acht Patienten gemessen. Diese Werte werden als vernachlässigbar angesehen. Drei Patienten hatten Werte über der oberen Quantifizierungsgrenze (5 ng/ml); diese Patienten erhielten allerdings schon Ciclosporin in einer stabilen oralen Dosis, was gemäß Prüfplan zulässig war. Nach 12 Behandlungsmonaten lagen die Werte bei 56 Patienten unter der unteren Nachweisgrenze, und bei 19 Patienten unter der unteren Quantifizierungsgrenze. Sieben Patienten hatten messbare Werte (von 0,105 bis 1,27 ng/ml); diese Werte wurden alle als vernachlässigbar angesehen. Zwei Patienten hatten

Werte über der oberen Quantifizierungsgrenze; diese Patienten erhielten allerdings auch orales Ciclosporin in einer stabilen Dosis seit Einschluss in die Studie.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Phototoxizität und Photoallergie, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Präklinische Effekte wurden nur bei systemischer Verabreichung oder nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mittelkettige Triglyceride
Cetalkoniumchlorid
Glycerol
Tyloxapol
Poloxamer 188
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

Nach dem Öffnen des Aluminiumbeutels sollten die Einzeldosisbehältnisse in dem Beutel aufbewahrt werden, um sie vor Licht zu schützen und Verdunstung zu vermeiden. Geöffnete Einzeldosisbehältnisse mit Emulsionsresten sind sofort nach dem Gebrauch zu entsorgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

IKERVIS ist in 0,3 ml Einzeldosisbehältnissen aus Polyethylen niederer Dichte (LDPE) in einem versiegelten Aluminiumfolienbeutel erhältlich.

Ein Beutel enthält fünf Einzeldosisbehältnisse.

Packungsgrößen: 30 und 90 Einzeldosisbehältnisse.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SANTEN S.A.S.
Bâtiment Genavenir IV
1 rue Pierre Fontaine
F-91058 Evry Cedex
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels, die in den Mitgliedstaaten implementiert werden müssen**

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ikervis 1 mg/ml Augentropfen, Emulsion
Ciclosporin

2. WIRKSTOFF

1 ml Emulsion enthält 1 mg Ciclosporin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mittelkettige Triglyceride, Cetalkoniumchlorid, Glycerol, Tyloxapol, Poloxamer 188, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Augentropfen, Emulsion.
30 Einzeldosisbehältnisse
90 Einzeldosisbehältnisse

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Anwendung am Auge.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Kontaktlinsen vor der Anwendung entfernen.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Geöffnetes Einzeldosisbehältnis mit Emulsionsresten unmittelbar nach dem Gebrauch entsorgen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SANTEN S.A.S.
Bâtiment Genavenir IV
1 rue Pierre Fontaine
F-91058 Evry Cedex
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMERN

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ikervis

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BEUTELETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ikervis 1 mg/ml Augentropfen, Emulsion
Ciclosporin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SANTEN S.A.S.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Anwendung am Auge.
5 Einzeldosisbehältnisse.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Nicht einfrieren.
Packungsbeilage beachten.
Nach dem Öffnen der Aluminiumbeutel sollten die Einzeldosisbehältnisse im Beutel aufbewahrt werden, um sie vor Licht zu schützen und Verdunstung zu vermeiden.
Geöffnete Einzeldosisbehältnisse mit Emulsionsresten sind sofort nach dem Gebrauch zu entsorgen.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DES EINZELDOSISBEHÄLTNISSES

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ikervis 1 mg/ml Augentropfen, Emulsion
Ciclosporin

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Anwendung am Auge

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

0,3 ml

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

IKERVIS 1 mg/ml Augentropfen, Emulsion Ciclosporin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist IKERVIS und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IKERVIS beachten?
3. Wie ist IKERVIS anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist IKERVIS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist IKERVIS und wofür wird es angewendet?

IKERVIS enthält den Wirkstoff Ciclosporin. Ciclosporin gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Immunsuppressiva bezeichnet werden und zur Verminderung von Entzündungen angewendet werden.

IKERVIS wird zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer Keratitis (Entzündung der Hornhaut, d.h. der durchsichtigen Schicht im vorderen Teil des Auges) angewendet. Es kommt bei Patienten mit trockenen Augen zur Anwendung, bei denen sich die Beschwerden trotz Behandlung mit Tränenersatzmitteln (künstliche Tränen) nicht gebessert haben.

Wenn Sie sich nicht besser, oder gar schlechter fühlen, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Sie sollten Ihren Arzt mindestens alle 6 Monate zur Beurteilung der Wirkung von IKERVIS aufsuchen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IKERVIS beachten?

IKERVIS darf NICHT angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ciclosporin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine Augeninfektion haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

IKERVIS darf nur zum Einträufeln in das (die) Auge(n) angewendet werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie IKERVIS anwenden

- wenn Sie zuvor eine durch das Herpes-Virus verursachte Augeninfektion hatten, die den transparenten vorderen Teil des Auges (Hornhaut) geschädigt haben könnte.

- wenn Sie Arzneimittel anwenden, die Steroide enthalten.
- wenn Sie Arzneimittel zur Behandlung von Glaukom (grüner Star) anwenden.

Kontaktlinsen können den transparenten vorderen Teil des Auges (Hornhaut) weiter schädigen. Deshalb sollten Sie Ihre Kontaktlinsen vor dem Schlafengehen entfernen, bevor Sie IKERVIS anwenden; Sie können die Kontaktlinsen nach dem Aufwachen wieder einsetzen.

Kinder und Jugendliche

IKERVIS ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

Anwendung von IKERVIS zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie steroidhaltige Augentropfen zusammen mit IKERVIS anwenden, denn diese könnten das Nebenwirkungsrisiko erhöhen.

IKERVIS Augentropfen sollten **mindestens 15 Minuten** nach anderen Augentropfen angewendet werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

IKERVIS **sollte nicht angewendet werden**, wenn Sie schwanger sind.

Wenn Sie schwanger werden könnten, müssen Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Es ist wahrscheinlich, dass IKERVIS in sehr geringen Mengen in die Muttermilch übertritt. Sprechen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt, wenn Sie stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ihre Sicht kann unmittelbar nach Anwendung von IKERVIS Augentropfen verschwommen sein. Wenn dies der Fall ist, warten Sie, bis Sie wieder klar sehen, bevor Sie ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen.

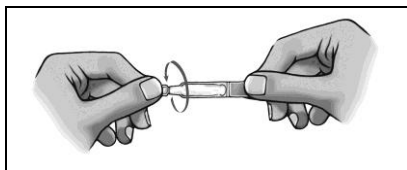
3. Wie ist IKERVIS anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt einen Tropfen in jedes betroffene Auge, einmal täglich vor dem Schlafengehen.

Gebrauchsanweisung

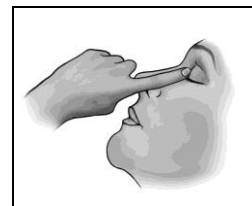
Bitte befolgen Sie diese Anweisungen sorgfältig und fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie etwas nicht verstehen.



1



2



3

- Waschen Sie Ihre Hände.
- Wenn Sie Kontaktlinsen tragen, nehmen Sie diese vor der Anwendung der Tropfen heraus; Sie können sie nach dem Aufwachen wieder einsetzen.
- Öffnen Sie den Aluminiumbeutel. Er enthält 5 Einzeldosisbehältnisse.
- Nehmen Sie ein Einzeldosisbehältnis aus dem Aluminiumbeutel und drehen Sie die Kappe ab (**Bild 1**).
- Schütteln Sie das Einzeldosisbehältnis vor der Anwendung vorsichtig.
- Ziehen Sie das untere Augenlid nach unten (**Bild 2**).
- Neigen Sie den Kopf nach hinten und blicken Sie zur Decke.
- Drücken Sie vorsichtig einen Tropfen des Arzneimittels auf Ihr Auge. Achten Sie darauf, dass Sie das Auge mit der Spitze des Einzeldosisbehältnisses nicht berühren.
- Blinzeln Sie ein paar Mal, damit sich das Arzneimittel auf Ihrem Auge verteilen kann.
- Drücken Sie nach der Anwendung von IKERVIS einen Finger auf den Augenwinkel neben der Nase und schließen Sie die Augenlider vorsichtig für 2 Minuten (**Bild 3**). Dies kann verhindern, dass IKERVIS in den übrigen Teil Ihres Körpers gelangt.
- Wenn Sie die Tropfen für beide Augen anwenden, wiederholen Sie die Schritte für das andere Auge.
- Entsorgen Sie das Einzeldosisbehältnis unmittelbar nach der Anwendung, auch wenn noch etwas Flüssigkeit darin enthalten ist.
- Bewahren Sie die übrigen Einzeldosisbehältnisse im Aluminiumbeutel auf.

Wenn ein Tropfen nicht in das Auge gelangt, versuchen Sie es erneut.

Wenn Sie eine größere Menge von IKERVIS angewendet haben, als Sie sollten, spülen Sie Ihr Auge mit Wasser aus. Wenden Sie die Augentropfen erst wieder an, wenn es Zeit für Ihre nächste reguläre Dosis ist.

Wenn Sie die Anwendung von IKERVIS vergessen haben, setzen Sie die Anwendung mit der nächsten Dosis wie geplant fort. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Geben Sie nicht mehr als einen Tropfen pro Tag in das (die) betroffene(n) Auge(n).

Wenn Sie die Anwendung von IKERVIS abbrechen ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen, kann die Entzündung des transparenten Teils Ihres Auges (Keratitis) nicht unter Kontrolle gebracht werden, was zu einer Beeinträchtigung des Sehvermögens führen könnte.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Folgende Nebenwirkungen wurden berichtet:

Die häufigsten Nebenwirkungen treten in den und um die Augen auf.

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

Schmerzen beim Einträufeln der Tropfen in das Auge.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

Reizung, Rötung und vermehrte Tränenproduktion beim Einträufeln der Tropfen in das Auge, Rötung des Augenlids, wässrige Augen, gerötete Augen, verschwommenes Sehen. Schwellung des Augenlids, Rötung der Bindehaut (dünne Membran, die den vorderen Teil des Auges bedeckt), Augenreizung, Augenschmerzen.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

Gelegentliche Nebenwirkungen, die das Auge betreffen:

Beschwerden, Juckreiz oder Reizung in dem oder um das Auge, einschließlich Fremdkörpergefühl im Auge.

Reizung oder Schwellung der Bindehaut (dünne Membran, die den vorderen Teil des Auges bedeckt), Augenallergie, Tränenbildungsstörung, Augensekret, Entzündung der Iris (Regenbogenhaut, farbiger Teil des Auges) oder des Augenlids, Ablagerungen im Auge, bakterielle Infektion oder Entzündung der Hornhaut (transparenter vorderer Teil des Auges), Abrasion der äußeren Hornhautschicht, weißliche Flecken auf der Hornhaut, Zyste im Augenlid, Juckreiz im Augenlid, schmerzhafter Ausschlag um das Auge, der durch das Herpes-zoster-Virus verursacht wird.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist IKERVIS aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton, dem Aluminiumbeutel und den Einzeldosisbehältnissen nach „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht einfrieren.

Nach dem Öffnen der Aluminiumbeutel sollten die Einzeldosisbehältnisse im Beutel aufbewahrt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen und Verdunstung zu vermeiden. Geöffnete Einzeldosisbehältnisse mit Emulsionsresten sind sofort nach dem Gebrauch zu entsorgen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was IKERVIS enthält

- Der Wirkstoff ist Ciclosporin. Ein Milliliter IKERVIS enthält 1 mg Ciclosporin.
- Die sonstigen Bestandteile sind mittelkettige Triglyceride, Cetalkoniumchlorid, Glycerol, Tyloxapol, Poloxamer 188, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie IKERVIS aussieht und Inhalt der Packung

IKERVIS ist eine milchig weiße Augentropfenemulsion.

Sie ist in Einzeldosisbehältnissen aus Polyethylen niederer Dichte (LDPE) erhältlich.

Jedes Einzeldosisbehältnis enthält 0,3 ml Augentropfen, Emulsion.

Die Einzeldosisbehältnisse sind in einem versiegelten Aluminiumbeutel verpackt.

Packungsgrößen: 30 und 90 Einzeldosisbehältnisse.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

SANTEN S.A.S.
Bâtiment Genavenir IV
1 rue Pierre Fontaine
F-91058 Evry Cedex
Frankreich

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Deutschland

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

Suomi/Finland

SANTEN Oy
Puh/Tel: +358 3 284 8111

France

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.